

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

Direktor: Professor Dr. med. Rainer G. Leyh



**Die Auswirkungen einer Umstellung der perioperativen Antibiotikaprophylaxe in der
Herzchirurgie: Ein Vergleich von Cephalosporinen der ersten und zweiten Generation**

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Dominik Bernsen

aus Bonn

Würzburg, Oktober 2020

Referentenblatt

Referent: Prof. Dr. Christoph Schimmer

Koreferent: Prof. Dr. Ulrich Vogel

Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 22.07.2021

Der Promovend ist Arzt

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung

1.1 Studienhypothese

2. Patienten und Methoden

2.1 Patienten

2.2 Methoden

2.2.1 Definitionen

2.2.1.1 Definitionen der primären Endpunkte

2.2.1.1.1 Definition der Wundinfektion

2.2.1.2 Definitionen der sekundären Endpunkte

2.2.1.2.1 Definition der Pneumonie

2.2.1.2.2 Definition der Harnwegsinfektion

2.2.1.2.3 Definition der Sepsis

2.2.1.3 Definitionen erhobener Parameter

2.2.1.3.1 Definition des Body-Mass-Index

2.2.1.3.2 Definition des Durchgangssyndroms

2.2.1.3.3 Definition der intraoperativen Zeiten

2.2.1.4 Definition der Subgruppen

2.2.2 Statistik

3. Ergebnisse

4. Diskussion

4.1 Zusammenfassung der eigenen Ergebnisse

4.2 Diskussion der eigenen Ergebnisse

4.2.1 Diskussion der Endpunkte der Studie

4.2.2 Erregeranalyse

4.2.3 Risikogruppenanalyse

4.2.4 Limitationen der Studie

4.3 Diskussion der aktuellen Leitlinien und Empfehlungen

4.4 Diskussion der internationalen Literatur

4.5 Diskussion der Meta-Analysen

5. Zusammenfassung

6. Literaturverzeichnis

1. Einleitung

Die perioperative Antibiotikaphylaxe ist seit einigen Jahrzehnten ein etabliertes Verfahren in allen chirurgischen Disziplinen. Anfänglich durchgeführte Placebo-kontrollierte Studien stellten die Notwendigkeit einer antibiotischen Prophylaxe bis heute unter Beweis.^{1, 2} Diese Studien mussten aufgrund dramatisch hoher Inzidenzen an Wundinfektionen abgebrochen werden. Auch heute treten die sogenannten „*Surgical Site Infections (SSI)*“ trotz moderner Hygiene- und Operationsverfahren weiterhin auf. So gehören Wundinfektionen noch immer mit den Atemwegsinfektionen und den Harnwegsinfektionen zu den drei häufigsten nosokomialen Infektionen und stellen damit eine große Bedrohung für Patienten in Krankenhäusern dar.^{3,4}

Eine nosokomiale Infektion besteht dann, wenn die Infektion im Rahmen einer Krankenhausbehandlung oder eines Aufenthaltes in einer Pflegeeinrichtung auftritt. Definitionsgemäß besteht eine nosokomiale Infektion genau dann, wenn die Infektion frühestens am dritten Tag des Krankenhausaufenthaltes auftritt.⁵ In Deutschland allein wird die Anzahl nosokomialer Infektionen auf 400.000 bis 600.000 pro Jahr geschätzt.⁶ 22,4% aller nosokomialen Infektionen entfallen dabei auf postoperative Wundinfektionen.⁴ Die Inzidenzen tiefer sternaler Wundheilungsstörungen nach Operationen in der Herzchirurgie, die mittels medianer Sternotomie erfolgen, rangieren zwischen 0,79% und 1,8%.^{7, 8, 9} Zusätzlich ist bei herzchirurgischen Operationen die tiefe Wundinfektionen mit der Entwicklung einer Mediastinitis eine besonders gefürchtete Komplikation, aufgrund einer erheblich erhöhten Morbidität und Letalität.¹⁰

Dies macht die Notwendigkeit einer korrekten und vollumfänglichen Antibiotikaphylaxe deutlich. Bei einer perioperativen Antibiotikaphylaxe handelt es sich um eine ein- oder mehrmalige Verabreichung eines Antibiotikums vor oder spätestens während einer operativen Maßnahme zur Verhinderung von postoperativen Wundinfektionen.¹¹ Eine korrekt ausgeführte Antibiotikaphylaxe sollte im Idealfall mehrere Kriterien erfüllen. Wichtige

Überlegungen im Vorfeld sind der Zeitpunkt der Applikation, die Dauer und Menge der einzelnen Gaben, sowie die Wahl der geeigneten antimikrobiellen Substanz. Der richtige Applikationszeitpunkt ist entscheidend, um zum korrekten Zeitpunkt, im Idealfall bereits zum Beginn der Operation, einen Wirkspiegel im operierten Gewebe zu erreichen und so von Beginn der Operation an eine Infektion zu vereiteln. In den meisten chirurgischen Zentren herrscht darüber Einigkeit, die Empfehlung der ersten Applikation innerhalb von 2 Stunden bis 30 Minuten vor Beginn der Operation umzusetzen.^{3,11} Auch die optimale Dauer der Applikation ist weitestgehend in Studien erforscht worden. Viele vorhergehende Untersuchungen haben gezeigt, dass eine Prophylaxe nicht länger geführt werden sollte als 24 Stunden, in keinem Fall jedoch länger als 48 Stunden.³ Eine darüber hinaus gehende Antibiotikaprophylaxe ist nicht sinnvoll und fördert darüber hinaus auch Resistenzentwicklungen und höhere Kosten.

Die Wahl des richtigen Antibiotikums hingegen ist keineswegs abschließend geklärt. Die Datenlage zu diesem Thema ist widersprüchlich und in großen Teilen veraltet. Frühe Studien fanden heraus, dass Cephalosporine eindeutig anderen Antibiotikaklassen, zum Beispiel Glykopeptiden, vorzuziehen sind.¹² Die Wahl des richtigen Cephalosporins wird daher weiterhin diskutiert. Die meisten Studien bescheinigen eine gleichwertige Wirkung der Cephalosporine der ersten Generation wie etwa Cefazolin gegenüber den Cephalosporinen der zweiten Generation, zum Beispiel Cefuroxim.^{13,14,15} Auf der anderen Seite empfehlen die meisten Leitlinien den Gebrauch von Cefazolin im klinischen Alltag zur Reduktion von Kosten.^{16,17} Eine Analyse der zu erwartenden Erreger bei Wundinfektionen bei herzchirurgischen Eingriffen zeigt, dass die meisten Wundinfektionen von *Staphylococcus aureus* und *Staphylococcus epidermidis* verursacht werden.^{3,11} Dies lässt schlussfolgern, dass eine vermehrte Abdeckung gram-positiver Bakterien durch die Antibiotikaprophylaxe erforderlich ist, wodurch sich ein Trend in Richtung der Cephalosporine der früheren Generationen abzeichnet.

Zur Überwachung des klinikübergreifenden Antibiotikagebrauchs richtete die Universitätsklinik Würzburg ein „*Antimicrobial Stewardship*“ ein. Dessen

Aufgaben liegen darin, in der gesamten Klinik einen kohärenten und nachhaltigen Einsatz von Antibiotika zu vertreten und umzusetzen.¹⁸ Unter der Koordination des „*Antimicrobial Stewardship*“ wurden in mehreren Schritten perioperative Antibiotikaregime umgestellt, um ein konsistentes und homogenes Konzept in den chirurgischen Kliniken zu etablieren.

Diese retrospektive Kohortenstudie erfolgte demnach, um die Auswirkungen einer Umstellung der perioperativen Antibiotikaprofylaxe von Cefuroxim, einem Cephalosporin der zweiten Generation auf Cefazolin, ein Cephalosporin der ersten Generation, an der Klinik für Thorax-, Herz- und thorakale Gefäßchirurgie der Universitätsklinik Würzburg zu untersuchen. Die Umstellung der perioperativen Antibiotikaprofylaxe von Cefuroxim auf Cefazolin erfolgte zu diesem Zwecke am 01. Juni 2017.

1.1 Studienhypothese

Die Umstellung der perioperativen Antibiotikaprofylaxe von Cefuroxim auf Cefazolin in der Herzchirurgie führt nicht zu einer Steigerung postoperativer Wundinfektion.

2. Patienten und Methoden

2.1 Patienten

Das Patientenkollektiv dieser Studie besteht aus männlichen und weiblichen Personen, die sich an der Klinik und Poliklinik für Thorax-, Herz- und thorakale Gefäßchirurgie der Universitätsklinik Würzburg einer koronaren Bypass-Operation, einem offenen Herzklappenersatz, einer Herzklappenrekonstruktion oder einem kombinierten operativen Eingriff mittels medianer Sternotomie unterzogen haben. Am **01. Juni 2017** erfolgte eine Umstellung der perioperativen Antibiotikaphylaxe in der Klinik und Poliklinik für Herz-, Thorax- und thorakale Herzchirurgie an der Universitätsklinik Würzburg von drei Gaben 1,5g Cefuroxim, einem Cephalosporin der zweiten Generation, im Abstand von sechs Stunden auf drei Gaben 2,0g Cefazolin, ein Cephalosporin der ersten Generation, im Abstand von acht Stunden. In der Studie wurden Patienten und Patientinnen analysiert, deren Operation vor und nach dem Stichtag des 01. Juni 2016 durchgeführt wurde, wodurch sich das Patientenkollektiv in zwei Gruppen aufteilt.

Die Patientengruppe 1 erhielt hierbei eine dreimalige Gabe von 1,5g Cefuroxim, die prä-, intra-, sowie postoperativ appliziert wurden. Die zweite Patientengruppe bekam demgegenüber eine dreimalige Dosis von 2,0g Cefazolin. Weitere Unterscheidungskriterien zwischen den beiden Gruppen lagen nicht vor. Abweichungen vom infektionsprophylaktischen Standardprocedere, sowie Veränderungen der prä-, intra- oder postoperativen Bedingungen unter den Patientengruppen lagen während der Studiendauer nicht vor.

In die Studie wurden sowohl vor als auch nach der Umstellung der Antibiotikagabe ausreichend große Patientenkollektive gewählt. Insgesamt konnten 1029 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, erhoben und in die Analyse eingeschlossen werden. Die Größe des gewählten Patientenkollektivs richtet sich nach der Fallzahlplanung vom 26.06.2017 (siehe Anhang 1).

Die Einschlusskriterien bestanden in der Operationsart (Bypass-, Herzklappen- oder Kombinationseingriff), sowie dem operativen Zugangsweg mittels medianer Sternotomie, um eine vergleichbare Invasivität des Eingriffs zu gewährleisten. Ausgeschlossen aus der Studie wurden demnach Patientinnen und Patienten, die eine Thorakotomie oder einen transarteriellen oder transapikalen Klappenersatz (TAVI) erhielten. Weitere Ausschlusskriterien bestanden in vorbestehenden Infektionen, thorakalen Entzündungszeichen, Osteitiden und Endokarditiden, sowie in vorangegangenen Herztransplantationen, einer Schwangerschaft oder der Stillzeit.

Ein Ethikvotum war nicht erforderlich, da für die Studie ausschließlich retrospektive und pseudonymisierte Daten analysiert wurden, die im Vorfeld für die klinische Behandlung erhoben, genutzt und gespeichert wurden.

2.2 Methoden

Die Patientendaten wurden anhand eines Erhebungsbogens ermittelt, der in der nachfolgenden Abbildung dargestellt ist. Der Erhebungsbogen umfasst einen ausführlichen präoperativen Status des Patienten, zu dem insbesondere das Alter, der BMI, das Geschlecht, relevante Blutparameter, Vorerkrankungen des Herz-Kreislaufsystems, vorangegangene Kortisontherapien sowie eine präoperative Echokardiographie zählen. Weiterhin wurden intraoperative OP-Zeiten erhoben, sowie relevante Parameter des direkten postoperativen Verlaufs auf Intensiv- und Normalstation. Eine aktive Nachbeobachtung des Patientenzustandes wurde über den Zeitraum der individuellen Verweildauer im Krankenhaus erhoben. Eine darüber hinausgehende aktive Beobachtung nach Entlassung erfolgte nicht. Poststationäre Infektionen wurden bei Reoperationen sowie Wiedervorstellungen auf Station und in der Notaufnahme erfasst, sofern sie im SAP-System dokumentiert wurden.

Primärer Endpunkt der Studie war das Auftreten einer Wundheilungsstörung. Die Wundheilungsstörungen wurden weiterhin differenziert in oberflächliche sternale Wundheilungsstörungen, tiefe sternale Wundheilungsstörungen/Mediastinitiden sowie Wundheilungsstörungen an der Venenentnahmestelle. Die Definitionen der Wundheilungsstörungen dieser Studie entsprechen den Definitionen des Robert-Koch-Institutes.⁵ Sie werden in Abschnitt 2.2.1.1 näher definiert.

Sekundäre Endpunkte dieser Studie waren Harnwegsinfektionen, das Eintreten eines septischen Krankheitsbildes jeden Ursprungs, Pneumonien/Tracheobronchitiden, sowie das Eintreten des Todes.

Die Erhebung der Daten erfolgte aus den Patientenakten im SAP-System der Universitätsklinik Würzburg. Weiterhin wurden Informationen zu Behandlungsverläufen während des intensivstationären Aufenthaltes dem digitalen *COPRA*-System zur Intensivüberwachung entnommen. Eine Aufklärung und gesonderte Datenerhebung der Patienten zum Zwecke dieser Studie wurde nicht durchgeführt.

| | |
|--|---|
| Präoperativer Status | |
| Alter (Jahre) | Geschlecht (m/w) |
| BMI (kg/m ²) | Leukozyten (1/nl) |
| Kreatinin (mg/dl) | MDRD |
| CRP (mg/l) | HbA1c (%) |
| COPD (ja/nein) | pAVK (ja/nein) |
| Diabetes mellitus (ja/nein) | Kortisontherapie (ja/nein) |
| Nikotinabusus (ja/nein) | Myokardinfarkt im letzten Jahr (ja/nein) |
| Ejektionsfraktion <30% (ja/nein) | Kardiogener Schock (ja/nein) |
| Niereninsuffizienz (ja/nein) | Notfallindikation (ja/nein) |
| Intraoperative Daten | |
| Eingriffsart (Klappenchirurgie, Bypasschirurgie, Kombinationseingriff) | Op-Dauer (min) |
| Dauer der Herz-Lungen-Maschine (min) | Aortenabklemmzeit (min) |
| Postoperativer Verlauf | |
| Rethorakotomie bei Blutung (ja/nein) | Rethorakotomie bei Mediastinitis (ja/nein) |
| Postoperative Gabe von Erythrozytenkonzentraten (ja/nein) | Postoperative Gabe von Thrombozytenkonzentraten (ja/nein) |
| Postoperative Gabe von Fresh Frozen Plasma (ja/nein) | Intubationsdauer (h) |
| Fördermenge Herzdrainage (ml) | Postoperatives Durchgangssyndrom (ja/nein) |
| Primäre und sekundäre Endpunkte | |
| <i>Surgical site infections</i> insgesamt (%) | <i>Deep sternal wound infections</i> (%) |
| <i>Superficial sternal wound infections</i> (%) | Infektionen der Venenentnahmestelle (%) |
| Harnwegsinfekt (%) | Pneumonie/Trachobronchitis (%) |
| Sepsis (%) | Nachgewiesener Erreger im Wundabstrich |

Tab 1. Erhebungsbogen

2.2.1 Definitionen

In diesem Abschnitt werden alle relevanten Begrifflichkeiten und Parameter der Studie definiert.

