

Aus dem Institut für Hygiene und Umweltmedizin
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. habil. Axel Kramer)
der Universitätsmedizin der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

**Einfluss eines präoperativen Versieglers (InteguSeal®) auf die
Kontamination von Wundrand, Wundgrund und Wundnaht bei geplanten
traumatologischen Eingriffen:
Eine prospektive klinische Anwendungsstudie**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin
(Dr. med.)
der
Universitätsmedizin
der
Ernst-Moritz-Arndt-Universität

Greifswald

2014

vorgelegt von: Jessica Bluhm
geboren am: 16.09.1985
in: Berlin

Dekan: Prof. Dr. med. Rainer Rettig

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Axel Kramer

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Joachim Dissemond

Tag der Disputation: 12.03.2015

Ort, Raum: Klinik für Chirurgie der Universitätsmedizin Greifswald, SR der
Thoraxstation (L02.22, 2. OG)

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Einleitung und Problemstellung	8
1.1 Problemstellung	8
1.2 Zur Definition und Bedeutung postoperativer Wundinfektionen (SSI)	8
1.3 Standards zur Prävention von SSI	14
1.3.1 Präoperative Maßnahmen	15
1.3.2 Perioperative Maßnahmen	17
1.3.3 Intraoperative Maßnahmen	17
1.3.4 Postoperative Maßnahmen	18
1.4 Erregerspektrum von SSI	18
1.5 Infektionsquellen und Übertragungswege	18
1.6 Der mikrobielle Versiegler InteguSeal®	20
2 Material und Methoden	22
2.1 Studiendesign	22
2.2 Rahmenbedingungen	22
2.3 Patienten und Randomisierung	23
2.4 Anwendung von InteguSeal®	24
2.5 Gewinnung der mikrobiologischen Proben	24
2.6 Probenverarbeitung, Speziesdifferenzierung und Resistenztestung	26
3 Ergebnisse	34
3.1 Patientenmerkmale	34
3.2 Nachgewiesene Bakterienspezies (qualitativ)	36
3.3 Vergleich intraoperativ gewonnener Bakterien	37
3.4 Surgical Site Infections	40
4 Diskussion	41
4.1 Fragestellung	41
4.2 Ergebnisse	41
4.3 Weitere Untersuchungen zur Wirksamkeit von InteguSeal®	41
4.4 Methodenkritik und Limitationen unserer Studie	47

5	Zusammenfassung	53
6	Literaturverzeichnis	55

Anhang

Tabelle A1-A2

Eidesstattliche Erklärung

Danksagung

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AG	Aktiengesellschaft
AMBU-KISS	ambulantes Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System
Aqua dest.	Aqua destillata
ASA- Score	American Society of Anesthesiologists-Score
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BMI	Body Mass Index
Ca ²⁺	Calcium
CDC	Centers for Disease Control
CfU	Colony forming Units
Chem.	Chemisch
COPD	Chronic Obstructive Pulmonal Disease
d	Tage
DIN	Deutsches Institut für Normung
DM	Deutsche Mark, ehemalige Währung in Deutschland
\$	Dollar, Nordamerikanische Währung
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
eE	epidemiologische Evidenz
engl.	Englisch
g	Gramm
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
h	Stunde
HBV	Hepatitis B Virus
HCV	Hepatitis C Virus
HIV	Human Immundeficiency Virus
IHU	Institut für Hygiene und Umweltmedizin
IL	Illinois
IS	InteguSeal®
i. v.	intravenös
JMP SAS	Firmenname Jump SAS

KbE	Koloniebildende Einheit
KC	Kimberly Clark
KHK	Koronare Herzkrankheit
KISS	Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System
<i>KNS</i>	<i>Koagulase negative Staphylokokken</i>
KRINKO	Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention
l	Liter
lg	log
m	Meter
MEK	Methylethylketon
Mg ²⁺	Magnesium
min	Minute
ml	Milliliter
µm	Mikrometer
mmHg	Millimeter Hydrargyrum
mmol	Millimol
MRHA	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency
MRSA	Methicillin resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
n	Anzahl
NBCA	n-Butylcyanoacrylat
NC/USA	North Carolina/United States of America
NI	Nosokomiale Infektionen
NIDEP	Nosokomiale Infektionen in Deutschland – Erfassung und Prävention
nm	Nanometer
NNIS	National Nosocomial Infections Surveillance (System)
NRZ	Nationales Referenzzentrum
NYHA	New York Heart Association
OP	Operation
<i>P. acnes</i>	<i>Propionibacterium acnes</i>
<i>P. aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Pharm.	Pharmazeutisch
£	Pound, britische Währung
PVP-Iod	Povidone-Iod
RA	Risk assessment
Reg-No	Register-Number
RKI	Robert Koch- Institut

<i>S. epidermidis</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
spp.	Spezies (Mehrzahl)
SPSS	Marke der Software- Firma IBM
SSI	Surgical Site Infection
Tab.	Tabelle
UK	United Kingdom
VAC	Vacuum
vs	versus
WHO	World Health Organization

1 Einleitung und Problemstellung

1.1 Problemstellung

In der vorliegenden Arbeit sollte bei geplanten traumatologischen Operationen untersucht werden, inwiefern das präoperative Auftragen eines mikrobiellen Versieglers (InteguSeal®) die anzüchtbare Mikroflora im Vergleich zur Nichtanwendung der Versiegelung beeinflusst. Die eine Hälfte der operativen Eingriffe sollte unter Verwendung des Wundversieglers auf der Haut nach präoperativer Hautantiseptik vor Schnittsetzung vollzogen werden, während die übrigen Eingriffe bei identischem Vorgehen bezüglich Patientenvorbereitung, Eingriffprozedere und Wundverschluss nur ohne präoperative Hautversiegelung durchgeführt werden sollten. Untersucht werden sollte die Mikroflora am Wundgrund, am Wundrand und an der Wundnaht bezüglich Quantität und Speziesvorkommen.

1.2 Zur Definition und Bedeutung postoperativer Wundinfektionen (SSI)

Definition: Postoperative Wundinfektionen (engl. Surgical Site Infection, abgekürzt SSI) sind definiert als Infektionen, die innerhalb von 30 d nach einer OP (innerhalb eines Jahres postoperativ, wenn die operative Prozedur den dauerhaften Einsatz einer Endoprothese bzw. eines Implantats erforderlich machte) im oberflächlichen Inzisionsbereich (sog. A1- Infektion), im tiefen Gewebe (sog. A2- Infektion) bzw. in einem Organ oder einer Körperhöhle (sog. A3- Infektion), die im OP- Gebiet lagen, auftraten (Horan et al. 1992; 2008, Mangram et al. 1999, NRZ 2011). In Tab. 1 sind die Merkmale der drei Infektionstypen zusammengefasst.

Tab. 1: Definitionen der Surgical Site Infection (NRZ für Surveillance nosokomialer Infektionen 2011)

Oberflächliche Wundinfektion (Kutis und Subkutis, sog. A1-Infektionen)	Tiefe Infektion des Schnittes (erfasst Faszienschicht und Muskeln, sog. A2-Infektionen)	Organbefall (Körperhöhlen, sog. A3-Infektionen)
<p>Infektion an der Inzisionsstelle innerhalb von 30 d nach der OP, die nur Haut oder subkutanes Gewebe einbezieht und eines der folgenden Kriterien trifft zu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eitrige Sekretion aus der oberflächlichen Inzision 	<p>Infektion innerhalb von 30 d nach der OP (innerhalb von einem Jahr, wenn Implantat in situ belassen wurde) und Infektion scheint mit der OP in Verbindung zu stehen und erfasst Faszienschicht und Muskelgewebe und eines der folgenden Kriterien trifft zu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eitrige Sekretion aus der Tiefe der Inzision, aber nicht aus dem operierten Organ bzw. der Körperhöhle, da solche Infektionen dann zur Kategorie Organ- und Körperhöhlenbefall gehören würden 	<p>Infektion innerhalb von 30 d nach der OP (innerhalb von einem Jahr, wenn Implantat in situ belassen wurde) und Infektion scheint mit der OP in Verbindung zu stehen und erfasst Organe oder Körperhöhlen, die während der OP geöffnet wurden oder an denen manipuliert wurde und eines der folgenden Kriterien trifft zu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eitrige Sekretion aus einer Drainage, die Zugang zu dem Organ bzw. der Körperhöhle im OP-Gebiet hat

Fortsetzung Tab. 1 Definitionen der Surgical Site Infection

<ul style="list-style-type: none"> • Kultureller Nachweis von Erregern aus einem aseptisch entnommenen Wundsekret oder Gewebe von der oberflächlichen Inzision • Eines der folgenden Anzeichen: Schmerz oder Berührungsempfindlichkeit, lokalisierte Schwellung, Rötung oder Überwärmung, • und Chirurg öffnet die oberflächliche Inzision bewusst. Dieses Kriterium gilt jedoch nicht bei Vorliegen einer negativen mikrobiologischen Kultur von der oberflächlichen Inzision 	<ul style="list-style-type: none"> • Spontan oder vom Chirurgen bewusst geöffnet, wenn der Patient mindestens eines der nachfolgenden Symptome hat: • Fieber (> 38 °C), lokalisierter Schmerz oder Berührungsempfindlichkeit. Dieses Kriterium gilt jedoch nicht bei Vorliegen einer negativen mikrobiologischen Kultur aus der Tiefe der Inzision • Abszess oder sonstige Zeichen der Infektion, die tieferen Schichten betreffend, sind bei der klinischen Untersuchung, während der erneuten OP, bei der histopathologischen Untersuchung oder bei radiologischen Untersuchungen ersichtlich 	<ul style="list-style-type: none"> • Kultureller Nachweis von Erregern aus einem aseptisch entnommenen Wundsekret oder Gewebe aus einem Organ bzw. der Körperhöhle im OP-Gebiet • Abszess oder sonstiges Zeichen einer Infektion des Organs bzw. der Körperhöhle im OP-Gebiet ist bei klinischer Untersuchung, während der erneuten OP, bei der histopathologischen Untersuchung oder bei radiologischen Untersuchungen ersichtlich
<p>Diagnose des behandelnden Arztes</p>		

Bedeutung: Bis zur Einführung und Durchsetzung der hygienischen und chirurgischen Händedesinfektion am Ende des 19. Jahrhunderts stellten postoperative nosokomiale Infektionen eher die Regel als die Ausnahme dar (Hübner 2004, Kramer et al. 2005). Fieber, Wundeiterungen und schließlich die Sepsis führten nicht selten zum Tod des Patienten. Inzwischen sind nicht nur die Überlegungen zur primären Prävention solcher

Wundinfektionen weit vorangeschritten, sondern die Umsetzung von Präventionsmaßnahmen ist zum Standard im Krankenhaus- und im ambulanten OP-Betrieb geworden.

Nach den Untersuchungen der 1994 ins Leben gerufenen ersten repräsentativen bundesweiten Studie zur Prävalenz nosokomialer Infektionen in Deutschland (NIDEP 1: Nosokomiale Infektionen in Deutschland – Erfassung und Prävention) stehen SSI mit einem Anteil von 15 % nach Harnwegsinfektionen und Pneumonien an dritter Stelle der nosokomialen Infektionen (NI) in deutschen Akutkrankenhäusern (NNIS 1996, Rüden et al. 1997, Geffers et al. 2002, Steinbrecher et al. 2002, Perencevich et al. 2003). In neueren Veröffentlichungen standen SSI sogar an erster Stelle der nosokomialen Infektionen mit einem Anteil von 24,3 %, gefolgt von Harnwegsinfektionen (23,2 %), unteren Atemwegsinfektionen (21,7 %), Clostridium difficile-Infektionen (6,4 %) und primärer Sepsis (5,7 %) (Behnke et al. 2013). Analog war die Situation in einem deutschen Universitätsklinikum (Ott et al. 2013).

Laut statistischem Jahrbuch werden in deutschen Krankenhäusern jährlich ca. 6,4 Millionen Operationen durchgeführt. Hinzu kommt die große Anzahl ambulanter Operationen. Nach den Daten des Krankenhaus-Infektions-Surveillance-Systems (KISS) betrug die Rate der SSI 2,0 pro 100 stationär durchgeführte Operationen. Folglich treten in Deutschland jährlich mindestens 130.000 postoperative Wundinfektionen allein im stationären Bereich auf (Gastmeier et al. 2004).

Untersuchungen zu der sich daraus ableitenden Verlängerung der Krankenhausverweildauer (verglichen wurden Patienten mit und ohne SSI) ergaben im Mittel pro Patient etwa 7 bis 8 zusätzliche Tage im Krankenhaus (Kappstein et al. 1991, Kirkland et al. 1999, Gastmeier et al. 2004). Auf das Jahr berechnet, entspricht das etwa 1 Million Tage. Des Weiteren werden durch SSI Morbidität und Letalität erhöht. Patienten, die an einer SSI erkrankten, starben im Durham Regional Hospital doppelt so häufig wie die entsprechende Kontrollgruppe ohne SSI und kamen fünfmal häufiger erneut ins Krankenhaus (Kirkland et al. 1999). Dabei verstarben Patienten mit sogenannten Organ/Space SSI, also Infektionen von Organen oder Körperhöhlen, die nicht zum eigentlichen Inzisionsgebiet gehören, die aber während der chirurgischen Prozedur eröffnet werden mussten bzw. an denen Manipulationen durchgeführt wurden, in bis zu 89% der Fälle (Horan et al. 1993).

Die entstehenden Unannehmlichkeiten und Schmerzen für den Patienten sowie die Mehrarbeit für das Personal und die immensen gesundheitlichen und sozialen Zusatzkosten lassen die Prävention von SSI zu einer der obersten Prioritäten aller beteiligten Instanzen des Gesundheitswesens werden.

Kosten: SSI-Raten schwanken stark zwischen den einzelnen Fachgebieten. Die anfallenden Kosten beim Auftreten einer SSI waren Gegenstand vieler Untersuchungen. Einige Ergebnisse sind in Tab. 2 zusammengefasst. Ausführungen über ökonomische Folgekosten aufgrund von Arbeitsausfällen, Arztkonsultationen nach Entlassung aus dem Krankenhaus u. a. sollen an dieser Stelle nur erwähnt werden.

Tab. 2: Verlängerung der Verweildauer aufgrund von nosokomialen Infektionen (NI) inkl. SSI aus verschiedenen Studien

Studie	Fachgebiet	Zusätzliche Verweildauer [d]	Mehrkosten/ Patient
Haley et al. (1981)	Verschiedene NI	3,1 – 4,5	\$590 – \$641
Rubinstein et al. (1982)	Allgemeinchirurgie und Orthopädie (NI)	12,9	\$1290
Kappstein et al. (1992)	Herzchirurgie (nur SSI)	12,2	5910 DM
Coello et al. (1993)	Verschiedene NI	8,2	1041 £
Poulsen et al. (1994)	Chirurgie (nur SSI)	5,7	Keine Angabe
Kirkland et al. (1999)	Chirurgie (nur SSI)	6,5	\$3089
Merle et al. (2000)	Abdominalchirurgie (nur SSI)	7,2	Keine Angabe
Jenney et al. (2001)	Herzchirurgie (nur SSI)	6,1	\$12419 - \$31597
Perencevich et al. (2003)	Verschiedene SSI	Untersuchung nach Entlassung	\$3382

Risikofaktoren: Sowohl patienteneigene als auch operationsabhängige Faktoren können das Risiko für die Entstehung von SSI beeinflussen. Wie auch bei den Infektionsquellen (s. u.) sind die patienteneigenen Risikofaktoren wahrscheinlich von größerem Einfluss (Dominioni et al. 2006). Bereits präoperativ können Risikofaktoren

identifiziert und in einem Scoring-System zusammengefasst werden, z. B. in Form des NNIS SSI Risk Index (Culver et al. 1991, Mangram et al. 1999). Je 1 Risikopunkt wird beim NNIS SSI Risk Index vergeben, wenn präoperativ ein ASA-Score (Tab. 3) ≥ 3 vergeben wurde, die Wundkontaminationsklasse (Tab. 4) mit 3 (kontaminiert) oder 4 (septisch-infiziert) eingestuft wurde und die OP-Dauer länger als das 75%-Quantil der OP-Dauer der an KISS (an das NNIS angelehntes Deutsches Modell - Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System genannt) gemeldeten Operationen war. Dieser Wert für das 75%-Quantil (angegeben in min) wurde anhand von Surveillance-Daten für jede OP-Art festgelegt (NRZ 2009).

