

Aus der Klinik für Allgemeine Chirurgie, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie

Universitätsklinik des Saarlandes, Homburg/Saar

(Direktor: Prof. Dr. Matthias Glanemann)

**Reduktion postoperativer Wundinfektionsraten und Einfluss auf die Entstehung von
Narbenhernien unter Verwendung antibiotisch beschichteten Nahtmaterials**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2018

vorgelegt von: Sebastian NINGEL

geb. am: 12.06.1984 in Neuwied

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung.....	1
1.1	Deutsch.....	1
1.2	Englisch.....	2
2	Einleitung.....	4
2.1	Wundheilungsstörungen.....	4
2.2	Postoperative Wundinfektionen.....	5
2.2.1	Häufige Erreger.....	7
2.2.2	Risikofaktoren.....	7
2.2.3	Einteilung von Infektionen und Bilden von Risikoklassen.....	8
2.2.4	Maßnahmen zur Vermeidung von Wundheilungsstörungen.....	10
2.3	Nahtmaterialien.....	12
2.3.1	Polydioxanon (PDS).....	14
2.3.2	Entwicklung beschichteter Nahtmaterialien.....	15
2.3.3	Triclosan.....	16
2.3.4	PDS-Plus.....	17
2.4	Technik des Bauchdeckenverschlusses.....	18
2.5	Ziel der PDS-Plus-Studie.....	20
2.6	Fragestellung der Arbeit.....	20
3	Material und Methodik.....	22
3.1	Operationstechnik.....	24
3.2	Patientenversorgung.....	24
3.3	Cluster-Randomisierung.....	27
3.4	Fallzahlen und Rekrutierung.....	28
3.5	Datenerhebung.....	30
3.6	Statistische Auswertung.....	31
4	Ergebnisse.....	32
4.1	Wundinfektionen.....	32
4.2	Narbenhernien.....	32
4.3	Gruppenvergleich Zeitpunkt A: unmittelbar postoperativ.....	33
4.4	Multivariate Analyse: Zeitpunkt A.....	37
4.5	Gruppenvergleich Zeitpunkt B: 6 Monate postoperativ.....	38

4.6	Multivariate Analyse: Zeitpunkt B.....	39
4.7	Bakterienspezies bei Wundinfektionen.....	41
5	Diskussion.....	43
5.1	Fortentwicklung der Vorgängerstudien	44
5.2	Bewertung der Studienart.....	46
5.3	Bedeutung von Wundheilungsstörungen.....	48
5.4	Sicherheit von Triclosan	48
5.5	Ausblick.....	50
6	Literaturverzeichnis.....	51

1 Zusammenfassung

1.1 Deutsch

Postoperative Wundinfektionen sind weit verbreitet und repräsentieren gerade bei chirurgischen Patienten einen großen Teil aller nosokomialer Infektionen. Sie sind häufig verantwortlich für eine erhöhte Morbidität, Mortalität und hohe Mehrkosten im Gesundheitssystem. Zur Reduktion eines solchen Infektionsrisikos wurden Triclosan-beschichtete, antibiotisch wirksame Nahtmaterialien entwickelt. In dieser Arbeit soll nun das beschichtete Nahtmaterial PDS®PLUS mit dem unbeschichteten PDS®II-Nahtmaterial verglichen werden, die dafür benötigte Datenerhebung erfolgte im Rahmen einer großen klinischen Studie, der sogenannten PDS®PLUS-Studie.

Im Zeitraum September 2009 bis zum Januar 2012 wurde eine große Interventionsstudie mit Cluster-randomisierter Patientenzuteilung durchgeführt. Eingeschlossen wurden 856 Patienten, welche über eine mediane oder quere Laparotomie operiert wurden. Die gesamte Behandlung des Patienten erfolgte nach zuvor festgelegten Standards und sollte sich nur in der Verwendung des jeweiligen Nahtmaterials unterscheiden. Die einzelnen Behandlungsschritte wurden unter Verwendung EDV-gestützter sogenannter „klinischer Behandlungspfade“ definiert und zeitlich vorgegeben.

Als primäres Studienziel galt es zu ermitteln, ob der Einsatz des mit Triclosan beschichteten Nahtmaterials die Anzahl von Wundinfektionen minimieren kann, außerdem wurde als sekundäres Studienziel der Einfluss auf die Entwicklung von Narbenhernien im Operationsgebiet untersucht. Verschiedene Risikofaktoren für Wundheilungsstörung wurden ebenfalls prospektiv gesammelt.

Bei der Verwendung von PDS®Plus-Nahtmaterial betrug der Anteil an postoperativen Wundinfektionen 6,4%, in der PDS®II-Gruppe wurde eine Rate von 11,2% festgestellt ($p=0,0132$), der Anteil an Narbenhernien lag bei 7,5% in der PDS®Plus-Gruppe und 13,6% bei

PDS®II (p=0,0296). Die beiden Gruppen waren bezüglich der weiteren Risikofaktoren von gleicher Struktur.

Die Verwendung eines antibiotischen Nahtmaterials beim Bauchdeckenverschluss kann zu einer signifikanten Reduktion der Anzahl von Wundinfektionen und Hernien führen.

1.2 Englisch

Reduction of postoperative wound infection rates and influence on the development of incisional hernias using antibiotic coated suture

Surgical site infections are very common and represent a major part of nosocomial infections, especially in surgical patients. They are often responsible for a high morbidity, mortality and also for huge costs in the healthcare system. To reduce a risk of these kind of infections, triclosan-coated suture material with antibiotic activity has been developed.

In the PDS®PLUS-study, two different suture materials, on the one hand the triclosan-coated PDS®PLUS suture material and on the other hand the PDS®II suture without antibiotic activity were compared.

During a period between September 2009 and January 2012, a large study was conducted. 856 patients who had surgery via median laparotomy or a transverse incision were included. The allocation of patients was performed by cluster randomization. The entire course of treatment was carried out under strictly defined standards. The only difference between the two groups was the suture material that was used. Each treatment step was precisely fixed and the implementation was supported by so-called "Clinical Pathways", a computer-controlled system that works like checklists.

The primary objective was to find out, whether the coated material can prevent surgical site infections, a secondary objective was to investigate the influence on the development of scar hernias. Further risk factors of infections were collected and documented, in order to ensure comparability between both groups.

When using PDS®Plus suture material the rate of surgical site infections was 6.4%, in the PDS®II group the proportion was 11.2% ($p=0.0132$). The rate of scar hernias was 7.5% in the PDS®Plus group and 13.6% in the PDS®II group ($p=0.0296$).

The groups were the same structure based on the risk profile.

The use of antibiotic coated suture can significantly reduce the occurrence of surgical site infections and hernias.

2 Einleitung

Wundheilungsstörungen nach chirurgischen Eingriffen sind bereits seit den Anfängen der modernen Chirurgie bekannt und auch heute noch haben sie eine enorme Bedeutung auf vielerlei Ebenen. Zunächst sollen diese genauer systematisch dargestellt und deren Bedingungen, Risiken und Ursachen beschrieben werden. Weiterhin wird auch die Tragweite des Einflusses für Patienten, Gesundheitssystem, Gesellschaft sowie finanzielle Aspekte aufgeführt. Anschließend soll detailliert auf Maßnahmen eingegangen werden, die bereits im Laufe der Zeit zur Vermeidung entwickelt worden sind. Im Besonderen hervorgehoben wird dabei die Entwicklung von Nahtmaterialien und Verbesserungen von Arbeitstechniken. Der Schluss des Kapitels führt schließlich zur vorliegenden Arbeit, mit dem Ziel die Rate von Wundinfektionen und Narbenhernien verringern zu können.

2.1 Wundheilungsstörungen

Die schlechte Heilung von Operationswunden gehört mit zu den am häufigsten vorkommenden Komplikationen nach abdominalchirurgischen Eingriffen. Unter dem Begriff "Wundheilungsstörung" versteht man einen atypischen oder zeitlich verzögerten Wundheilungsverlauf (Siewert, 2012). Diesem können vielfältige Ursachen zu Grunde liegen, welche man in systemische und lokale Faktoren aufteilen kann:

Für die systemischen Ursachen sind häufig verschiedenste Grunderkrankungen verantwortlich. Eine schlechte Wundheilung wird beispielsweise bei Malnutrition beobachtet. Hier ist ein Mangel an Proteinen, Fetten, Kohlenhydraten, Vitaminen, Mineralien und Spurenelementen dafür verantwortlich, dass der erhöhte Nährstoffbedarf im Wundgebiet nicht gedeckt wird (Molnar et al., 2014). Auch eine ungenügende Sauerstoffversorgung des Gewebes verschlechtert die Wundheilungsfähigkeit. Diese tritt bei Erkrankungen wie pAVK, Diabetes mellitus oder Anämien auf. Weiter systemische Ursachen können Immuninsuffizienzen bei chronischen Krankheiten sein (Mangram et al., 1999; Alexander et al., 2011). Der Einfluss von Medikamenten, zum Beispiel Antikoagulanzen oder

Zytostatika, spielt des Weiteren eine entscheidende Rolle. Die beim älteren Menschen schlechtere Hautdurchblutung sowie geringere Immunkompetenz müssen ebenso angeführt werden (Seiler et al., 2001).

Wundheilungsstörungen können neben den aufgeführten systemischen, auch eine Vielzahl lokaler Faktoren zu Grunde liegen. Hierzu zählen große Wundhämatome, mangelnde Ruhigstellung und Spannung der Wundränder. Es können nach chirurgischen Nahtverschlüssen Dehiszenzen auftreten, die Wunde kann durch Fremdkörper verunreinigt sein, außerdem kann das Auftreten von Wundseromen ein Problem darstellen. Außerordentlich wichtige lokale Ursachen sind schließlich die Wundinfektionen.

In dieser Arbeit sollen vor allem die **postoperativen Wundinfektionen** betrachtet werden, und wie ihr Auftreten und in deren Folge auch die Häufigkeit von **Narbenhernien** verringert werden können. Viele der Infekte unterliegen einem direkten Einfluss der chirurgischen Handlungsweise, wodurch sich ein hohes Potential ergibt, diese unmittelbar vermeiden zu können.

2.2 Postoperative Wundinfektionen

Postoperative Wundinfekte sind sehr häufig, es werden in großen Studien Raten von 4-19% an Komplikationen nach Laparotomie angegeben (Franchi et al., 2001; Seiler et al., 2009). Unter einer Wundinfektion versteht man den Eintritt von Mikroorganismen in eine Wunde mit den charakteristischen Zeichen einer lokalen Entzündung. Gründe dafür sind beispielsweise, dass die Komplexität der chirurgischen Eingriffe mit den Jahren immer mehr gestiegen ist, außerdem werden heutzutage auch vermehrt ältere und multimorbide Patienten operiert. Die postoperativen Wundinfektionen haben einen Anteil von 14-16 % aller nosokomialer Infektionen bei hospitalisierten Patienten und sind damit insgesamt die dritthäufigsten. Bei den chirurgischen Patienten mit nosokomialer Infektion belegen sie sogar Rang 1, ihr Anteil beträgt hier 38 %. 2/3 dieser Infekte entwickeln sich direkt im Bereich der operativen Inzisionsstelle.

Je nach anatomischer Lokalisation können sie oberflächlich und harmlos sein, sie können jedoch auch in die Tiefe des Operationsgebietes ragen und dadurch langwierige Komplikationen und schwerwiegende Erkrankungen des Patienten zu Folge haben. Auch bei einwandfreier Hygiene sind Wundinfekte nach Operationen nicht immer zu verhindern, daher müssen Patienten sorgfältig beobachtet werden. Sobald Wundinfektionszeichen auftreten, sollte schnellstmöglich die erforderliche Diagnostik eingeleitet werden um einen schwerwiegenden Verlauf verhindern zu können. Hierzu gehören die Messung der Körpertemperatur, Bestimmung der Entzündungsparameter (C-reaktives Protein, Leukozytenzahl, Differentialblutbild) und mikrobiologische Untersuchungen. Zu den zu beobachtenden Wundinfektionszeichen gehören einerseits die klassischen Entzündungszeichen nach Celsus und Galen (Rubor, Calor, Tumor, Dolor und Functio laesa), außerdem Sekretionen (besonders eitrige Sekretion) oder Blasenbildung (häufig bei *Staphylococcus-aureus*-Infektionen).

Die meisten postoperativen Infektionen im Operationsgebiet entstehen durch eine dortige bakterielle Kontamination, welche meistens bereits während des Eingriffes stattfindet (Tunevall, 1991; Siewert et al. 2012). Entscheidend für die Entwicklung einer solchen Infektion ist vor allem das Verhältnis lokaler und systemischer Abwehrmechanismen des Patienten bezogen zur Keimzahl und Virulenz der Erreger (Oldhafer et al., 2007). Wenn im Wundgebiet Fremdmaterial vorhanden ist, beispielsweise das verwendete Nahtmaterial zum Wundverschluss, reicht eine deutlich geringere Anzahl von Keimen aus um Infektionen zu verursachen, auch Keime geringerer Virulenz können dann pathogen wirken (Elek und Cohen, 1957).

Auch das Operationsgebiet selbst spielt eine entscheidende Rolle. So gelten beispielsweise Operationen im Bereich der Schilddrüse, des Herzen oder jegliche Gelenkoperationen als „saubere“ (=aseptische) Eingriffe. Schmutzige oder infizierte (=septische) Eingriffe bestehen dagegen bei Operationen nach Darmperforationen, bei einer eitrigen Cholezystitis oder im Bereich großer oder auch älterer Verletzungswunden. Es unterscheiden sich daher je nach Operationsgebiet sowohl das zu erwartende Erregerspektrum, als auch die körpereigenen Abwehrmechanismen je nach Lokalisation. Devitalisiertes Gewebe begünstigt daher ebenso die Entstehung solcher Infekte im Vergleich zu gut vaskularisiertem bzw. durchblutetem Gewebe (Mu et al., 2011; CDC-Manual, 2017).

2.2.1 Häufige Erreger

Die am häufigsten vorkommenden Erreger solcher Infektionen sind Bakterien. An erster Stelle in allen operativen Fachgebieten stehen Staphylokokken, besonders *Staphylococcus aureus* mit einem Anteil von 20 %. Ein ebenfalls häufiger Verursacher ist *Staphylococcus epidermidis* (14 %). Gerade in der Viszeralchirurgie spielen auch Enterobakterien (8 %, z.B. *E.coli*), Enterokokken (12 %, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*) und gramnegative Anaerobier (v.a. *Bakteroidesspezies*) eine große Rolle. Als Erreger kommen neben den Bakterien auch Pilze in Frage, hier vor allem *Candida albicans* (3%).

Das Haupterregerreservoir von postoperativen Wundinfekten ist die körpereigene Flora des Patienten selbst. Im Falle von *Staphylococcus aureus* gilt die Nase des Menschen als wichtigste Herberge des Keimes, er kann sich jedoch auch auf der Haut und verschiedenen Schleimhäuten ansiedeln. Ungefähr 30 % der Menschen beherbergen *Staphylococcus aureus* dauerhaft auf der Haut, weitere 30 % sind passager besiedelt. Enterokokken, Enterobakterien und gramnegative Anaerobier sind beim Menschen Bestandteil der normalen Darmflora und können daher vor allem bei Operationen des Gastrointestinaltrakts Verursacher eines Infektionsherdes sein (Wacha et al., 2010).

Neben diesen sog. endogenen Erregerreservoirern existieren unzählige exogene Quellen, die aber im Vergleich insgesamt eine untergeordnete Rolle spielen. Zu nennen wäre hier die Luft im Operationssaal, die Haut- und Nasopharyngealflora des Personals, Hände und Haare des Operateurs und alle möglichen Gegenstände im OP (Howe und Marston, 1962).