2.2.1.1 Definitionen der primären Endpunkte

Die untersuchten Endpunkte wurden von ärztlicher Seite diagnostiziert anhand klinischer Kriterien. Nicht eindeutige Befunde wurden mittels mikrobiologischer oder invasiver Diagnostik vervollständigt. Dazu wurden in Einzelfällen Wundabstriche, Trachealsekret, Blutkulturen, Urinproben und intraoperative Abstriche entnommen. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen wurden intensivstationären Dokumentationen, Operationsberichten, Arztbriefen und mikrobiologischen Befunden entnommen.

2.2.1.1.1 Definition der Wundinfektion

Zur Stellung der Diagnose einer postoperativen Wundinfektion können mehrere Definitionen herangezogen werden. Ab dem 01.01.2017 gelten offiziell neue *KISS*-Definitionen zur Diagnose und Erfassung sämtlicher nosokomialer Infektionen. Im Patientenkollektiv dieser Studie richtet sich die Diagnosestellung, Erhebung und Einteilung der Wundinfektionen nach der Klassifikation des „*Centers of Disease Control and Prevention (CDC)*“, herausgegeben durch das Robert-Koch-Institut.⁵

Die CDC-Definition nimmt eine Einstufung der postoperativen Wundinfektionen in drei Kategorien vor: Die oberflächliche Wundinfektion, die tiefe Wundinfektion sowie die Infektion von Organen und Körperhöhlen. Für alle drei Kategorien gilt, dass die Infektion innerhalb von 30 Tagen oder innerhalb eines Jahres, sofern ein Implantat im Körper verbleibt, nach der Operation auftreten muss. Demnach

wurden auch im passiven Nachbeobachtungszeitraum nur Infektionen eingeschlossen, die innerhalb dieses Zeitraumes auftraten. Dieses Prozedere weicht ab von den seit 01.01.2017 geltenden OP-KISS-Kriterien, die einen Nachbeobachtungszeitraum von 90 Tagen für koronare Bypassoperationen vorsehen. Weiterhin muss die Infektion an der Inzisionsstelle oder dem Operationsgebiet auftreten, klar mit der Operation in Verbindung stehen und durch den behandelnden Arzt diagnostiziert werden.

Eine oberflächliche postoperative Wundinfektion schließt nur die Haut und das subkutane Gewebe ein. Nach CDC-Definition muss weiterhin für jede Kategorie der postoperativen Wundinfektion ein weiteres Kriterium erfüllt sein, um die entsprechende Diagnose zu stellen. In dieser Studie wurde eine Unterscheidung zwischen *Superficial Sternal Wound Infections (SSWI)* und *Deep Sternal Wound Infections (DSWI)* vorgenommen. Die SSWI beschreibt demnach eine isolierte Infektion der Kutis und Subkutis ohne Infektion des Sternums. Die DSWI umfasst weiterhin sämtliche Infektionen subkutaner Gewebe im Operationsgebiet, einschließlich der Muskulatur, Faszien, Knochen, Organe und tiefen intrathorakalen Gewebe. Auch die Mediastinitis und Osteomyelitis werden als „*Deep Sternal Wound Infection*“ zusammengefasst. Eine nähere Unterscheidung zwischen tiefen Wundinfektionen, sowie Infektionen der Organe und Körperhöhlen wurde aufgrund schwerer klinischer Abgrenzbarkeit nicht vorgenommen.

Die genauen Kriterien sind zur Übersicht im Folgenden stichpunktartig aufgeführt.

CDC-Definition der postoperativen Wundinfektionen

Postoperative oberflächliche Wundinfektionen

Infektion an der Inzisionsstelle innerhalb von 30 Tagen nach der Operation, die nur Haut oder subkutanes Gewebe mit einbezieht,

und eines der folgenden Kriterien trifft zu:

1. Eitrige Sekretion aus der oberflächlichen Inzision.
2. Kultureller Nachweis von Erregern aus einem aseptisch entnommenen Wundsekret oder Gewebe von der oberflächlichen Inzision.
3. Eines der folgenden Anzeichen: Schmerz oder Berührungsempfindlichkeit, lokalisierte Schwellung, Rötung oder Überwärmung, **und** Chirurg öffnet die oberflächliche Inzision bewusst. Dieses Kriterium gilt jedoch nicht bei Vorliegen einer negativen mikrobiologischen Kultur von der oberflächlichen Inzision.
4. Diagnose des behandelnden Arztes.

Postoperative tiefe Wundinfektionen

Infektion innerhalb von 30 Tagen nach der Operation (innerhalb von 1 Jahr wenn Implantat in situ belassen),

und Infektion scheint mit der Operation in Verbindung zu stehen

und erfasst Faszien- und Muskelgewebe,

und eines der folgenden Kriterien trifft zu:

1. Eitrige Sekretion aus der Tiefe der Inzision, aber nicht aus dem operierten Organ bzw. der Körperhöhle, da solche Infektionen dann zu Kategorie A3 (Infektionen von Organen und Körperhöhlen im Operationsgebiet) gehören würden.
2. Spontan oder vom Chirurgen bewusst geöffnet, wenn der Patient mindestens eines der folgenden Symptome hat: Fieber ($>38^{\circ}\text{C}$), lokalisierter Schmerz oder Berührungsempfindlichkeit. Dieses Kriterium gilt jedoch nicht bei Vorliegen einer negativen mikrobiologischen Kultur aus der Tiefe der Inzision.
3. Abszess oder sonstige Zeichen der Infektion, die tieferen Schichten betreffend, sind bei der klinischen Untersuchung, während der erneuten Operation, bei der histopathologischen Untersuchung oder bei radiologischen Untersuchungen ersichtlich.
4. Diagnose des behandelnden Arztes.

Infektionen von Organen und Körperhöhlen im Operationsgebiet

Infektion innerhalb von 30 Tagen nach der Operation (innerhalb von 1 Jahr, wenn Implantat in situ belassen)

und Infektion scheint mit der Operation in Verbindung zu

und erfasst Organe oder Körperhöhlen, die während der Operation geöffnet wurden oder an denen manipuliert wurde,

und eines der folgenden Kriterien trifft zu:

1. Eitrige Sekretion aus einer Drainage, die Zugang zu dem Organ bzw. der Körperhöhle im Operationsgebiet hat.
2. Kultureller Nachweis von Erregern aus einem aseptisch entnommenen Wundsekret oder Gewebe aus einem Organ bzw. der Körperhöhle im Operationsgebiet.
3. Abszess oder sonstige Zeichen einer Infektion des Organs bzw. der Körperhöhle im Operationsgebiet ist bei klinischer Untersuchung, während der erneuten Operation, bei der histopathologischen oder bei radiologischen Untersuchungen ersichtlich.
4. Diagnose des behandelnden Arztes.

2.2.1.2 Definitionen der sekundären Endpunkte

2.2.1.2.1 Definition der Pneumonie

Die nosokomiale Pneumonie wird seit dem 01.01.2017 einheitlich über die KISS-Definitionen diagnostiziert. In dieser Studie wurden die Pneumonie sowie die postoperative Tracheobronchitis aufgrund der schweren klinischen Abgrenzbarkeit zusammengefasst.

Demnach ist die Pneumonie definiert als neuauftretene radiologische Veränderung, die sich in Form von Infiltraten, Verdichtungen oder Kavernenbildungen darstellen kann.^{5,19} Bei Patienten mit kardialen oder pulmonalen Vorerkrankungen müssen die radiologischen Zeichen wiederholt

nachgewiesen werden. Weiterhin unterteilt sich die Pneumonie in klinisch definierte Pneumonien, gewöhnliche Bakterien- oder Pilzpneumonien und atypische verlaufende Pneumonien. Zusätzlich zu den radiologischen Infiltraten muss mindestens ein weiteres unspezifisches Infektzeichen auftreten. Dies kann ein Temperaturanstieg $>38^{\circ}\text{C}$, eine Leukozytose ($\geq 12.000/\text{mm}^3$) oder Leukopenie ($<4000/\text{mm}^3$), sowie eine Verwirrtheit ohne erkennbare Ursache bei Personen über dem Alter von 70 sein. Weiterhin können die Pneumonien anhand des Erregernachweises aus dem Blut, dem Sputum, der Pleuraflüssigkeit oder einer histopathologischen Untersuchung weiter unterteilt werden. Lediglich bei der klinisch definierten Pneumonie lassen sich keine entsprechenden Erreger nachweisen. Abschließend muss ein weiteres klinisches Pneumoniezeichen vorliegen, bei der klinisch definierten Pneumonie müssen zwei weitere Pneumoniezeichen erfüllt sein. Die potentiellen Pneumoniezeichen sind eine vermehrte pulmonale Sekretion mit Veränderung des Sputums, ein neu aufgetretener Husten mit Veränderungen der Atmung und Atembeschwerden, neu aufgetretene Atem- oder Rasselgeräusche in der Auskultation, sowie eine Störung des Gasaustausches mit erhöhtem Sauerstoffbedarf.

Die Tracheobronchitis hingegen zeichnet sich durch mindestens zwei der folgenden Symptome aus: Fieber $>38^{\circ}\text{C}$, Husten, erhöhte Sekretion und Sputumproduktion, Giemen und trockene Rasselgeräusche. Im Gegensatz zur Pneumonie liegen jedoch röntgenologisch keine pneumonieverdächtigen Veränderungen vor.

Die in dieser Studie diagnostizierten Pneumonien sind ausschließlich sogenannte „HAP“, „*hospital-acquired pneumonia*“, die definitionsgemäß frühestens 48 Stunden nach Krankenhausaufnahme auftreten.¹⁹ Der wichtigste Unterschied zur „*community acquired pneumonia*“ besteht in der Art der ursächlichen Erreger. Hierbei stellen *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* und *Pseudomonas aeruginosa* eine Auswahl der häufigsten nosokomialen Erreger dar.¹⁹

Die KISS-Definitionen der Infektionen der unteren Atemwege sind im Folgenden im genauen Wortlaut wiedergegeben.⁵

KISS-Definitionen der Infektionen der unteren Atemwege

Mindestens eines der folgenden Zeichen lässt sich wiederholt bei Röntgenuntersuchungen des Thorax nachweisen (bei Patienten ohne pulmonale oder kardiale Grundkrankheit reicht ein aussagekräftiger Röntgen-Thorax Befund mit einem der nachfolgenden Zeichen):

1. Neues oder progressives und persistierendes Infiltrat
2. Verdichtung
3. Kavernenbildung
4. Pneumatozele bei Kindern unter einem Jahr

und mindestens eines der folgenden:

1. Fieber > 38°C
2. Leukozytose ($\geq 12.000/\text{mm}^3$) oder Leukopenie ($< 4000/\text{mm}^3$)
3. Verwirrtheit ohne andere Ursache bei Pat. ≥ 70 Jahre

Zur Bestätigung der klinisch definierten Pneumonie muss zusätzlich zu den oben genannten Kriterien folgendes erfüllt sein:

und mindestens zwei der folgenden:

1. Neues Auftreten von eitrigem Sputum/Trachealsekret oder Veränderung des Sputums/Trachealsekrets (Farbe, Konsistenz, Geruch) oder vermehrte respiratorische Sekretion oder vermehrtes Absaugen
2. Neuer oder zunehmender Husten oder Dyspnoe oder Tachypnoe
3. Rasselgeräusche oder bronchiales Atemgeräusch
4. Verschlechterung des Gasaustausches (z.B. erhöhter Sauerstoffbedarf, neue Beatmungsnotwendigkeit)

Zur Bestätigung der gewöhnlichen bakteriellen Pneumonie/Pilzpneumonie muss zusätzlich zu den oben genannten Kriterien folgendes erfüllt sein:

und mindestens eines der folgenden:

1. Neues Auftreten von eitrigem Sputum/Trachealsekret oder Veränderung des Sputums/Trachealsekrets (Farbe, Konsistenz, Geruch) oder vermehrte respiratorische Sekretion oder vermehrtes Absaugen
2. Neuer oder zunehmender Husten oder Dyspnoe oder Tachypnoe
3. Rasselgeräusche oder bronchiales Atemgeräusch
4. Verschlechterung des Gasaustausches (z.B. erhöhter Sauerstoffbedarf, neue Beatmungsnotwendigkeit)

und mindestens eines der folgenden:

1. Erregernachweis im Blut
2. Nachweis eines Erregers aus Pleuraflüssigkeit
3. Kultureller Nachweis eines ätiologisch in Frage kommenden Erregers aus Trachealsekret, bronchoalveoläre Lavage (BAL) oder geschützte Bürste
4. Intrazellulärer Bakteriennachweis in ≥ 5 % der bei BAL gewonnenen Zellen
5. Positive quantitative Kultur aus Lungenparenchym
6. Histopathologische Untersuchung zeigt Nachweis invasiver Pilzhyphen oder Pseudohyphen im Lungengewebe oder Abszesse oder Verdichtungen mit Ansammlung zahlreicher polymorphkerniger Neutrophilen in Bronchiolen und Alveolen

Zur Bestätigung der atypischen Pneumonie muss zusätzlich zu den oben genannten Kriterien folgendes erfüllt sein:

und mindestens eines der folgenden:

1. Neues Auftreten von eitrigem Sputum/Trachealsekret oder Veränderung des Sputums/Trachealsekrets (Farbe, Konsistenz, Geruch) oder vermehrte respiratorische Sekretion oder vermehrtes Absaugen
2. Neuer oder zunehmender Husten oder Dyspnoe oder Tachypnoe
3. Rasselgeräusche oder bronchiales Atemgeräusch
4. Verschlechterung des Gasaustausches (z.B. erhöhter Sauerstoffbedarf, neue Beatmungsnotwendigkeit)

und mindestens eines der folgenden:

1. Nachweis von Viren, Chlamydien, Legionellen, Bordetella oder Mycoplasma in Atemwegsekreten oder -parenchym in kulturellen oder nicht-kulturellen Verfahren aus Material, welches zum Zweck der Diagnose oder Behandlung entnommen wurde
2. 4-facher Titeranstieg (IgG) für einen Erreger (z.B. Influenza-Viren, Chlamydien)
3. 4-facher Anstieg des L. pneumophila Antikörpertiters auf $\geq 1:128$ in wiederholten Serumproben
4. Nachweis von L. pneumophila SG 1 Antigen im Urin

Zur Bestätigung einer Bronchitis, Tracheobronchitis, Tracheitis ohne Anzeichen einer Pneumonie müssen folgende Kriterien erfüllt sein:

Patient zeigt keine für die Diagnose einer Pneumonie ausreichenden klinischen und röntgenologischen Anzeichen

und Nachweis von Erregern in kulturellen oder nicht-kulturellen Verfahren aus Trachealsekret oder bronchoalveolärer Lavage, welche zum Zweck der Diagnose oder Behandlung entnommen wurde/n

und zwei der folgenden Symptome:

1. Fieber ($> 38^{\circ}\text{C}$),

2. Husten (ohne andere erkennbare Ursache),
3. neue oder erhöhte Sputumproduktion (ohne andere erkennbare Ursache),
4. trockene Rasselgeräusche (ohne andere erkennbare Ursache),
5. Giemen (ohne andere erkennbare Ursache)

2.2.1.2.2 Definition der Harnwegsinfektion

Den neuesten KISS-Definitionen zufolge ist die Harnwegsinfektion (HWI) als rein bakteriell verursachte Infektion definiert, welche die ableitenden Harnwege befällt.⁵ Weiterhin muss die Erkrankung genau definierten Kriterien entsprechen. Bei sämtlichen Harnwegsinfektionen muss eine Urinkultur mit mindestens 10^5 Kolonien/ml Urin positiv sein, wobei nicht mehr als zwei unterschiedliche bakterielle Erreger vorliegen dürfen. Zusätzlich zur positiven Urinkultur muss mindestens ein weiteres Symptom wie Fieber $>38^\circ\text{C}$, ein Spannungsgefühl oder Schmerz im Bereich der Blase oder der Nieren, ein vermehrter Harndrang, eine erhöhte Miktionsfrequenz oder Schmerzen bei der Miktions hinzukommen.