Tab. 3: American Society of Anesthesiologists- Score (ASA- Score) (Keats 1978)

ASA-Score	Definition
1	Gesunder Patient
2	Patient mit leichter systemischer Krankheit
3	Patient mit schwerer systemischer Krankheit
4	Patient mit dekompensierter systemischer Krankheit, die eine ständige Lebensbedrohung darstellt
5	Moribunder Patient, unabhängig von einer möglichen OP wird ein Überleben von über 24 h nicht erwartet

Tab. 4: Erläuterung der Wundkontaminationsklassen (Robert Koch- Institut 2003)

Wundkontaminationsklasse	Erläuterung
Aseptisch	OP in nicht infiziertem Gebiet ohne Entzündung und bei der weder Respirations-, Gastrointestinal- oder Urogenitaltrakt eröffnet wurden
Bedingt aseptisch	OP unter Einbeziehung des Respirations-, Gastrointestinal- oder Urogenitaltraktes unter kontrollierten Bedingungen und ohne ungewöhnliche Kontamination
Kontaminiert	Offene, frische Zufallswunden bzw. Operationen mit einem größeren Bruch in der aseptischen Technik; Eingriffe in Gebieten, bei denen eine akute nicht eitrige Entzündung vorhanden ist
Septisch	Präoperativ bereits vorhandene Infektion (eitriges Entzündung) im OP-Feld

Patientenseitig sind folgende Merkmale mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung einer SSI verbunden: Besonders alte und besonders junge Patienten wie Früh- und Neugeborene (Davidson et al. 1971, Mishriki et al. 1990, Beitsch et al. 1992, Scott et al. 2001, Harrington et al. 2004), Alkoholismus, Nikotinabusus (allerdings nicht in allen Untersuchungen als Risikofaktor identifiziert) (Nagachinta et al. 1987, Beitsch et al. 1992, Moller et al. 2002, Abboud et al. 2004, Sorensen 2012), chronische Erkrankungen wie Herzinsuffizienz Stadium IV gemäß der New York Heart Association (NYHA), Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, chronisch obstruktive Lungenerkrankung oder Erkrankungen, die die Immunantwort schwächen (u. a. HIV) (Nagachinta et al. 1987, Lilienfeld et al. 1988, Malone et al. 2002, Tietjen et al. 2003, Harrington et al. 2004, Dronge et al. 2006, Lee et al. 2010, Waldow et al. 2012), Adipositas mit einem BMI $>30 \text{ kg/m}^2$ (Body Mass Index als Quotient aus Gewicht in Kilogramm und Körpergröße in Metern zum Quadrat) (Nagachinta et al. 1987, Lilienfeld et al. 1988, Abboud et al. 2004, Harrington et al. 2004, Smith et al. 2004, Waldow et al. 2012), Dyslipidämie sowie Malnutrition (Correia et al. 2003), Infektionen an anderen Körperstellen (sog. Remote Site Infections) (Valentine et al. 1986), bereits vorbestehende Hautkrankheiten (u.a. Psoriasis), prä- und postoperative Anämie (Vamvakas et al. 1998, Malone et al. 2002), ggf. auch Aszites (Malone et al. 2002).

Verlängerte OP-Dauer (Waldow et al. 2012), ein Notfalleingriff (Lee et al. 2010) und Wunddehiszenzen stellen nur einige patientenunabhängige Risikofaktoren für das Auftreten einer SSI dar (Davidson et al. 1971, Malone et al. 2002). Untersuchungen konnten zeigen, dass sich die Infektionsrate bei sauberen Wunden bei verlängerter OP-Dauer etwa alle 30 min verdoppelt. Ebenso können eine inadäquate Antibiotikaprophylaxe (zu früh oder zu spät applizierte Dosis bzw. Anwendung von Substanzen, die nicht gegen das potenzielle Erregerspektrum wirksam sind) und lange präoperative Krankenhausverweildauer (>4 bzw. >5 d) die Rate an SSI erhöhen (Cruse et al. 1980, Nagachinta et al. 1987, Mishriki et al. 1990, Herruzo-Cabrera et al. 2004, Lee et al. 2010).

Auch die Art des durchgeführten Eingriffs hat Einfluss auf die Entstehung von SSI. So traten nach Gastrektomie, Prostatektomie, Hysterektomie, Cholezystektomie und Appendektomie vermehrt SSI auf (Suchitra et al. 2009).

1.3 Standards zur Prävention von SSI (Oldhafer et al. 2007)

In Tab. 5 sind die Präventionsmaßnahmen zur Verhinderung einer SSI zusammengefasst. Nachfolgend werden einzelne Maßnahmen erläutert.

Tab. 5: Evidenz wichtiger Maßnahmen zur Prävention von SSI (modifiziert nach Kramer 2013)

Maßnahme	Effektivität begründet durch	Kommentar
Prä-, perioperativ		
Qualitätsgesicherte Aufbereitung	Risk assessment (im Folgenden RA)	Gesetzlich vorgeschrieben
Verzicht auf Rauchen	Epidemiologische Evidenz (im Folgenden eE)	Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO 2007)
Ausgleich von Mangelernährung	eE	
Kurze präoperative Verweildauer	eE	
MRSA- Screening	eE	
Perioperative Antibiotikaprophylaxe	eE	
Clipping oder keine Rasur	eE	
Präoperative Hautantiseptik	RA und eE	
Chirurgische Händedesinfektion	RA und eE	
Hautversiegelung	RA und eE	Nur für Kardiochirurgie nachgewiesen
Intraoperativ		
Normothermie	eE	KRINKO- Empfehlung (2007)
Erregerdichte OP-Abdeckung und -Schutzkleidung	RA und eE	KRINKO- Empfehlung (2007)
„Double gloving“	RA	Alternativ intraoperativ Wechsel der OP- Handschuhe
Turbulenzarme Verdrängungsströmung	RA und schwache eE	Nur für Hüftendoprothese
Postoperativ		
Aseptische Wundversorgung	RA	
Strenge Indikationsstellung bezüglich Drainagen	RA und eE	KRINKO- Empfehlung (2007)
Surveillance	eE	Gesetzlich vorgeschrieben

1.3.1 Präoperative Maßnahmen

Das Tragen von OP-Haube und chirurgischer Maske durch das Personal gilt als selbstverständlich, obwohl die Evidenz der Vermeidung von SSI durch Masken weiterhin diskutiert wird. Das Reden während des Eingriffs zu beschränken oder leise zu sprechen, scheint schon ausreichend zu sein, um die Freisetzung eventuell vorhandener Erreger aus dem Nasen-Rachen-Raum des Personals und somit die Kontamination der Wunde zu vermindern (Letts et al. 1983, Tunevall 1991). Da der Verzicht auf Mund-Nasen-Schutz das Screening des OP-Teams voraussetzen würde,

allein etwa ein Drittel gesunder Personen ist mit *S. aureus* im Vestibulum nasi kolonisiert, für MRSA kann die Kolonisationsrate 3 % erreichen (Kramer et al. 2013), aber auch gramnegative Erreger können nachgewiesen werden, ist der Verzicht nicht vertretbar, zumal die Kosten marginal sind.

Die Verwendung steriler Einmalhandschuhe dient dazu, den Patienten vor der Übertragung noch vorhandener Mikroorganismen auf den Händen des Personals zu schützen. Zusätzlich wird der Operateur vor Kontakt mit infektiösen Körperflüssigkeiten und Blut geschützt. Allerdings weisen OP- Handschuhe mit steigender OP- Dauer und abhängig von der Eingriffsart Mikroperforationen auf (Ganczak et al. 2004, Partecke et al. 2009, Harnoss et al. 2010). Zur Identifizierung von Mikroperforationen eignen sich sogenannte Indikatorhandschuhe, die bei stattgehabter Perforation für eine farbliche Markierung der entsprechenden Stellen sorgen (Kralj et al. 1999).

Weitere Maßnahmen zur Prävention von SSI ergeben sich aus den oben aufgeführten Risikofaktoren: möglichst kurzer präoperativer Krankenhausaufenthalt (Cruse et al. 1980), Sanierung sogenannter Remote Site Infections vor dem OP-Termin, 30 d Nikotinabstinenz vor elektiven Eingriffen, optimale Einstellung des Blutzuckers bei Diabetikern (Zerr et al. 1997).

Eine weitere Möglichkeit besteht in der präoperativen Detektion von Trägern kritischer Bakterien unter den Patienten und die sich daraus ggf. ergebende Möglichkeit der Dekolonisation. Beispiel ist die präoperative Anwendung von Mupirocin[®]-Nasensalbe und Chlorhexidin[®]-Waschungen über insgesamt 5 d bei nasaler oder extranasaler Besiedlung mit *S. aureus* (Bode et al. 2010) oder mit MRSA (Karki u. Cheng 2012, Thompson u. Houston 2013).

Im Gegensatz zur hygienischen Händedesinfektion kann durch die chirurgische Händedesinfektion nicht nur die transiente, sondern auch die residente Hautflora der Hände reduziert werden (Lowbury et al. 1960a, b; Lilly et al. 1979). Dadurch wird bei Handschuhperforationen die Wundkontamination minimiert. Wer direkten Kontakt zum OP-Feld oder zu sterilen Instrumenten hat, muss vor OP-Beginn die chirurgische Händedesinfektion durchführen (Arbeitskreis Krankenhaushygiene der AWMF 2008). Zu Beginn des OP-Tags wird zur Beseitigung eventuell vorhandener Bakteriensporen die einmalige Waschung von Händen und Unterarmen empfohlen, weil die Sporen nicht durch Alkohol eliminiert werden (Kramer et al. 1973, Arbeitskreis Krankenhaushygiene der AWMF 2008).

Patientenvorbereitung (Waschen und Haarentfernung): Am Vortag des Eingriffs reicht eine Waschung des Patienten mit einer hautschonenden Seife aus. Da diese nur aus ästhetischen Gründen erfolgt (Entfernung von Schmutz) und dadurch kein infektionspräventiver Einfluss erreicht wird, muss die Seife nicht antimikrobiell wirksam sein (Ayliffe et al. 1983, Leigh et al. 1983, Rotter et al. 1988, Woodhead et al. 2002).

Haare im OP-Gebiet sollten nur entfernt werden, wenn das erforderlich ist. Die Haarentfernung mittels Clipping ist dafür die Methode der Wahl (Seropian et al. 1971, Cruse et al. 1980, Balthazar et al. 1982, Alexander et al. 1983, Olson, et al. 1986, Mangram et al. 1999, Niels- Weise et al. 2005, Tanner et al. 2008, National Institute for Health and Clinical Excellence 2008).

Präoperative Hautantiseptik: Im Unterschied zur chirurgischen Händedesinfektion sind zur Hautantiseptik alkoholbasierte Präparate mit remanentem Zusatz wegen der höheren Wirksamkeit einzusetzen (Darouiche et al. 2010). Präparate abhängig beträgt die Anwendungsdauer 1,5 bis 3 min, wobei die Haut die ganze Zeit feucht benetzt sein soll (Mangram et al. 1999). Eine vollständige Erregerfreiheit des OP-Felds kann allerdings nicht erreicht werden (Selwyn u. Ellis 1972, Hübner et al. 2011).

1.3.2 Perioperative Maßnahmen

Ziel der perioperativen Antibiotikaprophylaxe ist es, die Kontamination mit Mikroorganismen während des operativen Eingriffs zu minimieren. Dabei gilt die sogenannte Single-Shot-Therapie 30 - 60 min vor OP-Beginn als Standard. Indikation, Auswahl des Antibiotikums und Dosierung hängen von der Wundklasse, der durchgeführten OP (Abdeckung des erwarteten Erregerspektrums), von patienteneigenen Faktoren (bekannte Allergie, Arzneimittelinteraktionen, Vorerkrankungen) sowie von den hausinternen Erregerresistenzen ab. Bei länger als 3-5 h dauernden Eingriffen ist die Gabe einer zweiten Dosis des ausgewählten Antibiotikums indiziert (Classen et al. 1992, Nooyen et al. 1994, Zanetti et al. 2001, Wacha et al. 2004, Weber et al. 2008, AWMF 2012).

1.3.3 Intraoperative Maßnahmen

Anwesendes Personal ist im OP-Saal auf das nötige Maß zu beschränken. Durch Optimierung der OP-Technik (sichere Blutstillung, gewebeschonendes Operieren, Debridement, optimiertes Drainagemanagement u. a.) wird die SSI-Rate reduziert (Ehrenkranz et al. 1992, Grossart et al. 2006). Intraoperative Normothermie (Kurz et al. 1996, Mangram et al. 1999) ist eine wichtige Voraussetzung zur Prävention von SSI.

1.3.4 Postoperative Maßnahmen

Die Surveillance von SSI in Zentren, in denen sowohl ambulant als auch stationär Operationen durchgeführt werden, gehört ebenfalls zu einem ganzheitlichen Präventionskonzept (Brandt et al. 2006). In Deutschland wurde zu diesem Zweck das sogenannte Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS und AMBU-KISS) entwickelt.

1.4 Erregerspektrum von SSI

Nach den Daten der National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) und dem deutschen KISS hat sich das Spektrum der SSI-Erreger in den letzten Jahrzehnten nicht gewandelt (NNIS Report 1996, NRZ 2011). Die am häufigsten isolierten Erreger sind *S. aureus*, *Enterococcus spp.* und *E. coli* (NRZ 2011). Je nach Fachgebiet kann sich das Erregerspektrum von SSI allerdings erheblich unterscheiden. Generell werden zunehmend multiresistente Stämme wie MRSA isoliert (Allen et al. 1981, Schaberg et al. 1991, Schaberg 1994, Anderson et al. 2007).

1.5 Infektionsquellen und Übertragungswege

Als Quelle für Infektionserreger, die potenziell zu einer SSI führen können, kommen sowohl endogene (vom Patienten und seiner Haut- und Schleimhautflora ausgehend) als auch exogene (von außen kommende patientenunabhängige) Infektionsquellen in Frage (Altemeier et al. 1968, Jakob et al. 2000, Haas et al. 2005, Kramer et al. 2010). Die meisten SSI werden in der Zeit der eigentlichen OP erworben. Theoretisch müssten also die Infektionsquellen in Form von Mikroorganismen im OP-Saal isoliert werden können (Klytmans 1987). Ausnahmen stellen nicht primär verschlossene Wunden dar, die auch nach dem Eingriff potenziell zur Infektion führenden Mikroorganismen ausgesetzt sind (Klytmans 1987). Eine prospektive Untersuchung bezüglich der Risikoerhöhung für SSI durch präoperativ nachgewiesene nasale Kolonisation der Patienten mit *S. aureus* konnte mittels genetischer Fingerabdruckanalyse zeigen, dass die von den sternalen bzw. Gefäßtransplantatentnahmestellen kultivierten Staphylokokkenspezies identisch mit der zuvor isolierten nasalen Spezies waren. Zwei der insgesamt 38 Infektionen waren allerdings sicher auf eine exogene Infektionsquelle zurückzuführen (Jakob et al. 2000).

Für den überwiegenden Teil der SSI ist die patienteneigene Flora (Haut, Schleimhäute, Hohlgane) verantwortlich zu machen (Altemeier et al. 1968, Klytmans 1987, Ehrenkranz et al. 1992, Mangram et al. 1999), da sich die endogene Flora auf der Haut

und auf den Schleimhäuten durch Hautantiseptika nicht komplett eliminieren lässt (Selwyn et al. 1972, Hübner et al. 2011). SSI auslösende Mikroorganismen können aber auch endogen über den Blut- bzw. Lymphweg von einer infizierten oder besiedelten Körperstelle, die von dem eigentlichen Inzisionsgebiet entfernt liegt, während oder auch nach dem Eingriff zur OP-Wunde gelangen (Valentine et al. 1986, Kluytmans 1987, Ehrenkranz et al. 1992, Stuesse et al. 1995). Die Besiedlung des Nasen-Rachen-Raums mit *S. aureus* konnte als Risikofaktor für die Entstehung von SSI identifiziert werden (Kluytmans et al. 1995, Jakob et al. 2000, Kalmeijer et al. 2000). Daraus wurde die Hypothese der hämatogenen Verschleppung von *S. aureus* aus dem Nasopharyngealraum durch das Mikro-Trauma der Intubation abgeleitet (Kluytmans 1998). Die OP-Wunde bietet gute Bedingungen zur Erregervermehrung. Dort können Ischämie und Gewebenekrose sowie Nahtmaterial und Fremdkörper wie Implantate u. a. (Hansis et al. 2001) die Erregerfestsetzung und -vermehrung begünstigen (Heeg u. Christiansen 1993).