2.2.2 Risikofaktoren

Es gibt eine Vielzahl an Risikofaktoren, welche die Entstehung von postoperativen Wundinfektionen begünstigen. Sie werden häufig in **endogen** und **exogen** eingeteilt (Edmiston, 2001). Das Risiko erhöht sich im besonderen Maße dadurch, da auch Kombinationen mehrerer Risikofaktoren auftreten können:

endogenen Risikofaktoren:

- höheres Lebensalter: vor allem wegen reduzierter Abwehrfunktionen.
- starkes Übergewicht: schlechte Durchblutung im Inzisionsbereich, größeres Wundgebiet.
- Begleiterkrankungen (z.B. Diabetes mellitus)
- Nasale Besiedlung mit *Staphylococcus aureus*
- Infektionen an einer anderen Körperstelle
- Hypothermie während des Eingriffs
- Kontaminationsklasse des Eingriffes
- Rauchen

exogene Risikofaktoren:

- Dauer des präoperativen Aufenthalt, dadurch gute Möglichkeiten für Keimbesiedlungen
- Präoperative Haarentfernung durch konventionelle Rasur am Abend vor OP
- Operationen mit generell höheren Infektionsrisiko
- Dauer der Operation
- Allogene Bluttransfusion

2.2.3 Einteilung von Infektionen und Bilden von Risikoklassen

Um eine gewisse Systematik zu entwickeln, anhand derer man das Risiko für die Entwicklung von postoperativen Wundinfekten abschätzen kann wurden Operationen von der National Academy of Science/National Research Council (NAS/NRC) in **4 Kontaminationsklassen** eingeteilt (Cruse et Ford, 1980). Es wird unterschieden zwischen *sauberen* (=aseptisch), *sauber-kontaminierten* (=bedingt aseptisch), *kontaminierten* und *schmutzigen oder Infizierten* (=septisch) *Eingriffen* (Beispiele siehe Tab.1). Mit Hilfe dieser Klassifikation konnten nun beispielsweise leichter Entscheidungen getroffen werden, in welcher Weise Patienten jeweils von unterschiedlichen Arten einer Antibiotikaprophylaxe profitieren

können, ob ein primärer Wundverschluss erfolgen sollte oder welches Erregerspektrum am ehesten zu erwarten ist.

Die „Centers of Disease Control and Prevention“ (CDC, Atlanta, USA) entwickelten eine weitere Einteilung für postoperative Wundinfektionen, welche auch in dem von ihnen gestarteten „NNIS Program“ (National Nosocomial Infections Surveillance System, 2004) als Grundlage dient. Hier findet eine **Einteilung nach Tiefe der Infektion** statt:

- Oberflächliche Infektion der Einschnittstelle (nur Hautgewebe oder subkutan)
- Tiefe Infektion der Einschnittstelle (Faszie und Muskellage)
- Infektionen mit Organ- oder Höhlenbeteiligung

Anfang der 1990'er Jahre konnte schließlich der **CDC-Risiko-Index** für postoperative Wundinfektionen“ entwickelt werden, welcher aus 3 Kategorien besteht:

- 1) **ASA-Klassifikation** (American Society of Anesthesiologists, 1963): Ist der ASA Wert ≥ 3 wird 1 Risikopunkt berechnet.
- 2) **OP-Kontaminationsklasse** (NAS/NRC-Klassifikation): kontaminierte oder septische Eingriffe werden mit einem Risikopunkt berechnet.
- 3) **Operationsdauer**: Wenn die Zeit $>T$ überschritten ist, in welcher 75 % eines jeweils entsprechenden Eingriffes beendet sind (z.B. Kolon-OP: 3 h).

Bei der ASA-Klassifikation handelt es sich um ein klinisch verbreitetes Schema zur Einteilung von Patienten in verschiedene Gruppen, je nach körperlichen Zustandes (**ASA-Physical Status**). Die Klassen reichen von *ASA 1: normaler, gesunder Patient* bis hin zu *ASA 6: hirntoter Patient* (bei Organ Spendern). Das Schema wird von Anästhesisten präoperativ unter anderem zur Einschätzung des Operations- und Narkoserisikos angewandt.

Entsprechend daraus ergeben sich beim CDC- Risiko-Index schließlich 4 Risikokategorien, die von **Risiko-Score 0 = kein erhöhtes Risiko** über **Risiko-Score 1 = mäßiges Risiko**, **Risiko-Score 2 = mittleres** bis zu **Risiko-Score 3= hohes Risiko** reichen können.

Tab.1: Kontaminationsklassen operativer Eingriffe (CDC, Atlanta, USA)

Sauberer (= aseptischer) Eingriff	<ul style="list-style-type: none"> - keine physiologische mikrobielle Besiedlung und keine Entzündung oder Infektion im Operationsgebiet, weder Respirations- noch Gastrointestinal- oder Urogenitaltrakt eröffnet - primärer Wundverschluss und, falls erforderlich, geschlossene Drainagen - keine Kontamination des Operationsgebiets durch ortsständige Flora oder Infektion (z.B. Schilddrüsen-, Herz-, Gelenkoperation)
Sauber-kontaminierter (= bedingt aseptische) Eingriff	<ul style="list-style-type: none"> - Operationsgebiet mit physiologischer mikrobieller Besiedlung, z.B. Eröffnung des Respirations-, Gastrointestinal- oder Urogenitaltrakts unter kontrollierten Bedingungen ohne ungewöhnliche Kontamination - Kontamination des Operationsgebietes mit wenig virulenter Flora in mäßiger Keimzahl (z.B. Oropharynx-, Gallenwegs-, vaginale Operation)
Kontaminierter Eingriff	<ul style="list-style-type: none"> - größerer Bruch in der aseptischen Technik oder deutlicher Austritt von Darminhalt oder Vorliegen einer akuten, aber nichteitrigen Entzündung im Operationsgebiet oder frische Verletzungswunde - erhebliche Kontamination des Operationsgebiet durch endogene Standortflora oder exogene Erreger (z.B. Dickdarmoperation, Operation bei frischer Unfallwunde), Eingriffe mit Eröffnung des Urogenitaltraktes bei kolonisiertem Urin oder mit Eröffnung der Gallenwege bei kolonisierter Gallenflüssigkeiten
Schmutziger oder infizierter (= septischer) Eingriff	<ul style="list-style-type: none"> - Eitrige Infektion im Operationsgebiet, Perforation im Gastrointestinaltrakt oder ältere Verletzungswunde mit devitalisiertem Gewebe - massive Kontamination des Operationsgebietes durch endogene Standortflora oder exogene Erreger (z.B. Operation nach Darmperforation, bei eitriger Cholezystitis, operative Versorgung einer älteren Verletzungswunde)

2.2.4 Maßnahmen zur Vermeidung von Wundheilungsstörungen

Aufgrund der besonderen Häufigkeit und der insgesamt großen Bedeutung ist mit der Zeit eine Vielzahl an Präventionsmaßnahmen zur Vermeidung von Wundinfekten entwickelt worden. Die 1999 erschienene „Guideline for Prevention of Surgical Site Infections“ bzw. deren Aktualisierung (Mangram et al., 1999; Alexander et al., 2011; Berríos-Torres et al., 2017), geben die aktuellen Empfehlungen der CDC wieder. Hier wird unterschieden zwischen Maßnahmen im *präoperativen*, *intraoperativen*, *postoperativen* und im *Überwachungsbereich*. An dieser Stelle wird nur eine kurze Übersicht der einzelnen Gruppen gegeben:

Präoperative Maßnahmen: Hierzu gehören zum Beispiel sämtliche Vorbereitung des Patienten vor der Operation, mit genauen Anweisungen zur Körperpflege und Hautdesinfektion, wann und ob Haare entfernt werden sollen, Angaben zum Transport des Patienten und vieles mehr. Weitere entscheidende Punkte sind die korrekte chirurgische

Händedesinfektion des chirurgischen Teams, Erkennen von Infektionen bei OP-Personal und sich daraus ergebende Maßnahmen. Ebenfalls wichtig ist eine perioperative Antibiotikaphylaxe, wie die aktuellsten Leitlinien und Empfehlungen der Paul-Ehrlich-Gesellschaft darlegen (Wacha et al., 2010). Diese sollte im generellen „kurz und schmal“ sein und eine geeignete Wirksamkeit gegen jeweils zu erwartende Erreger haben. So eignen sich beispielsweise Basiscephalosporine oder Aminopenicillin-Beta-Lactamaseinhibitor-Kombinationen besonders wegen guter Wirksamkeit gegen *Staphylococcus aureus*. Bei Beteiligung von Anaerobiern, die bei viszeralchirurgischen Eingriffen häufiger sind, kommen Kombinationen mit Metronidazol, Beta-Lactamaseinhibitor oder Clindamycin in Frage. Vancomycin sollte nicht als Standard-Antibiotikum verwendet werden, sondern Infektionen mit MRSA vorbehalten bleiben. Das optimale Timing für die präoperative Antibiotikagabe wurde von Weber, Marti et al. (2008) untersucht: Sie kamen zu dem Ergebnis, dass bei der Verwendung von Cefuroxim eine Applikation zwischen 59-30 min vor Operationsbeginn der optimale Zeitraum sei. Wird das Antibiotika noch unmittelbarer vor der OP gegeben, können genügend hohen Antibiotikaspiegel im Gewebe noch nicht erreicht sein. Wird das Mittel noch vor dem angegebenen Zeitraum verabreicht, kann der der Wirkstoff dort bereits wieder abgenommen haben (Weber, Marti et al., 2008; Wacha et al., 2010).

Intraoperative Maßnahmen: Hierzu gehören u.a. Maßnahmen zur Reinigung und Desinfektion von Umgebungsoberflächen, bauliche Konzeption von Operationsabteilungen und raumluftechnische Anlagen, Sterilisation des Instrumentariums, das Tragen von Bereichskleidung, sterilen Handschuhen, Gesichtsmasken und Kopfschutz sowie das Verzicht auf Schmuck. Auch das Verhalten im OP spielt eine wichtige Rolle, so sollten Türen geschlossen bleiben und unnötiger Personaldurchgang vermieden werden. Schließlich ist auch eine saubere und geschickte chirurgische Arbeitsweise und geeignetes Arbeitsmaterial entscheidend.

Postoperative Maßnahmen: Die Wunde sollte postoperativ primär verschlossen werden und für 24-48h steril verbunden werden. Wenn ein Verbandswechsel nötig ist, sollte steril gearbeitet werden. Des Weiteren sollen Anzeichen einer möglichen Infektion so schnell wie möglich erkannt werden.

Überwachung: Diese kann man beschreiben als kontinuierliche systemische Beobachtung, Analyse, Interpretation und Berichterstattung. Hierbei ist es wichtig, eine gute

Standardisierung zu erreichen, indem konsequent die beschriebenen CDC-Definitionen von postoperativen Wundinfekten verwendet werden, außerdem ist die regelmäßige Beobachtung und Evaluation von Wundinfektionsraten entscheidend. Hierzu werden Hinweise für oberflächliche und tiefe Wundinfektionen möglichst gründlich und einheitlich dokumentiert (siehe auch Abb.5 im Kapitel „Methoden“). Eine leichte Rötung oder geringgradige Sekretion geben dabei Hinweise auf oberflächliche Infekte, eine Dehizens oder eitrig Exsudationen weisen auf höhergradige Infektionen und tiefere Wundinfekte hin.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass auf eine gute Basishygiene im Umgang mit jedem Patienten zu jeder Zeit hoher Wert gelegt werden muss. Wie an den aufgeführten Maßnahmen und Verhaltensweisen zu sehen ist, wird zur Vermeidung von Wundheilungsstörungen bereits ein immenser Aufwand, verbunden mit hohen Kosten, betrieben. Während viele Ebenen heutzutage bereits fast ausgereizt sind oder andere in der Praxis kaum zu beeinflussen sind, existieren jedoch nach wie vor Faktoren mit viel Potential für die Entwicklung neuer Lösungsansätze. Eine solche Entwicklung weiterhin voranzutreiben ist daher auch heute besonders wichtig, denn trotz der Vielfältigkeit der Ideen und derer konsequenter Anwendung bestehen wie bereits geschildert noch immer hohe Infektionsraten. Zu diesen Ideen gehören beispielsweise die Verbesserungen chirurgischer Techniken und Entwicklungen neuer Nahtmaterialien. Nahtmaterialien stellen im Wundgebiet Fremdkörper dar und sind daher häufig ein Ursprung für Infektionen. Es stellt sich daher auch die Frage, in wie weit man diesen Mechanismus beeinflussen kann. Im Folgenden soll daher zunächst ein Überblick über die verschiedenen Arten von Nahtmaterialien gegeben werden.

2.3 Nahtmaterialien

Nahtmaterialien unterscheiden sich generell dadurch, ob sie im Gewebe *resorbierbar* oder *nicht-resorbierbar (persistierend)* sind. Des Weiteren teilt man sie nach Beschaffenheit in *monofile Fäden* und *geflochtene Fäden (multifil)* ein. Diese Eigenschaften wirken sich unterschiedlich aus auf Reißfestigkeit, Sitz der Knoten, chirurgische Handhabung, Sägewirkung und das Gewebeverhalten.

Nichtresorbierbare Fäden wie *Stahl*, *Seide* oder *Polyester* werden mittlerweile seltener verwendet, meistens für spezielle Indikationen (z.B. Haut, Gefäße, Sehen). Heute werden vor allem resorbierbare Nahtmaterialien genutzt, die aus synthetischen Polymeren bestehen (z.B. *Polydioxanon*). Es kamen jedoch bereits früh die ersten resorbierbaren Fäden zum Einsatz, so wie das sog. *Katgut*, ein Faden der aus der Submukosa des Schafsdarmes gewonnen wird.

Geflochtene Fäden gelten je nach Einsatzgebiet, jedoch auch abhängig vom jeweiligen Operateur, als günstiger in der Handhabung verglichen mit den *Monofilen*, sie haben jedoch eine ungünstige *Dochtwirkung* für Keime. Gemeint ist hiermit eine erleichterte Möglichkeit der Fortbewegung für Bakterien entlang des Fadens, wodurch es einfacher zu Kontaminationen kommen kann. Aus diesem Grund sollten sie zum Beispiel nicht für Hautnähte verwendet werden.

Die Suche nach den perfekten Nahtmaterialien „für alle Lebenslagen“ beschäftigt die Chirurgie schon seit Jahrhunderten. Bereits zu Beginn der Neuzeit wurden diese auf Handhabung, Zugkraft und Gewebeverhalten untersucht. Mit den Erkenntnissen zur Mikrobiologie spielten dann auch Fragen über Bedeutung des Materials im Zusammenhang mit bakteriellen Infektionen eine immer wichtigere Rolle. So wurde bereits 1957 experimentell herausgefunden, dass die Anwesenheit von Fremdkörpern in Form vom Nahtmaterial die Infektionsgefahr einer Wunde ca. um den Faktor 10 000 steigert. Bereits eine Kolonie von 100 Staphylokokken kombiniert mit einem subkutan platzierten Seidenfaden reichte hier aus, um beim gesunden Menschen eine eitrige Infektion auszulösen. In Abwesenheit des Nahtmaterials waren dafür mindestens 1 000 000 Staphylokokken nötig (Elek et Cohen, 1957). In den 1960er Jahren wurden verschiedene geläufige Nahtmaterialien im Tierversuch auf deren Eigenschaften, bakterieller Kontamination zu widerstehen verglichen. Hier konnte gezeigt werden, dass Multifilament-Fäden deutlich stärker kontaminiert wurden, verglichen mit monofilen des gleichen Materials (Alexander, Kaplan et Altemeier, 1966). Katz, Izhar et Mireland untersuchten die bakterielle Adhärenz zu verschiedenen Nahtmaterialien *in vitro*. Es wurde nachgewiesen, dass die Stärke der Adhäsion auch *in vivo* deutlich mit dem Potential korreliert, Wundinfektionen auszulösen. Nylon hat hier in Versuchen sehr wenige Bakterien gebunden, wohingegen andere handelsüblichen Materialien (Seide, Ti-cron, Dexon) schlechter

abschnitten (Katz, Izhar et Mireland, 1981). Über viele Jahre war dann die chemische Struktur des Materials das Hauptaugenmerk der Forschung, welches nun als wichtigster Faktor für die Entwicklung von Wundinfektionen angesehen wurde (Edlich et al., 1973). Stoffe wie Polypropylen, Nylon und Polyglykolsäure setzten sich immer mehr durch gegenüber den natürlichen Stoffe wie Baumwolle, Seide oder Leinen.