KISS-Definition der Harnwegsinfektion

Mindestens eine Urinkultur $\geq 10^5$ Kolonien/ml Urin mit nicht mehr als zwei Spezies von Mikroorganismen

und Patient hat mindestens eines der folgenden Symptome:

1. Fieber ($> 38^\circ\text{C}$)
2. suprapubisches Spannungsgefühl (ohne andere Ursache)
3. Schmerzen oder Spannungsgefühl im costovertebralen Winkel (ohne andere Ursache)
4. Harndrang (nur bei Patienten ohne transurethralen Harnwegkatheter)
5. erhöhte Miktionsfrequenz (nur bei Patienten ohne transurethralen Harnwegkatheter)
6. Dysurie (nur bei Patienten ohne transurethralen Harnwegkatheter)

2.2.1.2.3 Definition der Sepsis

Die aktuellste Definition der Sepsis definiert das Krankheitsbild als Organdysfunktion und Fehlregulation auf Grundlage einer Infektion, die im Verlauf lebensbedrohlich werden kann.¹⁹ Neben der diagnostizierten Infektion muss dabei eine Organfehlfunktion vorliegen, die anhand des SOFA-Scores quantifiziert wird. Im Rahmen des Infektionsverlaufs muss der SOFA-Score um zwei Punkte ansteigen, damit eine Sepsis angenommen werden kann. Der SOFA-Score umfasst Parameter für die Respiration, die Koagulation, die Leber- und Nierenfunktionen, die kardiovaskuläre Aktivität, sowie den neurologischen Zustand. Der SOFA-Score löst somit gegenüber älteren Definitionen die SIRS-Kriterien ab. Diese werden allerdings weiterhin zur Identifikation und Beurteilung einer Sepsis im klinischen Alltag eingesetzt. Die SIRS-Kriterien umfassen lediglich die Körpertemperatur, die Herz- und Atemfrequenz, sowie den Leukozytenstatus im peripheren Blut, wobei sowohl hohe als auch niedrige Werte für die Entstehung einer Sepsis sprechen können.

2.2.1.3 Definitionen erhobener Parameter

2.2.1.3.1 Definition des Body-Mass-Index

Der *Body-Mass-Index* wurde indirekt über die Erhebung der Größe und des präoperativen Gewichts errechnet. In der Berechnung wird das Körpergewicht in kg durch die Körpergröße in m zum Quadrat geteilt. Die Einheit des BMI ist demnach kg/m^2 . Weiterhin wurden in der statistischen Analyse Subgruppen erstellt, die sich nach den allgemein gültigen Adipositasgraden richtet. Ein BMI von 18,5-24,9 kg/m^2 gilt demnach als Normalgewicht, wohingegen ein BMI von $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ ein Übergewicht bedeutet. 30-34,9 kg/m^2 entsprechen einer Adipositas Grad 1, 35-39,9 kg/m^2 einer Adipositas Grad 2 und $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ einer Adipositas Grad 3.

2.2.1.3.2 Definition des Durchgangssyndroms

Das sogenannte „*Durchgangssyndrom*“ beschreibt ein postoperatives Delir, welches insbesondere nach operativen Eingriffen und intensivstationären Behandlungen gehäuft auftreten kann. Schwere organische Erkrankungen und vorbestehende kognitive Defizite spielen in der Entstehung eines Durchgangssyndroms eine ebenso große Rolle wie die Tiefe und Dauer der Sedierung, die Länge des operativen Eingriffs, eine lange Intubations- und Beatmungsdauer sowie Medikationen mit Anticholinergika und Benzodiazepinen. Das postoperative Delir wurde erhoben, da es mit einer längeren Verweildauer auf Intensivstationen sowie einer erhöhten postoperativen Komplikationsrate assoziiert wird.²⁰

2.2.1.3.2 Definition der intraoperativen Zeiten

Intraoperativ wurden zusätzlich zur Schnitt-Naht-Zeit, die Dauer an der Herz-Lungen-Maschine sowie die Aortenabklemmzeit erhoben. Eine lange Dauer dieser Operationsschritte kann mit erhöhten postoperativen Komplikationen einhergehen. Eine deutlich erhöhte Aortenabklemmzeit kann durch die verlängerte Ischämiephase kardiale Einschränkungen und eine verzögerte Heilungsdauer zur Folge haben.²¹ Lange Operationszeiten sind darüber hinaus ein bekannter Risikofaktor für postoperative Wundinfektionen.²²

2.2.1.4 Definition der Subgruppen

Zur weiterführenden Analyse potentieller Risikofaktoren von Wundheilungsstörungen wurden im Folgenden Subgruppen prädefiniert. Anhand der erhobenen prä- und intraoperativen Daten konnten Subgruppen definiert werden, bei denen erhöhte Inzidenzen postoperativer Wundinfektionen zu erwarten sind. Beispiele dieser Subgruppen sind Patienten über 80 Jahren,

Patienten mit adipösem Ausgangsgewicht oder einer Operationsdauer von über 4 Stunden. Als Raucher wurden alle Patienten bezeichnet, die zum Zeitpunkt der Operation oder innerhalb der vergangenen 12 Monate einen fortgesetzten Tabakusus hatten. Die Gruppe der Gesamttransfusionen umfasst alle im postoperativen (intensiv-)stationären Verlauf transfundierten Erythrozytenkonzentrate (EK), Thrombozytenkonzentrate (TK) und Frischplasmakonzentrate (FFP). Die Festlegung der Subgruppen orientierte sich anhand vorbekannter und erwiesener Risikofaktoren postoperativer Komplikationen.^{3,11,23,24,25,26,27,28,29,30}

| | |
|---------------------------------------|--|
| Alter: ≥80 Jahre | Geschlecht: Weiblich |
| Body-Mass-Index: ≥30kg/m ² | C-Reaktives-Protein: ≥1mg/dl |
| Leukozyten: ≥9/nl | COPD: liegt vor |
| pAVK: liegt vor | Diabetes mellitus: liegt vor |
| Tabakabusus: liegt vor | Mykoardinfarkt im letzten halben Jahr: liegt vor |
| Ejektionsfraktion: <30% | Niereninsuffizienz: liegt vor |
| Notfallindikation: liegt vor | Operationsdauer: ≥240min |
| HLM-Dauer: ≥90min | Aortenabklemmzeit: ≥60min |
| Reoperationen: liegt vor | Gesamttransfusionen: ≥5 |
| Intubationsdauer: ≥24h | |

Tab. 2 Einteilung der Subgruppen

2.2.2 Statistik

Im Vorfeld der Studie wurde am 26.06.2017 eine Fallzahlberechnung durch das Institut für klinische Epidemiologie und Biometrie der Universität Würzburg unter der Leitung von Prof. Dr. Peter Heuschmann durchgeführt (siehe Anhänge).

Sämtliche Berechnungen und Statistiken dieser Studie wurden mit SPSS durchgeführt und erstellt. Bei sämtlichen statistischen Tests handelt es sich um zweiseitige Tests.

Für diese Studie wurden alle Patientendaten nach dem oben aufgeführten Erhebungsbogen aus den digitalen Patientenakten des SAP-Systems sowie dem digitalen COPRA-System zur intensivstationären Dokumentation der Universitätsklinik Würzburg ermittelt. Bei sämtlichen Daten handelt es sich um kategoriale oder kontinuierliche Variablen. Kategoriale Variablen umfassen etwa das Geschlecht oder das Vorhandensein einer Vorerkrankung. Dabei liegen Merkmalsausprägungen mit zwei möglichen Antworten vor, die keine quantitativ messbaren numerischen Werte annehmen. Kontinuierliche Variablen besitzen hingegen messbare, numerische Werte, die auf einer Skala verschieden verteilt liegen. Das Alter oder die Höhe eines präoperativen Laborwerts stellen Beispiele für kontinuierliche Variablen dar.

In einem ersten Schritt wurde die Vergleichbarkeit beider Gruppen festgestellt anhand der erhobenen präoperativen Daten. Auch die intra- und postoperativen Zeiten und Krankheitsverläufe wurden gegenübergestellt, um statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Patienten vor und nach dem Wechsel des Antibiotikaregimes aufzudecken. Die kategorialen Variablen wurden hierzu einem Exact-Chi²-Test unterzogen und das Signifikanzniveau p wurde ermittelt. Weiterhin wurden die Anzahl und prozentuale Verteilung der jeweiligen Merkmalsausprägungen im Gesamtkollektiv berechnet. Für die kontinuierlichen Variablen wurde zunächst ein Mittelwert mit Standardabweichungen berechnet, um anschließend den *Mann-Whitney-U-Test* für nicht normalverteilte Variablen

anzuwenden. Auch hier wurde der sogenannte „p-Wert“, das Signifikanzniveau berechnet. Neben den präoperativen Daten konnten so auch signifikante Unterschiede in der weiteren Behandlung sowie dem postoperativen Verlauf ermittelt werden. Das Signifikanzniveau wurde hierzu auf 5% festgelegt.

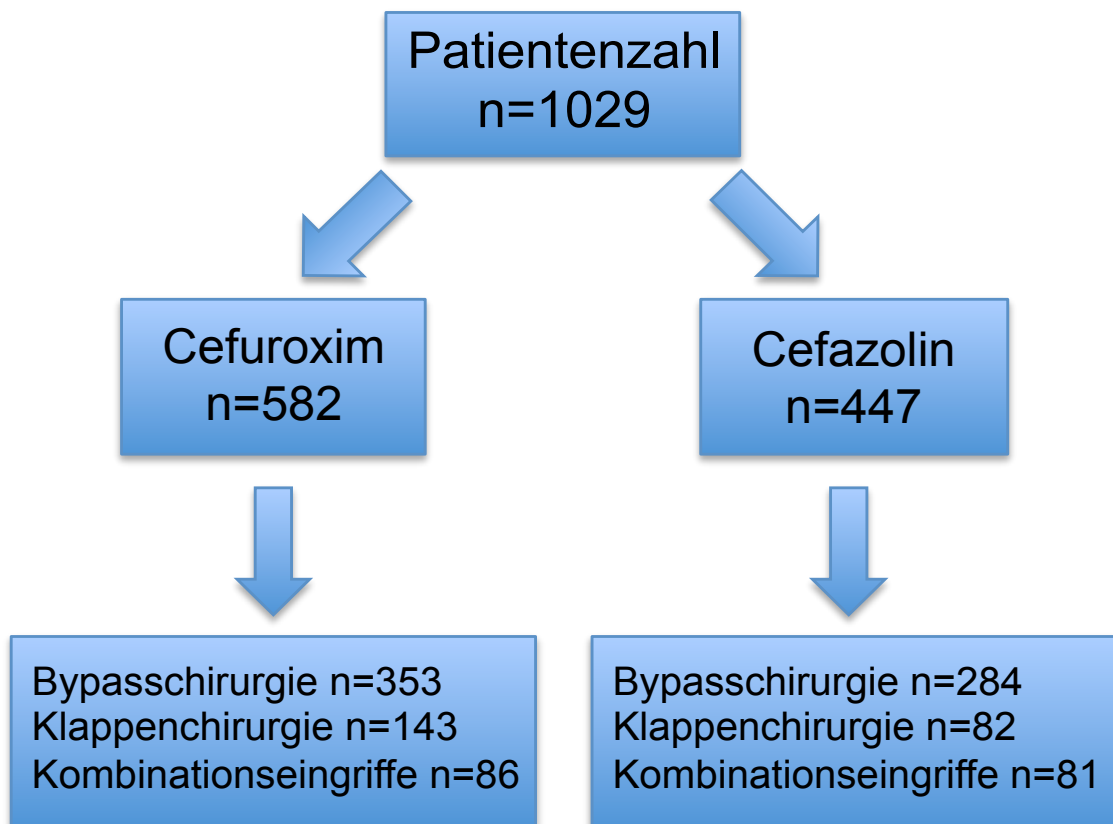
Im nächsten Schritt wurden die primären und sekundären Endpunkte der Studie statistisch ausgewertet. Hierzu wurden die Infektionsraten und Inzidenzen der sekundären nosokomialen Infektionen ermittelt und ihre prozentualen Verteilungen berechnet. Anschließend wurden die beiden Antibiotika auf statistisch signifikante Unterschiede im Auftreten der primären und sekundären Endpunkte untersucht. Hierzu wurde wiederum der sogenannte „p-Wert“ ermittelt. Die Wundinfektionen wurden zunächst gesondert als Infektionen der Tiefe oder der Beinwunde analysiert, anschließend als gesamte postoperative Wundinfektionen, wodurch sich höhere Inzidenzen und statistisch aussagekräftigere Zahlen ergaben.