Für die exogene Erregerübertragung ist ein Zugangsweg erforderlich, z. B. Wunddehiszenzen oder Drainagen (Simchen et al. 1990, Schmitt et al. 1997).

Während eines Eingriffs spielt als exogener Überträger die Haut- bzw. Schleimhautflora des Personals eine wesentlich größere Rolle als die unbelebte Umwelt (Flächen, Luft) (Ayliffe 1991).

Träger von *S. aureus* in der Nasenhöhle können den Erreger auch in den Haaren tragen (Dineen et al. 1973, Kluytmans et al. 1996) und den Erreger über diese Quelle verbreiten. Mastro et al. (1990) konnten den Ausbruch von SSI durch A-Streptokokken nachweisen, der seinen Ausgangspunkt von der Kopfhaut eines Teammitglieds hatte. Der Gebrauch von OP-Hauben dient zur Verhütung der Verschleppung dieser Erreger in das Inzisionsgebiet. Natürlich kann auch der Nasopharyngealraum selbst Quelle eingebrachter äußerer Infektionserreger sein, denn auch die getragenen Masken sind nicht hundertprozentig bakteriendicht (Tunevall 1991), wobei vor allem falsches Tragen oder Verrutschen der chirurgischen Masken zu einer Kontamination führen kann (Lipp et al. 2002). Der Schutz vor spritzenden Flüssigkeiten (z. B. Blut) während des Eingriffs ist unbestritten.

Durch unsachgemäße Aufbereitung oder Lagerung und Rekontamination können auch Medizinprodukte zum Erregerreservoir werden. Ob es zur Entwicklung einer SSI

kommt, ist von der Nähe dieser Medizinprodukte zum OP-Situs abhängig (Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention 2000).

1.6 Der mikrobielle Versiegler InteguSeal®

Allen Hautantiseptika ist gemeinsam, dass sie die Hautflora nicht komplett eliminieren können (Hübner et al. 2011). Daher hat Kimberly Clark Healthcare mit InteguSeal® ein Produkt entwickelt, das die auf der Haut verbliebenen Mikroorganismen immobilisiert, damit diese nicht während der operativen Prozedur in tiefere Kompartimente des Körpers gelangen (Kimberly Clark Leistungsübersicht 2006).

InteguSeal® ist ein steril verpacktes Einmalprodukt, das nach Auftragen von Cyanoacrylat mittels Applikator auf die Haut nach Polymerisation einen fest haftenden Film bildet. Nach der Hautantiseptik wird InteguSeal® mit Hilfe des Applikators auf die Haut aufgetragen, bevor die OP-Feld-Abdeckung stattfindet. Die OP kann dann ohne weitere Unterbrechung durchgeführt werden. InteguSeal® muss nicht abgewaschen werden, weil es sich im Verlauf der normalen Hauterneuerung und Waschung allmählich innerhalb von 2 - 7 d nach der OP ablöst.

InteguSeal® ist innerhalb des Applikators als blau-violette Flüssigkeit in einer Glasampulle enthalten. Beim Verschieben des hinteren Teils des Kunststoffapplikators wird die Ampulle gebrochen und InteguSeal® fließt in die Schaumstoffspitze. Die Auftragung auf die Haut erfolgt anschließend durch leichtes Andrücken.

Außer n-Butylcyanoacrylat sind Weichmacher, Stabilisatoren und Farbstoff weitere Bestandteile des Klebers.

InteguSeal® gibt es in drei Ausführungen: IS100 (Applikator zyan-blau) ist für Flächen bis zu 25 x 25 cm gedacht. Bei Verwendung von IS200 (dunkelblauer Applikator) kann die Auftragsfläche bis zu 25 x 50 cm groß sein. Für kleine Flächen steht IS50 zur Verfügung (hellblauer Applikator, Flächen von 12 x 25 cm).

Nach dem Auftragen bewirken die im Stratum corneum vorhandenen Eiweiße und die Hautfeuchtigkeit die Polymerisation zu einem dünnen Film. Dieser bedeckt auch Haarfollikel und Schweißdrüsen. Zielsetzung ist die Immobilisierung der nach der Hautantiseptik verbliebenen Mikroorganismen. Dadurch soll es den Bakterien unmöglich gemacht werden, während der operativen Prozedur in die Wunde zu

gelangen. Eine Resistenzentwicklung der Mikroorganismen ist durch die mechanische Immobilisierung nicht möglich.

Die Effektivität wurde zunächst in vitro folgendermaßen nachgewiesen. Auf Agarplatten wurde u. a. ein 1 mm dicker polymerisierter InteguSeal[®]-Film bzw. kein InteguSeal[®]-Film aufgetragen und mit einer bakteriellen Emulsion (100 Mikroliter) beimpft. Ein pH-Indikator zeigte bakterielles Wachstum an. Nach 24, 48 und 72 h wurde der Farbumschlag beurteilt. Nach 72 h konnte bei den Platten mit dem aufgetragenen InteguSeal[®]-Film kein Farbumschlag beobachtet werden, d. h. der Film ließ keine Bakterien durch (Kimberly Clark Leistungsübersicht 2006).

Bezüglich der Biokompatibilität und Langzeitverträglichkeit werden die Anforderungen an Medizinprodukte erfüllt (Kimberly Clark Leistungsübersicht 2006).

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Es handelt sich bei der vorliegenden Studie um eine prospektive klinische Anwendungsstudie. Insgesamt 128 Patienten wurden eingeschlossen: Gruppe A (n = 66, Kontrollgruppe, keine zusätzliche Wundversiegelung) mit 38 männlichen und 28 weiblichen Patienten sowie Gruppe B (n = 62, Interventionsgruppe, InteguSeal®) mit 29 männlichen und 33 weiblichen Patienten. 63 Abstriche der Wundnaht wurden in Gruppe A zur Auswertung herangezogen, in Gruppe B insgesamt 56.

2.2 Rahmenbedingungen

Der OP-Saal 5 der Unfallchirurgie befindet sich im Zentral-OP 1 (1. Etage) der Universitätsmedizin Greifswald. Der Waschraum befindet sich hinter einer durch einen Berührungssensor zu öffnenden Metalltür.

Die Operationen fanden in einem OP-Saal mit Laminar air flow (Maße der Lüftungsdecke 3,20 x 2,40 m) statt. Die Wischdesinfektion von Boden und Oberflächen in Patientennähe wurde zwischen jeder Operation durchgeführt. Das Einweg-Abdeckmaterial und die chirurgische Schutzkleidung des OP-Teams entsprachen dem Standard high performance (3M GmbH, Neuss, Deutschland). Der Operateur verfügte über langjährige Erfahrung. Zur Versiegelung wurde InteguSeal® (Kimberly Clark GmbH, Koblenz- Rheinhafen, Germany) inklusive des mitgelieferten Applikators verwendet.

Die Antiseptik des OP-Feldes erfolgte mit einem Propan-2-ol-basierten Präparat (ANTISEPTICA chem. pharm. Produkte GmbH, Pulheim/Brauweiler, Germany; Zusammensetzung Tab. 6). Auf Haut mit geringer Dichte von Talgdrüsen (Extremitäten) betrug die Einwirkzeit des Hautantiseptikums 1 min, auf Haut mit hoher Talgdrüsendichte (Wirbelsäulen Chirurgie) betrug die Anwendungsdauer 3 min gemäß Hübner et al. (2011).

Tab. 6: Zusammensetzung des Hautantiseptikums Poly-Alkohol Haut

Substanz	Konzentration
Propan- 2- ol	70 ml/100 ml
1, 3 Butandiol	0,1 ml/100 ml
Sonstige Bestandteile: Gereinigtes Wasser, Parfümöl Fresh, Gelborange S, Chinolongelb	

Alle Patienten erhielten zur perioperativen Antibiotikaphylaxe als Standard eine Einmaldosis Cefuroxim 1,5 g i.v. 30 bis 60 min vor Beginn des Eingriffs.

Falls eine Haarentfernung von Seiten des Operators gewünscht wurde, erfolgte diese jeweils mit einem Clipper vor der Hautantiseptik.

Die Eingriffe fanden elektiv statt. Die Patienten befanden sich schon präoperativ auf der unfallchirurgischen Station.

Die Beobachtungszeit für das Auftreten einer SSI betrug 3 Monate postoperativ. Das Auftreten einer SSI wurde gemäß den CDC- Kriterien (NRZ 2011) bewertet (Tab. 1).

2.3 Patienten und Randomisierung

In die prospektive, einfach verblindete, kontrollierte, randomisierte klinische Studie wurden 128 Patienten eingeschlossen. In Gruppe A (Kontrolle) wurden 38 Männer und 28 Frauen zusammengefasst (mittleres Alter 50,7 Jahre, Bereich 18 bis 85 Jahre). Die Gruppe B (InteguSeal[®]) schloss 29 Männer und 33 Frauen ein (mittleres Alter 53,6 Jahre, Bereich 18 bis 89 Jahre).

Einschlusskriterien: Patienten wurden nur in die Studie eingeschlossen, wenn Operationen an der Wirbelsäule (hohe Talgdrüsendichte) oder an Extremitäten (geringere Talgdrüsendichte) geplant waren.

Ausschlusskriterien: Patienten mit infizierten Wunden, gemeint sind dabei auch Wunden außerhalb des OP-Feldes, systemischer Antibiotikatherapie vier Wochen vor dem geplanten OP-Termin, chronischen oder aktiven HIV-, HBV- oder HCV-Infektionen, Drogenmissbrauch und schwangere Patientinnen wurden ausgeschlossen.

Randomisierung: Die Zuordnung zu den Gruppen erfolgte mittels Blockrandomisierung mit variablen Blöcken und zufälliger Auswahl innerhalb der Blöcke. Die Randomisierung wurde mittels zufälliger Zuordnung nach EDV-unterstützter Allokation realisiert, indem vor der OP ein versiegelter Umschlag geöffnet wurde, der die Zugehörigkeit der OP zu den beiden Studienarmen enthielt.

2.4 Anwendung von InteguSeal®

Zunächst wurde anhand der Hautfläche, die von InteguSeal® bedeckt werden sollte, die Applikatorgröße festgelegt. Für unsere Zwecke diente ausschließlich die industriell hergestellte Größe IS 100 (entspricht einer Deckfläche von ca. 25 x 25 cm). Die Auftragung des Versieglers erfolgte jeweils nach vollständiger Trocknung des Hautantiseptikums im sichtbaren, nicht durch sterile Einmaltücher abgedeckten OP-Gebiet auf die Haut des Patienten. Der Versiegler wird in einer sterilen Abpackung geliefert, der Applikator samt InteguSeal® wurde dem Operateur aseptisch angereicht.

Der nächste Schritt entsprach der Aktivierung des Versieglers. Das geschah unmittelbar vor dem Auftragen auf die antiseptisch behandelte Hautoberfläche, indem man den Stempel kräftig bis zum Anschlag eindrückte. Durch Senkrechthalten des Applikators floss das InteguSeal® in den Schwamm und war anwendungsbereit.

Während des gleichmäßigen Auftrags wurde der Applikator leicht schräg gehalten, um ein optimales Ergebnis zu erzielen; eventuell vorhandene Hautfalten sollten gestrafft werden, um Lücken zu vermeiden. Eine einlagig aufgebrauchte Schicht des Polymers war ausreichend, um Bakterien auf der Haut zu immobilisieren. Ein leichtes Überlappen der einzelnen Auftragsrichtungen war erwünscht.

Für den optimalen Aufbau eines elastischen Polymerfilms wird eine Trocknungszeit von 3- 5 min empfohlen; wir entschieden uns bei jeder Anwendung dazu, den Film 4 min trocknen zu lassen ehe der Hautschnitt gesetzt wurde.

2.5 Gewinnung der mikrobiologischen Proben

Zur Probengewinnung wurden sterile Watteträger bestehend aus einem Kunststoffschacht mit einer Viskose-Spitze (BBL® CultureSwab®, Becton Dickinson, Heidelberg Germany) benutzt. Diese wurden anschließend im mitgelieferten AMIES-

Transportmedium (MAST Diagnostika Laboratoriumspräparate GmbH, Reinfeld, Germany) für bis zu 3 h leicht gekühlt bei 2 - 8°C gelagert (Roelofsen et al. 1999).

Die Probengewinnung wurde mit sterilen Einmalhandschuhen und steriler Schablone (selbsthergestellt und sterilisiert im IHU Greifswald) für das jeweils freie OP-Feld durchgeführt.

Insgesamt wurden jedem Patienten 5 Abstriche zugeordnet. Der erste erfolgte vor der Hautantiseptik im Bereich des späteren OP-Gebietes, der zweite nach der Hautantiseptik mit dem oben aufgeführten Polyalkohol im gleichen Gebiet wie der erste Abstrich (jeweilige Abstrichrichtungen s. unten), der dritte aus dem Wundgrund etwa nach der zu erwartenden Halbzeit der Operation, der vierte vom Wundrand und der fünfte Abstrich von der kompletten Nahtlänge. Für die Abstriche Nr. 1 und Nr. 2 wurde das Abstrichschema wie in Abb. 1 dargestellt mit vier aufeinanderfolgenden Abstrichrichtungen gewählt

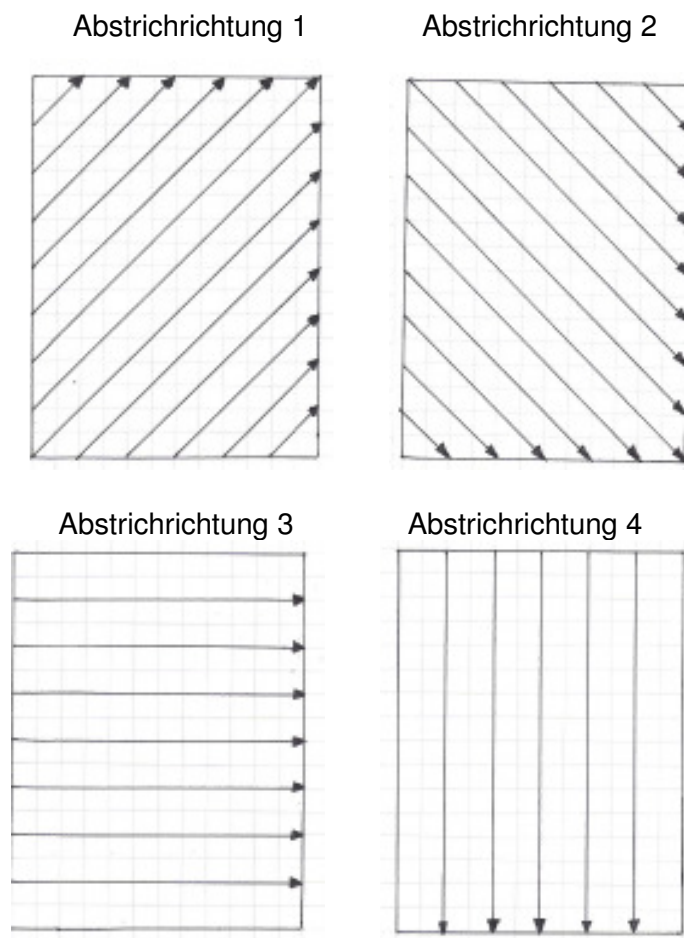


Abb. 1: Abstrichschema für die Abstriche

Bei dem Arm der Studie, der außer der standardisierten Vorgehensweise zur Vermeidung von SSI zusätzlich das Auftragen des mikrobiellen Versieglers InteguSeal® beinhaltet, wurde mit den Abstrichen in oben aufgeführter Weise verfahren. Der Versiegler wurde dabei nach vollständiger Trocknung der Hautantiseptik im sichtbaren und nicht durch steriles Einwegmaterial abgedeckten OP-Feld aufgetragen.