Bereits in den 1970'er-Jahren wurde die Hypothese formuliert, dass die entstehenden Abbauprodukte bestimmter Nahtmaterialien im Wundgewebe gewisse antiinfektiöse Eigenschaften aufweisen könnten: Trotz signifikanter bakterieller Kontamination wurden bei einigen Stoffen geringere Infektionsraten beobachtet als bei anderen. Uff, Scott, Pockley et al. (1994) untersuchten daher den Einfluss löslicher Faktoren in Wundnähten. Verglichen wurden *Seide*, *Stahl*, *Nylon*, *Polyglaktin*, *Polydioxanon* und *Katgut* auf Makrophagenadhärenz, Phagozytose und der Produktion von Lysozym und Tumor-Nekrose-Faktor (TNF). Es konnte demonstriert werden, dass alle Materialien *in vitro* mit Immunzellen interagieren und die Makrophagenfunktion verschlechterten. Physiologische Mechanismen der Wundheilung werden dadurch ineffektiv, in Folge wird die Entstehung eines Wundinfekts begünstigt. Allerdings sind bis heute die genauen Mechanismen und dazugehörigen Mediatoren noch kaum verstanden oder gar unbekannt. Bei der Verwendung von *Stahl* und *Polydioxanon* wurden die Makrophagen bei den durchgeführten Versuchen am wenigsten inhibiert (Uff, Scott, Pockley et al., 1994).

Für den Verschluss der Bauchwand hat sich seit den 1980er Jahren bis heute unter anderem *Polydioxanon (PDS)* bewährt (Cameron et al., 1987; Krukowski et al., 1987). Verglichen mit anderen Materialien zeichnet es sich durch relativ geringe Wundinfektionsraten und eine hohe Zugfestigkeit bei langsamer Resorptionszeit aus. Da *PDS* zum Verschluss der medianen Laparotomie auch in der vorliegenden Arbeit eingesetzt wurde, soll es hier genauer beschrieben werden.

2.3.1 Polydioxanon (PDS)

PDS (Polydioxanon; Ethicon, Norderstedt) ist ein farbloses, kristallines Polymer, welches speziell als chirurgisches Nahtmaterial für den Wundverschluss entwickelt wurde. Es

entsteht durch Polymerisierung des Monomers P-Dioxanon und stellt einen organischen Polyester mit offenen Kohlenstoffketten dar. Die Summenformel sieht folgendermaßen aus: „C4 H6 O3“ (Boland et al., 2005).

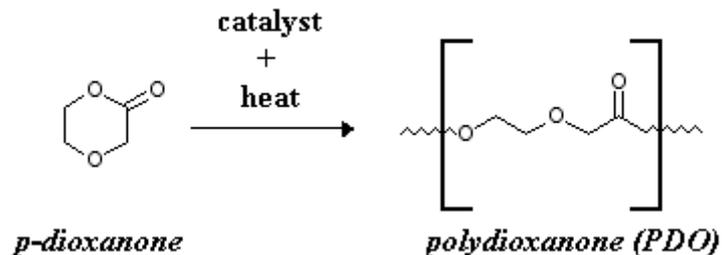


Abb.1: Ringöffnung von p-Dioxanon und Polymerisation zu PDS

Durch Hydrolyse ist PDS vollständig resorbierbar zwischen 180 bis 220 Tagen nach der Implantation. Wegen seiner langen Resorptionszeit und seiner hohen Ausgangs Reißfestigkeit (Lündstedt und Thiede, 1983) wird es vor allem in Situationen, in denen mit langsamer Wundheilung zu rechnen ist verwendet. Seine Reißfestigkeit beträgt nach 2 Wochen 60-75 %, nach 4 Wochen 50-70 % und nach 6 Wochen noch immer 35-50 % des Ausgangswertes. Als hydrolytisch abbaubares Nahtmaterial erzeugt es außerdem nur eine geringe Gewebereaktion.

Verwendet wird PDS für Eingriffe im Magen-Darm-Trakt, der gynäkologischen Chirurgie und im orthopädischen Bereich zum Nähen von Gelenkkapsel, Sehnen und Bändern. Auch zum Verschluss der Abdominalfaszie kommt es zum Einsatz.

2.3.2 Entwicklung beschichteter Nahtmaterialien

Aufgrund der weiter oben beschriebenen Gefahr der bakteriellen Kontamination von Fadenmaterialien wurden weitere Lösungsansätze gesucht. Neben der Beschaffenheit des Materials selbst wird bereits seit Jahrzehnten an antibakteriellen Beschichtungen für chirurgische Nähte gearbeitet. In den 1980' er Jahren konnte bei verschiedenen Untersuchungen sowohl *in vitro* als auch *in vivo* nachgewiesen werden, dass durch den Einsatz antibakterielle Stoffe das Auftreten von bakterieller Kontamination reduziert werden

kann. So wiesen Rodeheaver et al. bereits 1983 nach, dass mit Neomycin imprägniertes Nahtmaterial im Maus-Modell zu einer geringeren Aggregation von Bakterien führt. Auch die Wirksamkeit von Jod (Singhal et al., 1991) oder Silber (Pratten et al., 2004) als mögliche Beschichtung für Nahtmaterial konnte bei verschiedenen Bakterienstämmen nachgewiesen werden. Diesen Erkenntnissen folgend sind in den vergangenen Jahren Nahtmaterialien entwickelt worden, welche erstmals auch im klinischen Alltag eingesetzt werden konnten. Diese Fadenmaterialien verwenden das weiter unten beschriebene **Triclosan** als Beschichtung. Seine Wirksamkeit sollte in den folgenden Jahren intensiv untersucht werden: Rothenburger et al. überprüften 2002 *in vitro* die antibiotische Wirksamkeit von Vicryl®Plus Fadenmaterial. Dieser aus Polyglactin 910 bestehende Faden sollte auf seine Fähigkeit untersucht werden, einen Hemmhof in verschiedenen Bakterienkulturen (*Staphylococcus aureus*, *MRSA*, *Staphylococcus epidermidis*) zu erzeugen. Verglichen wurden unbehandelte Vicryl®-Nähte mit Triclosan-Imprägnierten Vicryl®Plus. Edmiston et al. (2006) untersuchten elektronenmikroskopisch das Aggregationsverhalten von Bakterien auf ein solches Nahtmaterial. Auch in Tierversuchen konnte eine antibiotische Wirksamkeit bestätigt werden (Storch et al., 2004; Gómez-Alonso et al., 2006). Nach der Etablierung im chirurgischen Alltag konnten schließlich auch erste klinische Studien durchgeführt werden. Justinger et al. (2009, 2011) konnten in zwei großen klinischen Studien eine Verringerung von Wundinfektionsraten bei viszeralchirurgischen Eingriffen feststellen, wenn statt des nicht-antibiotisch wirksamen PDS®II- Nahtmaterials Vicryl®Plus verwendet wurde. Auch in Studien anderer Fachbereiche, wie der Thoraxchirurgie und der Gynäkologie (Fleck et al., 2007; Zhang et al., 2011; Ruiz-Tovar et al. 2015) wurden vergleichbare Beobachtungen gemacht. Einschränkenderweise muss jedoch auch eine aktuelle Metaanalyse aufgeführt werden, die zwar ebenfalls eine Reduktion von Wundheilungsstörungen insgesamt festgestellt hat, jedoch bei einigen Arten chirurgischer Eingriffe keinen wesentlichen positiven Effekt nachweisen konnte (Konstantelias et al., 2017)

2.3.3 Triclosan

Bei Triclosan handelt es sich um ein 5-Chlor-2-(2,4-dichlorphenoxy)-phenol, welches in weit gefächerten Bereichen Verwendung findet. Es wird unter anderem in Desinfektionsmitteln,

Kosmetikartikeln, als Bestandteil von Zahnpasta und in diversen Textilien verwendet (Russel, 2004).

Es wirkt als Bakterienhemmer, mit vielfältigen zytoplasmatischen und auch membranösen Angriffspunkten. In Bakterien inhibiert Triclosan die Fettsäuresynthese. Durch Bindung der Reduktase des Enoyl-Acyl-Transporters bildet sich ein stabiler Komplex, welcher für die bakterielle Fettsäuresynthese nicht weiter zur Verfügung steht. Des Weiteren wirkt Triclosan bei höheren Konzentrationen destabilisierend auf bakterielle Membranen. Diese und weitere zum Teil ungeklärte Mechanismen sind für die potente bakteriostatische und bei höheren Konzentrationen bakterizide Wirkung verantwortlich. Bei einem pH-Wert von 4-8 hat die lipophile Substanz ihren optimalen Wirkungsbereich und eignet sich daher besonders gut bei Bedingungen die im menschlichen Körper vorherrschen (Schweizer, 2001).

Seine Wirksamkeit wurde bereits für viele gram-positive und gram-negative nicht sporenbildende Bakterien nachgewiesen, wie *E. Coli*, *Staphylokokkus aureus* und einige Mykobakterien. Es besteht Wirksamkeit gegen *Plasmodium falciparum*, *Toxoplasma gondii* und auch einige Pilze. Der Einfluss auf Enterokokken ist deutlich geringer, Pseudomonaden sind hoch resistent, außerdem besteht keine Wirkung gegen Bakteriensporen (Dann und Hontela, 2011).

2.3.4 PDS-Plus

Seit wenigen Jahren ist nun auch das oben beschriebene Nahtmaterial aus Polydioxanon in Triclosan beschichteter Form erhältlich. Vertrieben wird es unter dem Namen PDS®Plus. Die Fäden werden bei der Herstellung während des Sterilisationsvorganges mit der antiseptischen Substanz durchtränkt und dadurch imprägniert. Die Verfügbarkeit von PDS®Plus konnte nun als Voraussetzung für die Durchführung einer neuen Studie betrachtet werden, der **PDS®PLUS-Studie**. Es standen nun zwei exakt gleiche Polydioxanon-Fäden zu Verfügung, welche sich nur noch in der Triclosan-Beschichtung voneinander unterscheiden. Auf diese Weise konnten wir nun überprüfen, ob der bisherige gut etablierte „Standardfaden“ in unserem Hause für den Bauchdeckenverschluss (PDS®II) durch eine antiseptische Beschichtung noch verbessert werden kann und ob durch seine Verwendung

die Wundinfektionsrate nach großen viszeralchirurgischen Operationen noch weiter gesenkt werden kann. Eine Verbesserung der Infektionsrate könnte also bei einer solchen Konstellation ganz klar auf die Wirksamkeit der Triclosanbeschichtung zurückzuführen sein. Bis dato war eine solche Überprüfung noch nicht möglich, da eine derartige Triclosanbeschichtung vorher nur bei anderen Fadenmaterialien (z.B. Monocry®Plus, Vicryl®Plus) erhältlich war. Die guten Ergebnisse unserer Vorgängerstudien und das bisherige Fehlen von klinischen Daten zur Effektivität des beschriebenen Materials führten schließlich zur PDS®Plus-Studie.

2.4 Technik des Bauchdeckenverschlusses

Nicht nur das Nahtmaterial an sich, sondern auch die angewandte Technik ist zum Verschluss der Bauchdecke sehr wichtig. Bereits der Zugangsweg zum Abdomen, um größere Operationen der Viszeralchirurgie durchführen zu können sollte wohl überlegt sein. Vor allem die quere Laparotomie, als auch eine mediane Laparotomie kommen hier in Frage. Bezogen auf postoperative Schmerzen und pulmonale Komplikationen, wird von einigen Autoren ein Vorteil bei der queren Laparotomie gesehen (Brown und Goodfellow, 2005). Das kleinere Trauma und der geringere Zeitaufwand gelten als Stärke des medianen Zugangsweges. Von den meisten Chirurgen wird heutzutage letzterer bevorzugt, auch wenn nach aktueller Datenlage noch immer keine generelle Empfehlung ausgesprochen werden kann. Die Entscheidung sollte passend zu den Begleitumständen erfolgen. Hier spielt zum einen die Art der Operation, zum anderen aber auch die Erfahrung des Chirurgen mit dem jeweiligen Zugangsweg eine Rolle (Bolli und Schilling, 2006).

Beim erfolgreichen Gewebeverschluss ist es wichtig, dass die zu vereinigenden Gewebe dauerhaft adaptiert werden und dass eine ausreichende Durchblutung garantiert bleibt. Die zueinander gehörenden Gewebe sollten exakt, spannungsfrei und ohne Hohlräumbildung vereinigt werden. Auch bei optimaler Technik und günstigen Verhältnissen, kann nur ein Bruchteil der physiologischen Festigkeit des natürlichen Gewebes erreicht werden (ca. 20-30%).

Prinzipiell können die einzelnen Wandschichten separat genäht werden oder der Verschluss erfolgt als Allschichtennaht. Besonders auf Grund des geringeren Auftretens von Platzbäuchen und Hernien ist heute die allschichtige Nahtreihe üblich (Weiland et al., 1998). Bei längeren Wundrändern, wie sie beispielsweise auch bei der medianen Laparotomie auftreten, steht man vor der Wahl diese mit Einzelknopfnähten oder mit einer fortlaufenden Naht zu verschließen. Hier hat sich bislang noch kein eindeutiger Standard durchsetzen können. Vorteil der fortlaufenden Naht ist, dass sie dichter und schneller auszuführen ist. Die Einzelknopfnahnt beeinträchtigt ihrerseits weniger die Blutversorgung an den genähten Wundrändern. Bei Anwendung der fortlaufenden Naht wird ein Verhältnis Nahtlänge: Wundlänge von $\geq 4:1$ empfohlen (Jenkins et al., 1976). Durch diese Verwendung von relativ viel Fadenmaterial kann genügend Gewebe gefasst werden, so dass die Zugkraft günstig verteilt wird. Auch der Stichabstand kann auf diese Weise eng genug gewählt werden. In einer aktuellen Studie konnte gezeigt werden, dass schmale Stiche (5-8mm vom Wundrand, im Abstand von 5mm) größeren Abständen überlegen sind (Millbourn et al., 2011). Vor allem in Hinsicht auf Hernienraten konnte in neueren Untersuchungen gezeigt werden, dass die fortlaufende Naht der Einzelknopfnahnt überlegen ist (Hodgson et al., 2000). Nach Seiler et al. (2009), die ebenfalls nach der besten Methode für Bauchwandverschluss suchten, ist die Hernienproblematik lange Zeit unterschätzt worden, da diese häufiger auftraten als bisher erwartet.

Bezogen auf die in dieser Arbeit zu untersuchenden Wundinfektionsraten konnte allerdings kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Nahtmethoden nachgewiesen werden (Seiler et al., 2009).

Es wurden in der Vergangenheit einige Metaanalysen durchgeführt, um die ideale Methode für den Verschluss der Bauchwand zu finden. Zwei frühere Analysen kamen zum Ergebnis, dass der Verschluss mit fortlaufenden, nicht resorbierbaren Nahtmaterialien am besten geeignet sei. Nach einer großen Metaanalyse von 7711 Patienten aus 14 randomisierten, kontrollierten Studien kamen Diener et al. (2010) hingegen zu dem Schluss, dass in der elektiven Situation langsam absorbierbares Nahtmaterial, in fortlaufender Nahttechnik überlegen ist. Über die Anwendung in Notfallsituation konnten keine Aussagen gemacht werden.

2.5 Ziel der PDS-Plus-Studie

Das Ziel der PDS®Plus-Studie ist es Wundinfektionen beim Bauchdeckenverschluss zu minimieren und eine klinische Wirksamkeit von Triclosan-imprägnierten Nahtmaterial zu überprüfen (primäres Studienziel). Als sekundäres Studienziel soll außerdem festgestellt werden, ob auf diese Weise ebenfalls die Rate an Narbenhernien gesenkt werden kann.