In einem abschließenden Schritt wurden die zuvor definierten Subgruppen analysiert. Die Daten wurden als kategoriale binominale Variablen erhoben, abhängig davon, ob die definierte Merkmalsausprägung vorliegt oder nicht. Dadurch konnte das Gesamtkollektiv in eine Risiko- und eine Nichtrisikogruppe unterteilt werden. Für beide Gruppen wurden die Gesamtzahlen und prozentualen Anteile an Wundinfektionen sowie noch einmal gesondert den tiefen sternalen Wundinfektionen im Gesamtkollektiv ermittelt. Die beiden Gruppen wurden anschließend einem Exact-Chi²-Test unterzogen, und das Signifikanzniveau wurde berechnet. Hierdurch lassen sich Aussagen treffen, ob die vordefinierten Risikogruppen eine statistisch signifikant höhere Inzidenz an Wundinfektionen aufweisen. Die in der univariaten Subgruppenanalyse signifikanten Risikofaktoren wurden anschließend einer multiplen logistischen Regressionsanalyse unterzogen, um die Unabhängigkeit der Risikofaktoren zu bestätigen.

Bei allen Tests wurde neben den absoluten und relativen Häufigkeiten das exakte Signifikanzniveau p , der sogenannte „p-Wert“, ermittelt. Das anzustrebende Signifikanzniveau wurde in allen Tests auf 5% festgelegt.

3. Ergebnisse

Zum **01. Juni 2017** wurde in der Universitätsklinik Würzburg die perioperative Antibiotikaphylaxe in der Klinik für Herz-, Thorax- und thorakale Gefäßchirurgie umgestellt. Bis zu diesem Datum wurden in diese Studie 582 Patienten eingeschlossen, die sämtliche Einschlusskriterien erfüllten. Hiervon wurde bei 353 Patienten eine Herzbybypassoperation durchgeführt, bei 143 eine Operation der Herzklappen, sowie bei 86 Patienten ein kombinierter Bypass- und Klappeneingriff. Nach der Umstellung der perioperativen Antibiotikaphylaxe konnten weitere 447 Patienten analysiert werden. In dieser Studiengruppe fanden 284 Bypasseingriffe, 82 klappenchirurgische Operationen und 81 Kombinationseingriffe statt.



Insgesamt unterteilte sich das Patientenkollektiv in 782 Männer und 247 Frauen, wobei das durchschnittliche Patientenalter 68,2 Jahre betrug. Der durchschnittliche Body-Mass-Index lag bei 28,72 kg/m². 162 der insgesamt 1029 Patienten wurden notfallmäßig operiert. Etwa 85 Patienten mussten im postoperativen Verlauf aufgrund einer Blutung oder Infektion erneut operiert werden. Die durchschnittliche Beatmungsdauer auf der Intensivstation lag bei etwa 24 Stunden. Klinisch dokumentiert sind im Gesamtkollektiv 40 Patienten im Laufe der Behandlung verstorben.

Die beiden Studiengruppen wiesen nur geringe Unterschiede bezüglich der präoperativen Risikofaktoren, sowie der intra- und postoperativen Verläufen auf. Unterschiede im präoperativen Status der Patienten traten lediglich in den präoperativen Kreatinin- und Leukozytenwerten, sowie beim Nikotinabusus auf. Weiterhin wurden in der Cefuroxim-Gruppe geringgradig vermehrt isolierte Klappeneingriffe vorgenommen als in der Cefazolin-Gruppe. Im postoperativen Verlauf traten unabhängig von den primären und sekundären Endpunkten in der Cefuroxim-Gruppe mehr Fälle eines postoperativen Delirs auf. Währenddessen lagen in der Cefazolin-Gruppe eine gering erhöhte Drainagenfördermenge und Intubationsdauer vor.

| | Gesamt | Cefuroxim | Cefazolin | p |
|---------------------------------------|---------------|------------------|------------------|----------|
| Patientenzahl (%) | 1029 (100) | 582 (56,6) | 447 (43,4) | |
| Geschlecht (%) | | | | |
| m | 782 (76,0) | 435 (74,7) | 347 (77,6) | 0,283 |
| w | 247 (24,0) | 147 (25,3) | 100 (22,4) | |
| Alter (Jahre) | 68,2 ± 9,86 | 68,0 ± 10,11 | 68,48 ± 9,51 | 0,640 |
| BMI (kg/m²) | 28,72 ± 4,73 | 28,90 ± 4,68 | 28,48 ± 4,80 | 0,162 |
| Normalgewicht | 205 (21,3) | 113 (20,7) | 92 (22,0) | 0,673 |
| Übergewicht | 419 (43,5) | 230 (42,2) | 189 (45,1) | |
| BMI Grad (%) Adipositas Grad 1 | 247 (25,6) | 149 (27,3) | 98 (23,4) | |
| Adipositas Grad 2 | 72 (7,5) | 40 (7,3) | 32 (7,6) | |
| Adipositas Grad 3 | 21 (2,2) | 13 (2,4) | 8 (1,9) | |
| Kreatinin (mg/dl) | 1,32 ± 3,10 | 1,35 ± 4,02 | 1,28 ± 1,07 | 0,037 |
| MDRD | 72,0 ± 25,56 | 72,9 ± 24,86 | 70,9 ± 26,43 | 0,092 |
| Leukozyten (1/nl) | 8,09 ± 3,90 | 7,93 ± 4,51 | 8,30 ± 2,90 | 0,009 |
| CRP (mg/l) | 0,81 ± 2,22 | 0,73 ± 1,73 | 0,92 ± 2,73 | 0,578 |
| HbA1c (%) | 6,00 ± 1,00 | 6,01 ± 0,99 | 5,98 ± 1,01 | 0,296 |

Tab. 3 Präoperativer Patientenstatus beider Gruppen

| | Gesamt | Cefuroxim | Cefazolin | p |
|--|---------------|------------------|------------------|----------|
| COPD (%) | 94 (9,1) | 56 (9,6) | 38 (8,5) | 0,531 |
| pAVK (%) | 96 (9,3) | 51 (8,8) | 45 (10,1) | 0,476 |
| Diabetes mellitus (%) | 324 (31,5) | 182 (31,3) | 142 (31,8) | 0,865 |
| Kortisontherapie (%) | 10 (1,0) | 7 (1,2) | 3 (0,7) | 0,389 |
| Nikotinabusus (%) | 345 (33,5) | 178 (30,6) | 167 (37,4) | 0,022 |
| Myokardinfarkt im letzten halben Jahr (%) | 234 (22,7) | 129 (22,2) | 105 (23,5) | 0,615 |
| Ejektionsfraktion <30% (%) | 48 (4,7) | 26 (4,5) | 22 (4,9) | 0,732 |
| Kardiogener Schock (%) | 20 (1,9) | 12 (2,1) | 8 (1,8) | 0,754 |
| Niereninsuffizienz (%) | 188 (18,3) | 113 (19,4) | 75 (16,8) | 0,278 |

Tab. 4 Präoperative Vorerkrankungen und Risikofaktoren beider Gruppen

| | Gesamt | Cefuroxim | Cefazolin | p |
|--------------------------------------|---------------|------------------|------------------|----------|
| Bypasschirurgie | 637 (61,9) | 353 (60,7) | 284 (63,5) | 0,038 |
| Eingriff (%) Klappenchirurgie | 225 (21,9) | 143 (24,6) | 82 (18,3) | |
| Kombinationseingriff | 167 (16,2) | 86 (14,8) | 81 (18,1) | |
| Notfallindikation (%) | 162 (15,7) | 86 (14,8) | 76 (17,0) | 0,331 |
| OP-Dauer (min) | 226 ± 61 | 230 ± 64 | 223 ± 55 | 0,188 |
| HLM-Dauer (min) | 118 ± 46 | 118 ± 47 | 118 ± 45 | 0,844 |
| X-Clamp-Dauer (min) | 82 ± 33 | 81 ± 32 | 83 ± 34 | 0,357 |

Tab. 5 Intraoperative Daten beider Patientengruppen

| | | Gesamt | Cefuroxim | Cefazolin | p |
|----------------------------------|---------------|---------------|------------------|------------------|----------|
| Reoperation (%) | Blutung | 59 (5,8) | 34 (5,9) | 25 (5,7) | 0,899 |
| | Mediastinitis | 26 (2,5) | 16 (2,7) | 10 (2,2) | 0,604 |
| Transfusionen | EK | 1,54 ± 2,83 | 1,52 ± 2,61 | 1,56 ± 3,11 | 0,076 |
| | TK | 0,28 ± 0,86 | 0,24 ± 0,76 | 0,34 ± 0,99 | 0,141 |
| | FFP | 0,10 ± 0,71 | 0,10 ± 0,71 | 0,10 ± 0,71 | 0,807 |
| Intubationsdauer (h) | | 23,95 ± 43,5 | 21,25 ± 37,1 | 27,50 ± 50,5 | 0,000 |
| Fördermenge Drainage (ml) | | 810 ± 731 | 762 ± 667 | 875 ± 804 | 0,007 |
| Durchgangssyndrom (%) | | 111 (10,8) | 75 (12,9) | 36 (8,1) | 0,013 |

Tab. 6 Postoperativer Verlauf beider Gruppen

In den primären und sekundären Endpunkten der Studie traten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen auf. Die Gesamtinzidenz aller Wundheilungsstörungen am Sternum und den Venenentnahmestellen betrug 3,6%. 3,4% der Patienten der Cefuroxim-Gruppe erlitten eine postoperative Wundinfektion, während es in der Cefazolin-Gruppe 3,8% waren. Weiterhin wurden die oberflächlichen von den tiefen Wundinfektionen sowie den Infektionen der Beinwunde getrennt untersucht. Auch hier lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor. Die Cefuroxim-Gruppe erlitt insgesamt 12 (2,1%), die Cefazolin-Gruppe hingegen 6 (1,3%) tiefe sternale Wundheilungsstörungen. Postoperative Wundinfektionen der Venenentnahmestellen am Bein traten lediglich in 17 (1,7%) Fällen auf, 7 (1,2%) bei Patienten mit Cefuroxim und 10 (2,2%) bei Patienten, die Cefazolin als perioperative Antibiotikaprophylaxe erhielten.

Auch die sekundären Endpunkte wiesen keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen auf. Harnwegsinfekte traten in 40 Fällen (26 in der Cefuroxim-Gruppe und 14 in der Cefazolin-Gruppe) auf, Pneumonien und

Tracheobronchitiden in 70 Fällen (41 in der Cefuroxim-Gruppe und 29 in der Cefazolin-Gruppe). Septische Krankheitsbilder ereigneten sich nur in sehr wenigen Fällen, weshalb die statistische Aussagekraft eingeschränkt ist. Sie kamen in 11 Fällen vor, acht mal in der Cefuroxim-Gruppe, drei mal in der Cefazolin-Gruppe.

Insgesamt zeigte sich bezüglich der primären und sekundären Endpunkte somit deutlich, dass kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Cefuroxim und Cefazolin vorliegt. Im Kontext der perioperativen Antibiotikaprophylaxe bei herzchirurgischen Operationen ist also nicht von einer Überlegenheit eines der beiden Antibiotika auszugehen.

| Endpunkte der Studie | Gesamt | Cefuroxim | Cefazolin | p |
|-----------------------------|---------------|------------------|------------------|----------|
| SSI insgesamt (%) | 37 (3,6) | 20 (3,4) | 17 (3,8) | 0,754 |
| DSWI (%) | 18 (1,7) | 12 (2,1) | 6 (1,3) | 0,383 |
| Beinwunde (%) | 17 (1,7) | 7 (1,2) | 10 (2,2) | 0,197 |
| HWI (%) | 40 (4,0) | 26 (4,6) | 14 (3,3) | 0,306 |
| Pneumonie (%) | 70 (7,0) | 41 (7,1) | 29 (6,7) | 0,818 |
| Sepsis (%) | 11 (1,1) | 8 (1,4) | 3 (0,7) | 0,294 |
| Tod (%) | 40 (3,9) | 19 (3,3) | 21 (4,7) | 0,238 |

Tab. 7 Primäre und sekundäre Endpunkte

In einem letzten Schritt wurden die vordefinierten Risikogruppen analysiert und ausgewertet. Hierzu wurden vorher bekannte Risiken für postoperative Wundinfektionen und Behandlungsergebnisse ermittelt und als Subgruppen dem Nicht-Risiko-Kollektiv gegenübergestellt. Beispiele hierfür sind ein Alter über 80 Jahre oder ein vorbestehender Diabetes mellitus.

Zunächst wurden die Subgruppen beider Studiengruppen den Nicht-Risikogruppen gegenübergestellt und auf postoperative Wundinfektionen, sowie tiefe sternale Wundheilungsstörungen untersucht. Hierdurch sollten unabhängig von den verabreichten Antibiotika Risikofaktoren der Entstehung postoperativer Wundinfektionen im gesamten Patientenkollektiv bestätigt werden. Signifikante Anstiege der Infektionsraten ließen sich bei einem präoperativen CRP ≥ 1 mg/dl, einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit oder Niereninsuffizienz in der Anamnese, sowie einem Myokardinfarkt innerhalb des letzten halben Jahres vor der Operation feststellen. Ebenfalls signifikante Risikofaktoren im intra- und postoperativen Verlauf waren eine OP-Dauer ≥ 240 min, eine Intubationsdauer ≥ 24 h, Gesamttransfusionen von ≥ 5 Konzentraten sowie die Notwendigkeit einer Revisionsoperation. Sämtliche dieser Faktoren trugen zu einem statistisch signifikanten Anstieg der postoperativen Wundinfektionen bei.