2.6 Probenverarbeitung, Speziesdifferenzierung und Resistenztestung

Die Bearbeitung und Untersuchung der Proben wurde im Labor der Klinik für Hautkrankheiten der Universitätsmedizin Greifswald durchgeführt. Für die Durchführung der mikrobiologischen Diagnostik gilt mein Dank Herrn PD Dr. med. Georg Daeschlein.

Probenverarbeitung: Zur Ablösung der Flora vom Watteträger wurden folgende Materialien eingesetzt:

- Kunststoffröhrchen 15 ml, 120x17 mm (Sarstedt, Nümbrecht- Rommelsdorf, Germany, www.sarstedt.com),
- sterile 0,89%ige Natriumchloridlösung (hergestellt im IHU Greifswald) ,
- Thioglykolatbouillonröhrchen in 100 ml Röhrchen (heipha Dr. Müller GmbH, Heidelberg, Germany) zu je 30 ml abgefüllt,
- Vortexer (VWR® International GmbH, Darmstadt, Deutschland).

Jede Probe wurde unter dem Abzug in 10 ml steriler Natriumchloridlösung ausgeschüttelt. Anschließend wurde der mit einer abgeflamten Schere abgeschnittene Watteträger in 3 ml Thioglykolatbouillon, die zur Kultivierung von Anaerobiern geeignet ist, verbracht, um darin 14 d bei 36 °C bebrütet zu werden. Die Röhrchen wurden entsprechend der jeweiligen Probennummern fortlaufend beschriftet.

Je 10 ml Probensuspension wurden mit Hilfe einer Vakuumfiltrationsanlage filtriert. Zur Vakuumfiltration wurden die Vakuumfiltrationsanlage der Sartorius AG (Göttingen, Germany) und Cellulose-Nitrat-Filter-Plättchen mit einer Porengröße von 0,45 µm (Sartorius AG Göttingen, Germany) verwendet.

Die Filterplättchen wurden auf Columbia-Blutagar mit 5 % Schafblut (Becton Dickinson, Heidelberg, Germany) bei 36 ± 1 °C für 48 h kultiviert.

Allgemein durchläuft bei der Filtration ein Stoffgemisch einen Filter, dessen Porengröße kleiner ist als die Partikel, die er zurückhalten soll (Kremer u. Bannwarth 2011). Bei der Vakuumfiltration ist das Filtrationsgefäß mit einer Saugvorrichtung verbunden, die per Unterdruck dafür sorgt, dass der nicht im Filter hängenbleibende Rest des Stoffgemisches in ein Auffanggefäß gesaugt wird. Hier wurde ein laborübliches Filtergefäß mit Fritten (Sinterplatten) verwendet. Die Filterplättchen wiesen eine Porengröße von $0,45\ \mu\text{m}$ auf. Die Rundfilter legt man bei der Membranfiltration, einer Sonderform der Vakuumfiltration, auf eine mit Planschliffanschlüssen ausgestattete Glasfritte, die mit dem Auffanggerät verbunden ist (Abb. 2). Mit der Vakuumfiltrationsanlage (Sartorius AG, Göttingen, Germany) konnten gleichzeitig alle 5 pro Patient gewonnen Proben filtriert und anschließend die Filter auf Blutagarplatten aufgelegt werden.

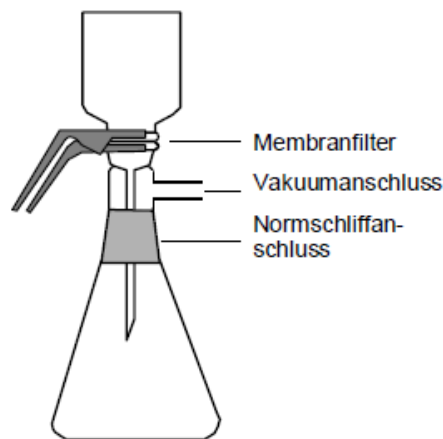


Abb. 2: Filtergefäß für die Membranfiltration

Dazu erfolgte nach dem Einschalten der Vakuumpumpe zu Beginn das Abflammen der Trichter und der Fritten mit einem Bunsenbrenner. Zum Abkühlen der Anlagenbestandteile wurde zunächst mit $20\ ^\circ\text{C}$ (Raumtemperatur) kalter steriler Natriumchloridlösung gespült. Anschließend wurden auf die pro Patient benötigten fünf Glasfritten die Filterplatten mittels einer abgeflamnten Pinzette aufgelegt und der Trichter aufgesetzt, um die je $10\ \text{ml}$ Probensuspension zu filtrieren. Das Nachspülen erfolgte jeweils mit $100\ \text{ml}$ steriler Natriumchloridlösung. Die Filterplättchen wurden mit der abgeflamnten Pinzette auf die mit fortlaufenden Nummern beschrifteten Blutagarplatten gelegt und dann bei $36\ ^\circ\text{C}$ bebrütet. Die erste orientierende Ablesung erfolgte nach $24\ \text{h}$. Meist zeigten sich dann schon erste kleine Kolonien, die nach spätestens $48\ \text{h}$ endgültig gezählt wurden.

Speziesdifferenzierung: Die Differenzierung erfolgte mit Hilfe des VITEK® 2 Halbautomaten (BioMérieux, Marcy l'Etoile, France; Pincus 2006) unter Verwendung der Identifizierungskarten für *Enterobacteriaceae* und ausgewählte gramnegative Glucose-Non-Fermenter (BioMÉRIEUX Durham NC/USA) und mit den entsprechenden Karten für klinisch signifikante aerobe gramnegative Stäbchenbakterien (BioMÉRIEUX Durham NC/USA).

Hierbei handelt es sich um ein Verfahren zur automatischen Identifizierung gram-positiver und gramnegativer Bakterien (Abb. 3). Das Identifizierungssystem beruht auf einer Vielzahl biochemischer Testmethoden und einer spezifischen Datensammlung. Die Ergebnisse werden anhand der mitgelieferten Software interpretiert.



Abb. 3: VITEK® 2 Automat und Arbeitsplatz

Die Testkarten haben 64 Testflächen, die jeweils ein individuelles Testsubstrat enthalten (Abb. 4).

Die optimale Transmission von Sauerstoff wird durch einen optisch durchsichtigen Film gewährleistet, der sich auf beiden Seiten der Testkarten befindet. Eine Durchmischung der Testsubstrate sollte durch die Beschaffenheit der Karten nicht möglich sein.

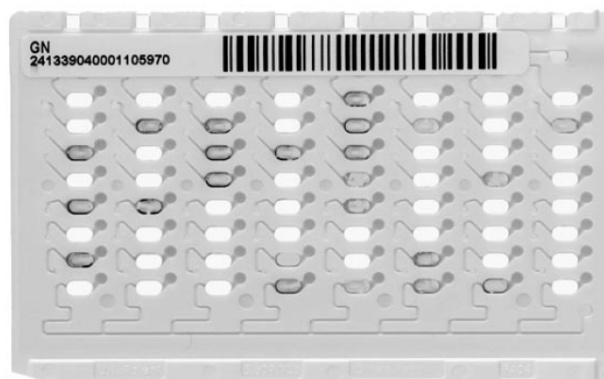


Abb. 4: VITEK® 2 GN Identifikationskarte

Online sind die Anforderungen bezüglich der zu verwendenden Kulturen ersichtlich; akzeptable Kulturmedien, Kultur-Alter, Inkubationsbedingungen und Inokulum-Dichte sind entscheidend.

Die vorher auf Blutagar kultivierten reinen Bakterienkolonien wurden mittels Watteträger in ein steriles Teströhrchen, das mit 3 ml steriler Natriumchloridlösung (45% Wasser zu 50% NaCl, pH 4,5- 7,0) befüllt wurde, verbracht. Mittels DensiChek™ wurde die Suspension mit dem McFarland-Standard verglichen.

Die Bakteriensuspension wurde in einen Steckplatz des Geräts verbracht, die Testkarte entsprechend in den benachbarten Steckplatz. In einer Vakuumkammer des VITEK® 2 wurde dann mit Hilfe eines Transferröhrchens die Suspension in Mikrokanäle gedrückt, über die schließlich die Testflächen der Karten befüllt wurden. Danach wurde die Verbindung des Transferröhrchens mit der Karte getrennt und die versiegelte Testkarte in den Karussell-Inkubator geleitet. Dieses sogenannte Karussell kann 30 bis 60 Karten aufnehmen. Die Inkubortemperatur lag bei $35,5 \pm 1$ °C. Alle 15 min wird eine Testkarte in das integrierte optische System verbracht, um die Reaktionen abzulesen und sie anschließend bis zur nächsten Ablesung wieder in den Karussell-Inkubator zu leiten. Das optische System arbeitet mittels Wellenlängenmessungen im sichtbaren Spektrum. Dabei spielen sowohl Dichtemessungen als auch farbige Reaktionsprodukte eine Rolle. Zusätzlich dazu wird ein spezieller Algorithmus verwandt, um verfälschte Ablesungen (z. B. durch Luftblasen) zu vermeiden.



Abb. 5: VITEK® 2 Kompaktkassette mit 10 Karten und jeweiligen Suspensionsröhrchen

Die für die automatischen Berechnungen des Systems nötigen Datenbanken wurden anhand von gut charakterisierten Mikroorganismen unter unterschiedlichsten Kulturbedingungen zusammengestellt. Die untersuchten Mikrobenstämme entstammen

klinischen, industriellen und öffentlichen Quellen sowie Sammlungen von Universitäten. Die Testdaten eines jeden Bakteriums wurden quantitativ mit den Datenbanken abgeglichen. Falls ein Reaktionsmuster nicht genau eingeordnet werden konnte, wurde eine Liste in Frage kommender Mikroorganismen angeboten. Bei unbekanntem Muster wurden Wahrscheinlichkeitsanalysen durchgeführt. Entsprechende weitere mikrobiologische Tests im Labor waren dann für eine endgültige Identifizierung erforderlich.

Die Ergebnisse werden mittels T-Index angegeben und von diesem abhängig in folgende Kategorien eingeteilt:

- ausgezeichnete Identifizierung ($T \geq 0.75$)
- sehr gute Identifizierung ($T \geq 0.5$)
- gute Identifizierung ($T \geq 0.25$)
- akzeptierte Identifizierung ($T \geq 0$)

Statistik: Beide Gruppen wurden hinsichtlich der Koloniebildenden Einheiten (KbE) mittels des "one-tailed" T-Test ($\alpha = 0.1$, respektiv 0,5) verglichen. Mit Hilfe von Kreuztabellen und Fishers exact test (hypergeometrische Distribution) wurde die Assoziation beider Gruppen betreffend der Proben ohne bakterielles Wachstum untersucht.

Agardiffusionstest nach DIN 58940-3 zur Resistenztestung: Der Agardiffusionstest ist eine Möglichkeit, den Effekt eines antimikrobiellen Wirkstoffs auf einen vorgegebenen Erreger zu bestimmen. Der Test erlaubt eine qualitative Aussage, wobei die Bewertung eine der drei Kategorien sensibel, intermediär oder resistent erlaubt. Die Erstellung der AntibioGramme auf un-supplementiertem Mueller-Hinton-Medium ist anwendbar für *Staphylococcus spp.*, *Enterobacteriaceae* und *Enterococcus spp.*

Folgende Materialien wurden verwendet:

- Mueller-Hinton-Agarplatten (heipha Dr. Müller GmbH, Heidelberg; Zusammensetzung Tab. 7)
- Kunststoffröhrchen 15 ml, 120x17 mm (Sarstedt, Nümbrecht- Rommelsdorf, Germany, www.sarstedt.com)
- sterile Natriumchloridlösung
- Kunststoffpetrischalen (90 mm Durchmesser nach DIN 12339)
- Impfösen steril (Nerbe plus, Winsen/Luhe, Germany)
- DensiChek® zur Einstellung auf 0,5- McFarland-Standard

- Ferner: Vortexer, Edding zum Beschriften, Reagenzglashalter, anatomische Metall-Pinzette zum Andrücken der Plättchen, Bunsenbrenner und Ethanol (70% MEK vergällt) zum Abflammen der Pinzette, unsterile Einmalhandschuhe.

Tab. 7: Zusammensetzung von Mueller-Hinton-Agar

Substanz	Konzentration [g/l]
Rindfleischinfusion	6,0
Caseinhydrolysat	17,5
Stärke	1,5
Agar	11,0
pH [7,2;7,4]	

Weiterhin 16 Antibiotika- Testplättchen (Hersteller: *Oxoid UK bzw. Mast*):

- Vancomycin 30 µg (VA 30)
- Ciprofloxacin 5 µg (CIR 5)
- Sulfamethoxazol/Trimethoprim 25 µg (SXT 25)
- Clindamycin 5 µg (CLINDA 2)
- Erythromycin 15 µg (ERYTH 14)
- Cefuroxim 30 µg (CXM 30)
- Gentamycin 10 µg (CN 10)
- Ampicillin 10 µg (AMP 10)
- Augmentan 30 µg (AUG 30)
- Teicoplanin 30 µg (TEC 30)
- Tetrazyklin 30 µg (DXT 30)
- Cefoxitin 30 µg (FOX 30)
- Imipenem 10 µg (IMP 10)
- Synercid 15 µg (SYN 15)
- Fosfomycin/Trometamol 200c µg (FOT 200c)

Mueller-Hinton-Agar wurde verwendet, da er nur geringe Mengen der Komponenten, die Sulfonamide, Trimethoprim und Tetrazykline inhibieren (Thymin, Thymidin, divalente Kationen wie Mg^{2+} und Ca^{2+}) enthält, leicht und gut reproduzierbar herzustellen bzw. fertig zu erwerben ist, ein befriedigendes Wachstum sehr vieler nicht allzu anspruchsvoller Bakterien erlaubt und viele Untersuchungen zur antimikrobiologischen Sensitivitätstestung mit diesem Medium existieren. Trotzdem

wurden auch bei diesem Medium das Qualitätsmanagement und die dazu gehörige Kontrolle sorgfältig durchgeführt.

Zur Sukzeszibilitätstestung der angezüchteten Bakterien wurden zunächst Reinkulturen auf Columbia-Blutagarplatten hergestellt. Hierzu wurden wenige morphologisch gleichartige Kolonien abgenommen und in 2 ml gepufferter physiologischer Natriumchloridlösung (Zusammensetzung Tab. 8) suspendiert. Das Inokulum wurde jeweils so hergestellt, dass es nach dem Aufbringen auf das Kulturmedium und der anschließenden Bebrütung zu dicht stehenden Kolonien ohne konfluierendes Wachstum kam. War das nach 24 h im Inkubator nicht der Fall, wurde der Test für die jeweilige Kolonie wiederholt. Um eine Erregerdichte von 1×10^6 bis 5×10^6 KbE/ml zu gewährleisten, wurde das Inokulum vor der Aussaat mittels Photometer mit dem McFarland-Standard 0,5 verglichen, der vorher gut durchgemischt wurde. Zwischen Herstellung und Beimpfung der Kulturen waren zwischen 2 und 5 min vergangen.

Tab. 8: Zusammensetzung der gepufferten, physiologischen Kochsalzlösung

Substanz	Menge/Liter Aqua dest.
Natriumchlorid	12,5 g
Pufferlösung (12,5 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 12 \text{ H}_2\text{O}$ und 2,88 g KH_2PO_4 in 1 l Aqua dest.)	20,0 ml
pH 7,2	

Der McFarland-Standard 0,5 entspricht einer Suspension von BaCl_2 in H_2SO_4 (0,05 ml einer BaCl_2 -Lösung mit einem Massenanteil von 1% in 9,95 ml einer H_2SO_4 -Lösung mit einem Volumenanteil von 10 %). Es existiert ein fertiger Standard, der industriell gefertigt und von uns verwendet wurde.