Die dadurch entstehenden Auswirkungen beschränken sich jedoch nicht nur auf die unmittelbaren Studienziele, sondern haben viele weitreichende Folgen: Aufgrund der großen ökonomischen Bedeutung von Wundheilungsstörungen könnten die Ergebnisse zu immensen Kostenreduktionen beitragen, sowohl direkter als auch indirekter Art. Dazu gehören unter vielen Anderen die Kosten des Gesundheitssystems (z.B. durch Folgebehandlungen, Medikamente etc.) und diejenigen, welche durch Verdienst- und Arbeitsausfall und entstehenden. Daher könnten die Ergebnisse zu einer Entlastung der gesamten Solidargemeinschaft führen. Auch die Dauer von Krankenhausaufenthalten kann dadurch sinken. Hierdurch ergeben sich neben den Kosteneinsparungen außerdem viele positive Folgen für die Patienten selbst, eine Abnahme von Morbidität und Mortalität, nicht zuletzt eine Zunahme von Lebensqualität der betroffenen Patienten.

Auch zu einer weiteren Verbesserung und Etablierung des neuen Studiendesigns, welches auf der Verwendung klinischer Behandlungspfade beruht, sollte mit dieser Studie beigetragen werden. So können auch bei zukünftigen Fragestellungen mit relativ geringen finanziellen Mitteln, Arbeits- und Zeitaufwand suffiziente Studien mit großen Fallzahlen durchgeführt werden.

2.6 Fragestellung der Arbeit

In der hier vorliegenden Arbeit soll konkret der Frage nachgegangen werden, in wie weit die Verwendung des beschriebenen Nahtmaterials Einfluss auf die Entstehung von postoperativen Wundinfektionen und die Entwicklung postoperativer Narbenhernien hat.

- 1) Führt die Verwendung Triclosan-beschichteten Nahtmaterials zu einer Reduktion postoperativer Wundinfektionen?

Hierzu erfolgten postoperativ engmaschige Wundkontrollen und Dokumentation im Rahmen des stationären Aufenthaltes, außerdem im Rahmen eines weiteren poststationären Kontrolltermins, welcher jeweils 7-10 Tage nach der Krankenhausentlassung vereinbart wurde.

- 2) Führt die Verwendung Triclosan-beschichteten Nahtmaterials zu einer Verringerung der Auftretenswahrscheinlichkeit von Narbenhernien 6 Monate postoperativ?

Um diese Frage zu klären wurde im Rahmen der oben beschriebenen Studie ein sekundäres Studienziel definiert und in die geplante Studie integriert.

Die im Verlauf untersuchten Patienten sind hierfür im Rahmen eines Telefoninterviews, beziehungsweise einer klinischen Untersuchung (dann, wenn der Patient zum entsprechenden Zeitpunkt in stationärer Behandlung der Allgemeinchirurgie der Uniklinik Homburg war) nach dem Auftreten einer Narbenhernie befragt, beziehungsweise untersucht worden.

Die Auftretens-Wahrscheinlichkeiten von postoperativen Wundinfektionen und Hernien in zwei randomisiert gebildeten Studiengruppen wurde nach Abschluss der Datenerhebungen mittels statistischer Methoden verglichen (siehe auch Kapitel „Material und Methodik“).

3 Material und Methodik

Die PDS®PLUS-Studie (*Pathway Driven Study to Evaluate the Incidence of Wound Infections and Incisional Hernias After Laparotomy and Fascial Closure With PDS®Plus Sutures*) wurde in der „Klinik für Allgemeine Chirurgie, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie“ der Universität des Saarlandes (Homburg/Saar) durchgeführt (Justinger et al., 2013). Gestartet wurde sie im September 2009, die Datensammlung erfolgte bis zum November 2011 und beendet wurde sie im Januar 2012. Es handelte sich um eine Interventionsstudie, mit einer Cluster-Randomisierten Patientenzuteilung in eine von zwei Gruppen, die sich in genau einem Behandlungsschritt unterschieden. Das Studiendesign wurde publiziert unter www.clinicaltrials.gov (ID: NCT 00 99 89 07). Von der Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes lag ein positives Votum für die Studie vor.

Als **primäres Studienziel** galt es zu ermitteln, ob die Verwendung des mit Triclosan beschichteten Nahtmaterials *PDS® Plus* (150 cm; Ethicon GmbH, Norderstedt, Deutschland) die Anzahl von Wundinfektionen nach medianer und querer Laparotomie minimieren kann. Verglichen wurde es mit unbeschichtetem Nahtmaterial, ebenfalls aus Polydioxanon (*PDS®II*, 150 cm; Ethicon GmbH, Norderstedt, Deutschland). Es wurde hierfür ein Beobachtungszeitrahmen von bis zu 30 Tagen postoperativ festgelegt. Als **sekundäres Studienziel** wurde außerdem die Rate an Narbenhernien in den ersten 6 Monaten ermittelt.

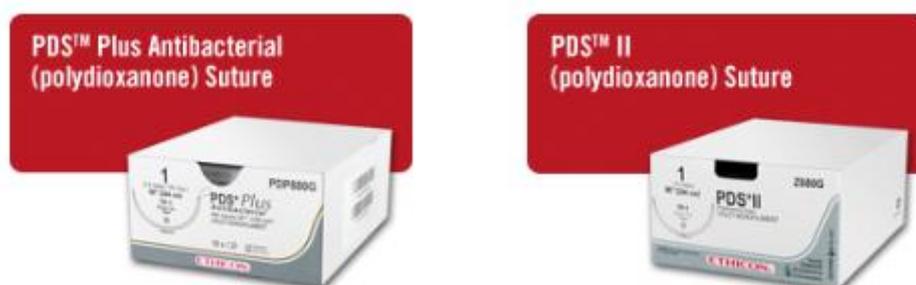


Abb.2: Die beiden zu vergleichenden Nahtmaterialien PDS®Plus und PDS®II

Für die Teilnahme an der Studie kamen sowohl männliche als auch weibliche Patienten in Frage, sie mussten jedoch mindestens 18 Jahre alt sein. Gesunde Probanden wurden nicht zugelassen.

Einschlusskriterien:

- Chirurgische Krankheitsbilder, bei denen ein operativen Zugangsweg über mediane oder quere Laparotomie erfolgen sollte
- Primärer Faszienverschluss

Ausschlusskriterien:

- Schwangerschaft
- Alter unter 18 Jahre
- Behandlung eines offenen Abdomen
- Bekannte Hypersensibilität gegenüber PDS/ Triclosan

Entscheidend für die Qualität der Studie war es, eine gute Vergleichbarkeit zwischen den verschiedenen Patientengruppen zu erreichen. So mussten im Vorfeld ausführliche Standards definiert werden, die bei allen Patienten zu beachten waren. Hierzu gehörten Einheitlichkeit bei den Operationen, genaue Richtlinien bei der Datenerhebung und eine umfangreiche Dokumentation. Das wichtigste Instrument zur Gewährleistung dieser Ansprüche und zur reibungslosen Durchführung der Studie war die Verwendung sogenannter *klinischer Behandlungspfade*. Hierbei handelt es sich um ein computergestütztes System, welches alle relevanten Schritte während der Behandlung des Patienten abbildet und dadurch zur Standardisierung der Therapie beiträgt. Alle Daten wurden prospektiv in einem klinischen Informationssystem gesammelt, basierend auf der in der gesamten Universitäts-Klinik verwendeten SAP-Plattform (*IS-H*med. (industry solutions healthcare)*, Siemens Medical Solutions GSD GmbH, Berlin, Deutschland).

3.1 Operationstechnik

Je nach Art der durchzuführenden Operationen kamen 2 verschiedene Zugangswege zur Anwendung, einerseits in Form einer medianen andererseits einer quere Laparotomie. Zunächst erfolgten stets mehrfache sterile Hautdesinfektionen und das Aufbringen einer Operationsfolie. Die Inzision wurde mit einem Skalpell durchgeführt. Die tieferliegenden Schichten der Bauchwand wurden jeweils mit Hilfe eines elektrischen Skalpells durchtrennt. Der Verschluss der Bauchwand erfolgte durch eine Fasziennaht in fortlaufender Technik. Bei den Operationen, bei welchen die quere Oberbauchlaparotomie zu Einsatz kam, wurden den anatomischen Verhältnissen entsprechend die Faszien in 2 Schichten genäht, bei der medianen Laparotomie erfolgte die Allschichtennaht. Hierbei wurde ein Nahtlänge: Wundlänge –Verhältnis von $\geq 4:1$ eingehalten. Der Abstand zum Wundrand betrug 1,5 cm und der Stichabstand jeweils 1 cm. Der Hautverschluss wurde mittels Hautklammern vollzogen, nach einer Spülung des Subkutangewebes mit klarer Spülflüssigkeit. Schließlich erfolgte die Anlage eines sterilen Wundverbandes, dieser wurde für 24 h belassen. Während der Operation wurde mittels Wärmedecke Normothermie des Patienten gewährleistet. Eine postoperative Schmerztherapie wurde bereits vor Beendigung der Narkose gestartet. 30-45 Minuten präoperativ erhielten alle Patienten eine Antibiotikaphylaxe mit Ceftriaxon und Metronidazol, bei Unverträglichkeit von Ceftriaxon alternativ Clindamycin. Bei längeren Eingriffen über 3 Stunden, erfolgte eine wiederholte Antibiotikagabe.

3.2 Patientenversorgung

Die *klinischen Behandlungspfade (Clinical Pathways)* stellen im Prinzip ein EDV-gestütztes System da, welches wie „Checklisten“ funktioniert. Es sind alle wichtigen Behandlungsschritte aufgeführt, die im Rahmen einer Operation eine Rolle spielen. Sie beginnen mit dem Patientenerstkontakt und enden mit der letzten Nachuntersuchung. Dadurch, dass die einzelnen Schritte genau eingehalten werden müssen, soll ein hohes Maß an Standardisierung in der Therapie und eine große Gruppenhomogenität erreicht werden. Das Entscheidende war es nun, 2 Gruppen zu bilden, die sich in nur einem einzigen

Behandlungsschritt unterschieden: dem verwendeten Fadenmaterial (PDS®II vs. PDS® plus). Parallel zu diesem Pfad wurde außerdem ein *Studienpfad* (Abb.3) eingerichtet. In diesem sind alle relevanten Schritte der Studiendurchführung geregelt. Die gesamte Wunddokumentation wurde hier jeweils in einem EDV-gestützten Formular (Abb.5) eingetragen. Die für die Wundversorgung und Dokumentation zuständigen Mitarbeiter waren bezogen auf die Art des verwendeten Nahtmaterials verblindet.

Im Nachfolgenden sollen die Schritte der Studiendurchführung genauer dargestellt werden:

Vortag OP: Der Patient wurde aufgeklärt und erhielt einen Aufklärungsbogen. Des Weiteren wurden ihm Patienteninformationen und eine Einverständniserklärung ausgehändigt. Bei der chirurgischen Aufklärung über die Operationsdurchführung wurde der Patient über die Verwendung eines neuen Fadens informiert und über die damit verbundene Datenerhebung und Speicherung. Daraufhin wurde um sein Einverständnis gebeten. Bei Zustimmung der Teilnahme und Unterschrift der Einverständniserklärung wurde dies vom aufklärenden Arzt im Pfad bestätigt. Bei Ablehnung wurde dies ebenfalls vermerkt. In diesem Fall musste beim Schritt „PDS plus verwendet“ am OP-Tag die Auswahl „nein“ angegeben werden. Dadurch wurde der Pfad beendet.

OP-Tag: Im Rahmen der OP-Dokumentation musste hier vom Operateur angegeben werden, ob der PDS®plus Faden tatsächlich verwendet wurde. Lautete hier die Antwort „nein“ wurde der Pfad ebenfalls geschlossen.

Post-OP-Tage: Vom Stationspersonal wurde jeweils in der elektronischen Wunddokumentation eingetragen, ob *ein Verbandswechsel* durchgeführt wurde, ob die *Wunde ohne Befund* war, oder der *Patient bereits entlassen* wurde. Bei Anzeichen für Wundinfektionen konnten die Optionen *Überwärmung, Rötung, Schwellung* und *Schmerz* angeklickt werden. Lag eine Sekretion der Wunde vor, konnte man zu genaueren Beschreibung *serös, blutig, trüb* oder *eitrig* abhaken. Weitere erklärende Informationen konnten in einem Freitext-Feld festgehalten werden. Wenn Infektionszeichen angegeben wurden, sollte möglichst ein Wundabstrich durchgeführt und ein Chirurg benachrichtigt werden. Auch dies wurde im elektronischen Formular dokumentiert. Eine mögliche Intervention konnte schließlich beim Unterpunkt „Reaktion“ eingetragen werden. Zur

Auswahl standen hier die Felder *Wunde eröffnet/Klammern entfernt, Wunde gespült, Tamponade, chirurgische Wundversorgung* und *keine* (Reaktion).

Entlasstag: Das Stationspersonal dokumentiert wie zuvor etwaige Verbandswechsel und Zeichen von Wundinfektionen. Ein Termin zur poststationären Wundkontrolle 7-10 Tage nach Entlassung wurde vereinbart und im Entlassungsbrief vermerkt.

Post-Stationär: Der Zustand der Wunde wurde vom Ambulanzzarzt dokumentiert. Es galten hier die gleichen Kriterien, welche bereits bei den Post-OP-Tagen beschrieben wurden.

Telefoninterview: 6 Monate nach der Ambulanzkontrolle wurde ein Telefoninterview durchgeführt. Hierzu wurde der Patient zu Hause angerufen und nach dem Auftreten einer Narbenhernie befragt. Nachdem sich der jeweilige Mitarbeiter vorgestellt hat, wurde das Gespräch zunächst mit einer offenen Frage nach dem Befinden des Patienten begonnen. Im Anschluss ließen wir dem Patienten die Zeit und Möglichkeit offen, seine Situation zu schildern. Wir fragten darauf, wie es ihm generell nach der Operation ergangen sei, ob er beispielsweise aktuell noch Schmerzen habe oder wie lange er noch Schmerzen hatte. Nach den geäußerten Schilderungen wurden daraufhin gezielt auch nach dem Verheilen der Operationsnarbe gefragt. Das Auftreten einer Narbenhernie wurde erfragt und ob diese hausärztlich bekannt sei und behandelt würde. Nach Verabschiedung, Übermittlung der besten Wünsche und Beendigung des Telefongesprächs wurde nun im Formular des Pfadschrittes angegeben, ob eine *Narbenhernie aufgetreten* oder der *Patient verstorben* war. In diesem Fall wurde das *Todesdatum* und evtl. die *Todesursache* eingetragen. Weitere ergänzende Informationen konnten auch in einem Freitext-Feld festgehalten werden, im für den Patienten günstigsten Falle beispielsweise „keine Schmerzen, keine Hernie“.