| Infektionen | | SSI | p | DSWI | p |
|---|----------------------|----------|-------|----------|-------|
| Alter (% innerhalb Subgruppe) | ≥80a | 3 (2,9) | 0,668 | 2 (1,9) | 0,898 |
| | <80a | 34 (3,7) | | 16 (1,7) | |
| Geschlecht (%) | m | 25 (3,2) | 0,221 | 12 (1,5) | 0,350 |
| | w | 12 (4,9) | | 6 (2,4) | |
| BMI (%) | ≥30kg/m ² | 16 (4,7) | 0,179 | 9 (2,6) | 0,123 |
| | <30kg/m ² | 21 (3,0) | | 9 (1,3) | |
| CRP (%) | ≥1mg/dl | 12 (7,4) | 0,005 | 6 (3,7) | 0,040 |
| | <1mg/dl | 25 (2,9) | | 12 (1,4) | |
| Leukozyten (%) | ≥9/nl | 12 (4,6) | 0,322 | 6 (2,3) | 0,439 |
| | <9/nl | 25 (3,3) | | 12 (1,6) | |
| COPD (%) | ja | 5 (5,3) | 0,348 | 3 (3,2) | 0,264 |
| | nein | 32 (3,4) | | 15 (1,5) | |
| pAVK (%) | ja | 8 (8,3) | 0,009 | 3 (3,1) | 0,280 |
| | nein | 29 (3,1) | | 15 (1,6) | |
| Diabetes mellitus (%) | ja | 15 (4,6) | 0,227 | 7 (2,2) | 0,495 |
| | nein | 22 (3,1) | | 11 (1,6) | |
| Tabakabusus (%) | ja | 15 (4,3) | 0,357 | 6 (1,7) | 0,986 |
| | nein | 22 (3,2) | | 12 (1,8) | |
| Myokardinfarkt im letzten halben Jahr (%) | ja | 12 (5,1) | 0,152 | 8 (3,4) | 0,027 |
| | nein | 25 (3,1) | | 10 (1,3) | |
| EF <30% (%) | ja | 2 (4,2) | 0,828 | 1 (2,1) | 0,857 |
| | nein | 35 (3,6) | | 17 (1,7) | |
| Niereninsuffizienz (%) | ja | 12 (6,4) | 0,023 | 7 (3,7) | 0,022 |
| | nein | 25 (3,0) | | 11 (1,3) | |

| Infektionen | | SSI | p | DSWI | p |
|----------------------|---------|-----------|-------|-----------|-------|
| Notfall (%) | ja | 5 (3,1) | 0,704 | 3 (1,9) | 0,914 |
| | nein | 32 (3,7) | | 15 (1,7) | |
| OP-Zeit (%) | ≥240min | 26 (7,2) | 0,000 | 11 (3,0) | 0,021 |
| | <240min | 11 (1,7) | | 7 (1,1) | |
| HLM-Dauer (%) | ≥90min | 30 (4,1) | 0,182 | 14 (1,9) | 0,542 |
| | <90min | 7 (2,4) | | 4 (1,4) | |
| X-Clamp-Dauer (%) | ≥60min | 31 (4,1) | 0,173 | 14 (1,8) | 0,723 |
| | <60min | 6 (2,3) | | 4 (1,5) | |
| Reoperationen (%) | ja | 23 (29,5) | 0,000 | 18 (23,1) | 0,000 |
| | nein | 14 (1,5) | | 0 (0,0) | |
| Transfusionen (%) | ≥5 | 14 (11,8) | 0,000 | 10 (8,4) | 0,000 |
| | <5 | 23 (2,5) | | 8 (0,9) | |
| Intubationsdauer (%) | ≥24h | 9 (5,7) | 0,118 | 6 (3,8) | 0,031 |
| | <24h | 28 (3,2) | | 12 (1,4) | |

Tab. 8 Univariate Analyse der Risikofaktoren für postoperative Wundinfektionen

EF=Ejektionsfraktion, HLM=Herz-Lungen-Maschine, X-Clamp-Dauer=Aortenabklemmzeit

Zur Bestätigung der zuvor ermittelten Risikofaktoren wurde an die univariate Analyse eine multiple logistische Regressionsanalyse angeschlossen. Die Regressionsanalyse der zuvor ermittelten signifikanten Risikofaktoren konnte vier der acht zuvor ermittelten Risikofaktoren als unabhängige Prädiktoren der Entwicklung einer Wundheilungsstörung bestätigen. Bei den vier unabhängigen

Risikofaktoren handelt es sich um einen erhöhten CRP-Wert $\geq 1\text{mg/dl}$ ($p=0,013$), die pAVK ($p=0,039$), eine Schnitt-Naht-Zeit $\geq 240\text{min}$ ($p=0,007$) sowie eine Revisionsoperation ($p=0,000$).

| | B | SD | Wald | p | OR | 95% KI | |
|--|----------|-----------|-------------|----------|-----------|---------------|--------|
| CRP | -0,15 | 0,06 | 6,11 | 0,013 | 0,857 | 0,759 | 0,969 |
| pAVK | 1,11 | 0,54 | 4,26 | 0,039 | 30,28 | 1,058 | 8,666 |
| Myokardinfarkt im letzten halben Jahr | -0,11 | 0,49 | 0,05 | 0,824 | 0,896 | 0,341 | 2,357 |
| Niereninsuffizienz | 0,56 | 0,46 | 1,45 | 0,228 | 1,749 | 0,705 | 4,337 |
| OP-Zeit | -0,01 | 0,003 | 7,31 | 0,007 | 0,993 | 0,987 | 0,998 |
| Reoperationen | 3,42 | 0,45 | 56,66 | 0,000 | 30,536 | 12,537 | 74,377 |
| Gesamttransfusionen | -0,01 | 0,04 | 0,16 | 0,690 | 0,986 | 0,919 | 1,058 |
| Intubationsdauer | 0,01 | 0,01 | 1,77 | 0,183 | 1,007 | 0,997 | 1,016 |
| Konstante | -3,77 | 1,69 | 4,98 | 0,026 | 0,023 | | |

Tab. 9 Multiple logistische Regressionsanalyse der Risikofaktoren für postoperative Wundinfektionen

B=Koeffizient der logistischen Regression, SD=Standardabweichung, Wald=Wald-Test, p=p-Wert, OR=Odds ratio, KI=Konfidenzintervall

Nachdem die tatsächlichen Risikofaktoren ermittelt werden konnten, wurden die Risikopatienten beider Antibiotikagruppen gesondert hinsichtlich der Inzidenzen postoperativer Wundinfektionen gegenübergestellt. Hierzu wurden beispielsweise sämtliche Patienten mit einem vorher als risikobehafteten CRP-Wert $\geq 1\text{mg/dl}$ aus der Cefuroxim-Gruppe mit den Risikopatienten der Cefazolin-Gruppe auf die Inzidenzen der postoperativen Wundinfektionen im Allgemeinen sowie die Inzidenzen der tiefen sternalen Wundheilungsstörungen verglichen. Auch innerhalb dieser Risikogruppen zeigten sich keine signifikanten Anstiege der untersuchten Infektionsraten. Daraus lässt sich folgern, dass auch innerhalb

der Risikogruppen keine Überlegenheit eines der angewandten Antibiotika vorlag.

| Infektionen | | SSI | p | DSWI | p |
|--|----------|-----------|-------|-----------|-------|
| CRP \geq1mg/dl (%) | Gruppe 1 | 8 (8,3) | 0,570 | 5 (5,2) | 0,215 |
| | Gruppe 2 | 4 (6,0) | | 1 (1,5) | |
| pAVK (%) | Gruppe 1 | 4 (7,8) | 0,853 | 2 (3,9) | 0,633 |
| | Gruppe 2 | 4 (8,9) | | 2 (2,2) | |
| Myokardinfarkt im letzten halben Jahr (%) | Gruppe 1 | 7 (5,4) | 0,819 | 6 (4,7) | 0,250 |
| | Gruppe 2 | 5 (4,8) | | 2 (1,9) | |
| Niereninsuffizienz (%) | Gruppe 1 | 7 (6,2) | 0,897 | 4 (3,5) | 0,870 |
| | Gruppe 2 | 5 (6,7) | | 3 (4,0) | |
| OP-Zeit \geq240min (%) | Gruppe 1 | 16 (7,2) | 0,991 | 9 (4,0) | 0,158 |
| | Gruppe 2 | 10 (7,1) | | 2 (1,4) | |
| Reoperationen (%) | Gruppe 1 | 13 (27,1) | 0,556 | 12 (25,0) | 0,610 |
| | Gruppe 2 | 10 (33,3) | | 6 (20,0) | |
| Gesamttransfusionen \geq5 | Gruppe 1 | 5 (7,9) | 0,169 | 4 (6,3) | 0,392 |
| | Gruppe 2 | 9 (16,1) | | 6 (10,7) | |
| Intubationsdauer \geq24h | Gruppe 1 | 2 (2,8) | 0,143 | 2 (2,8) | 0,530 |
| | Gruppe 2 | 7 (8,2) | | 4 (4,7) | |

Tab. 10 Vergleich der primären Endpunkte innerhalb der Risikogruppen

Bei allen Betroffenen einer tiefen sternalen Wundheilungsstörung/Mediastinitis wurden antibiotikaubergreifend die mikrobiologischen Befunde der intraoperativen Proben der Revisionseingriffe untersucht, wobei Hautabstriche, tiefe Wundabstriche und tiefe Gewebeproben mikrobiologisch untersucht wurden. Hier konnten in den meisten Fällen bei den tiefen sternalen

Wundheilungsstörungen konkrete Erreger ermittelt werden. Bei insgesamt 18 tiefen sternalen Wundheilungsstörungen gelang in 16 Fällen ein Erregernachweis. In zwei Fällen konnte kein Erreger isoliert werden, in sechs Fällen bestand eine Mischinfektion von zwei oder mehr unterschiedlichen Erregern. Der häufigste nachgewiesene Erreger bei tiefen sternalen Wundinfektionen war „*Staphylococcus epidermidis*“ mit einer Beteiligung bei sieben Mediastinitiden. Die weiteren isolierten Erreger und deren Häufigkeiten können der folgenden Tabelle entnommen werden.

| Erreger | Häufigkeit der verursachten Infektionen |
|-----------------------------------|--|
| <i>Staphylococcus epidermidis</i> | 7 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 5 |
| <i>Propionbacterium acnes</i> | 3 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 2 |
| <i>Streptococcus viridans</i> | 1 |
| <i>Escherichia coli</i> | 1 |
| <i>Staphylococcus hominis</i> | 1 |
| <i>Serratia marcescens</i> | 1 |
| <i>Streptococcus anginosus</i> | 1 |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> | 1 |
| Kein Erregernachweis | 2 |
| Keimnachweise gesamt | 23 |

Tab. 11 Erreger tiefer sternaler Wundheilungsstörungen

4. Diskussion

4.1 Zusammenfassung der eigenen Ergebnisse

Die vorliegende Studie untersuchte mithilfe retrospektiver Analysen die Effekte einer Änderung der Antibiotikaphylaxe in herzchirurgischen Operationen von Cefuroxim, dem Antibiotikum der zweiten Generation der Cephalosporine, auf Cefazolin, ein Cephalosporin der ersten Generation. Hierzu konnte insgesamt eine Studienpopulation von 1029 Patienten ausgewertet werden. Davon erhielten 582 Patienten 1,5g Cefuroxim und 447 Patienten erhielten 2,0g Cefazolin. Die Inzidenz aller Wundinfektionen betrug 3,4% in der Cefuroxim-Gruppe, gegenüber 3,8% in der Cefazolin-Gruppe. Die statistische Auswertung ergab, dass es zu keinem Anstieg der Wundinfektionen oder sonstiger nosokomialer Infektionen als Folge des veränderten Antibiotikaregimes kam.

Weiterhin konnten diverse Risikofaktoren für die Entwicklung von Wundinfektionen in der gesamten Studienpopulation nachgewiesen werden. Innerhalb dieser Risikogruppen kam es ebenfalls zu keinem signifikanten Anstieg der Wundinfektionen durch die Umstellung auf Cefazolin. Die im Anschluss durchgeführte Erregeranalyse ergab, dass ein Großteil der Infektionen von *Staphylococcus epidermidis*, gefolgt von *Staphylococcus aureus* verursacht wurde.

4.2 Diskussion der eigenen Ergebnisse

Der Hintergrund der Umstellung der Antibiotikaphylaxe ist eine anhaltend bestehende Uneinigkeit über das bestmögliche Antibiotikaregime in der Literatur. Die Antibiotikawahl muss vielen Kriterien entsprechen und an die besonderen Bedürfnisse der herzchirurgischen Eingriffe und Patienten angepasst sein. In der Herzchirurgie liegen einige besondere Herausforderungen vor, die es zu beachten gilt. Herzchirurgische Patienten gelten aufgrund vieler Faktoren als

Hochrisikopatienten. Im Rahmen des chirurgischen Prozederes stellen insbesondere die Herz-Lungen-Maschine, die Hypothermie während des Eingriffes, die lange Operationsdauer und die Invasivität der Eingriffe wichtige Risikofaktoren dar. Hieraus können weitere Risikofaktoren resultieren wie Nachblutungen, Revisionsoperationen mit Hämatomausräumungen, die Gabe von Blutprodukten oder die Anlage tiefer Drainagen. Sämtliche dieser Risikofaktoren werden in der vorhandenen Literatur mit erhöhten Wundinfektionsraten assoziiert.^{3,10} Auch patienteneigene Risikofaktoren können das Risiko, an einer Wundinfektion zu erkranken, erheblich steigern. Der durchschnittliche herzchirurgische Patient besitzt in einer Vielzahl der Fälle zahlreiche Komorbiditäten und Prädispositionen, die ihrerseits postoperative Infektionen und kompliziertere Verläufe begünstigen. Dazu zählen vor allem Faktoren wie ein hohes Alter, das weibliche Geschlecht, Adipositas, Rauchen aber auch Vorerkrankungen wie der Diabetes mellitus, der Bluthochdruck oder die Niereninsuffizienz.^{29,30,31}

Die Notwendigkeit einer funktionierenden Infektionsprophylaxe ergibt sich auch durch die hohen Komplikations- und Mortalitätsraten, die mit einer sternalen Wundheilungsstörung einhergehen können. Wundinfektionen führen in vielen Fällen wiederum zu Revisionsoperationen, verlängerten Hospitalisierungszeiten, erhöhten Kosten und beträchtlich erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätszahlen.^{7,8,9}

4.2.1 Diskussion der Endpunkte der Studie

In dieser Studie kam es in den primären Endpunkten zu einer Gesamtzahl an 37 (3,6%) Infektionen. 18 (1,7%) tiefe sternale Wundheilungsstörungen und 17 (1,7%) Infektionen der Beinwunde traten im Gesamtkollektiv auf. Diese Zahlen liegen innerhalb der in der Literatur zu findenden Evidenzen.^{7,8,9,31} Lediglich die Inzidenzen der Wundinfektionen der Beinvenenentnahmestellen liegen deutlich unter den zu erwartenden Werten.³¹ Ein Grund hierfür könnte die fortschrittliche

endoskopische Venenentnahme sein, die in diesem Zentrum vorwiegend eingesetzt wird. Insgesamt lagen in der Cefazolin-Gruppe 17 (3,8%) Wundinfektionen vor mit insgesamt sechs (1,3%) tiefen sternalen Wundheilungsstörungen. Währenddessen kam es zu 20 (3,4%) allgemeinen Wundinfektionen mit zwölf (2,1%) tiefen sternalen Wundinfektionen in der Cefuroxim-Gruppe. Die Inzidenzen der allgemeinen Wundinfektionen liegen damit in beiden Gruppen nahe beieinander, während es in der Cefuroxim-Gruppe einen kleinen Anstieg an tiefen sternalen Wundheilungsstörungen gegeben hat. Diese Zahlen liegen jedoch außerhalb des rechnerisch signifikanten Bereichs. Infektionen der Beinwunde konnten in 7 (1,2%) der Cefuroxim-Patienten und 10 (2,2%) der Cefazolin-Patienten diagnostiziert werden. Auch diese geringfügig erhöhte Inzidenz auf Seiten der Cefazolin-Gruppe befindet sich in einem nicht signifikanten Bereich. Insgesamt ist bei derart niedrigen Inzidenzen durch die geringe betroffene Patientenzahl von einer eingeschränkten statistischen Aussagekraft auszugehen.