Das Auftragen des Inokulums geschah mit Hilfe eines sterilen Baumwolltupfers, der in das Inokulum getaucht und zusätzlich einige Male darin gedreht wurde, bevor er schließlich oberhalb der Flüssigkeitsschicht am Innenrand des Einmal-Gefäßes ausgedrückt wurde, um überschüssiges Inokulum zu entfernen. Es wurde in vier verschiedene Richtungen überkreuzend auf der gesamten Agarfläche ausgestrichen. Anschließend konnte das Inokulum in das Medium einziehen, während zwischenzeitlich vor Aufbringen der Antibiotika-Disks die weiteren Inokula hergestellt wurden.

Vor dem Aufbringen des Inokulums auf den Mueller-Hinton-Agar wurde darauf geachtet, dass die Oberfläche der Kulturmedien feucht erschien und keine überflüssige Flüssigkeit zu erkennen war.

Zur Resistenztestung wurden mit Antibiotika beschickte industriell hergestellte Testplättchen (nach DIN 58940-2) verwendet, die entsprechend der DIN 58940-20 und DIN 58959-13 Bbl 13 codiert waren. Deren trockene Aufbewahrung erfolgte im Kühlschrank bei ca. 2 - 8 °C. Vor der Anwendung wurden die Testplättchen bei Raumtemperatur (ca. 20 °C) leicht angewärmt, um eine Kondensatbildung zu minimieren. Die Auswahl der zu testenden antimikrobiellen Wirkstoffe sowie deren Dosierung erfolgte durch PD Dr. G. Daeschlein, der bei seiner Entscheidung die bereits bekannten wirksamen Antibiotikagruppen berücksichtigte.

Die Antibiotika-Disks wurden mit Hilfe sogenannter Dispenser aufgelegt. Anschließend wurden die Testplättchen mit einer abgeflammt Pinzette leicht angedrückt. Der Abstand der Plättchen wurde mit Hilfe der Dispenser so gewählt, dass kreisförmige Hemmhöfe ohne Überschneidung entstehen können, was in der Regel durch einen Abstand der Zentren jeweils zweier Plättchen von ca. 24 mm gewährleistet wurde.

Diese Inkubation erfolgte innerhalb von 30 min nach dem Auflegen der Wirkstoffträger für alle inokulierten Petrischalen bei 36 °C für ca. 24 h. Dann wurde überprüft, ob ein dünner Bakterienrasen auf der Platte gewachsen war und ob die Dichte es trotzdem noch erlaubte, die Resistenz des Bakterienstamms gegen die aufgebrachten Antibiotikaplättchen zu prüfen.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenmerkmale

Insgesamt konnten 128 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Zur Verumgruppe (Gruppe B) gehörten 62 Patienten, 66 Patienten konnten der Kontrollgruppe (Gruppe A) zugeordnet werden.

Geschlecht: In Gruppe A konnten die Proben von 38 Männern und 28 Frauen untersucht werden. Gruppe B schloss 29 Männer und 33 Frauen ein. Abbildung 6 veranschaulicht die o. g. Verteilung der Geschlechter in beiden Gruppen. Die Geschlechterverteilung zeigte im Gruppenvergleich keinen relevanten Unterschied (Wilcox-Test; $p = 0,224$).

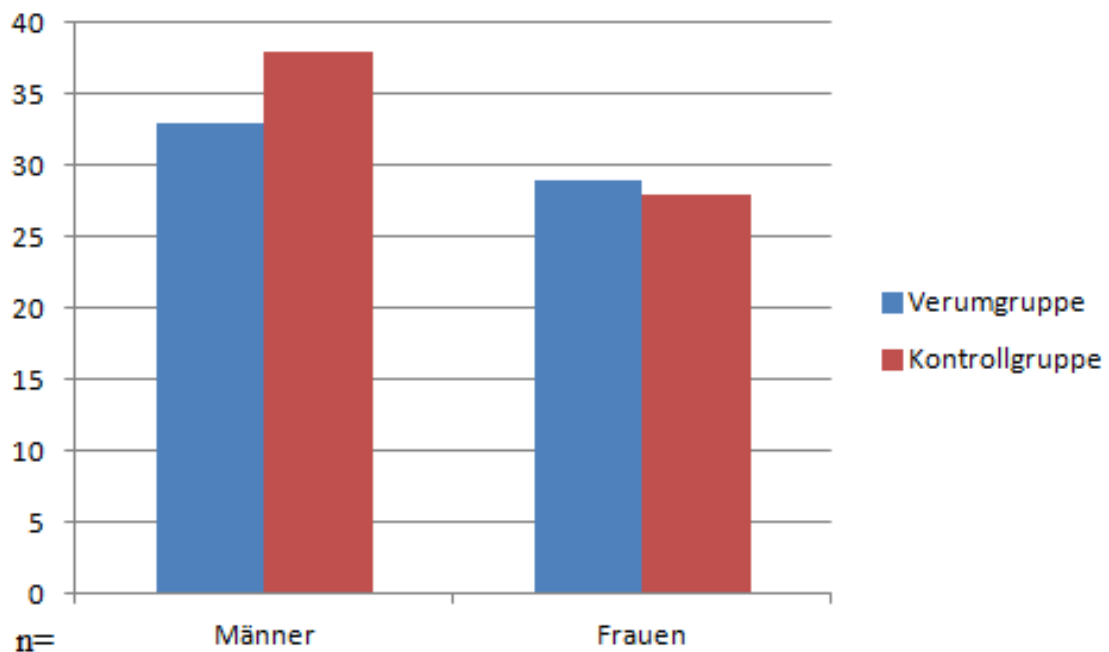


Abb. 6: Verteilung der Geschlechter in den beiden Gruppen ($p = 0,224$)

Alter: Das mittlere Alter der Patienten in der Kontrollgruppe betrug 50,7 Jahre \pm 18,8 Jahre (von 18 bis 85 Jahren). Die Patienten in der Verumgruppe waren im Schnitt 53,6 \pm 20,4 Jahre alt (von 18 bis 89 Jahren). Somit gibt es auch bezüglich des Alters keinen signifikanten Unterschied zwischen Gruppe A und B (Wilcox-Test; $p = 0,357$).

Nebendiagnosen in den beiden Gruppen (Stichprobe von 79 Patienten): Insgesamt kamen 16 Nebendiagnosen vor (Tab. 9).

Tab. 9: Verteilung der Nebendiagnosen in der Kontroll- und der Verumgruppe

Nebendiagnosen	Gruppe mit InteguSeal (39 Patienten)	Gruppe ohne InteguSeal (40 Patienten)
Diabetes mellitus	4	6
KHK	1	4
Vorhofflimmern	1	1
Hypertonus	12	12
Herzinsuffizienz	2	1
Adipositas	5	4
Hyperlipidämie	3	7
Hyperurikämie	1	3
COPD/chronische Bronchitis	2	2
Asthma bronchiale	2	0
Niereninsuffizienz	1	1
Alkoholanamnese	1	1
Osteoporose	1	3
Multiple Sklerose	1	0
Morbus Parkinson	0	1
Psoriasis	0	1

Auch bei den Nebendiagnosen werden keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen auffällig.

Operationen: In der Verumgruppe gab es 60 Operationen an den Extremitäten und 2 Wirbelsäulenoperationen. Im Patientengut der Kontrollgruppe unterzogen sich 62 Patienten Extremitätenoperationen und 4 Patienten Wirbelsäulenoperationen. Im Mittel dauerten die Eingriffe an der Wirbelsäule 59 ± 28 min und die Operationen an den Extremitäten 74 ± 40 min (Abb. 7). Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen bestand nicht (Wilcox-Test; $p = 0,454$).

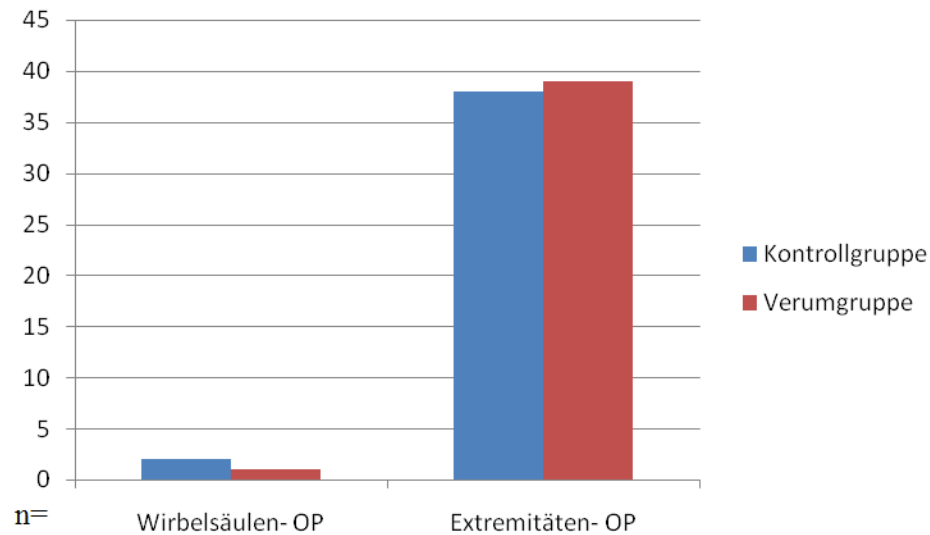


Abb. 7: Verteilung der Operationen unter den beiden Gruppen ($p = 0,454$)

Die Originaldaten zu den Patienten sind im Anhang in Tab. A1 angegeben.

3.2 Nachgewiesene Bakterienspezies (qualitativ)

Die nachgewiesenen Spezies repräsentierten im Wesentlichen typische humane Hautflora und waren in beiden Gruppen vergleichbar. Die Variationsbreite an verschiedenen Bakterienarten war in der InteguSeal®-Gruppe größer (Tab. 10).

Tab. 10: Bakterien in den Gruppen A und B (jeweiliges Vorkommen mit „x“ markiert)

Bakterienspezies grampositiv	Kontrollgruppe (A)	Verumgruppe (B)
<i>S. aureus</i>	x	x
Anaerobe sporenbildende Bacilli	x	x
Aerobe sporenbildende Bacilli	x	x
<i>Coryne bacterium spp.</i>		x
<i>Kocuria rosea</i>		x
<i>Kocuria varians</i>		x
<i>Micrococcus spp.</i>	x	x
<i>Micrococcus luteus</i>	x	x
<i>Streptococcus spp.</i>	x	x
<i>Leuconostoc spp.</i>		x
Alpha-Hämolyisierende Streptokokken	x	x

Fortsetzung Tab. 10: Bakterien in den Gruppen A und B (jeweiliges Vorkommen mit „x“ markiert)

Koagulase negative Staphylokokken	Kontrollgruppe	Verumgruppe
<i>S. epidermidis</i>	x	x
<i>S. lugdunensis</i>		x
<i>S. haemolyticus</i>	x	x
<i>S. hominis</i>	x	x
<i>S. auricularis</i>		x
<i>S. simulans</i>		x
<i>S. cohnii</i>		x
<i>S. warneri</i>		x
<i>S. capitis</i>		x
Bakterienspezies gramnegativ	Kontrollgruppe	Verumgruppe
<i>Morganella morganii</i>		x

3.3 Vergleich intraoperativ gewonnener Bakterien

Im Vergleich mit der Kontrollgruppe ohne Versiegleranwendung konnten an allen drei untersuchten Arealen (Wundgrund, Wundrand und Wundnaht) in der Verumgruppe (InteguSeal®) weniger Bakterien angezüchtet werden (Abb. 8). In der InteguSeal®-Gruppe waren im Wundgrund 0,5 KbE/Abstrichtupfer, am Wundrand 0,9 KbE/Abstrichtupfer und an der Wundnaht 1,5 KbE/Abstrichtupfer nachweisbar. Die korrespondierenden Werte für die Kontrollgruppe wurden mit 0,9 KbE/Abstrichtupfer, 5,7 KbE/Abstrichtupfer und 5,8 KbE/Abstrichtupfer im Wundgrund, am Wundrand und an der Wundnaht bestimmt (Abb. 8).

Die Unterschiede waren am Wundrand ($p < 0,057$) und am Wundgrund ($p = 0,089$) nicht statistisch signifikant. Lediglich an der Wundnaht ($p < 0,040$) konnte statistische Signifikanz erreicht werden.

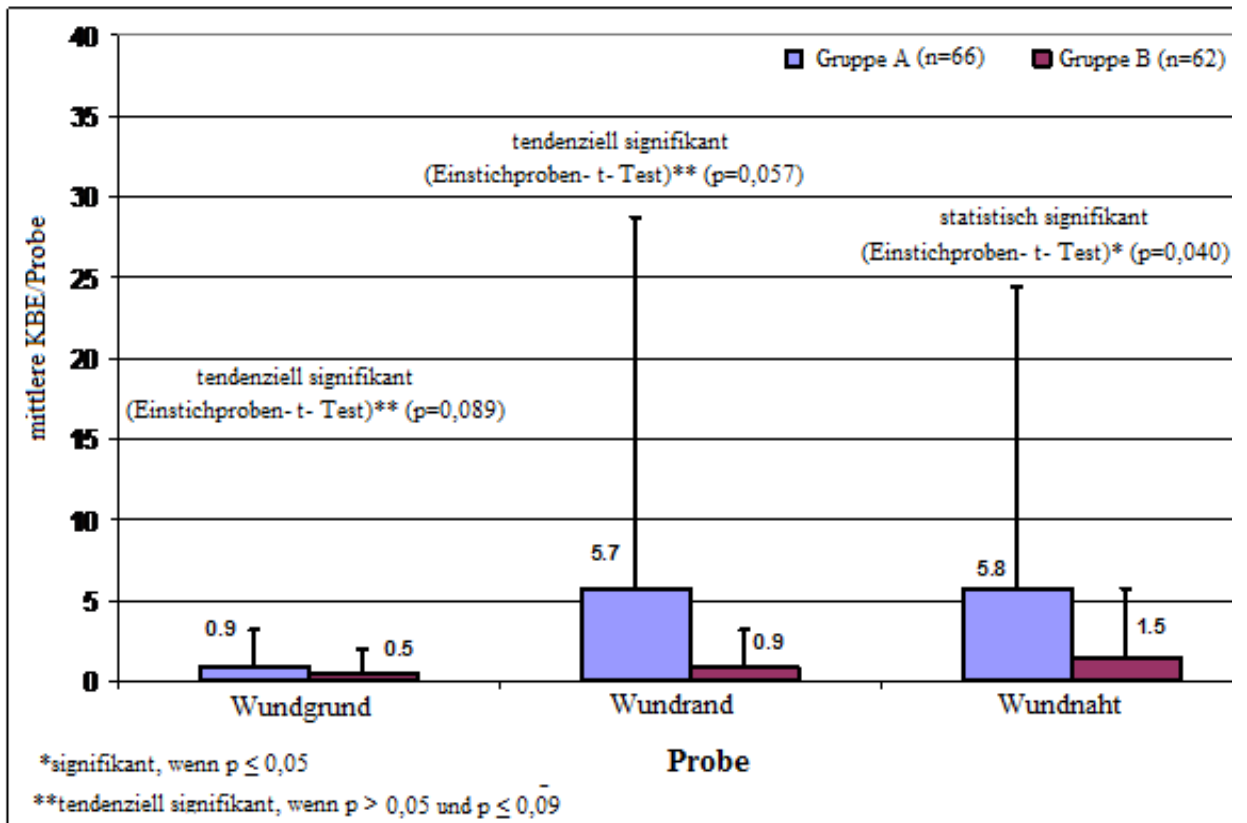


Abb. 8: Nachweis intraoperativ gewonnener Bakterien (Mittelwert; KbE/Probe) in Gruppe A bzw. Gruppe B im Wundgrund, am Wundrand und an der Wundnaht

Die nach Applikation von InteguSeal® verbliebenen KbE an den drei Testarealen wurden als Prozent der Anzahl KbE nach Hautantiseptik (= 100%) angegeben und konnten mit jeweils 2, 5 und 3 % im Wundgrund, am Wundrand und an der Wundnaht bestimmt werden. In der Kontrollgruppe beliefen sich diese Anteile auf je 9, 17 und 8 % (Abb. 9). Die Unterschiede waren hier für den Wundgrund und den Wundrand tendenziell signifikant ($p = 0,077$ und $p = 0,067$), nicht jedoch für die Wundnaht ($p = 0,162$).