Stat.	AkPlanDatum	neu	Gruppe	Name	Zust.	Itemtyp	Link	Ko.	Antwort	BearbDat.	BearbZeit	Fall	Kurzbezeichnung	...
	21.08.2009			START Studie PDS Plus Wunddok.								163...	CA_ST_PDS_PLUS	1
	21.08.2009			Pause bis stat. Aufnahme						21.08.2009	13:25:17	163...	CA_ST_PDS_PLUS	2
	21.08.2009		OP-Tag -1	Druck Aufklärungsbogen	Sekr...					21.08.2009	13:25:36	163...	CA_ST_PDS_PLUS	3
	21.08.2009		OP-Tag -1	Aufklärungsgespräch	Chir...					21.08.2009	13:25:38	163...	CA_ST_PDS_PLUS	4
	21.08.2009		OP-Tag -1	Zusage PDS Plus	Chir...				Ja	21.08.2009	13:25:40	163...	CA_ST_PDS_PLUS	5
	21.08.2009		OP-Tag -1	Einverständniserklärung	Sekr...					21.08.2009	13:25:49	163...	CA_ST_PDS_PLUS	6
	22.08.2009		OP-Tag	PDS Plus verwendet	Chir...				Ja	21.08.2009	13:25:51	163...	CA_ST_PDS_PLUS	8
	23.08.2009		Post-OP 1	Wunddokumentation	Stati...							163...	CA_ST_PDS_PLUS	9
	24.08.2009		Post-OP 2	Wunddokumentation	Stati...							163...	CA_ST_PDS_PLUS	10
	25.08.2009		Post-OP 3	Wunddokumentation	Stati...							163...	CA_ST_PDS_PLUS	11
	26.08.2009		Post-OP 4	Wunddokumentation	Stati...							163...	CA_ST_PDS_PLUS	12
	27.08.2009		Post-OP 5	Wunddokumentation	Stati...							163...	CA_ST_PDS_PLUS	13
	28.08.2009		Post-OP 6	Wunddokumentation	Stati...							163...	CA_ST_PDS_PLUS	14
	29.08.2009		Post-OP 7	Wunddokumentation	Stati...							163...	CA_ST_PDS_PLUS	15
	30.08.2009		Post-OP 8	Wunddokumentation	Stati...							163...	CA_ST_PDS_PLUS	16
	31.08.2009		Post-OP 9	Wunddokumentation	Stati...							163...	CA_ST_PDS_PLUS	17
	01.09.2009		Post-OP 10	Wunddokumentation	Stati...							163...	CA_ST_PDS_PLUS	18
	02.09.2009		Post-OP 11	Wunddokumentation	Stati...							163...	CA_ST_PDS_PLUS	19
	03.09.2009		Post-OP 12	Wunddokumentation	Stati...							163...	CA_ST_PDS_PLUS	20
	10.09.2009		Post-Stationär	Wunddokumentation Poststationär	Chir...							163...	CA_ST_PDS_PLUS	21
	09.03.2010		Post-Stationär	Telefoninterview	Sekr...							163...	CA_ST_PDS_PLUS	22
	09.03.2010			ENDE Studie PDS Plus Wunddoku.								163...	CA_ST_PDS_PLUS	24

Abb.3: Monitordarstellung des verwendeten Studienpfades für einen Patienten. Dargestellt sind alle relevanten Schritte der Studiendurchführung.

3.3 Cluster-Randomisierung

Aufgrund der Erfahrungen, die bei vorausgegangen Homburger Studien zur Reduktion von Komplikationen des Bauchwandverschlusses gemacht wurden, konnte man von einer sehr guten Vergleichbarkeit der beiden Gruppen bei einem derartigen Studiendesign ausgehen. Wegen der erstmaligen Einführung des Studienpfades, konnte nun die Datenqualität jedoch noch weiter erhöht werden. Die langen Beobachtungszeiträume der einzelnen Patientengruppen und die fehlende Randomisierung waren Kritikpunkte der früheren Studien, die es zu verbessern galt. Hierzu konnte nun die *Cluster-Randomisierung* beitragen. Die Umstellung des relevanten Schrittes zur Unterscheidung der beiden Gruppe (das verwendete Nahtmaterial) erfolgte nun nicht mehr einmalig, sondern mehrfach nach randomisierten Zeitpunkten. Dadurch entstanden kleinere Gruppen, mit jeweils gleicher Behandlung (Cluster). In einer ersten Zeitperiode sah ein Schritt im klinischen Behandlungspfad vor, dass der Faszienverschluss mit dem PDS®Plus Faden durchgeführt wird. In einer zweiten Zeitperiode wurde nun ebendieser Behandlungspfadschritt umgestellt

auf den Gebrauch von PDS®II Faden. Die Umstellung des Schrittes erfolgte jeweils nach Erreichen von 100 Patienten (100 Patienten → 1 Cluster).

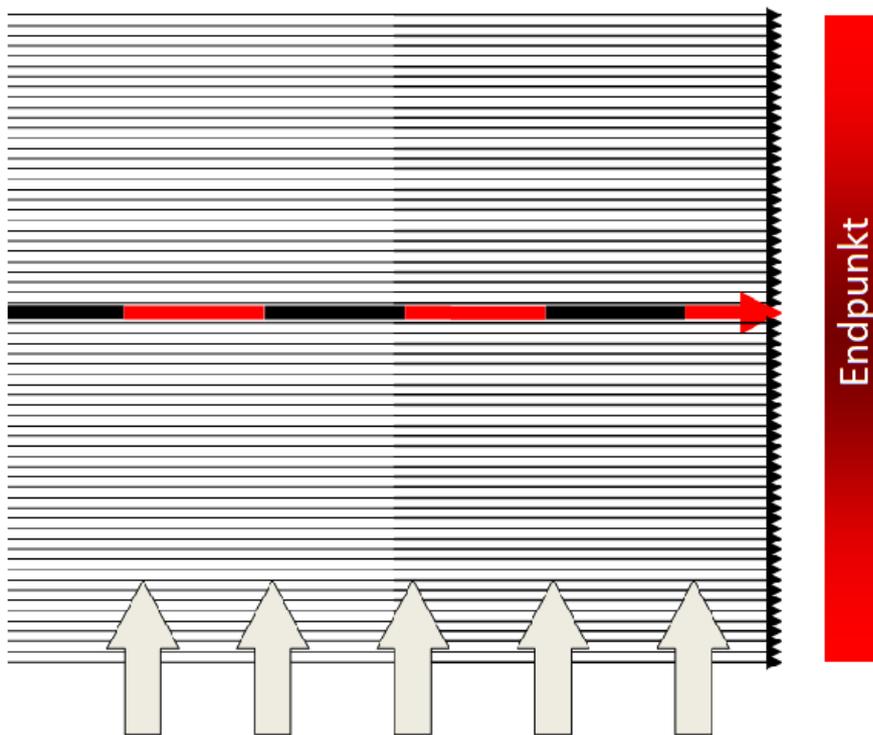


Abb.4: Schematische Darstellung des Studiendesigns mit “Cluster-Randomisierung” unter Verwendung klinischer Behandlungspfade. Durch Veränderung eines relevanten Schrittes zu randomisierten Zeitpunkten und der Beibehaltung der standardisierten Therapie sowie der Erfassung möglicher Einflussfaktoren wird eine größtmögliche Datenqualität erreicht.

3.4 Fallzahlen und Rekrutierung

Erfahrungen aus den oben benannten früheren Studien waren auch eine Hilfe für die Planung von Fallzahlen. Beim unbeschichteten Nahtmaterial konnte in etwa eine Wundinfektionsrate von 11 % und bei der Verwendung des mit Triclosan imprägnierten Nahtmaterials von 5 % erwartet werden. Die geforderte Teststärke (Power) betrug 80 %, das zweiseitige Signifikanzniveau wurde auf $\alpha=0,05$ (5 %) festgesetzt. Für die Durchführung eines Chi-Quadrat Tests (exakter Test nach Fisher) ergab sich eine notwendige Gruppengröße von 353 Patienten pro Gruppe. (*PS power and sample size software* (Dupont

and Plummer Version 2.1.30; verfügbar unter <http://www.mc.vanderbilt.edu/prevmed/ps.htm>). Es wurde angenommen, dass 5 % der Patienten aufgrund einer Pfadverletzung nicht auszuwerten sein würden, daher wurde die Fallzahl auf 370 Patienten pro Gruppe festgelegt. Wenn bei einem Patienten vom Behandlungs- oder Studienpfad abgewichen werden musste, wurde dieser aus der Auswertung ausgeschlossen. Nach Erreichen der berechneten Fallzahlen wurde die Studie geschlossen. In der PDS®Plus-Gruppe verblieben schlussendlich 485 Patienten, die PDS®II-Gruppe bestand aus 371 Patienten. Diese addieren sich zu der unten in der Tabelle aufgeführten Gesamtanzahl von 856 Patienten ohne Pfadverletzung.

Tab.2: Zusammensetzung der ausgewerteten Patienten der PDS PLUS Studie.

1797 Patienten für Studie evaluiert

1042 Pfade angelegt

32 Prozessfehler (Pfade doppelt angelegt, Patient lehnt OP ab)

1010 korrekte Pfade

43 Patienten nicht studienkonform operiert
(z.B. keine Laparotomie)

967 Patienten eingeschlossen (**559** PDS Plus vs. **408** PDS II)

10 kein primärer Bauchdeckenverschluss

18 Platzbäuche (**8** PDS vs. **10** PDS PLUS)

70 chirurg. Revisionen oder erneute OPs im
Untersuchungszeitraum (30 Tage)

10 Patienten verstorben (30 Tage-Mortalität)

856 Patienten ohne Pfadverletzung (davon **715** mit korrekter Wunddokumentation,
Rest durch SAP-Daten ergänzt)

3.5 Datenerhebung

Im Verlauf der Behandlung wurden die Patienten regelmäßig auf die Entwicklung von Wundinfektionen untersucht. Definiert wurden diese als Auftreten der Entzündungszeichen *Überwärmung, Rötung, Schwellung, Schmerz* in Kombination mit einer *trüben* oder *eitrigen Sekretion* (Abb.5). Ergänzt wurden diese Daten durch Patientenakten, pflegerischen Wunddokumentationen, Arzt- und Operationsberichte und Auswertung der Protokolle der Komplikationsbesprechungen. Des Weiteren wurden auch Ergebnisse mikrobiologischer Untersuchungen integriert. Das für die tägliche Wunddokumentation zuständige Fachpersonal war gegenüber dem verwendeten Nahtmaterial verblindet. Auch die für die anschließende ambulante Untersuchung zuständigen Ärzte dokumentierten in gleicher Weise den Status der Wunde. Sie waren ebenfalls dem Nahtmaterial gegenüber verblindet. Während nach diesem Schritt die Datenerhebung bezogen auf das primäre Studienziel abgeschlossen war, erfolgte um das sekundäre Studienziel (Auftreten einer Narbenhernie) zu ermitteln, der bereits beschriebene Telefonanruf nach 6 Monaten. Weitere patienten- und krankheitsspezifische Daten und Risikofaktoren für das Auftreten postoperativer Wundheilungsstörungen wurden zusätzlich prospektiv dokumentiert. Hierzu zählten Operationsdauer, Blutverlust während OP, Verwendete Antibiotika, Patientenalter, Geschlecht, Body-Mass-Index (BMI), Auftreten von Peritonitis, OP-Kontaminationsklasse und der ASA-Klassifikation entsprechende Einteilung bezüglich des körperlichen Zustandes.

Sobald bei einem Patienten eine vom Pfad abweichende Therapie stattfand wurde dieser nicht ausgewertet. Hierzu zählten beispielsweise notwendige chirurgische Revisionen.

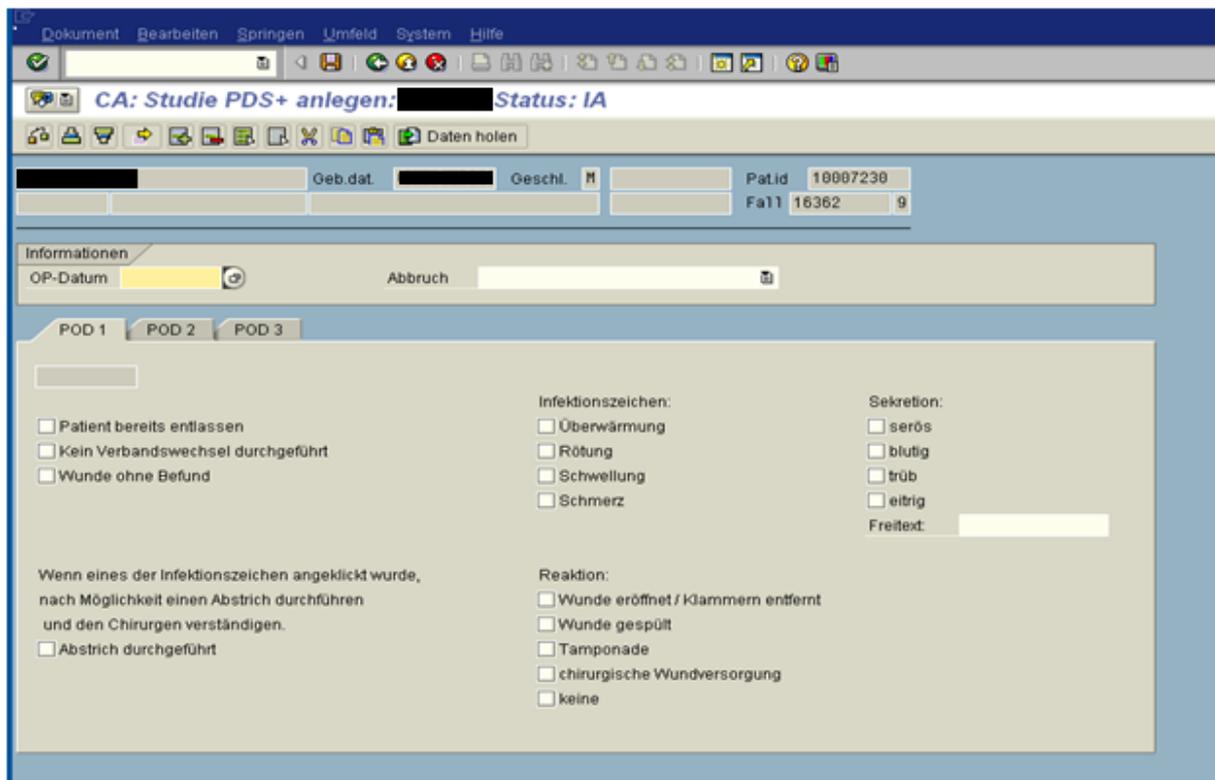


Abb.5: Monitorarstellung der elektronischen Wunddokumentation der PDS PLUS Studie.

3.6 Statistische Auswertung

Nach Erstellung einer Datenbank wurden die zu untersuchenden Daten mit Hilfe der Statistik- und Analysesoftware *SPSS* (Version 14, Chicago, USA) ausgewertet.

Um Gruppenunterschiede bei den kategorialen Variablen zu ermitteln, wurde der *Chi-Quadrat Test* (exakter Test nach Fisher) eingesetzt. Bei den kontinuierlichen Variablen kam der *Mann-Whitney-U- Test* zur Anwendung. Wenn nicht anders vermerkt, sind alle Daten als Mittelwert mit Standardabweichung angegeben. Um die möglichen Einflussfaktoren auf die Entwicklung von Wundheilungsstörungen zu überprüfen, wurde außerdem eine *multiple logistische Regressionsanalyse* durchgeführt.

4 Ergebnisse

Von den insgesamt 1042 Patienten, für welche seit September 2009 digitalen Studienpfade angelegt wurden, verblieben schließlich 967 Patienten, die in die PDS®PLUS-Studie eingeschlossen werden konnten (PDS®Plus: 559 Patienten, PDS®II: 408 Patienten).

Bis zum Schluss pfadgerecht behandelt und nachuntersucht wurden 856 Patienten, diese wurden in die erste Auswertung der Ergebnisse vom 25.11.2011 eingeschlossen. Bei 485 dieser 856 Patienten wurde der Bauchwandverschluss mit dem beschichteten PDS®Plus Faden vollzogen, bei 371 Patienten kam das unbeschichtete PDS®II Fadenmaterial zum Einsatz (siehe Tab.2).

4.1 Wundinfektionen

Das primäre Ziel der Arbeit war es herauszufinden, ob durch die Verwendung des Triclosan-beschichteten Nahtmaterials das Auftreten von Wundinfektionen verringert werden kann.

Insgesamt kam es bei 73 der 856 Patienten zu einer Wundinfektion (8,5%). In der PDS®Plus-Gruppe wurde bei 31 von 485 Patienten ein Wundinfekt diagnostiziert (6,4%), in der PDS®II-Gruppe dagegen traten bei 42 von 371 Patienten Wundinfekte auf (11,2%). Die beiden Gruppen waren bezüglich der Auftretenswahrscheinlichkeit einer Wundinfektion signifikant unterschiedlich ($p=0,0132$).