Betrachtet man die sekundären Endpunkte zeigten sich insgesamt 40 (4,0%) Harnwegsinfekte, 70 (7,0%) tiefe Atemwegsinfekte und elf (1,1%) Fälle einer Sepsis jeglichen Ursprungs. In der Cefuroxim-Gruppe lagen in allen drei Endpunkten geringgradig vermehrte Raten vor. Keiner der Inzidenzanstiege lag jedoch in einem statistisch signifikanten Bereich verglichen mit der Cefazolin-Gruppe. Der Einfluss der antibiotischen Prophylaxe auf die genannten sekundären Endpunkte ist umstritten. Die perioperative Antibiotikaprohylaxe zur Prävention der Wundheilungsstörungen ist nicht primär auf das Erregerspektrum anderer nosokomialer Infektionen angepasst. Pneumonien und Harnwegsinfekte werden noch immer in der Vielzahl der Fälle von gram-negativen Erregern verursacht, die nur unzureichend von der perioperativen Antibiotikaprohylaxe abgedeckt wird.³² Das Auftreten nosokomialer Infektionen ist weiterhin von zahlreichen Faktoren beeinflusst. So gehen etwa eine verlängerte Beatmungsdauer oder zahlreiche präoperativ bestehende Komorbiditäten mit der Entwicklung tiefer Atemwegsinfektionen einher.³³

4.2.2 Erregeranalyse

Ein weiterer Grund für eine Analyse und Anpassung der hiesigen perioperativen Antibiotikaprophylaxe lag in dem zu erwartenden Keimspektrum begründet. Zahlreiche Studien weisen darauf hin, dass das zu erwartende Keimspektrum in herzchirurgischen Eingriffen von gram-positiven Erregern dominiert wird.^{3,11,34,35} In etwa 40-50% aller Wundinfektionen in herzchirurgischen Operationen konnten *Staphylococcus aureus* oder koagulase-negative Staphylokokken wie *Staphylococcus epidermidis* nachgewiesen werden. Diese Zahlen decken sich mit der Erregeranalyse dieser Studie. In dieser Studie konnten bei insgesamt sieben tiefen sternalen Wundheilungsstörungen *Staphylococcus epidermidis* und in fünf Fällen *Staphylococcus aureus* mikrobiologisch nachgewiesen werden. Sie stellten somit die wichtigsten Erreger in der Entstehung tiefer Wundheilungsstörungen in dieser Studie dar. In der Cefuroxim-Gruppe kam es insgesamt zehn Mal zum Nachweis von *Staphylococcus aureus* oder *Staphylococcus epidermidis*. In der Cefazolin-Gruppe hingegen wurden die beiden Erreger nur in zwei Fällen der tiefen sternalen Wundheilungsstörungen nachgewiesen. Bei diesen geringen Fallzahlen ist die statistische Aussagekraft zwar eingeschränkt, es lässt sich jedoch ein leichter Rückgang der Infektionen, die durch gram-positive Erreger verursacht wurden, feststellen. Ein Erklärungsansatz dafür ist die bessere Wirksamkeit der Cephalosporine der ersten Generation im gram-positiven Bereich. Auf diese Erkenntnis stützt sich auch die Leitlinie zur perioperativen Antibiotikaprophylaxe von Page et al..³² In dieser Leitlinie von 1993 werden bereits *Staphylococcus aureus* und *Staphylococcus epidermidis* als primär verantwortliche Erreger für Wundheilungsstörungen in der Herzchirurgie benannt. Daraus folgert die Leitlinie die Empfehlung von Cephalosporinen der ersten Generation als alltägliche Antibiotikaprophylaxe bei herzchirurgischen Eingriffen. Ausnahmen von dieser Empfehlung sind vorher bekannte Besiedlungen mit resistenten Erregern sowie Einzelfallentscheidungen, falls eine vermehrte gram-negative Erregerabdeckung für notwendig erachtet wird.

4.2.3 Risikogruppenanalyse

Anhand der zahlreichen zusätzlich zu den Endpunkten erhobenen Parameter war es möglich, eine Risikogruppenanalyse innerhalb des Patientenkollektivs dieser Studie durchzuführen. Hierzu wurden die prä-, intra- und postoperativen Daten darauf untersucht, ob das Vorliegen eines spezifischen Risikomerkmals zu einer Steigerung der Wundheilungsstörungen im Gesamtkollektiv führt. Hierdurch konnten zahlreiche Risikofaktoren bestätigt werden. Innerhalb der bestätigten Risikogruppen konnte anschließend eine Gegenüberstellung der beiden zu untersuchenden Antibiotika in den primären Endpunkten erfolgen. Die Vorauswahl der analysierten Risikogruppen wurde auf der Basis vorbekannter Risikofaktoren für Wundinfektionen in der Herzchirurgie festgelegt.^{3,11,23,24,25,26,27,28}

Zahlreiche Studien befassen sich mit den Risiken und Faktoren, die zu der Entstehung von Wundinfektionen in herzchirurgischen Eingriffen beitragen können. Dazu zählen neben präoperativen Daten wie Laborwerten und Vorerkrankungen auch intraoperative Parameter und postoperative Verläufe. Als die wichtigsten präoperativen Risikofaktoren wurden mehrfach Diabetes mellitus, Adipositas, Rauchen oder das weibliche Geschlecht nachgewiesen.^{3,11} Auch ein hohes Alter zum OP-Zeitpunkt, ein vorbestehender Alkoholabusus, ein präoperativ erhöhter CRP- sowie Leukozytenwert, aber auch Vorerkrankungen wie die COPD, pAVK, vorherige Myokardinfarkte, eine systolische Herzschwäche oder eine Niereninsuffizienz sind als potentielle Risikofaktoren für Wundheilungsstörungen vorbeschrieben.^{16,24,25,26}

Auch intraoperativ stellen sich einige Faktoren als Risiko für die Entwicklung postoperativer Komplikationen und Wundinfektionen dar. Einen negativen Einfluss haben nachgewiesenermaßen Notfalloperationen sowie Operationen mit langer Schnitt-Naht-Zeit.¹⁶ Auch im postoperativen Verlauf konnten einige Parameter erhoben werden, die sich in der Literatur als Risikofaktoren herausgestellt haben. So zeigten sich zum Beispiel eine relativ verlängerte

Verweildauer auf der Intensivstation, eine lange Beatmungszeit, das Auftreten eines postoperativen Delirs, Revisionsoperationen oder postoperative Transfusionen als Risikofaktoren.^{25,26,28}

In dieser Studie konnten zahlreiche Parameter und potentielle Risikofaktoren erhoben werden. In der statistischen Analyse stellten sich einige der getesteten Parameter als signifikant heraus. Beispielsweise eine Operationsdauer ≥ 240 min oder Revisionsoperationen präsentierten sich als eindeutige Risikofaktoren für die gesamten Wundinfektionen, aber auch für die tiefen sternalen Wundinfektionen. Aufgrund der geringen Patientenzahlen innerhalb der Risikogruppen ist die statistische Aussagekraft eingeschränkt. Auch der statistische Vergleich der primären Endpunkte beider Antibiotikagruppen innerhalb der vorher ermittelten Risikogruppen verfügt aufgrund sehr niedriger Patientenzahlen über eine eingeschränkte Aussagekraft. In diesem Vergleich zeigte sich so wie im Gesamtkollektiv keine Überlegenheit eines der beiden Antibiotika. Auch wenn die Aussagekraft kritisch zu bewerten ist, bilden sich in der univariaten sowie multiplen logistischen Regressionsanalyse eindeutige Risikofaktoren heraus, die sich mit Erkenntnissen in der Literatur decken.

4.2.4 Limitationen der Studie

Die Limitationen dieser Studie liegen primär in dem retrospektiven Studiendesign begründet. Das retrospektive Design führt dazu, dass im Vorfeld keine konkreten Angaben und Definitionen getroffen werden konnten sowie die Diagnosekriterien nicht mit den behandelnden Ärzten im Vorfeld abgestimmt sind. Die Ärzte diagnostizieren nach den KISS Kriterien, die in dieser Arbeit näher definiert wurden, jedoch besteht keine Option zur Kontrolle und Überprüfung der Diagnosekriterien. Diese Einschränkung gilt auch für die Erfassung präoperativer Patientendaten und Vorerkrankungen. Die Aufnahmeärzte erfassen zwar in der Regel bei der Patientenaufnahme sämtliche relevanten Vorerkrankungen und Vorbefunde, jedoch musste diese Studie sich auf die Vollständigkeit der

erhobenen Daten verlassen ohne Möglichkeit zur Korrektur. Der Nachbeobachtungszeitraum umfasst entsprechend kein aktives Follow-Up, sondern die Dauer des stationären Aufenthaltes, die in der Regel durchschnittlich eine Woche betrug. Eine Infektionserfassung darüber hinaus geschah nur, wenn Patienten sich zur Nachuntersuchung oder mit Beschwerden ambulant im selben chirurgischen Zentrum vorgestellt haben. Dieses Prozedere weicht von den heute geltenden OP-Kiss-Kriterien ab, die für koronare Bypassoperationen einen Nachbeobachtungszeitraum von 90 Tagen vorsehen. In der Regel ist davon auszugehen, dass die Patienten sich bei postoperativen Komplikationen in der Mehrzahl der Fälle im selben Klinikum präsentieren, nichterfasste auswärtige Behandlungen sind jedoch nicht ausgeschlossen. Das Patientenkollektiv umfasst mit insgesamt 1029 eine vergleichsweise hohe Fallzahl. Dennoch können innerhalb der analysierten Risikogruppen die Fallzahlen für tiefergehende statistische Analysen zu gering ausfallen. Für Risikogruppenanalysen müssten weitere im Idealfall prospektiv randomisierte Studien mit deutlich höheren Patientenzahlen angeschlossen werden.

4.3 Diskussion der aktuellen Leitlinien und Empfehlungen

Die aktuell gültigen Leitlinien und Empfehlungen zur Wahl des korrekten prophylaktischen Antibiotikums in der Herzchirurgie zeigen Uneinigkeit. Ein Hauptgrund hierfür ist ein Mangel an aktuellen Studien. Der Großteil der internationalen Literatur kann auf die 1990er und 80er zurückdatiert werden. Auch aktuelle Leitlinienempfehlungen basieren demnach noch immer auf Erkenntnissen aus weit zurückliegenden Daten. Die wohl wichtigste Leitlinie aus dem englischsprachigen Raum stammt aus dem Jahre 2007 und wurde von Engelman et al. publiziert.¹⁶ Diese Leitlinie der „*Society of Thoracic Surgeons*“ befasst sich in einem ersten Teil mit der korrekten Dauer und Anwendung der antibiotischen Prophylaxe und im zweiten Teil mit der Wahl der besten antimikrobiellen Substanz. Hierbei wird eine Empfehlung zugunsten der Cephalosporine im Vergleich zu Glykopeptiden ausgesprochen bei Patienten, die

keine Vorbelastungen durch multiresistente Keime wie MRSA haben. Innerhalb der Cephalosporine schließt die Leitlinie aus der Datenlage, dass keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Generationen der Cephalosporine bestehen. Aus diesem Grund wird für den Alltagsgebrauch die Empfehlung von Cefazolin aus Kosten- und Verfügbarkeitsgründen ausgesprochen. Auch die Häufigkeit von *Staphylococcus aureus* bei tiefen Wundheilungsstörungen wird als Grund für die Wahl eines Cephalosporins der ersten Generation genannt. Die „*American Society of Health-System Pharmacists*“ unterstützt diese Aussagen in ihrer Leitlinie. Auch hier werden die ersten beiden Generationen der Cephalosporine als gleichwertig in der Herzchirurgie beschrieben.³⁶ In der Vielzahl der Fälle empfehlen die Leitlinien die Cephalosporine als gleichwertig, auch wenn Cefazolin oftmals wegen seiner Verfügbarkeit und Kosten hervorgehoben wird. Die deutsche „Paul-Ehrlich-Gesellschaft“ veröffentlichte ihrerseits eine aktuelle Leitlinie in 2010 mit einer uneingeschränkten gleichwertigen Empfehlung der ersten und zweiten Generation der Cephalosporine.³⁷ Die Aussagen der diversen Leitlinien und Empfehlungen sind in der nachfolgenden Tabelle zur Übersicht zusammengefasst.

| Leitlinie | Empfehlung |
|--|---|
| Sanford Guide ³⁸ | Single shot oder multiple Dosen mit Cefazolin |
| Surgical Infection Prevention Project ¹⁷ | Cefazolin oder Cefuroxim |
| ACC/AHA (American College of Cardiology/ American Heart Association) ³⁹ | Cephalosporine |
| American Society of Health-System Pharmacists ³⁶ | Cefazolin oder Cefuroxim |
| Surgical Infection Society ³² | Cefazolin, falls mehr anaerobe Erreger erwartbar: Cefuroxim |
| Infectious Diseases Society of America ⁴⁰ | Cefazolin |
| The Society of Thoracic Surgeons ¹⁶ | Cefazolin |
| Paul-Ehrlich-Gesellschaft ¹¹ | Cefazolin oder Cefuroxim |

Tab. 12 Leitlinienempfehlungen zur Antibiotikaprophylaxe in der Herzchirurgie

4.4 Diskussion der internationalen Literatur

Insgesamt existiert nur wenig aktuelle Literatur, die sich mit der Wahl des richtigen Antibiotikums zur Infektionsprophylaxe bei herzchirurgischen Operationen befasst. Die Frage nach der Notwendigkeit einer Antibiotikaprophylaxe wurde bereits vor vielen Jahrzehnten in Placebo-kontrollierten Studien festgestellt.^{1,2} Diese Studien mussten im Verlauf abgebrochen werden, da die Kontrollgruppen in bis zu 48,9% der Fälle Wundinfektionen erlitten. Weitere Untersuchungen zur Wirkung einzelner Antibiotika in Placebo-kontrollierten Studien wurden anschließend aus ethischen Gründen nicht weiter praktiziert. Weiterhin sind in der Literatur zahlreiche Studien zu finden, welche die Wirkungen der Cephalosporine mit denen der Glykopeptide in der Herzchirurgie vergleicht. Bolon et al. führten im Jahre 2004 eine Metaanalyse durch, die sich mit diesen Studien auseinandersetzte.¹² In die

Metaanalyse wurden insgesamt sieben randomisierte Studien inkludiert, die sich mit den Wundinfektionsraten von Patienten auseinandersetzten, die entweder ein Glykopeptid (Vancomycin oder Teicoplanin) oder ein beta-Lactam-Antibiotikum erhielten. Hierbei stellte sich heraus, dass Glykopeptide über alle Studien hinweg keine Überlegenheit gegenüber den beta-Lactam-Antibiotika zeigten. Im Gegenteil zeigte sich bei der gesonderten Analyse der oberflächlichen und tiefen sternalen Wundheilungsstörungen eine bessere Wirksamkeit der beta-Laktam-Antibiotika. Lediglich bei Patienten mit einer erhöhten Rate an MRSA-Besiedlungen war eine Überlegenheit der Glykopeptide festzustellen. Demnach sind beta-Laktam-Antibiotika in Populationen mit geringen MRSA-Raten die zu präferierenden Substanzen in der Herzchirurgie.