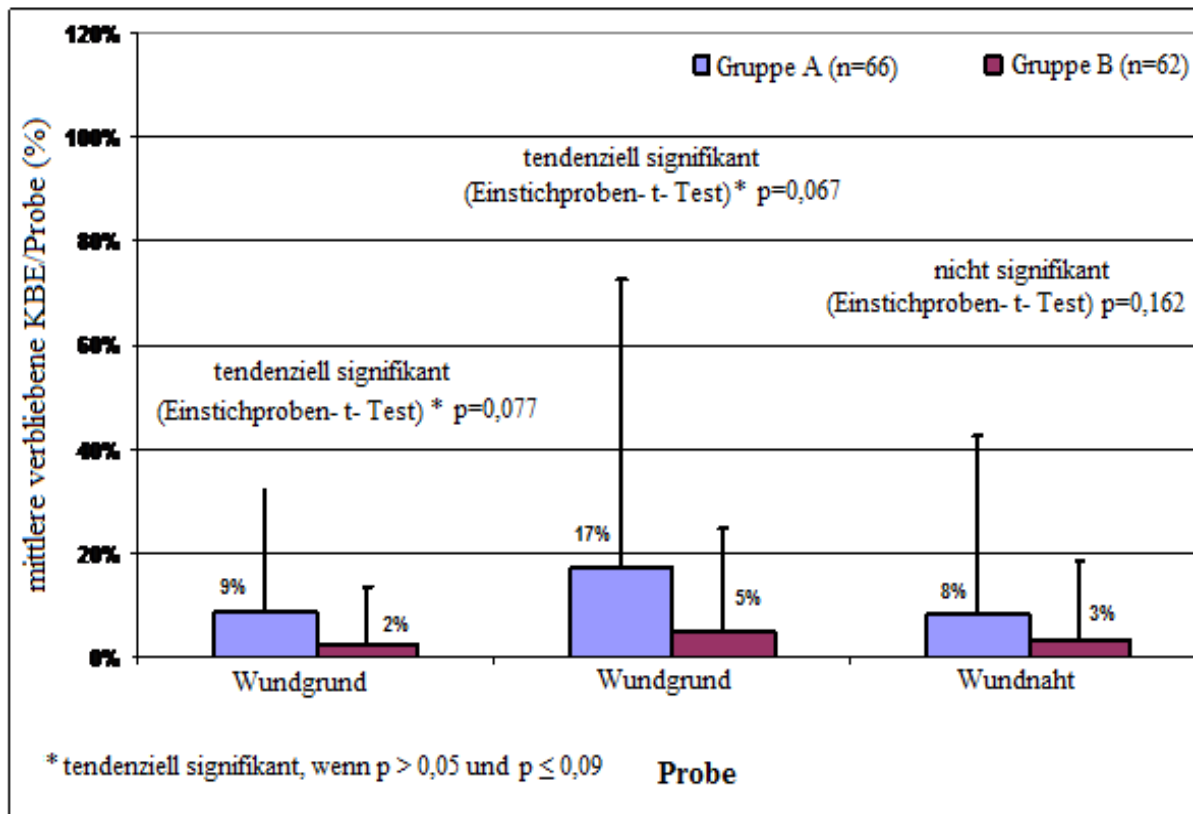


Abb. 9: Anteil (%) verbliebene Mikroorganismen im OP-Gebiet (mittlere (SD) KbE/Probe (%)) ohne (Gruppe A) und mit (Gruppe B) InteguSeal® am Wundgrund, Wundrand und Wundnaht

Die bei jedem Patienten gewonnene Anzahl KbE nach präoperativer Antiseptik auf der umgebenden Haut (= 100 %) ist im Anhang in Tab. A2 enthalten.

Patienten in den einzelnen Gruppen ohne Erregernachweis im Abstrich von Wundgrund, Wundrand und Wundnaht: Unabhängig von der absoluten Bakterienzahl der drei untersuchten Areale sind 80,1 % der Proben in der Verumgruppe (141/176 Proben) ohne Bakterienwachstum geblieben. In der Kontrollgruppe konnten bei lediglich 69,4 % (134/193 Proben) keine Bakterien gefunden werden (Tab. 11). Diese Differenz der beiden Gruppen war statistisch signifikant ($p = 0,023$; Fishers exact test).

Tab. 11: Anteil der Proben (%) ohne Bakterienwachstum (A: ohne InteguSeal®; B: mit InteguSeal®)

Gruppe	Wundgrund n/n gesamt (%)	Wundrand n/n gesamt (%)	Wundnaht n/n gesamt (%)	Gesamt n/n gesamt (%)
Kontrolle	49/65 (75,4)	44/65 (67,7)	41/63 (65,1)	134/193 (69,4)
InteguSeal®	50/60 (83,3)	48/60 (80,0)	43/56 (76,8)	141/176 (80,1)

3.4 Surgical Site Infections

Nach den für diese Arbeit geltenden Definitionen (s. Einleitung) trat nach einem Follow-up von insgesamt 3 Monaten bei den insgesamt 128 untersuchten Patienten keine SSI auf.

4 Diskussion

4.1 Fragestellung

Im OP-Verlauf sollte untersucht werden, ob die zusätzliche Verwendung des mikrobiellen Versieglers InteguSeal® im Verlauf des präoperativen Managements bei geplanten traumatologischen Eingriffen einen Einfluss auf die quantitative oder qualitative Bakterienanzahl im Bereich der OP-Wunde hat. Die Auswahl traumatologischer Eingriffe sowohl an Extremitäten als auch an der Wirbelsäule unterscheidet sich von bereits veröffentlichten Studien. In Untersuchungen von Dohmen et al. (2011) und Waldow et al. (2012) stand die Besiedlung im Bereich von Sternotomien bei kardiochirurgischen Eingriffen im Fokus. In der Studie von Eckardstein et al. (2011) waren mehrere Zentren beteiligt; dabei wurden sowohl die Sternotomie-Gebiete als auch das OP-Feld bei Venenbypässen hinsichtlich der Wundkontamination untersucht.

Wir konnten erneut aufzeigen, dass durch präoperative Antiseptik mittels Polyalkohol keine vollständige Eradikation der residenten und transienten Hautflora erreichbar ist (Selwyn u. Ellis 1972, Hübner et al. 2011).

4.2 Ergebnisse

Im Vergleich mit der Kontrollgruppe ohne Versiegleranwendung konnten an allen drei untersuchten Arealen (Wundgrund, Wundrand und verschlossene Wunde) in der Verumgruppe (InteguSeal®) weniger Bakterien angezüchtet werden. An der Wundnaht war dieser Unterschied signifikant. Auch beim Vergleich der Proben ohne nachweisbare Bakterien war der Anteil negativer Proben in der InteguSeal®-Gruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe. Damit konnte bestätigt werden, dass durch die mit der Versiegelung erreichte Fixierung der Hautflora die Kontamination des OP-Gebiets herabgesetzt werden kann. Da in beiden Gruppen keine SSI aufgetreten war, konnte die Effektivität nicht an diesem Merkmal nachgewiesen werden.

4.3 Weitere Untersuchungen zur Wirksamkeit von InteguSeal®

Von Eckardstein et al. (2011) untersuchten die Reduktion der Wundkontamination durch einen Hautversiegler bei kardiochirurgischen Eingriffen. Die randomisierte, kontrollierte, Parallelgruppen-, Multicenter-, „Open Label“-Studie schloss 300 Erwachsene ein, die sich einer elektiven Bypass-OP unterzogen. Die präoperative Hautantiseptik erfolgte mittels PVP-Iod-basierter Produkte. In der Folge kam dann entweder zusätzlich der Wundversiegler (Cyanoacrylat-haltiges Produkt) zum Einsatz

oder es blieb allein bei der genannten Hautvorbereitung. Proben von den Sternotomien und Gefäßtransplantatarealen wurden unmittelbar nach der Hautvorbereitung, vom Wundrand nach der Hautinzision und der Schnittfläche nach Wundverschluss der Faszien entnommen und die Bakterienkontamination quantifiziert. Die verwertbaren Proben (n = 152) ergaben im Mittel, verglichen mit denen nach der Hautinzision, eine Vermehrung der Mikroorganismenanzahl im Bereich der Sternotomien nach faszialem Wundverschluss um $0,37 \log_{10}$ KbE/ml in der Verumgruppe (n = 120) und um $0,57 \log_{10}$ KbE/ml in der Kontrollgruppe (n = 132; p = 0,047, Wilcoxon rank sum Test). Im Gefäßtransplantatgebiet zeigten sich mittlere Erhöhungen von 0,09 (n = 119) und 0,27 (n = 127) \log_{10} KbE/ml (p = 0,037). Resultierend konnte eine Risikoreduktion von SSI um 35,3 % in der Verumgruppe (9 von 146 Patienten = 6,2%) gegenüber der Kontrollgruppe (14 von 147 Patienten = 9,5%) aufgezeigt werden. Die relative Risikoreduktion für SSI bei adipösen Patienten (BMI >30 bis $\leq 37.0 \text{ kg/m}^2$) mit Wundversiegler betrug 83,3 %. Schlussfolgernd schützte die Vorbehandlung mit einem Wundversiegler vor Kontamination der Hautinzision durch Migration von Hautmikroben. Nach den Autoren sind weitere Studien zur Rolle der Sealant-Technologie zur SSI-Verminderung in der klinischen Praxis erforderlich.

Towfigh et al. (2008) untersuchten den Einfluss von InteguSeal® in ähnlicher Weise wie in der vorliegenden Studie, allerdings als Anwendung vor Hernien-OP in der Leistenregion, und anstelle der präoperativen Antiseptik mit einem alkoholbasierten Präparat wurde wässrige PVP-Iod-Lösung verwendet. Da diese signifikant geringer wirksam ist als Alkohole (Veiga et al. 2008, Darouiche et al. 2010), sind die Ergebnisse mit unserer Studie nur bedingt vergleichbar. Die Publikation beschränkte sich auf die Zeitpunkte unmittelbar nach der Hautinzision und kurz vor der endgültigen Hautnaht. Die präoperativ erfassten demografischen und weiteren Patienteneigenschaften zwischen Verum und Kontrolle zeigten keine relevanten Unterschiede. Bezüglich der Patientenvorbereitung, z. B. präoperative Waschungen mit Antiseptika, Haarentfernung (Clipping und Rasur), und prä- und intraoperativer Charakteristika, z. B. Antibiotikaprophylaxe, Netzimplantation, Inzisionslänge, OP-Dauer und verwendetem Nahtmaterial wurden ebenfalls keine signifikanten Differenzen festgestellt. Analog zu unserer Studie waren die Wunden, die mit InteguSeal® vorbehandelt wurden, im Vergleich zur Kontrollgruppe im Verlauf der Studie eher ohne Erregernachweis (39 von 83 vs 26 von 83; p = 0,04). Dies galt in gleichem Maße für die erste (71 von 83 vs 62 von 83; p = 0,08) und die zweite Probenentnahme (41 von 83 vs 31 von 83; p = 0,11). Dieser Effekt war insbesondere bei gleichzeitiger präoperativer Antibiotikagabe (44% vs 63 %; p = 0,03) und vorangehender Haarentfernung mittels Clipping (53 % vs 77%;

$p = 0,02$) nachzuweisen. Insgesamt entwickelten 3 Patienten eine SSI verursacht durch *S. aureus*. Aufgrund der sehr niedrigen Prävalenz von SSI können allein aus den vorliegenden Daten keine Schlüsse zur tatsächlichen Vorbeugung von SSI durch die Anwendung des mikrobiellen Versieglers InteguSeal[®] gezogen werden. Zusätzlich wurden folgende Beobachtungen gemacht. Ein Patient in der InteguSeal[®]-Gruppe hatte eine selbstlimitierende Hautirritation. Es gab vier Rückmeldungen, dass sich die Inzision durch den einlagigen Versieglerfilm schwierig gestaltete, Schwierigkeiten hinsichtlich der Wundnaht gab es allerdings dabei nicht. In einem Fall wurde ein Ablättern des Versieglerfilms während der operativen Prozedur dokumentiert.

In einer retrospektiven nicht randomisierten Studie wurde der Einfluss von InteguSeal[®] auf die Rate postoperativer Wundinfektionen in der Herzchirurgie untersucht (Dohmen et al. 2011). Es wurden 580 Patienten in die Studie eingeschlossen (Zeitraum Januar 2006 bis Juli 2008). Alle Eingriffe wurden von demselben erfahrenen Chirurgen durchgeführt. Bei 300 der 580 Patienten wurde zusätzlich zum üblichen Standard der Wundversiegler InteguSeal[®] angewandt. Erfasst wurden das Auftreten von SSI sowie weitere Komplikationen, die sich im Follow-Up der Patienten ergaben. Zur Hautantiseptik wurde Povidon-Iod in Alkohol eingesetzt. Nach vollständiger Trocknung der Hautantiseptik wurde der Wundversiegler aufgetragen. Bei allen Patienten, außer bei bekannter Überempfindlichkeit gegen Iod, wurden abschließend nach Lufttrocknung von InteguSeal[®] Iod-imprägnierte sterile Einwegmaterialien zur Abdeckung verwendet. Die Risikostratifizierung erfolgte basierend auf dem Scoring-System von Fowler et al. (2005). Das Risiko für SSI in den beiden Gruppen wurde berechnet und verglichen.

Bei Auftreten einer SSI wurden mikrobiologische Proben entnommen und eine Kultur angelegt. In den Fällen mit klinischem Verdacht auf eine SSI wurden außerdem Blutkulturen entnommen. Endpunkt der Studie war das Fehlen von oberflächlicher oder tiefer sternaler SSI. Das anhand von Scores erfasste Risiko für das Auftreten einer SSI betrug in der Versieglergruppe 3,5 % (präoperative Variablen) bzw. 3,2 % (kombinierte Berücksichtigung präoperativ-intraoperativer Faktoren) und in der Kontrollgruppe 3,0 % (präoperative Variablen) bzw. 2,6 % (kombinierte Erfassung der Faktoren s. o.). Bei sieben Patienten der Versieglergruppe (2,3 %; eine oberflächliche SSI und sechs tiefe SSI's) und 19 Patienten der Kontrollgruppe (6,8 %; 15 oberflächliche SSI's und vier tiefe SSI's) trat eine SSI auf ($p = 0,011$). Verglichen mit dem präoperativ erfassten Risiko für das Auftreten einer SSI ergab sich für die Versieglergruppe eine relative Risikoreduktion von 34 % (2,3 % vs 3,5 %). Die Versiegelung des OP- Gebietes ließ

sich gut in bestehende Standards integrieren und hatte keine negativen Auswirkungen wie Sensibilisierung oder Hautirritationen.