4.2 Narbenhernien

Als sekundäres Studienziel galt es zu überprüfen, ob im weiteren 6-Monats-Verlauf auch die Rate von Narbenhernien reduziert werden konnte.

Aufgrund eines weiteren „Drop out“ (Patienten verstorben, Patienten telefonisch nicht mehr erreicht etc.) verblieben zur Auswertung bezüglich des Punktes „Narbenhernie“ noch insgesamt 517 Patienten, es kam im Gesamten bei 50 Patienten zu Bauchwandhernien (9,7%). Eine Narbenhernie trat in der PDS®Plus-Gruppe bei 25 von 333 Patienten auf (7,5 %), in der PDS®II-Gruppe waren es 25 von 184 Patienten (13,6 %). Trotz der nun deutlich verkleinerten Gruppengrößen bestand auch hier ein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,0296$).

4.3 Gruppenvergleich Zeitpunkt A: unmittelbar postoperativ

Um sicher sein zu können, dass die Studienergebnisse auch eine hohe Aussagekraft besitzen, mussten die beiden Gruppen anhand verschiedener Patienten- und krankheitsspezifischer Parameter miteinander verglichen werden. Nur wenn sich die Gruppen in ihrer Struktur gleichen, kann davon ausgegangen werden, dass ein positives Ergebnis einzig auf das verwendete Nahtmaterial zurückzuführen ist.

In beiden Gruppen waren mehr Männer als Frauen vertreten (PDS® Plus: 62,1% Männer, PDS®II: 60,4% Männer), sie waren strukturell vergleichbar ($p=0,616$). Das *mittlere Patientenalter* war mit 63 ± 13 Jahren identisch ($p=0,923$). Auch beim Vergleich der *BMI-Werte* (body mass index) gab es keinen signifikanten Gruppenunterschied ($p=0,731$). Die *ASA-Werte* („American Society of Anesthesiologists“-Klassifikation), die den präoperativen körperlichen Zustand der Patienten widerspiegeln differierten ebenso wenig ($p=0,550$). Auch bezüglich krankheitsspezifischer Parameter wurden die Gruppen auf Strukturgleichheit geprüft: Der Anteil an Patienten mit *chronisch entzündlichen Darmerkrankungen* war in beiden Fällen vergleichbar ($p=0,869$). Patienten mit *Malignomen* waren in beiden Fällen in etwa gleich häufig vertreten ($p=0,550$).

Unterschiede gab es allerdings bei der *Wundklassifikation* der OP-Wunde: Der Anteil an aseptischen Operationen war in der PDS®Plus-Gruppe geringer als in der Kontrollgruppe ($p=0,0393$).

Auch die Überprüfung auf Strukturgleichheit relevanter operationsspezifischer Daten war entscheidend für die Vergleichbarkeit untereinander. Es stellte sich heraus, dass es keine

relevanten Unterschiede bezüglich des Parameter *Blutverlust* gab ($p=0,176$). Die Länge des Krankenhausaufenthaltes unterschied sich nicht signifikant in beiden Gruppen ($p=0,300$). Die *OP-Zeiten* waren im Durchschnitt jeweils identisch ($p=0,860$). Der *operativer Zugangsweg* war sowohl bei PDS®II als auch PDS®Plus jeweils in ca. 3 von 4 Fällen eine Mediane Laparotomie, in den anderen Fällen wurde eine quere Laparotomie durchgeführt, daher waren die Gruppen auch diesbezüglich vergleichbar ($p=0,218$). Der relative Anteil der *Operationen/Indikationen* bezogen auf Organsystem und Art der Operationen stellte sich ebenfalls als gleichwertig heraus ($p=0,883$).

Tab.3: Demographische Daten der eingeschlossenen Patienten.

Parameter	PDS II	PDS plus	p-Wert
N	371	485	
Geschlecht			0,616
Männlich	224 (60,4%)	301 (62,1%)	
Weiblich	147 (39,6%)	184 (37,9%)	
Alter [Jahre]	63±13	63±13	0,923
BMI			0,713
<18	6 (1,8%)	13 (2,8%)	
18-25	165 (48,4%)	211 (45,6%)	
26-30	116 (34%)	163 (35,2%)	
>30	54 (15,8%)	76 (16,4%)	
ASA*			0,550
1	21(7,3%)	25 (5,5%)	
2	164 (56,9%)	249 (54,4%)	
3	98 (34%)	176 (38,4%)	
4	5 (1,7%)	8 (1,7%)	
CED*	7 (1,9%)	14 (2,9%)	0,869
Malignom	264 (71,4%)	355 (73,2%)	0,550
Wundklassifikation			0,0393
aseptisch	245 (66%)	286 (59%)	
bedingt aseptisch	97 (26,1%)	162 (33,4%)	
kontaminiert	25 (6,7%)	37 (7,6%)	
septisch	4 (1,1%)	0 (0%)	

CED: chronisch entzündliche Dramerkrankung

ASA: Klassifiziert nach der "American Society of Anesthesiologists"; BMI: body mass index.

Tab.4: Operationsspezifische Daten der untersuchten Patienten

Parameter	PDS II	PDS plus	p-Wert
N	471	485	
Blutverlust [ml]	366 ±509	316 ±485	0,176
IHOS [days]*	15 ± 13 (2-134)	11 ± 18 (2-209)	0,300
OP-Zeit [min]	137 ± 68	138 ± 65	0,860
Zugang			0,218
Mediane Laparotomie	279 (75,2%)	382 (78,8%)	
Quere Laparotomie	92 (24,8%)	103 (21,2%)	
Operation/Indikation			0,883
Oberer GI-Trakt	41 (11,1%)	59 (12,2%)	
Leber/Galle/Pankreas	173 (46,6%)	210 (43,4%)	
Dünndarm	14 (3,8%)	19 (3,9%)	
Kolorektal	100 (27,7%)	143 (29,5%)	
Gefäßchirurgie	24 (6,5%)	26 (5,4%)	
Sonstige	19 (5,1%)	27 (5,4%)	
Wundinfektion	42 (11,3%)	31 (6,4%)	0,0132

*IHOS: Krankenhausaufenthaltsdauer (length of stay in hospital) (Daten = Median); OP-Zeit: Gemessen von Hautschnitt bis Hautnaht.

Daten = Mittelwert ± Standardabweichung

4.4 Multivariate Analyse: Zeitpunkt A

Mit Hilfe einer logistischen Regressionsanalyse sollte nun festgestellt werden, welchen Einfluss mögliche Risikofaktoren auf das Auftreten einer postoperativen Wundinfektion hatten.

Die Wahrscheinlichkeiten dafür waren bei Männern und Frauen nicht signifikant unterschiedlich ($p=0,78$). Ein erhöhter *body mass index* >30 war ebenfalls nicht mit einer erhöhten Wundinfektionsrate assoziiert ($p=0,12$). Auch bei Patienten, welche als *ASA* >2 klassifiziert worden waren ergab sich daraus kein höheres Wundinfektionsrisiko ($p=0,63$). Erstaunlicherweise führten auch *kontaminierte oder septische Eingriffe* nicht zwangsläufig zu höheren Infektionsraten im Bereich der Bauchwand ($p=0,71$). Das Vorhandensein eines *Malignoms* hatte ebenso wenig direkten Einfluss auf eine Wundinfektentstehung ($p=0,75$).

Bei den Patienten, welche einem *kolorektalen Eingriff* hatten war die Wahrscheinlichkeit für eine solche Infektion allerdings deutlich erhöht (Odds Ratio (95%CI): 3,3 (1,9; 5,7); $p=0,000109$). Eine unverkennbar geringere Auftretenswahrscheinlichkeit von postoperativen Wundinfektionen war gegeben bei der Verwendung des *antibakteriellen Nahtmaterials PDS®Plus* (Odds Ratio (95%CI): 0,501 (0,3; 0,9); $p=0,0132$).

Tab.5: Logistische Regressionsanalyse zur Untersuchung der Risikofaktoren für die Entstehung eines Wundinfektes.

Parameter	Kein Wundinfekt	Wundinfekt	Odds ratio* (95% CI)	p-Wert*
Antibakterielle Naht	454	31	0,501 (0,3; 0,9)	0,0132
Weibliches Geschlecht	303	28	1,08 (0,6; 1,9)	0,78
BMI >30	116	14	1,68 (8,8; 3,2)	0,12
ASA >2	262	25	1,14 (0,6; 1,9)	0,63
Wundstatus: kontaminiert oder septisch	59	7	1,05 (0,4; 2,6)	0,71
Malignom	563	56	1,1 (0,6; 2,0)	0,75
Eingriff kolorektal	207	36	3,3 (1,9; 5,7)	0,000109

OP-Zeit: Gemessen von Hautschnitt bis Hautnaht.

* Logistisches Regressionmodell

4.5 Gruppenvergleich Zeitpunkt B: 6 Monate postoperativ

Aufgrund einer relativ hohen „Drop-out“-Rate verblieben nach einem sechsmonatigen postoperativen Intervall schließlich 517 Patienten (PDS®Plus: 333 Patienten, PDS®II: 184 Patienten) zur weiteren Auswertung bezüglich der Auftretenswahrscheinlichkeit von Narbenhernien. Wegen der nun reduzierten Gruppengrößen sollte eine weitere Prüfung auf Strukturgleichheit erfolgen, da diese nach dem Sechsmonatsintervall nichtmehr zwangsläufig gegeben sein musste.

In beiden Gruppen bestanden weiterhin vergleichbarer Häufigkeiten von Männern und Frauen. In der PDS®Plus-Gruppe waren nun 63,1 % Männer und 36,9 % Frauen, in der PDS®II-

Gruppe lag der Männeranteil nun bei 57,1% und der Frauenanteil bei 42,9%, die Gruppen waren damit immer noch strukturell vergleichbar (p-Wert: 0,189).

Des Weiteren wurden zwei Altersgruppen gebildet. Der Anteil der Patienten >65 Jahre lag in der PDS®Plus-Gruppe bei 48,3% und in der PDS®II-Gruppe bei 49,5%, die Altersverteilung war somit auch nach sechs Monaten identisch (p-Wert: 0,854).

Tab.6: Überprüfung der Strukturgleichheit nach 6 Monaten in beiden Gruppen

Parameter	PDS II	PDS Plus	p-Wert
N	184	333	
Geschlecht:			0,189
Männlich	105 (57,1 %)	210 (63,1 %)	
Weiblich	79 (42,9 %)	123 (36,9 %)	
Alter:			0,854
>65 Jahre	91 (49,5 %)	161 (48,3 %)	
<65 Jahre	93 (50,5 %)	172 (51,7 %)	

4.6 Multivariate Analyse: Zeitpunkt B

Ebenso wie bereits zum Zeitpunkt A erfolgte nun eine weitere multivariate Analyse (logistische Regressionsanalyse) um festzustellen in wie fern das Auftreten von Narbenhernien durch die Parameter *Alter*, *Geschlecht* und das verwendete *Nahtmaterial* beeinflusst wird.

Bei den weiblichen Patienten traten im Vergleich zu den männlichen Patienten weder mehr noch weniger Narbenhernien auf, das *Geschlecht* war somit kein signifikanter Risikofaktor (Odds Ratio: 0,785; p-Wert=0,542).

Auch das *Patientenalter* beeinflusste die Häufigkeiten von Narbenhernien nicht, es zeigte sich kein relevanter Unterschied zwischen den Patientengruppen Alter>65 Jahre und Alter< 65 Jahre (Odds Ratio: 0,740; p-Wert=0,372).

Die Auftretenswahrscheinlichkeit von Hernien wurde jedoch durch das verwendete *Nahtmaterial* beeinflusst. Bei der Verwendung von PDS®Plus-Nahtmaterial kam es statistisch signifikant seltener zum Auftreten von Hernien als bei PDS®II (Odds Ratio: 0,516; p-Wert=0,0296).

Tab.7: Chi²-Vierfeldertest zum Vergleich der Hernienraten nach 6 Monaten in beiden Gruppen

	Narbenhernie	Keine Narbenhernie	Summe
PDS Plus	25 (7,51 %)	308 (92,49 %)	333
PDS II	25 (13,59 %)	159 (86,41 %)	184
Summe	50 (9,67 %)	467 (90,33 %)	517
χ^2	$\chi^2_{1;0,95} = 3,841$	5,014	
Odds ratio		0,516	
p-Wert	$\alpha = 5\%$ (p<0,05)	0,0296	

Tab.8: Logistische Regressionsanalyse zur Untersuchung der Risikofaktoren für die Entstehung einer Narbenhernie

Parameter	Keine Hernie	Hernie	Odds ratio	p-Wert
PDS Plus-Nahtmaterial	308	25	0,516	0,0296
Weibliches Geschlecht	185	17	0,785	0,542
Alter >65 Jahre	236	29	0,740	0,372

4.7 Bakterienspezies bei Wundinfektionen

Mit Hilfe der Mikrobiologie-Befunde aus den Wundabstrichen, welche jeweils beim Auftreten von Wundinfektionen durchgeführt wurden, konnte nun Informationen über die dort vorkommenden Bakterien-Spezies gewonnen werden.

Die aus der detaillierten Wunddokumentation und den Mikrobiologie-Berichten gewonnenen Daten konnten somit verwendet werden, um die beiden Gruppen auch diesbezüglich zu vergleichen. Tabelle 9 gibt einen Überblick über die verschiedenen mikrobiologisch nachgewiesenen Bakterien-Spezies bei infizierten Wunden in den beiden Gruppen.

Interessanterweise gelang der mikrobiologische Nachweis in absoluten Zahlen häufiger in der PDS®Plus-Gruppe als in der PDS®II-Gruppe – trotz der geringeren Gesamtzahl an Wundinfektionen.

Aufgrund der relativ vielen verschiedenen Arten von Bakterien, welche bei Wundinfektionen auftreten und der im Verhältnis dazu geringen Anzahl an Wundinfektionen in den beiden Gruppen, konnten im direkten Vergleich keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt werden:

Staphylokokken als insgesamt häufigste Erreger wurden bei PDS®II insgesamt in 33,3% (14/42) der Fälle nachgewiesen, bei PDS®Plus in 51,6% (16/31) der Wundinfektionen (p-Wert = 0,151). Die ebenfalls häufigen *Enterokokken* kamen bei PDS®II in 23,8% (10/42) vor, bei PDS®Plus bei 45,2% (14/31). Auch hier wurde knapp kein Signifikanz-Niveau erreicht, dennoch könnte hier eventuell eine Tendenz zu vermehrten Enterokokken-Infektion bei PDS®Plus herausgelesen werden (**p-Wert= 0,0779**).

Aufgrund der wenigen Mikrobiologie-Nachweise von *Streptokokken*, *Pseudomonaden*, *Enterobakterien* und anderer Erreger war im Sinne einer statistischer Aufarbeitung kein sinnvoller Gruppenvergleich möglich (siehe Tabelle 9)

Tab.9: Anteil der Bakterien-Spezies bei infizierten Wunden

	PDS II	PDS Plus	p-Wert
SSI*	11,3% (42/371)	6,4% (31/485)	0,0132
Bakterien-Spezies			
Staphylokokken	33,3% (14/42)	51,6% (16/31)	0,151
Enterokokken	23,8% (10/42)	45,2% (14/31)	0,0779
Streptokokken	4,8% (2/42)	12,9% (4/31)	0,391
Pseudomonaden	2,4% (1/42)	3,2% (1/31)	1
Enterobakterien	2,4% (1/42)	9,7% (3/31)	0,305
andere	23,8% (10/42)	35,5% (11/31)	0,306

*SSI: surgical site infections

5 Diskussion

Die entscheidende Erkenntnis welche durch diese Arbeit gewonnen werden konnte ist, dass die Verwendung eines antibiotisch beschichteten Fadens als Nahtmaterial beim Bauchdeckenverschluss zu einer signifikanten Reduktion der Anzahl von Wundinfektionen führt. Auf diese Weise kann der Einsatz eines solchen Fadenmaterials, voraussichtlich auch in anderen Operationsgebieten und Situationen, dazu beitragen Wundheilungsstörungen zu verhindern. Dadurch, dass sich die zu vergleichenden Materialien ausschließlich in ihrer Imprägnierung voneinander unterscheiden haben, kann der Effekt zweifelsfrei auf das antiseptische Triclosan zurückgeführt werden. Bei den beiden zu vergleichenden Gruppen bestand außerdem Strukturgleichheit bezüglich der überprüften genannten Parameter. Aus diesen Gründen kann von einer hohen Teststärke und Validität der Ergebnisse ausgegangen werden.