Der Großteil der vorhandenen Literatur ist stark veraltet. Viele der heutigen Leitlinien basieren auf Studien aus den 1990er Jahren. Eine vielfach zitierte Studie in diesem Kontext wurde von Maki et al. durchgeführt.⁴¹ Die in 1993 erhobene Studie verglich die drei Antibiotika Cefazolin, Cefamandol und Vancomycin in einer randomisiert-kontrollierten Studie miteinander. Sie inkludierte 321 erwachsene herzchirurgische Patienten und verglich die postoperativen Wundinfektionen miteinander. Im Verlauf der Studie zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Cephalosporinen, allerdings eine Überlegenheit des Vancomycins (3,7% Wundinfektionen bei Vancomycin, 12,3% bei Cefazolin und 11,5% bei Cefamandol). Für den alltäglichen Gebrauch empfiehlt die Studie, ein Cephalosporin zu verwenden. Alternativ ein Glykopeptid zu verwenden, bietet sich vor allem bei bekannten Resistenzen der Keime oder kurz zuvor erfolgten antimikrobiellen Therapien an. Mit 321 inkludierten Patienten besitzt die Studie zwar nur eine eingeschränkte statistische Aussagekraft, dennoch findet sie vielfache Beachtung in den aktuellen Leitlinien, zum Beispiel der „*Society of Thoracic Surgeons*“.¹⁶

Zu ähnlichen Ergebnissen führte die Studie aus dem darauffolgenden Jahr 1993 von Townsend et al..¹³ Dabei handelt es sich um eine doppelt-verblindete randomisierte Studie, die insgesamt 1641 Patienten einschließen konnte. Sie

verglichen Cefazolin, Cefamandol und Cefuroxim untereinander, also ein Antibiotikum der ersten Generation und zwei Vertreter der zweiten Generation der Cephalosporine. 8,6% des gesamten Patientenkollektivs zeigten mindestens eine Form einer postoperativen Wundinfektion. Innerhalb der drei Antibiotikaklassen kam es zu keinen Wirkungsunterschieden (8,4% Infektionen bei Cefamandol, 8,4% bei Cefazolin, 9,0% bei Cefuroxim). Auch die Schwere der Wundinfektionen fiel zwischen den Antibiotikaklassen nicht unterschiedlich aus.

Im Jahre 2000 veröffentlichten Kriaras et al. die Zusammenfassungen mehrerer großer, langjähriger Studien, die insgesamt sieben Antibiotikaregimes miteinander verglichen.⁴² Insgesamt beinhalteten die Ergebnisse vier unterschiedliche prospektive, randomisierte, kontrollierte Studien mit einer Patientenzahl von insgesamt 2970 Patienten. Hierbei wurden verschiedene Anwendungsvarianten, Anwendungszeitpunkte und antimikrobielle Substanzen miteinander verglichen. Eine der beteiligten Studien verglich eine 4-Tages Cefazolin-Prophylaxe mit einer 2-Tages Cefuroxim-Anwendung. Wundinfektionen traten in 1,1% der Fälle bei Cefuroxim und in 2,5% der Fälle bei Cefazolin auf. Statistisch signifikant waren die Ergebnisse nicht, obwohl die Inzidenz der Wundinfektionen bei Cefazolin geringgradig höher lag. Bezogen auf die Wahl des besten Antibiotikums schlussfolgert die Studie eine gleichwertige Wirkung der Cephalosporine der ersten drei Generationen.

Zu einem anderen Ergebnis kommt die Studie von Sommerstein et al..⁴³ Hierbei handelt es sich um eine aktuelle prospektive Kohortenstudie von 21007 Patienten in sämtlichen kardiochirurgischen Zentren der Schweiz aus dem Jahr 2019. Die 14 beteiligten herzchirurgischen Zentren wurden während der Studie beobachtet und kontrolliert von „Swissnoso“, dem Nationalen Zentrum für Infektionsprävention der Schweiz. Ein aktives Follow-Up nach einem Monat und einem Jahr wurde mit einer Erfolgsrate von 94% durchgeführt. Die Patienten erhielten als perioperative Antibiotikaprophylaxe entweder Cefazolin, Cefuroxim oder ein Kombinationspräparat aus Cefuroxim mit Vancomycin. Die Gesamtrate der Wundinfektionen lag bei 5,5% mit 2,7% tiefen sternalen

Wundheilungsstörungen. In der Auswertung der einzelnen Antibiotika zeigte sich in dieser Studie im Gegensatz zum Großteil der vorhandenen Literatur eine signifikante Überlegenheit des Cefazolins. Die Anzahl aller Formen der Wundinfektionen war bei Cefazolin (4,5%) signifikant besser als Cefuroxim (5,6%) oder Cefuroxim/Vancomycin (6,1%). Tiefe sternale Wundheilungsstörungen traten sowohl bei Cefazolin (1,8%) als auch bei Cefuroxim/Vancomycin (1,9%) bedeutend seltener auf als bei Cefuroxim (2,9%). In allen Fällen schnitt das Cefuroxim-Präparat signifikant schlechter ab als die Vergleichsantibiotika. Für die Gesamtzahl der Wundinfektionen schnitt Cefazolin im Direktvergleich >35% besser ab als Cefuroxim. Ein Nachteil der Studie besteht darin, dass keine weiteren Patientendaten erhoben wurden, um Komorbiditäten und Patientencharakteristika untereinander zu vergleichen. Außerdem erfolgte die Zuweisung der Antibiotika nicht randomisiert, was die Aussagekraft der Studie einschränken kann. Die Kontrolle durch „Swissnoso“ und die große Kohorte sprechen dennoch für eine hohe externe Validität. Dies legt nahe, dass Cefazolin die bessere antibiotische Wahl im Vergleich zum Cefuroxim in der Herzchirurgie sein könnte.

4.5 Diskussion der Meta-Analysen

Zur Wahl des richtigen prophylaktischen Antibiotikums in der Herzchirurgie existieren drei bedeutende Metaanalysen, die sehr unterschiedliche Schlussfolgerungen aufweisen und Empfehlungen aussprechen. Eine dieser Metaanalysen beschäftigt sich mit dem Vergleich der beta-Laktam-Antibiotika gegenüber den Glykopeptiden. Diese Metaanalyse von Bolon et al. wurde bereits diskutiert.¹² Ihre Erkenntnis ist, dass beta-Laktam-Antibiotika für den Alltagsgebrauch den Glykopeptiden vorzuziehen seien.

Kreter et al. führten 1992 eine große Metaanalyse durch, in der zahlreiche Antibiotikaregime miteinander verglichen wurden.⁴⁴ 28 Studien konnten insgesamt inkludiert werden, darunter auch vier Placebo-kontrollierte Studien.

Alle Studien mussten prospektiv, randomisiert und doppelt-blind geführt worden sein. Weiterhin musste die erste Dosisapplikation kurz vor Operationsbeginn erfolgen und weitere Gaben in kurzem Zeitabstand nach der Operation. Sechs Studien verglichen hierbei die erste und zweite Generation der Cephalosporine. Überraschenderweise zeigte sich durchweg ein Trend in Richtung der Cephalosporine der zweiten Generation, Cefamandol oder Cefuroxim. In sieben von acht Vergleichsgruppen sanken die Raten der Wundinfektionen im Vergleich zu den mit Cefazolin behandelten Patienten, sowohl bei Infektionen der Brust als auch der Beine. Die Wundinfektionen im Allgemeinen reduzierten sich von durchschnittlich 5% bei Cefazolin auf 3% bei Patienten die Cefuroxim oder Cefamandol erhielten. Insgesamt stellt die Metaanalyse fest, dass der Großteil der wiedergegebenen Studien eine eingeschränkte statistische Aussagekraft aufweist mit zu geringen Patientenzahlen. Die Gesamtaussagekraft relativiert sich dadurch. Auch wenn sich in dieser Metaanalyse ein positiver Trend zugunsten der späteren Cephalosporine abzeichnet, demonstrierten die inkludierten Studien einzeln betrachtet keine statistisch eindeutige Überlegenheit der Cephalosporine der zweiten Generation.

Die aktuellste Metanalyse zu diesem Thema wurde von Lador et al. im Jahr 2011 publiziert.⁴⁵ Die Metaanalyse umfasst 59 randomisiert, kontrollierte Studien. 36 der inkludierten Studien beschäftigen sich mit Vergleichen zwischen Antibiotika mit gram-positiven und gram-negativen Wirkungsspektren. Eine Mehrheit der Studien verglich jedoch Cefazolin mit einem Cephalosporin der zweiten oder dritten Generation. Lador et al. fanden heraus, dass die Wirkungen auf sämtliche Formen und Ausprägungen der Wundinfektionen in den verschiedenen Generationen der Cephalosporine gleichwertig waren. Jedoch stellten sie fest, dass Cephalosporine der zweiten und dritten Generation das Risiko einer postoperativen Pneumonie signifikant senken können gegenüber Cefazolin. Als entscheidende Limitation der Metaanalyse wird das Alter der analysierten Studien angegeben, die größtenteils den 1980er Jahren entstammen. Seit dieser Zeit können sich die Definitionen und Diagnosekriterien, aber auch die Wirksamkeit gegenüber vorherrschenden Keimen geändert haben. Auf der Basis

dieser Metaanalyse wird bei gleicher Wirksamkeit gegen Wundinfektionen aber verbesserter Wirksamkeit gegen Pneumonien eine Empfehlung für Cephalosporine der zweiten und dritten Generation ausgesprochen.

5. Zusammenfassung

Diese Studie liefert die Erkenntnis, dass eine Umstellung der perioperativen Antibiotikaphylaxe von Cefuroxim, einem Cephalosporin der zweiten Generation, auf Cefazolin, ein Cephalosporin der ersten Generation, zu keinem Anstieg der Wundinfektionen in herzchirurgischen Eingriffen führt.

Insgesamt lag keine signifikante Überlegenheit eines der beiden Antibiotika vor, weder in Hinblick auf die gesamten Wundinfektionen, die tiefen sternalen Wundinfektionen und die Infektionen der Beinwunde, noch bei nosokomialen Infektionen wie der Pneumonie, dem Harnwegsinfekt oder der Sepsis. Im Patientenkollektiv konnten weiterhin einige unabhängige prä-, intra- und postoperative Risikofaktoren ermittelt werden, die zu einer signifikanten Steigerung der Infektionsraten führten. Auch bei der differenzierten Betrachtung der Risikopatienten zeigte sich kein signifikanter Wirkungsunterschied zwischen den beiden untersuchten Antibiotika.

Die vorhandene Literatur ist fast ausschließlich sehr veraltet und besitzt in sehr vielen Fällen durch zu geringe Patientenzahlen eine limitierte Aussagekraft. Diese Studie weist mit 1029 Patienten ein vergleichsweise großes Patientenkollektiv auf. Auch die erhobenen Parameter sind umfangreich gewählt und boten die Möglichkeit tiefergehender Analysen. Limitiert wird die Studie jedoch durch ihr retrospektives Design mit dem Fehlen eines kontrollierten Follow-Ups. Um die Ergebnisse bestätigen und bekräftigen zu können, müsste eine prospektive, randomisierte Studie hieran angeschlossen werden.

6. Literaturverzeichnis

1 Fong IW, Baker CB, McKee DC. The value of prophylactic antibiotics in aortic-coronary bypass operations: a double-blind randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1979 Dec;78(6):908-13.

2 Austin TW, Coles JC, Burnett R, Goldbach M. Aortocoronary bypass procedures and sternotomy infections: a study of antistaphylococcal prophylaxis. *Can J Surg.* 1980;23(5):483–485.

3 Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention KRINKO beim Robert-Koch-Institut, Prävention postoperativer Wundinfektionen, *Bundesgesundheitsblatt* 2018, 61:448-473

4 Abschlussbericht Deutsche nationale Punkt-Prävalenzerhebung zu nosokomialen Infektionen und Antibiotika-Anwendung, Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen, 2016, 27-32

5 Definitionen nosokomialer Infektionen für die Surveillance im Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System – KISS-Definitionen – Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen, Robert Koch-Institut, 2017

6 Gastmeier P, Geffers C. Nosokomiale Infektionen in Deutschland. *Dtsch Med Wschr.* 2008;133:1111-15.

7 Perrault LP, Kirkwood KA, Chang HL, et al. A Prospective Multi-Institutional Cohort Study of Mediastinal Infections After Cardiac Operations. *Ann Thorac Surg.* 2018;105(2):461–468.

8 Eklund AM, Lyytikäinen O, Klemets P, et al. Mediastinitis after more than 10,000 cardiac surgical procedures. *Ann Thorac Surg.* 2006;82(5):1784–1789.

9 Kubota H, Miyata H, Motomura N, et al. Deep sternal wound infection after cardiac surgery. *J Cardiothorac Surg.* 2013;8:132.