Iyer et al. (2011) führten die im Folgenden beschriebene prospektive, randomisierte, Doppelblindstudie an insgesamt 47 Patienten im August 2008 durch. Das Follow-Up betrug einen Monat. Die Autoren konnten durch die Einschlusskriterien beide Unterschenkel eines einzelnen Patienten für die Untersuchungen heranziehen, womit ein einzelner Patient sowohl als Fall als auch als Kontrolle fungieren konnte. Der Versiegler InteguSeal® wurde nur auf ein Bein nach zufälliger Auswahl aufgebracht. Die Schnittlängen der beiden Gruppen waren vergleichbar. Die prä-, peri- und postoperativen Techniken waren in beiden Gruppen identisch. So u. a. Haarentfernung mittels Clipper einen Tag vor dem Eingriff, Seifenwaschung am Morgen der OP, Hautantiseptik mittels alkoholischer Povidon-Iod-Lösung und anschließende 3 minütige Trocknung vor Auftragen des Versieglers (InteguSeal® 100) mit sich anschließender Trocknung von 2 min. Zusätzlich fanden Iod-imprägnierte Folien bei jedem Patienten Anwendung. Die Wunden aller Patienten wurden täglich untersucht und vier Tage postoperativ erfolgte ein Abstrich beider Beine entweder von einem Segment der Inzisionsstelle oder, wenn eine Infektion zu vermuten war, von dieser spezifischen Stelle. Präoperativ wurden keine Abstriche genommen. Jede Wunde wurde vier Wochen postoperativ abschließend beurteilt. Erhob ein Hausarzt den Verdacht auf eine Infektion, wurde ein früherer Termin ausgemacht. Zur Auswertung wurde der Z-Test herangezogen. Es konnten 47 Patienten (entsprechen 94 Beine) eingeschlossen werden. Nebendiagnosen wurden dokumentiert (Hyperlipidämie, Arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz). In der Versieglergruppe konnte eine schwere Wundinfektion mit *S. aureus* als Erreger gesichert werden, die einen weiteren Eingriff und Wunddrainage erforderlich machte. Bei diesem Patienten wies das andere Bein keine Wundinfektion auf. In den mikrobiologischen Wundabstrichen wuchsen bei 26,08 % (12 Beine) Mikroorganismen (*S. epidermidis* oder normale Hautflora). In der Kontrollgruppe zeigten 12 Beine Zeichen einer Infektion. Hierbei konnten u. a. *S. aureus*, *E. coli*, Klebsiellen, *S. epidermidis* und weitere Hautflora kultiviert werden. Die Infektionen reichten von Sekretion der Wunde, die konservativ behandelt wurde, über schwere Wundinfektion mit erforderlichem Débridement. Vier Patienten benötigten einen erneuten Eingriff und eine Drainage, ein Patient wurde débridiert. Von den übrigen 35 Proben fanden sich bei 14 (40 %) Mikroorganismen im Abstrich am vierten postoperativen Tag. Die Unterschiede hinsichtlich der aufgetretenen Infektionen waren statistisch signifikant. Die Infektionsrate betrug 12 von 47 Fällen ohne Anwendung des Wundversieglers InteguSeal® aufgrund der strengen Kriterien des Southampton

Grading-Scores, wobei selbst minimale Rötung als Infektion eingestuft wurde. Einige Patienten wurden ohne Zeichen für einen Wundinfekt entlassen und zeigten erst im Verlauf der vierwöchigen Nachbeobachtungszeit Zeichen einer Infektion im Wundgebiet. Es kann jedoch zusätzlich möglich gewesen sein, dass trotz des guten Managements der Nachbeobachtung kleine Rötungen dem studienführenden Institut nicht gemeldet und ambulant behandelt wurden. Die Studie von Iyer et al. (2011) zeigte eine signifikante Reduktion der Wundinfektionen durch Anwendung eines mikrobiellen Wundversieglers. Die Anwendung von InteguSeal® ließ sich laut Autoren leicht in bestehende Standards integrieren. Anzumerken ist hier wiederum die Verwendung von Povidon-Iod-basierten Mitteln zur präoperativen Hautantiseptik.

Kurz anzubringen wären hier außerdem noch zwei frühere Reviews aus den Jahren 2010 und 2011 zur Wirksamkeit des sogenannten Sealings (Lipp et al. 2010; 2011). Diese Autoren werteten die Anwendung des Versieglers als kontraproduktiv, da es nur insuffiziente Angaben zur Wirksamkeit des Sealings bezüglich der Reduktion von SSI gäbe. Es wurde jedoch darauf hingewiesen, dass weitere randomisierte kontrollierte Untersuchungen von Nöten seien, um den positiven Effekt zu bestätigen oder zu verneinen.

Waldow et al. (2012) führten eine prospektive Untersuchung bei kardiochirurgischen Eingriffen an 983 Patienten durch (488 InteguSeal®-Gruppe vs 495 Patienten in der Kontrollgruppe). Zur leitliniengerechten Vorbereitung wurde die Haarentfernung mittels Clipping realisiert, die Hautantiseptik erfolgte mit alkoholbasierten Präparaten (Chlorhexidin-frei). Als primärer Endpunkt wurde die Freiheit von Mediastinitis innerhalb von 30 d postoperativ festgelegt. Als sekundärer Endpunkt galt die Freiheit von anderen SSI (hierbei wurden auch oberflächliche und tiefe SSI eingeschlossen). Die patienteneigenen Risikofaktoren für die Entwicklung einer SSI (u. a. Adipositas, weibliches Geschlecht, Diabetes mellitus und COPD) waren in beiden Studienpopulationen ähnlich. Nach Fowler et al. (2005) betrug die Risikorate an relevanten Infektionen jeweils 3,3 %. Die Dauer der Eingriffe sowie Komplexität und Ischämie-Dauer in beiden Populationen wiesen keine signifikanten Unterschiede auf. Die SSI-Rate betrug 10,9 % (53 Fälle) in der Versieglergruppe und 11,5 % (57 Fälle) in der Gruppe 2 ohne InteguSeal®. Es wurde keine Signifikanz erreicht.

Bei Dromzee et al. (2012) handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie, die 56 Patienten (hierunter ausschließlich Kinder und Jugendliche), die sich einer Operation zur Korrektur einer Skoliose unterzogen, einschloss. Die Teilnehmerzahl war

zu gering, um definitive Aussagen treffen zu können, wie von den Autoren angemerkt wurde. Hinzu kommt, dass in der Interventionsgruppe Einwegfolien auf den Versiegler aufgebracht wurden, die im Nachhinein die Interpretation der Rolle des Versieglers in der Reduktion der Wundkontamination erschwert haben.

In unserer wesentlich kleineren Untersuchung ging es nicht um SSI als Endpunkt, sondern um die quantitative und qualitative Keimzahlbestimmung an den Wundrändern und Wundnähten. Hinsichtlich der präoperativen Hautantiseptik unterscheiden sich die klinischen Studien. Von Eckardstein et al. benutzten ausschließlich PVP-Iod. Bei Dohmen et al. (2009; 2011) kamen PVP-Iod-Alkoholgemische bzw. PVP-Iod bei der präoperativen Hautantiseptik zum Einsatz, bei Waldow et al. (2012) Polyalkohole. Iyer et al. (2011) führten das benutzte Produkt nicht an. Diese Unterschiede könnten die Wirkung des Wundversieglers InteguSeal® beeinflusst haben, da Iod-haltige Präparate in der präoperativen Hautantiseptik weniger effektiv als Alkohol basierte Produkte sind (Veiga et al. 2008, Darouiche et al. 2010). Während die Haarentfernung bei Waldow et al. (2012) mittels Clipping erfolgte, kamen bei Dohmen et al. (2009; 2011) Haarentfernungsschnee und Rasur zum Einsatz. Wie bereits in der Einleitung erwähnt, stellt die Haarentfernung mit Hilfe von Clipping das präferierte Verfahren dar. Der Einfluss des Operateurs darf nicht unerwähnt bleiben. Unter anderem waren im Herzzentrum Dresden mehrere Kardiochirurgen involviert, wohingegen sich im Berliner Herzzentrum und bei unserer Anwendungsstudie lediglich ein Operateur verantwortlich zeigte.

Über die präoperative Körperhygiene der Patienten gibt es bei Waldow et al. (2012) leider keine spezifischen Informationen, so dass eine Analyse nicht möglich ist. Bei Dohmen et al. (2009; 2011) hing dieser Aspekt zum Teil davon ab, wie elektiv die Operationen waren. Für unsere insgesamt 128 Patienten gab es die Maßgabe, am Abend vor dem geplanten operativen Eingriff mittels eigener Hygieneartikel die Körperhygiene zu betreiben. Die tatsächlichen Riten der individuellen Körperhygiene entzogen sich der Kontrolle durch die Studienbetreiber.

Unsere Anwendungsstudie war darauf ausgerichtet, die Koloniezahlen auf der Haut zu unterschiedlichen Zeiten während des operativen Eingriffs zu ermitteln. Unsere Methode hielt sich an die üblichen Standards und die Vorgaben hinsichtlich Probengewinnung und -verarbeitung.

Unsere Patienten kamen aus verschiedenen Alters- und Kulturkreisen. Ebenso hatten es zuvor Waldow et al. (2012) und Dohmen et al. (2009; 2011) gehalten. Diabetes mellitus, arterieller Hypertonus und weitere Vorerkrankungen, die das Auftreten von SSI mit begünstigen können, wurden durch uns nur zum Teil miterfasst. Dies ist gleichzeitig ein kritisch zu betrachtender Studienaspekt, selbst wenn im klassischen Sinne keine SSI's in unserem Patientengut aufgetreten sind. Des Weiteren kamen in unserer Anwendungsstudie im Vorfeld der Betrachtungen keine Risikoscores zur Ermittlung der Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer SSI zum Einsatz.

Traumatologische Eingriffe an den Extremitäten und dem Rumpf dienten uns als Grundlage. In den oben genannten Untersuchungen an Erwachsenen waren lediglich Sternotomien bzw. Extremitäten für Bypass- oder Klappenoperationen hinsichtlich des Auftretens von SSI bzw. mikrobieller Kontamination eingeschlossen worden. Unsere Eingriffsarten waren zudem nicht stets auf die gleiche Körperpartie beschränkt, was im Endeffekt dazu führt, dass trotz Koloniezahlbestimmung pro Abstrichtupfer Unterschiede bestehen blieben, die in die Resultate nicht Eingang finden konnten.

4.4 Methodenkritik und Limitationen unserer Studie

Patientenkollektiv: Im Rahmen unserer klinischen Anwendungsstudie konnte auf ein heterogenes Patientenkollektiv bezüglich Alter, Geschlecht und Vorerkrankungen der Universitätsmedizin Greifswald zurück gegriffen werden. Alle behandelten Patienten hätten sich auch ohne unsere Untersuchungen den operativen Eingriffen unterzogen. Die Probengewinnung stellte folglich für die Patienten keine zusätzliche Belastung dar.

Durch die Randomisierung konnten in beide Studienpopulationen Patienten integriert werden, die per se potenzielle Risikofaktoren für die mikrobielle Besiedlung einer OP-Wunde aufwiesen (u. a. Adipositas, Diabetes mellitus, Anämie). Die Risikokonstellation spiegelt in dieser Hinsicht die klinische Wirklichkeit wider, ohne dass jedoch durch uns als Studienbetreiber ein Gruppenvergleich der Risikokonstellation stattfand. Leider wurden die Nebendiagnosen unserer Patientengruppen nur retrospektiv in Form einer Stichprobe von 79 Patienten recherchiert. Hierzu stand lediglich die Datenbank der Universitätsmedizin Greifswald zur Verfügung. Unterlagen aus anderen Krankenhäusern oder Hausarztpraxen konnten nicht einbezogen werden.

Das heterogene Patientengut mit allen bereits vorbestehenden chronischen und akuten Krankheitsbildern stellt gleichzeitig auch einen Nachteil dar. Die interindividuellen

Vergleiche der Koloniezahlen auf der Haut zu den unterschiedlichen Zeiten der Probengewinnung sind daher differenziert zu betrachten. Die Pathogenität der einzelnen Erregerentitäten wurde von uns nicht untersucht, die Studie kann insofern keine Aussagen treffen.

Unsere Patienten sind mit wenigen Ausnahmen unmittelbar vor dem operativen Eingriff noch in der Häuslichkeit gewesen und wurden in der Regel erst am ersten präoperativen Tag im Krankenhaus aufgenommen. Bezüglich der Patienten bei Dohmen et al. (2009; 2011) und Waldow et al. (2012) ist anzunehmen, dass aufgrund der Polymorbidität viele Patienten als Verlegung aus anderen medizinischen Einrichtungen zur Klappen- oder Bypass-OP zugewiesen wurden.

Die nur geringe Anzahl von Patienten ist ein restriktiver Faktor in unseren Betrachtungen. In neuen Ansätzen wäre zur statistischen Auswertung eine größere Patientenanzahl von Vorteil, um statistisch stabile Signifikanz in allen Aspekten der Untersuchung zu erreichen.

Eingriffsart und Operateur: In unserer klinischen Anwendungsstudie wurden die Wunden geplanter traumatologischer Operationen untersucht. Die Probengewinnung erfolgte an den Extremitäten und am Rumpf. Einerseits sind unsere noch nicht in dieser Form durch andere Forschergruppen untersuchten Eingriffsarten bezüglich des Einflusses von InteguSeal® ein neuer Ansatz. In zunehmendem Maße ist es sowohl von Seiten des Patienten als auch von Seiten des Operateurs und aus finanzieller Sicht erstrebenswert, den Ansatz des präoperativen Wundversieglers auch auf weitere Gebiete der Chirurgie auszudehnen und den Versiegler auf diese Weise in vivo zu testen.

Bei uns wurden alle Patienten vom gleichen Chirurgen operiert, ähnlich wie bei Dohmen et al. (2009; 2011) und im Gegensatz zu den Untersuchungen bei Waldow et al. (2012). Die Verwendung des Versieglers erfolgte insgesamt nach vollständiger Trocknung des Hautantiseptikums (je nachdem im Mittel etwa 1 bis 3 min) und nach erfolgter chirurgischer Abdeckung mit Hilfe der mittleren Applikatorgröße des InteguSeal®. Die Fläche betrug in der Regel ein Feld von maximal 25 x 25 cm (entsprechend der Produktbezeichnung IS 100). Der Operateur erhielt im Vorfeld eine Einführung in die Verwendung des Produkts. Die Einhaltung der Anwendungsvorgaben und Trocknungszeiten des Films wurden durch die Studienbetreiber während jeder Operation kontrolliert. Die Produkthandhabung war bei jedem Eingriff vergleichbar, da

sie stets vom gleichen Operateur durchgeführt wurde. Die Überlappungen des Films, der eigentlich einlagig aufgetragen werden sollte, sind allerdings von Tag zu Tag und Wundgebiet zu Wundgebiet unterschiedlich gewesen. Etwaige sich daraus ergebende Einflüsse auf die Koloniezahlen wurden nicht untersucht. In Anbetracht der Wirkungsweise von InteguSeal® - die Immobilisierung von nach der Hautantiseptik auf der Haut verbleibenden Bakterien - dürften Überlappungen zu keiner Zunahme der Koloniezahlen geführt haben. Demnach sind Einflüsse auf die Quantitäten zwar unwahrscheinlich, aber nicht unmöglich.

Studiendesign: Die Zuordnung zu den Gruppen erfolgte mittels Blockrandomisierung mit variablen Blöcken und zufälliger Auswahl innerhalb der Blöcke. Die Patienten waren in Bezug auf die Verteilung verblindet. Von Seiten des Operateurs wurde keine Verblindung durchgeführt. Es hätte allerdings mit größerem Aufwand eine doppelte Verblindung stattfinden können.

Präoperative Patientenvorbereitung: Obwohl von Seiten der Mitarbeiter auf der traumatologischen Station Empfehlungen bezüglich der präoperativen Körperhygiene der Patienten ausgesprochen wurden, entzog sich die tatsächliche Verwendung von Seife, Deodorants, Lotions etc. unserer Kontrolle. Einige Patienten führten die Haarentfernung im späteren Wundgebiet, sei es aufgrund von Gewohnheit oder anderer Motivation heraus, bereits in der Häuslichkeit durch. Die Hautbeschaffenheit nach solchen eigenmächtigen Handlungen, u. a. eingewachsene Haare, hatte vermutlich in unserer Studie einen Effekt auf die Integrität des Versieglerfilms und entsprechend wahrscheinlich auch auf die vorbestehende Hautflora und die nachgewiesenen Koloniezahlen. Sehr trockene Haut nach der Hautantiseptik führte in einigen Fällen zu sichtbarem Abblättern des Produkts, so dass die Immobilisierung während der gesamten operativen Prozedur nicht mehr voll gewährleistet gewesen sein dürfte.

Da verschiedene Eingriffsarten als Grundlage unserer Probengewinnung dienten, sind die Vorbereitungen im Sinne des präoperativen Abdeckens und der Instrumentenbereitstellung geringfügig verschieden. Zu präferieren wäre eine einzige Eingriffsart für unsere Ergebnisinterpretation gewesen.