Das sekundäre Studienziel, eine Verminderung der Entstehung von Narbenhernien konnte, allerdings unter einem gewissen Vorbehalt, ebenfalls erreicht werden. Auch hier konnte ein signifikanter Gruppenunterschied festgestellt werden, wenn Triclosan-beschichtetes Nahtmaterial zum Einsatz kam. Aufgrund eines zusätzlichen „Drop out“ von Patienten im weiteren 6-Monats Verlauf muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass die oben beschriebene Strukturgleichheit der beiden Gruppen nicht zwangsläufig auch nach dem 6-Monats-Intervall noch gegeben war, sodass eine zweite Kontrolle der Gruppenstruktur erfolgte, welche weiterhin eine gute Vergleichbarkeit ergab. Die Ergebnisse legen daher ebenfalls einen klaren positiven Einfluss bezüglich der Hernienentwicklung nahe. Die gewonnenen Erkenntnisse gelten jedoch zunächst nur bezogen auf die konkrete Fragestellung und können nicht unkritisch auf jegliche Arten von Antibiotika-imprägnierten Nahtmaterialien und auch nicht auf allerlei chirurgische Prozeduren übertragen werden. So konnten zwei aktuelle Metaanalysen in welchen der Einfluss von antibiotischen Nahtmaterial für abdominalchirurgische Eingriffe beziehungsweise der Einfluss von Triclosan-imprägnierten Nahtmaterial in anderen Operationsdisziplinen die Resultate vorangegangener Studien nur teilweise bestätigen (Konstantelias et al., 2017; Elsolh et al., 2017). Eine weitere Metaanalyse kam zu dem Schluss, dass eine Triclosan-Imprägnierung

zwar prinzipiell zu einer Reduktion von Wundinfektionen führe, dies aber abhängig vom verwendeten Fadenmaterial sei (Henriksen et al., 2017). Eine aktuelle japanische Studie konnte beispielsweise beim dort verwendeten Nahtmaterial keinen signifikanten Unterschied bezüglich Wundinfektionsraten feststellen, ob eine Triclosan-Beschichtung erfolgte oder nicht (Ichida et al., 2018).

Ein ebenfalls zu diskutierender Punkt ergibt sich aus den jeweils nachgewiesenen Bakterienspezies im Gruppenvergleich. Auch wenn aufgrund der kleinen Gruppengrößen der einzelnen Spezies in der vorliegenden Arbeit kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt wurde, ist beispielsweise eine möglicherweise erhöhte Gefahr von Enterokokken-Infektionen bei PDS®Plus zumindest überdenkenswert: So könnten beispielsweise Mechanismen wie Selektionsdruck der einzelnen mikrobiologischen Spezies eine Rolle spielen. Trotz der kleineren Größe der PDS®Plus-Gruppe wurden in dieser mehr Enterokokken-Infektionen nachgewiesen. Da es außerdem bekannt ist, dass Triclosan eine nur schwache Wirksamkeit bei genau diesen Spezies hat, könnte dies möglicherweise zu einer Verschiebung des Keimspektrums in Wundinfektionen führen (Dann und Hontela, 2011). Letztlich bleiben solcherlei Hypothesen im Rahmen dieser Arbeit jedoch rein spekulativ.

Auch Erkenntnisse zur Durchführung großer chirurgischer Studien konnten dazugewonnen werden. Durch die Weiterentwicklung des Studiendesigns konnte auch eine geeignete Methode ausgebildet werden, wodurch Studien solcher und vergleichbarer Art in Zukunft komfortabler, schnell und mit großen Fallzahlen durchgeführt werden können. Besonders die Verbesserungen bezüglich der klinischen Pfade könnten in Folge zu weiteren Einsatzmöglichkeiten bei verschiedensten Fragestellungen führen.

5.1 Fortentwicklung der Vorgängerstudien

Der Fragestellung nach der Wirksamkeit Triclosan-imprägnierten Nahtmaterials wurde in den vergangenen Jahren bereits mehrfach nachgegangen. So existieren bereits einige Studien, welche die antibakterielle Wirkung sowohl *in vitro* (Rothenburger et al., 2002; Edmiston et al., 2006) als auch *in vivo* (Storch et al., 2004; Gomez-Alonso et al., 2006) unter

den Prüfstand stellten. Die daraus hervorgegangen positiven Resultate sollten nun auch beim Menschen in klinischen Studien überprüft werden. Die Wirksamkeit hinsichtlich der Senkung von Wundinfektionsraten des antibiotischen Fadenmaterials *Vicryl® Plus* konnte in zwei großen klinischen Studien (Justinger et al., 2009, 2011) bestätigt werden. Die Imprägnierung dieses Fadens besteht ebenfalls aus Triclosan. Verglichen wurden hier die Nahtmaterialien *Vicryl® Plus* und das nicht imprägnierte *PDS®II*. Die Autoren selbst wiesen trotz signifikanter Ergebnisse auf gewisse Einschränkungen ihrer Studien hin: Erstens wurden die Studien an einem einzelnen Zentrum (Universitätsklinik Homburg) durchgeführt, außerdem kamen die beiden Nahtmaterialien während zwei verschiedener Zeiträume zur Anwendung. Schließlich wurde auch kritisiert, dass es sich um zwei verschiedene Arten von Nahtmaterialien (*Polydioxanon* und *Polyglaktin*) handelte, welche miteinander verglichen wurden. Nach der Markteinführung von *PDS® Plus* im Jahr 2004 konnte nun die *PDS®PLUS*-Studie durchgeführt werden. Die gewonnen Erkenntnisse aus den Vorgängerstudien konnten in das weiterentwickelte Studiendesign einfließen.

Eine große Stärke der Studie ist ihre große Einheitlichkeit durch Standards. Es wurde großer Wert darauf gelegt, dass die Abläufe vom Tag der Patientenaufnahme über den Zeitraum der Hospitalisierung bis hin zu den Nachkontrollen für alle Patienten einheitlich waren. Diese strengen Standards bezogen sich u.a. auf die chirurgische Technik, Hygienemaßnahmen, Antibiotikaprophylaxe, präzise Richtlinien für Dokumentation und Definition der Wundheilungsstörungen. In der *PDS®PLUS*-Studie wurden nun wie bereits erwähnt zwei gleichartige Nahtmaterialien (*PDS®Plus* und *PDS®II*) verwendet, so dass der Standard noch einmal im Vergleich zu älteren Studien gesteigert werden konnte und somit der frühere Hauptkritikpunkt beseitigt werden konnte.

Um die Wahrung dieser Standards bestmöglich zu gewährleisten wurde neben dem *Behandlungspfad* ein sogenannter *Studienpfad* eingeführt. Auf diese Weise waren nun nicht mehr nur die einzelnen Behandlungsschritte, sondern auch die dazugehörige zeitnahe Dokumentation geregelt, woraus sich eine weitere Verbesserung der Datenerhebung und Datenqualität ergibt.

Die Problematik der zwei verschiedenen Anwendungszeiträume der Nahtmaterialien, konnte durch die sogenannte Cluster-Randomisierung gelöst werden (siehe unten).

5.2 Bewertung der Studienart

Bei der Realisierung der klinischen Studie war eine wichtige Säule der Einsatz von klinischen Pfaden. Da die Grundlage eben dieser auch eine exakte Einhaltung aller Einzelschritte in vergleichbaren Zeitrahmen erfordert, sollte auch folgende Frage überdacht werden werden: Könnte sich der Patient wie in einer „Fließbandmedizin“ behandelt fühlen?

Schuld et al. (2008) untersuchten die Patientenzufriedenheit beim Einsatz IT-gestützter klinischer Behandlungspfade. Hierzu wurden mittels standardisierter Fragebögen Patienten vor- und nach Einführung solcher Pfade nach Ihrer Zufriedenheit befragt. Hier konnte gezeigt werden, dass sich die Einführung nicht negativ auf die Patientenzufriedenheit auswirkte.

Auch Graeber et al. (2007) untersuchten die Entwicklung klinischer Pfade für die Allgemeinchirurgie. Sie kamen zu dem Schluss, dass eine gut organisierte Einführung klinischer Pfade bei passenden Rahmenbedingungen zu vielfältigen positiven Ergebnissen führen. So ließe sich die Patientenzufriedenheit verbessern, Arbeitsaufwand durch etablierte Standardisierungen verringern und Kosten senken. Des Weiteren könne eine höhere Transparenz beim Behandlungsverlauf erreicht werden. Auch zur Orientierungs- und Entscheidungshilfe können sie angewandt werden. Nicht zuletzt seien sie auch eine nützliche Wettbewerbshilfe bei zunehmender Konkurrenz auf dem medizinischen Sektor.

Wenn die klinischen Pfade gut etabliert und die betreffenden Mitarbeiter damit vertraut sind, ergeben sich weitere positive Aspekte: Es können relativ kurzfristig Studien mit vergleichsweise geringen Aufwand durchgeführt werden. Unabhängig von eigentlichen Studienfragestellungen können außerdem schnell beispielsweise Sekundärdaten für andere Fragestellungen gewonnen werden. Gespeicherte Daten können ebenso zur retrospektiven Betrachtung bei diversen denkbaren Fragestellungen dienen.

Eine Einführung solcher Pfade muss jedoch stets strategisch klug eingebettet erfolgen. Standardisierte Leitlinien und Richtlinien für Dokumentation müssen beispielsweise bereits im Vorfeld festgelegt werden. Die Pfade müssen außerdem auch in der Arbeitswelt des beteiligten Personals fest verankert sein. So ist eine unmittelbare Verfügbarkeit von PCs, dazugehöriger Technik und Zugang zu den benötigten Programmen unabdingbar. Eine weitere Gefahr bestünde, wenn klinische Pfade zu komplex angelegt würden. Dies könnte im

schlimmsten Fall sogar zu längeren Krankenhausaufenthalten von einzelnen Patienten führen. Besonders wichtig ist es daher, regelmäßige Vorher-Nachher-Vergleiche anzustellen und damit zu überprüfen, ob der Einsatz der Pfade sowohl qualitativ als auch quantitativ im vernünftigen Maße erfolgt. Bei guter Vernetzung einzelner Abteilungen oder gar räumlicher Standorte könnte dies zum Beispiel zur Vermeidung mehrfacher Laborwerteüberprüfungen, doppelter Konsultationen oder Untersuchungen führen, wodurch sich wiederum immense Kostenersparnisse ergeben können.

In der evidenzbasierten Medizin stellen prospektive randomisierte doppelt verblindete Studien den Goldstandard dar. Die Durchführbarkeit solcher Studien ist häufig jedoch eingeschränkt oder nicht realisierbar. Bei der vorliegenden Fragestellung war das für die Dokumentation zuständige Personal beim Zeitpunkt „Wunddokumentation Post-Stationär“ und beim „Telefoninterview“ verblindet. Beim ausführenden Chirurgen war eine solche Verblindung jedoch nicht zu realisieren, was in der Natur der Sache lag: Durch das eigenhändige Arbeiten mit den Fadenmaterialien, können diese prinzipiell auch unterschieden werden. Ein richtiges Verblinden ist in diesem Punkt daher auch nicht möglich.

Einen geeigneten Kompromiss stellte die Realisation in Form einer Cluster-randomisierten Studie dar. In den vorausgegangenen Studien fand aus logistischen Gründen nur einmal in der Mitte der Studie der Wechsel des Nahtmaterials statt. Trotzdem war bereits hier eine sehr gute Vergleichbarkeit zwischen den Gruppen gegeben. Mit Hilfe des eingeführten Studienpfades, ließ sich nun allerdings die Qualität noch weiter erhöhen: Wie bereits beschrieben wurde das zu verwendende Nahtmaterial mehrfach im Studienpfad (und damit auch im Behandlungspfad) umgestellt. Auf diese Weise ergaben sich mehrere, relativ kurze Behandlungs- und Untersuchungszeiträume.

Ein ebenfalls entscheidendes Kriterium, für die Gewährleistung der hohen Datenqualität, war die große Patientenzahl (n=856).

5.3 Bedeutung von Wundheilungsstörungen

Die Bedeutung der postoperativen Wundheilungsstörungen ist im vielfachen Sinne immens. Neben der körperlichen und psychischen Belastung für den Patienten selbst ergeben sich auch weitreichende Folgen für die Krankenhäuser, das Gesundheitssystem und für die gesamte Gesellschaft. Entwickelt ein Patient eine postoperative Wundheilungsstörung, ist dies mit enormen Mehrkosten verbunden. So ergaben sich bei einer spanische Studie (Alfonso et al., 2007) 10 232 \$ zusätzliche Krankenhauskosten pro Patient im Vergleich zu Patienten ohne Wundheilungsstörung. Weiterhin ergab sich, dass diese zusätzlichen Krankenhauskosten im Ganzen insgesamt sogar nur 10 % der höheren Gesamtkosten ausmachten: Wenn auch indirekte Sozialkosten, die sich z.B. durch Arbeitsausfall ergaben, mit einbezogen wurden, ergaben sich Mehrkosten von 97 433 \$ pro Patient. Aktuelle Studien kamen zu vergleichbaren Ergebnissen (Bardia et al., 2017). Auch die Krankenhaus-Aufenthaltsdauer war deutlich verlängert, je nach Studie wurden bis zu 14 zusätzlicher Tage genannt. Schließlich muss auch die deutlich erhöhte sekundäre Morbidität und Mortalität genannt werden, die besonders bei Hochrisikopatienten zu beobachten ist (Zhan und Miller, 2003).

Die genannten Auswirkungen zeigen sich vor allem bei Patienten, deren Wundheilungsstörungen multiresistente Erreger (z.B. MRSA, ORSA) zu Grunde liegen (Engemann et al., 2003). Da diese in den vergangenen Jahrzehnten auf Grund breiten Einsatzes von Antibiotika kontinuierlich zugenommen haben, ist auch diese Problematik aktueller denn je.

5.4 Sicherheit von Triclosan

Beim Einsatz antibiotischer Substanzen muss immer auch die Frage nach der Sicherheit gestellt werden, vor allem da heutzutage viele Probleme mit resistenten Keimen bestehen: Der intensive Einsatz von Antibiotika führt häufig zu erhöhten Selektionsdruck bei Bakterien, was ganze Stämme unempfindlicher gegen verschiedenste Stoffe machen kann und damit eine Behandlung erschwert. Die Strategien der Bakterien zu Ausbildung von Resistenzen sind

hierbei vielfältig: Dies kann beispielsweise die Produktion von antibiotika-abbauender Enzyme bedeuten (z.B. Betalaktamase), eine Ausbildung antibiotika-unempfindlicher Zielstrukturen, es können Permeabilitätsbarrieren aufgebaut werden oder es findet eine Beseitigung von wirksamen Substanzen durch aktiven Efflux („Pumpen“ in der Zytoplasmamembran) statt (Hof und Doerries, 2017). Jedoch nicht nur von den Bakterien, auch von einer solchen Substanz selbst kann eine potenzielle Gefahr für den Menschen ausgehen: Denkbar sind hier Toxizität, Genotoxizität, Teratogenität, Karzinogenität, das Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen und Allergien. Aus den genannten Gründen ist es daher auch sinnvoll, das antiseptische Triclosan unter diesen Aspekten zu betrachten.