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

11 Wacha H, Hoyme U, Isenmann R, Kujath P, Lebert C, Naber K, Salzberger B. Empfehlungen einer Expertenkommission der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., Perioperative Antibiotikaprophylaxe, *Chemother J* 2010;19:70-84

- 12 Bolon MK, Morlote M, Weber SG, Koplan B, Carmeli Y, Wright SB. Glycopeptides are no more effective than beta-lactam agents for prevention of surgical site infection after cardiac surgery: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2004;38(10):1357–1363.
- 13 Townsend TR, Reitz BA, Bilker WB, Bartlett JG. Clinical trial of cefamandole, cefazolin, and cefuroxime for antibiotic prophylaxis in cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1993;106(4):664–670.
- 14 Edwards WH Jr, Kaiser AB, Kernodle DS, et al. Cefuroxime versus cefazolin as prophylaxis in vascular surgery. *J Vasc Surg*. 1992;15(1):35–42.
- 15 Gentry LO, Zeluff BJ, Cooley DA. Antibiotic prophylaxis in open-heart surgery: a comparison of cefamandole, cefuroxime, and cefazolin. *Ann Thorac Surg*. 1988;46(2):167–171.
- 16 Engelman R, Shahian D, 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.
- 17 W. Bratzler Dale, M. Houck Peter, for the Surgical Infection Prevention Guidelines Writers Workgroup, Antimicrobial Prophylaxis for Surgery: An Advisory Statement from the National Surgical Infection Prevention Project, *Clinical Infectious Diseases*. *Clin Infect Dis*. 2004 Jun 15;38(12):1706-15.
- 18 Dyar OJ, Huttner B, Schouten J, Pulcini C; ESGAP (ESCMID Study Group for Antimicrobial stewardshiP). What is antimicrobial stewardship. *Clin Microbiol Infect*. 2017;23(11):793–798
- 19 Ständige Kommission „Leitlinien“ der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) , S3-Leitlinie: Epidemiologie, Diagnostik und Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie, 2017
- 20 Ständige Kommission „Leitlinien“ der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), S3-Leitlinie: Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin (DAS-Leitlinie 2015)
- 21 Rossiter SJ, Hultgren HN, Kosek JC, Wuerflein RD, Angell WW (1974) Ischemic myocardial injury with aortic valve replacement and coronary bypass. *Arch Surg* 109:652
- 22 Friedman ND, Bull AL, Russo PL, Leder K, Reid C, Billah B, Marasco S, McBryde E, Richards MJ. An alternative scoring system to predict risk for

surgical site infection complicating coronary artery bypass graft surgery. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2007 Oct;28(10):1162-8.

23 Gualis J, Flórez S, Tamayo E, Alvarez FJ, Castrodeza J, Castaño M. Risk factors for mediastinitis and endocarditis after cardiac surgery. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2009;17(6):612–616.

24 Diez C, Koch D, Kuss O, Silber RE, Friedrich I, Boergermann J. Risk factors for mediastinitis after cardiac surgery - a retrospective analysis of 1700 patients. *J Cardiothorac Surg.* 2007;2:23.

25 Salehi Omran A, Karimi A, Ahmadi SH, et al. Superficial and deep sternal wound infection after more than 9000 coronary artery bypass graft (CABG): incidence, risk factors and mortality. *BMC Infect Dis.* 2007;7:112.

26 Sá MP, Soares EF, Santos CA, Figueiredo OJ, Lima RO, Escobar RR, de Rueda FG, Lima Rde C. Risk factors for mediastinitis after coronary artery bypass grafting surgery. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2011 Jan-Mar;26(1):27-35.

27 Abboud CS, Wey SB, Baltar VT. Risk factors for mediastinitis after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2004;77(2):676–683.

28 Fowler VG Jr, O'Brien SM, Muhlbaier LH, Corey GR, Ferguson TB, Peterson ED. Clinical predictors of major infections after cardiac surgery. *Circulation.* 2005;112(9 Suppl):I358–I365.

29 Chakravarthy M. Modifying risks to improve outcome in cardiac surgery: An anesthesiologist's perspective. *Ann Card Anaesth.* 2017;20(2):226–233.

30 Schiraldi L, Jabbour G, Centofanti P, et al. Deep sternal wound infections: Evidence for prevention, treatment, and reconstructive surgery. *Arch Plast Surg.* 2019;46(4):291–302.

31 Berg TC, Kjørstad KE, Akselsen PE, 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(6):1291–1297.

32 Page CP, Bohnen JM, Fletcher JR, McManus AT, Solomkin JS, Wittmann DH. Antimicrobial prophylaxis for surgical wounds. Guidelines for clinical care [published correction appears in *Arch Surg* 1993 Apr;128(4):410]. *Arch Surg.* 1993;128(1):79–88.

33 Miyata E, Tanaka A, Emori H, Taruya A, Miyai S, Sakagoshi N. Incidence and risk factors for aspiration pneumonia after cardiovascular surgery in elderly patients. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2017;65(2):96–101.

- 34 Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1999;20(4):250–280
- 35 Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen (NRZ) (2015) KISS Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System. Modul OP-KISS. Referenzdaten. Berechnungszeitraum: Januar 2010 bis Dezember 2014
- 36 Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Health-Syst Pharm.* 2013; 70:195–283.
- 37 Wacha, Hannes & Hoyme, U. & Isenmann, R. & Kujath, Peter & Lebert, Cordula & Naber, Kurt & Salzberger, Bernd. (2010). Perioperative antibiotic prophylaxis. Evidence based guidelines by an expert panel of the Paul Ehrlich Gesellschaft. *Chemotherapie Journal.* 19. 70-84.
- 38 Gilbert D.N., Moellering R.C., Sande M.A.: The Sanford guide to antimicrobial therapy. 33 ed. Antimicrobial Therapy, Inc, Hyde Park, VT2003
- 39 Eagle K.A., Guyton R.A., Davidoff R. et al. ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 44: 1146-1154
- 40 Dellinger EP, Gross PA, Barrett TL, et al. Quality standard for antimicrobial prophylaxis in surgical procedures. *Clin Infect Dis.* 1994;18(3):422–427.
- 41 Maki DG, Bohn MJ, Stolz SM, Kroncke GM, Acher CW, Myerowitz DP. Comparative study of cefazolin, cefamandole, and vancomycin for surgical prophylaxis in cardiac and vascular operations. A double-blind randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;104:1423–34.
- 42 Kriaras I, Michalopoulos A, Turina M, Geroulanos S. Evolution of antimicrobial prophylaxis in cardiovascular surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2000;18(4):440–446.
- 43 Sommerstein R, Atkinson A, Kuster SP, et al. Antimicrobial prophylaxis and the prevention of surgical site infection in cardiac surgery: an analysis of 21 007 patients in Switzerland. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2019;56(4):800–806.
- 44 Kreter B, Woods M. Antibiotic prophylaxis for cardiothoracic operations. Meta-analysis of thirty years of clinical trials. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1992;104(3):590–599.

45 Lador A, Nasir H, Mansur N, et al. Antibiotic prophylaxis in cardiac surgery: systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(3):541–550.

Anhang 1. Fallzahlplanung



Fallzahlplanung für das Versuchsvorhaben

”Umstellung des Antibiotikums der postoperativen Antibiotika-Prophylaxe in der Herzchirurgie”

Das Ziel der vorliegenden Studie ist die Untersuchung der Auswirkungen der Umstellung der Antibiotika-Therapie in der postoperativen Prophylaxe zum 1.6.2017 auf die Inzidenz tiefer sternaler Wundheilungsstörungen bei Patienten mit herzchirurgischem Eingriff.

Hierfür wird die Inzidenz der tiefen sternalen Wundheilungsstörung vor und nach der postoperativen Antibiotika-Prophylaxe geschätzt.

Ausgehend von aktuellen Studienergebnissen wird die Inzidenz für Cefazolin auf 4.6% (0.046)¹ und die Inzidenz für Cefuroxim auf 7.4% (0.074)² geschätzt.

Mit einem Stichprobenumfang von $N_1 = 435$ Patienten ist die Schätzung des zweiseitigen 95%-Konfidenzintervalls mit einer Weite von 0.04 möglich, wenn die Inzidenz 0.046 beträgt.

Mit einem Stichprobenumfang von $N_2 = 665$ Patienten ist die Schätzung des zweiseitigen 95%-Konfidenzintervalls mit einer Weite von 0.04 möglich, wenn die Inzidenz 0.074 beträgt.

Die Fallzahlplanung erfolgte mit Pass Version 13.

Würzburg, den 26. Juni 2017

Carolin Malsch

¹Shoulders et al.: *Impact of Intraoperative Continuous-Infusion Versus Intermittent Dosing of Cefazolin Therapy on the Incidence of Surgical Site Infections After Coronary Artery Bypass Grafting*. *Pharmacotherapy*. 2016 Feb;36(2):166-73.

²Kaye et al.: *Surgical site infection prophylaxis strategies for cardiothoracic surgery: a decision-analytic model*. *Scand J Infect Dis*. 2012 Dec;44(12):948-55.

Anhang 2. Abkürzungsverzeichnis

| | |
|---------------|---|
| AMS | Antimicrobial Stewardship |
| B | Koeffizient der logistischen Regression |
| BMI | Body-Mass-Index |
| CAP | Community Aquired Pneumonia |
| CDC | Centers of Disease Control and Prevention |
| COPD | Chronisch Obstruktive Atemwegserkrankung |
| CRP | C-reaktives Protein |
| DSWI | Deep Sternal Wound Infections |
| EF | Ejektionsfraktion |
| EK | Erythrozytenkonzentrat |
| FFP | Fresh Frozen Plasma |
| HAP | Hospital-Aquired Pneumonia |
| HLM | Herz-Lungen-Maschine |
| HWI | Harnwegsinfektion |
| KI | Konfidenzintervall |
| KISS | Krankhaus-Infektions-Surveillance-System |
| MI | Myokardinfarkt |
| MRSA | Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus |
| OR | Odds Ratio |
| p | p-Wert |
| pAVK | Periphere Arterielle Verschlusskrankheit |
| RKI | Robert-Koch-Institut |
| SD | Standardabweichung |
| SIRS | Systemic inflammatory Response Syndrome |
| SOFA-Score | Sepsis-Related Organ Failure Assessment Score |
| SSI | Surgical Site Infections |
| SSWI | Superficial Sternal Wound Infections |
| TAVI | Transkatheter-Aortenklappenimplantation |
| TK | Thrombozytenkonzentrat |
| Wald | Wald-Test |
| X-Clamp-Dauer | Aortenabklemmzeit |

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die mir mein Studium sowie die Vollendung dieser Promotion möglich gemacht und mich auf meinem Weg begleitet haben.

Meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Christoph Schimmer, möchte ich vielmals für die Möglichkeit dieser Promotion danken. Ich danke ihm dafür, dass er für alle meine Fragestellungen in kürzester Zeit ein Ohr fand und mir immer sofort mit guten Anregungen unterstützend zur Seite stand. Aufgrund seiner enormen Arbeitslast auf der herzchirurgischen Intensivstation weiß ich diese gute Betreuung zu schätzen und bin ihm dafür sehr dankbar.

Weiterhin danke ich Prof. Dr. Rainer Leyh, dem Klinikdirektor der Herz-Thorax-Chirurgie, an dessen Klinik ich meine Arbeit verrichten konnte und der in den Anfängen der Arbeit beratend in der Ausarbeitung der Fragestellungen und Methoden mitgewirkt hat.

Weiterhin danke ich meinem Zweitkorrektor Prof. Dr. Ulrich Vogel für die Begleitung der Arbeit und die wertvollen Beiträge sowie weiteren Denkanstöße zu den Ergebnissen und Auswertungen. Ebenso danke ich der statistischen Beratung am Institut für klinische Epidemiologie von Prof. Dr. Peter Heuschmann, deren Mitarbeiter mir mehrfach im Rahmen der statistischen Auswertung zur Seite standen.

Abschließend möchte ich meiner Familie und insbesondere meinen Eltern, Prof. Dr. Michael Bernsen und Barbara Bernsen, herzlich danken, die mir das Medizinstudium überhaupt erst ermöglicht haben sowie meiner Freundin Chiara, die mit mir gemeinsam sowohl Studium als auch Promotion bestritten hat und in jeder Fragestellung ein wichtiger Ratgeber ist.

Curriculum Vitae

Persönliche Daten

| | |
|------------|---------------------------------------|
| Name | Dominik Bernsen |
| Geburtstag | 11. Juli 1995 in Essen |
| Adresse | Franziskanergasse 8 97070 Würzburg |
| Telefon | 0157 34285321 |
| E-Mail | bernsen.dominik@gmail.com |

Ausbildung

| | |
|-----------------|--|
| seit 08/2020 | Assistenzarzt in Weiterbildung in der Klinik für Chirurgie – Thoraxchirurgie, Missionsärztliche Klinik Würzburg |
| aktuell | Promotion in der Klinik für Herz-Thorax-Chirurgie der Julius-Maximilians-Universität Würzburg |
| 05/2019-04/2020 | Praktisches Jahr des Medizinstudiums an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg mit Bestehen des dritten Abschnitts der ärztlichen Prüfung |
| 05/2019-09/2019 | 1. Terial Chirurgie, Juliusspital Würzburg |
| 09/2019-12/2019 | 2. Terial Innere Medizin, Juliusspital Würzburg |
| 12/2019-04/2020 | 3. Terial Orthopädie, König-Ludwig-Haus Würzburg |

| | |
|-----------------|--|
| 10/2015-04/2019 | Klinischer Abschnitt des Medizinstudiums an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg mit Bestehen des zweiten Abschnitts der ärztlichen Prüfung |
| 03/2016-04/2016 | stationäre Famulatur im Johanniter-Krankenhaus Bonn, Innere Medizin |
| 02/2017-03/2017 | Hausarztfamulatur in der Praxis Dr. Ruf Würzburg, Allgemeinmedizin |
| 09/2017-10/2017 | stationäre Famulatur im Juliusspital Würzburg, Unfallchirurgie |
| 07/2018-08/2018 | ambulante Famulatur im Orthozentrum Mainfranken Würzburg, Orthopädie |
| 10/2013-09/2015 | Vorklinischer Abschnitt des Medizinstudiums an der Goethe-Universität Frankfurt mit Bestehen des ersten Abschnitts der ärztlichen Prüfung |
| 10/2006-06/2013 | Aloisiuskolleg, Gymnasium des Jesuitenordens in Bonn-Bad Godesberg mit Erlangung der allgemeinen Hochschulreife |
| 07/2010-02/2011 | Santiam Christian High School in Corvallis, Oregon, USA |
| 07/2005-10/2006 | Gymnasium am Ostring in Bochum |

Berufserfahrungen

| | |
|-----------------|--|
| 11/2015-08/2020 | freier Autor bei „dr-gumpert.de“ |
| 07/2018-08/2020 | OP-Assistenz für die Praxis „Orthozentrum Mainfranken“ in Würzburg |
| 06/2016-06/2017 | Wissenschaftliche Hilfskraft in der Klinik für Herz- und Thoraxchirurgie der Universitätsklinik Würzburg |

Interessen und Engagement

| | |
|-----------|--|
| 12/2019 | Mitbegründer des Vereins „Fabl- For a better life e.V.“ zur Förderung junger Schüler in Ländern der Dritten Welt |
| seit 2013 | Mitglied in den Studentenverbindungen K.D.St.V. Hasso-Nassovia Frankfurt im CV sowie K.D.St.V. Markomania Würzburg im CV |
| 2011-2013 | Schülersprecher des Aloisiuskollegs, Bonn |

Fremdsprachenkenntnisse

| | |
|-------------|---|
| Latein | Großes Latinum |
| Englisch | schriftlich und mündlich fließend (Niveau B2) |
| Französisch | schriftlich und mündlich fließend (DELF B2) |