Triclosan gehört zu den am häufigsten untersuchten Bioziden (Leaper et al., 2011). Es wurden bislang keine Hinweise gefunden, dass durch den Einsatz von Triclosan vermehrt Resistenzen aufgetreten sind. Auch eine Zunahme opportunistischer Erreger und daraus folgender Infektionen konnte nicht beobachtet werden. Auf einer Neugeborenenstation wurde beispielsweise sogar eine Reduktion methicillin-resistenter Staphylokokken (MRSA) auf der Haut der Kinder festgestellt. Weitere positive Effekte waren ein geringerer Antibiotikabedarf und ein geringeres Auftreten nosokomialer Infektionen (Gilbert et al., 2002).

Keinerlei Hinweise gab es außerdem bezogen auf eine mögliche Karzinogenität, Genotoxizität oder Teratogenität. In pharmakokinetischen Untersuchungen wurde festgestellt, dass Triclosan sehr schnell absorbiert, in der Leber metabolisiert und schließlich renal ausgeschieden wird. Akkumulationen konnten hierbei nicht beobachtet werden (Barbolt, 2002). Ein möglicher Einfluss auf die Funktion von Nervenzellen wird in jüngster Zeit vermehrt erforscht. Aktuell können Effekte auf neuronale Zellen nicht sicher nachgewiesen oder ausgeschlossen werden, ein unkritischer und unreflektierter Routineeinsatz von Triclosan sollte daher aber sicherheitshalber vermieden (Ruszkiewicz et al., 2017).

Auch wenn es nach heutigem Kenntnisstand sehr unwahrscheinlich scheint, dass der Einsatz von Triclosan in Nahtmaterialien zu triclosan-resistenten Bakterienpopulationen führt sollte es trotz alledem nur dann angewendet werden, wenn ein klarer positiver Effekt zu erwarten ist (Leaper et al., 2011).

5.5 Ausblick

Die aus der Studie gewonnenen Erkenntnisse und die daraus zu ziehenden Nutzen legen nahe, dass bei intelligentem, dabei aber nicht unreflektierten, Einsatz eines antibakteriellen Nahtmaterials zukünftig mehr Wundinfektionen als bisher verhindert werden könnten. Vor allem bei chirurgischen Eingriffen, welche mit einer hohen Infektionsgefahr behaftet sind, sollten daher antiseptische Nahtmaterialien zum Einsatz kommen. Die geringen entstehenden Mehrkosten eines solchen Materials gegenüber eines unbehandelten, werden bei weitem von den positiven Effekten aufgewogen.

Die beschriebenen positiven Folgen für die Patientengesundheit, seien es Morbidität, Mortalität oder die Dauer von Krankenhausaufenthalten, ebenso auch die finanziellen Aspekte, können bereits kurz- bis mittelfristig zu tragen kommen.

Ein wichtiger weiterer Schritt, auch zur Untermauerung der gewonnenen Ergebnisse, bestünde nun in der Durchführung großer randomisierter multizentrischer Studien, welche weiterhin den Goldstandard der medizinischen Forschung darstellen.

Auch in Zukunft wird es stets wichtig bleiben, etablierte Arbeitsweisen zu reflektieren und immer wieder kritisch zu hinterfragen.

6 Literaturverzeichnis

1. Alexander JW, Kaplan JZ, Altemeier WA (1967) Role of suture materials in the development of wound infection. *Ann Surg* 165:192–199
2. Alexander JW, Solomkin JS, Edwards MJ (2011) Updated recommendations for control of surgical site infections. *Ann Surg* 253:1082-1093.
3. Alfonso JL, Pereperez SB, Canoves JM, Martinez MM, Martinez IM, Martin-Moreno JM (2007) Are we really seeing the total costs of surgical site infections? A Spanish study. *Wound Repair Regen* 15:474-481.
4. American Society of Anesthesiologists (ASA) (1963) New classification of physical status. *Anesthesiology* 24:111
5. Badia JM, Casey AL, Petrosillo N, Hudson PM, Mitchell SA, Crosby C (2017) Impact of surgical site infection on healthcare costs and patient outcomes: a systematic review in six European countries. *J Hosp Infect* 96:1-15.
6. Barbolt TA (2002) Chemistry and safety of triclosan, and its use as an antimicrobial coating on Coated VICRYL* Plus Antibacterial Suture (coated polyglactin 910 suture with triclosan). *Surg Infect (Larchmt)* 3 Suppl 1:45-53.
7. Berríos-Torres SI, Umscheid CA, Bratzler DW et al (2017) Centers for Disease Control and Prevention Guideline for the Prevention of Surgical Site Infection. *JAMA Surg.* May 3.
8. Boland ED, Coleman BD, Barnes CP, Simpson DG, Wnek GE, Bowlin GL (2005) Electrospinning polydioxanone for biomedical applications. *Acta Biomater* 1:115-123
9. Bolli M, Schilling MK (2006) Incision and closure of the abdominal wall. *Chirurg* 77:408–413
10. Brown SR, Goodfellow PB (2005) Transverse versus midline incisions for abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 19;(4)

11. Cameron AE, Parker CJ, Field ES et al (1987) A randomised comparison of polydioxanone (PDS) and polypropylene (Prolene) for abdominal wound closure. *Ann R Coll Surg Engl* 69:113–115
12. Centers for Disease Control and Prevention. The National Healthcare Safety Network (NHSN) Manual: Patient Safety Component. Atlanta, GA: Division of Healthcare Quality Promotion, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases. (2017)
13. Cruse PJE, Ford R (1980): The epidemiology of wound infection. A 10-year old prospective study of 62,939 wounds. *Surg Clin North Am* 60: 27-40
14. Dann AB, Hontela A (2011) Triclosan: environmental exposure, toxicity and mechanisms of action. *J Appl Toxicol* 31:285-311
15. Diener MK, Voss S, Jensen K et al (2010) Elective midline laparotomy closure: the INLINE systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* 251:843–856
16. Edlich RF, Panek PH, Rodeheaver GT et al (1973) Physical and chemical configuration of sutures in the development of surgical infection. *Ann Surg* 177:679–687
17. Edmiston CE (2001) Surgical site infection control in the critical care environment. In: Rello J, Vanes J, Kollef M (eds) *Critical care infectious disease*, 1st edn. Kluwer, Boston, 817–831
18. Edmiston CE, Seabrook GR, Goheen MP et al (2006) Bacterial adherence to surgical sutures: can antibacterial-coated sutures reduce the risk of microbial contamination? *J Am Coll Surg* 203:481–498
19. Elek SD, Conen PE (1957) The virulence of *S. pyogenes* for man. A study of the problems of wound infection. *Br J Exp Pathol* 38:573–586
20. Engemann JJ, Carmeli Y, Cosgrove SE et al (2003) Adverse and economic outcomes attributable to methicillin resistance among patients with *Staphylococcus aureus* surgical site infection. *Clin Infect Dis* 36:592–598
21. ETHICON (2012). Abbildungen von Nahtmaterialien: <http://www.ethicon360.com/products/absorbable-sutures-family>
22. Fleck T, Moidl R, Blacky A et al (2007) Triclosan-coated sutures for the reduction of sternal wound infections: economic considerations. *Ann Thorac Surg* 84:232-236.

23. Franchi M, Ghezzi F, Benedetti-Panici PL et al (2001) A multicentre collaborative study on the use of cold scalpel and electrocautery for midline abdominal incision. *Am J Surg* 181:128-132.
24. Gilbert P, McBain AJ (2002) Literature-based evaluation of the potential risks associated with impregnation of medical devices and implants with triclosan. *Surg Infect (Larchmt)* 3 Suppl 1:55-63
25. Gómez-Alonso A, García-Criado FJ, Parreño-Manchado FC et al (2007) Study of the efficacy of Coated VICRYL Plus antibacterial suture (coated Polyglactin 910 suture with Triclosan) in two animal models of general surgery. *J Infect* 54:82–88
26. Graeber S, Richter S, Folz J et al (2007) Clinical pathways in general surgery. Development, implementation, and evaluation. *Methods Inf Med* 46:574–579
27. Henriksen NA, Deerenberg EB, Venclauskas L et al (2017) Triclosan-coated sutures and surgical site infection in abdominal surgery: The TRISTAN review, meta-analysis and trial sequential analysis. *Hernia* 21:833-841
28. Hodgson NC, Malthaner RA, Ostbye T (2000) The search for an ideal method of abdominal fascial closure: a meta-analysis. *Ann Surg* 231:436–442
29. Hof H, Doerries R (2017) *Medizinische Mikrobiologie*. Thieme, Stuttgart, pp 287-289
30. Howe CW, Marston AT (1962) A study on sources of postoperative staphylococcal infection. *Surg Gynecol Obstet* 115:266
31. Ichida K, Noda H, Kikugawa R et al (2018) Effect of triclosan-coated sutures on the incidence of surgical site infection after abdominal wall closure in gastroenterological surgery: a double-blind, randomized controlled trial in a single center. *Surgery* 0039-6060(17)30893-0
32. Jenkins TP (1976) The burst abdominal wound: a mechanical approach. *Br J Surg* 63:873-876.
33. Justinger C, Moussavian MR, Schlueter C et al (2009) Antibiotic coating of abdominal closure sutures and wound infection. *Surgery* 145:330–334
34. Justinger C, Schuld J, Sperling J, Kollmar O, Richter S, Schilling MK (2011) Triclosan-coated sutures reduce wound infections after hepatobiliary surgery--a prospective non-randomized clinical pathway driven study. *Langenbecks Arch Surg* 396:845-850

35. Justinger C, Slotta JE, Ningel S, Gräber S, Kollmar O, Schilling MK (2013) Surgical-site infection after abdominal wall closure with triclosan-impregnated polydioxanone sutures: results of a randomized clinical pathway facilitated trial. *Surgery* 154:589-595.
36. Katz S, Izhar M, Mirelman D (1981) Bacterial adherence to surgical sutures. A possible factor in suture induced infection. *Ann Surg* 194:35-41
37. Konstantelias AA, Andriakopoulou CS, Mourgela S (2017) Triclosan-coated sutures for the prevention of surgical-site infections: a meta-analysis. *Acta Chir Belg.* 117:137-148.
38. Krukowski ZH, Cusick EL, Engeset J et al (1987) Polydioxanone or polypropylene for closure of midline abdominal incisions: a prospective comparative clinical trial. *Br J Surg* 74:828–830
39. Leaper D, Assadian O, Hubner NO et al (2011) Antimicrobial sutures and prevention of surgical site infection: assessment of the safety of the antiseptic triclosan. *Int Wound J* 8:556-566
40. Lündstedt B, Thiede A (1983) Polydioxanon (PDS)- a new monofilar synthetic, absorbable suture material. Tensile strength studies in a controlled clinical trial on the large intestine of humans and physical parameters in in vitro tests. *Chirurg* 54:103-107
41. Mangram AJ, Horan TC, Pearson M et al (1999) The Hospital Infection Control Practice Advisory Committee. Guidelines for the prevention of surgical site infections. *Am J Infect Control* 27:97–132
42. Medizinproduktegesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 7. August 2002 (BGBl. I S. 3146), das zuletzt durch Artikel 16 des Gesetzes vom 23. Dezember 2016 (BGBl. I S. 3191, 3215) geändert worden ist
43. Millbourn D, Cengiz Y, Israelsson LA (2011) Risk factors for wound complications in midline abdominal incisions related to the size of stitches. *Hernia* 15:261-266.
44. Molnar JA, Underdown MJ, Clark WA (2014) Nutrition and Chronic Wounds. *Adv Wound Care (New Rochelle)* 1;3:663-681.
45. Mu et al (2011) "Improving risk-adjusted measures of surgical site infection for the national healthcare safety network". *Infection Control Hospital Epidemiology* 32: 970-986.

46. Murray DM, Varnell SP, Blitstein JL (2004) Design and analysis of group-randomized trials: a review of recent methodological developments. *Am J Public Health* 94:423-432.
47. National Nosocomial Infections Surveillance System (2004) National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report. Data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control* 32:470–485
48. Oldhafer K et al (2007) "Prävention postoperativer Infektionen im Operationsgebiet. Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim RKI. Richtlinie für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention, 5. Lieferung."
49. Pratten J, Nazhat SN, Blaker JJ et al (2004) In-vitro attachment of *Staphylococcus epidermidis* to surgical sutures with and without Ag-containing bioactive glass coating. *J Biomater Appl* 19:47–57
50. Rodeheaver GT, Kurtz LD, Belamy WT et al (1983) Biocidal braided sutures. *Arch Surg* 118:322–327
51. Rothenburger S, Spangler D, Bhende S et al (2002) In vitro antimicrobial evaluation of coated VICRYL* Plus antibacterial suture (coated polyglactin 910 with triclosan) using zone of inhibition assays. *Surg Infect* 1:79–87
52. Ruiz-Tovar J, Alonso N, Morales V, Llaveró C (2015) Association between Triclosan-Coated Sutures for Abdominal Wall Closure and Incisional Surgical Site Infection after Open Surgery in Patients Presenting with Fecal Peritonitis: A Randomized Clinical Trial. *Surg Infect* 16:588-594
53. Russell AD (2004) Whither triclosan? *J Antimicrob Chemother* 53:693-695
54. Ruszkiewicz JA, Li S, Rodriguez MB, Aschner M (2017) Is Triclosan a neurotoxic agent? *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 20:104-117.
55. Schuld J, Richter S, Folz J et al (2008) Influence of IT-supported clinical pathways on patient satisfaction at a surgical department of a university hospital. *Dtsch Med Wochenschr* 133:1235–1239
56. Schweizer HP (2001) Triclosan: a widely used biocide and its link to antibiotics. *FEMS Microbiol Lett* 202:1-7

57. Seiler CM, Bruckner T, Diener MK et al (2009) Interrupted or continuous slowly absorbable sutures for closure of primary elective midline abdominal incisions: a multicenter randomized trial (INSECT: ISRCTN24023541). *Ann Surg* 249:576–582
58. Seiler CM, Diener MK, Schuhmacher C (2010) Impact of clinical trials for surgery. *Chirurg* 81:334-340
59. Seiler WO, Seiler DW (2001) Katabolismus: Hauptstörfaktor der Wundheilung im Alter. *Hartmann Wundforum* 1:9-15.
60. Siewert JR (2012) *Chirurgie*. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 108-113
61. Singhal JP, Singh J, Ray AR et al (1991) Antibacterial multifilament nylon sutures. *Biomater Artif Cells Immobil Biotechnol* 19:631–648
62. Storch ML, Rothenburger SJ, Jacinto G (2004) Experimental efficacy study of coated Vicryl Plus antibacterial suture in guinea pigs challenged with *Staphylococcus aureus*. *Surg Infect* 5:281–288
63. Tunevall TG (1991) Postoperative wound infections and surgical face masks: a controlled study. *World J Surg* 15:383–387; discussion 387–388
64. Uff CR, Scott AD, Pockley AG et al (1995) Influence of soluble suture factors on in vitro macrophage function. *Biomaterials* 16:335–360
65. Wacha H, Hoyme U, Isenmann R et al (2010) Perioperative antibiotic prophylaxis. Evidence based guidelines by an expert panel of the Paul Ehrlich Gesellschaft. *Chemother J* 19:70–84.
66. Weber WP, Marti WR, Zwahlen M et al (2008) The timing of surgical antimicrobial prophylaxis. *Ann Surg* 247:918–926
67. Weiland DE, Bay RC, Del SS (1998) Choosing the best abdominal closure by meta-analysis. *Am J Surg* 176:666–670
68. Zhan C, Miller MR (2003) Excess length of stay, charges, and mortality attributable to medical injuries during hospitalization. *JAMA* 290:1868–1874
69. Zhang ZT, Zhang HW, Fang XD et al. (2011) Cosmetic outcome and surgical site infection rates of antibacterial absorbable (Polyglactin 910) suture compared to Chinese silk suture in breast cancer surgery: a randomized pilot research. *Chin Med J (Engl)* 124:719-24