Hervorzuheben ist die Durchführung der Operationen im jeweils gleichen Eingriffsraum mit laminarer Luftströmung. Der Einfluss auf die Ergebnisse durch sich in der Luft befindliche Flora dürfte demzufolge nicht gegeben sein. Die Anzahl der sich im

Eingriffsraum befindlichen Personen schwankte von Tag zu Tag und differierte je nach Eingriffsart. Anzuführen sind hier u. a. die Anwesenheit von Studenten oder Auszubildenden zusätzlich zu den erforderlichen Personen.

Probengewinnung und -verarbeitung: Die Mitarbeiter im Eingriffsraum wurden vor Beginn der Studie in einer 1-stündigen Informations- und Übungsveranstaltung zur Verwendung des Produkts InteguSeal® instruiert. Der Cyanoacrylat-Film wurde entsprechend den Herstellerempfehlungen nach Hautantiseptik und steriler OP-Feldabdeckung aufgetragen. Zu Beginn wurde eindrücklich auf die vorgesehene Einlagigkeit mit geringer Überlappung im Randbereich der jeweiligen Lagen des Films hingewiesen. Ein geschulter Mitarbeiter des Instituts für Hygiene und Umweltmedizin der Universitätsmedizin Greifswald oder ich selbst waren bei jeder durchgeführten Operation, sei es ohne oder mit Verwendung des mikrobiellen Versieglers, in der OP-Einheit anwesend, um Tipps zu geben und Fragen zu beantworten.

Insgesamt wurden bei jedem Patienten fünf Abstriche gewonnen: Der erste von der Haut ohne Antiseptik, dann unmittelbar nach vollständiger Trocknung der Hautantiseptik (die abgestrichenen Flächen wurden mittels einer Schablone, die zuvor sterilisiert wurde, festgelegt; die Fläche erstreckte sich über ca. 25 x 25 cm im späteren OP-Gebiet), schließlich vom Wundgrund etwa nach der zu erwartenden Halbwertszeit der Operation, von beiden Seiten des Wundrands vor Verschluss der Wunde und dann von der Wundnaht. Die ersten beiden Proben fanden in unserer späteren Ergebnisbetrachtung keinen Eingang. Die eigentliche Überlegung war, durch den ersten Abstrich eine Bestandsaufnahme der Haut um das spätere Wundgebiet zu machen. Unter Umständen könnten so die gewachsenen Bakterien nach der Hautantiseptik in ihrem Ursprung zurückverfolgt werden. In einigen Fällen war es so, dass Spezies vor der Hautantiseptik erneut auf der Wundnaht nachgewiesen wurden. Ihr Ursprung von anderen Quellen wie der Luft und dem OP-Personal ist selbstverständlich nicht ausgeschlossen. Eine Untersuchung des Personals und der Luft gehörte nicht zu unserer Studie, somit können dazu keine Aussagen getroffen werden.

Die Abstrichtupfer wurden durchgehend nummeriert und gekühlt (+ 4 °C) im sterilen Transportröhrchen in einem Raum außerhalb des OP-Saals gelagert. Die Aufbewahrungszeit vor der Probenverarbeitung betrug für jede einzelne Probe höchstens 2 h.

Zur Probenverarbeitung wurden alle Abstrichtupfer in gleicher Weise behandelt. Nach Verbringen der Tupfer in Kochsalzlösung wurde ein Vortexer benutzt. Die vollständige Ablösung aller Bakterien vom Tupfer ist selbstverständlich nicht gewährleistet.

Das Labor zur Probenverarbeitung lag ca. 800 m vom Eingriffsraum entfernt, so dass die Proben rasch weiter verarbeitet werden konnten.

Die Kochsalzlösung wurde mit der Vakuumfiltrationsanlage filtriert und auf die Filterblättchen aufgebracht, die dann auf Blutagarplatten gelegt und bebrütet wurden.

Nicht zu den Aspekten unserer Untersuchungen zählen Kontaminationen durch die Hände der Operateure und des Fachpflegepersonals. Durch Mikroperforationen in den sterilen Handschuhen könnten trotz vorangehender chirurgischer Händedesinfektion kleine Konzentrationen an Mikroben in die Wunde gelangt sein (Harnoss et al. 2010). Selbst eine korrekt und einwandfrei durchgeführte chirurgische Händedesinfektion vermag nicht alle Bakterien, die sich auf der Haut befinden und befanden, zu eliminieren (Lowbury u. Lily 1960, Hübner et al. 2011).

Nachgewiesenes Erregerspektrum: Bei den meisten Bakterien handelte es sich um Vertreter der residenten Hautflora. Daraus ist abzuleiten, dass diese während des Eingriffs in das OP-Gebiet gelangt sind. Der Nachweis der Bakterien bedeutet allerdings noch nicht, dass diese in dem nicht natürlichen Habitat der Wunde Infektionen verursachen. Unter Umständen reichen hierfür die Erregerzahlen nicht aus und die Abwehrreaktion des Organismus spielt selbstverständlich ebenso eine Rolle, so dass es nicht zum Auftreten von SSI kam.

Studienintention: Die primäre Intention unserer prospektiven klinischen Anwendungsstudie war nicht die Fähigkeit des Produkts InteguSeal[®], die SSI-Rate zu reduzieren. Vielmehr ging es darum, herauszufinden, wo möglicherweise die Versiegleranwendung die Kontamination des Wundgebietes durch die Hautflora zu reduzieren vermag. Überraschenderweise hatte das Sealing nur einen geringen Einfluss auf die Bakterienkontamination des Wundgrunds und der Wundränder. Allerdings konnten wir zeigen, dass der bakteriellen Kontamination durch die Maßnahme im Bereich der geschlossenen Wunde bzw. der Wundnaht vorgebeugt werden kann. Eine mögliche Erklärung hierfür wäre, dass das InteguSeal[®] nicht in die Hautporen eindringen kann und sich die Hautflora während des operativen Eingriffs von dort aus ausbreitet.

Schlussfolgernd hat die Versiegelung mittels Cyanoacrylat ggf. einen positiven Effekt auf die Verringerung der oberflächlichen SSI's (sogenannte A1-Infektionen), wohingegen tiefe Infektionen möglicherweise nicht mit der Strategie der präoperativen Wundversiegelung verhindert werden können.

Weitere prospektive randomisierte und kontrollierte Studien müssen die Rolle des Wundversieglers herausarbeiten. Für eine Ausweitung unserer Studie könnte z. B. die Teilnehmerzahl weiter erhöht und die Nachbeobachtungszeit auf 12 Monate ausgeweitet werden, um den Standards der Definition der SSI's gerecht zu werden.

Erfahrungen bei der Anwendung in der vorliegenden Studie: Integuseal® wurde in der vorliegenden Untersuchung an 128 Patienten bei traumatologischen Operationen getestet. Die Einmalverpackung des Produkts gewährleistete das problemlose aseptische Anreichen von Integuseal® vor Beginn des Hautschnitts. Der Stempel ließ sich ohne großen Kraftaufwand nach unten drücken. Die Schaumstoffspitze verfärbte sich nach wenigen Sekunden blau-violett. Dadurch wurde angezeigt, dass das Produkt mit leichtem Druck auf die Haut aufgebracht werden konnte. Die im OP-Feld liegende Haut wurde möglichst gleichmäßig und vollständig bedeckt, wobei darauf geachtet wurde, dass dies nur einlagig und leicht überlappend erfolgte (s. Anwenderrichtlinien). Die Zeit zum Trocknen des Films wurde von uns einheitlich mit 4 min festgelegt. Das Sealing konnte gut in die bestehenden Standards integriert werden.

5 Zusammenfassung

Postoperative Wundinfektionen (surgical site infections: SSI) stellen in Deutschland derzeit die häufigste nosokomiale Infektion dar. Die Bedeutung von SSI mit ihren ökonomischen und medizinischen Folgekosten sowie Konsequenzen für die betroffenen Patienten ist unbestritten. In der heutigen Zeit sind die Standards zur Prävention von SSI sehr komplex und effizient. Mit der Absicht der weiteren Reduktion von SSI's wurde der mikrobielle Hautversiegler InteguSeal[®] entwickelt.

Ergänzend zu den bereits veröffentlichten Studien zur Wirksamkeit des Versieglers untersuchten wir die Haut von 128 Patienten, die sich zu geplanten traumatologischen Eingriffen in der Universitätsmedizin Greifswald einfanden. Die Patienten wurden in zwei Gruppen (Kontrollgruppe und Verumgruppe) aufgeteilt. Wir überprüften Koloniezahlen und Erregerspezies von Wundgrund, Wundrand und Wundnaht im Verlauf von operativen Eingriffen an der Wirbelsäule und an den Extremitäten.

Zur Quantifizierung der Mikroflora fanden die Vakuumfiltration und zur Differenzierung ein halbautomatisches Identifizierungssystem (Vitek[®]2) Verwendung.

Im Vergleich mit der Kontrollgruppe ohne Versiegleranwendung konnten bei den Patienten, die der Verumgruppe mit Versiegleranwendung angehörten, an allen drei untersuchten Arealen weniger Koloniezahlen detektiert werden. Statistische Signifikanz wurde aber lediglich an der Wundnaht erreicht.

Wir konnten ferner im Konsens mit Schlussfolgerungen aus vorgehenden Studien herausarbeiten, dass die präoperative Hautantiseptik (wir verwendeten gefärbte Polyalkohole) keine vollständige Erregerelimination ermöglicht.

In Ergänzung zu den veröffentlichten Studien zur Anwendung von InteguSeal[®] sahen wir einen Trend zu Gunsten des Wundversieglers. Zu berücksichtigen ist allerdings, dass der Wundversiegler wirksamer zu sein scheint, wenn iodhaltige Präparate zur präoperativen Hautantiseptik Anwendung fanden. Diese sind bezüglich der antiseptischen Wirksamkeit weniger effektiv als alkoholbasierte Präparate, was der Grund für die vergleichsweise höhere Wirksamkeit des Versieglers sein könnte.

Schlussfolgernd konnten wir zwar einen Trend zu Gunsten des sogenannten Sealings herausarbeiten, zur zukünftigen Integration der Versiegler-technik in die Standards zur

präoperativen Vorbereitung zwecks Reduktion der Wundkontamination bzw. von Wundinfektionen müssen allerdings weitere Untersuchungen durchgeführt werden.

6 Literaturverzeichnis

- Abboud CS, Wey SB, Baltar VT. Risk factors for mediastinitis after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2004; 77(2): 676-683.
- Alexander JW, Fischer JE, Boyajian M, Palmquist J, Morris MJ. The influence of hair-removal methods on wound infections. *Arch Surg* 1983; 118(3): 347-352.
- Allen JR, Hightower AW, Martin SM, Dixon RE. Secular trends in nosocomial infections: 1970-1979. *Am J Med* 1981; 70(2): 389-392.
- Altemeier WA, Culbertson WR, Hummel RP. Surgical considerations of endogenous infections- sources, types and methods of control. *Surg Clin North Am* 1968; 48(1): 227-240.
- Anderson DJ, Sexton DJ, Kanafani ZA, Auten G, Kaye KS. Severe surgical site infection in community hospitals: epidemiology, key procedures, and the changing prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28(9): 1047-1053.
- Arbeitskreis Krankenhaus- und Praxishygiene der AWMF. Leitlinien zur Hygiene in Klinik und Praxis: Händedesinfektion und Händehygiene. Registernummer 029/027. AWMF online 2008: *Hyg Med* 2008; 33(7/8): 300-313. www.hygiene-klinik-praxis.de
- Arbeitskreis Krankenhaus- und Praxishygiene der AWMF. Leitlinien zur Hygiene in Klinik und Praxis: Perioperative Antibiotikaprophylaxe. Registernummer 029/022. AWMF online 2012: www.hygiene-klinik-praxis.de
- Ayliffe GA, Noy MF, Babb JR, Davies JG, Jackson J. A comparison of pre-operative bathing with chlorhexidine-detergent and non-medicated soap in the prevention of wound infection. *J Hosp Infect* 1983; 4(3): 237-244.
- Ayliffe GA. Role of the environment of the operating suite in surgical wound infection. *Rev Infect Dis* 1991; 13(Suppl 10): 800-804.
- Balthazar ER, Colt JD, Nichols RL. Preoperative hair removal: a random prospective study of shaving versus clipping. *South Med J* 1982; 75(7): 799-801.
- Behnke M, Hansen S, Leistner R, Diaz LA, Gropmann A, Sohr D, Gastmeier P, Piening B. Nosocomial infection and antibiotic use: a second national prevalence study in Germany. *Dtsch Ärztebl Int* 2013; 110(38): 627-633
- Beitsch P, Balch C. Operative morbidity and risk factor assessment in melanoma patients undergoing inguinal lymph node dissection. *Am J Surg* 1992; 164(5): 462-466.
- Bode LG, Kluytmans JA, Wertheim HF, Bogaers D, Vandenbroucke-Grauls CM, Roosendaal R, Troelstra A, Box AT, Voss A, van der Tweel I, van Belkum A,

- Verbrugh HA, Vos MC. Preventing surgical-site infections in nasal carriers of *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 2010; 362(1): 9-17.
- Brandt C, Sohr D, Behnke M, Daschner F, Rüden H, Gastmeier P. Reduction of surgical site infection rates associated with active surveillance. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; 27: 1287-1290.
- Classen DC, Evans RS, Pestotnik SL, Horn SD, Menlove RL, Burke JP. The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical-wound infection. *N Engl J Med* 1992; 326(5): 281-286.
- Coello R, Glenister H, Fereres J, Bartlett C, Leigh D, Sedgwick J, Cooke EM. The cost of infection in surgical patients: a case control study. *J Hosp Infect* 1993; 25(4): 239-250.
- Correia MI, Waitzberg DL. The impact of malnutrition on morbidity, mortality, length of hospital stay and costs evaluated through a multivariate model analysis. *Clin Nutr* 2003; 22(3): 235-239.
- Cruse PJ, Foord R. The epidemiology of wound infection: A 10- year prospective study of 62.939 wounds. *Surg Clin North Am* 1980; 60(1): 27-40.
- Culver DH, Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, Emori TG, Banerjee SN, Edwards JR, Tolson JS, Henderson TS, Hughes JM. Surgical wound infection rates by wound class, operative procedure, and patient risk index. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Am J Med* 1991; 91(3B): 152-157.
- Darouiche RO, Wall MJ, Itani KM, Otterson MF, Webb AL, Carrick MM, Miller HJ, Awad SS, Crosby CT, Mosier MC, Alsharif A, Berger DH. Chlorhexidine-Alcohol versus Povidone-Iodine for Surgical-Site Antisepsis. *N Engl J Med* 2010; 362(1):18-26. doi: 10.1056/NEJMoa0810988
- Davidson AE, Clark C, Smith G. Postoperative wound infection – a computer analysis. *Br J Surg* 1971; 58(5): 333-337.
- DIN 58940-3: Medizinische Mikrobiologie- Empfindlichkeitsprüfung von mikrobiellen Krankheitserregern gegen Chemotherapeutika-Teil 3: Agar-Diffusionstest 1991. Berlin: Beuth.
- Dineen P, Drusin L. Epidemics of postoperative wound infections associated with hair carriers. *Lancet* 1973; 2(7839): 1157-1159.
- Dohmen PM, Gabbieri D, Weymann A, Linneweber J, Konertz W. Reduction in surgical site infection in patients treated with microbial sealant prior to coronary artery bypass graft surgery: a case–control study. *J Hosp Infect* 2009; 72:119–126.

- Dohmen PM, Gabbieri D, Weymann A, Linneweber J, Geyer T, Konertz W. A retrospective non-randomized study on the impact of Integuseal, a preoperative microbial skin sealant, on the rate of surgical site infections after cardiac surgery. *Int J Infect Dis* 2011; 15(6): 395-400.
- Dominioni L, Imperatori A, Rotolo N, Rovera F. Risk factors for surgical infections. *Surg Infect (Larchmt)* 2006; 7(Suppl 2): 9-12.
- Dromzee E, Tribot-Laspière Q, Bachy M, Zakine S, Mary P, Vialle R. Efficacy of integuseal for surgical skin preparation in children and adolescents undergoing scoliosis correction. *Spine* 2012; 37(21): E1331-1335.
- Dronge AS, Perkal MF, Kancir S, Concato J, Aslan M, Rosenthal RA. Long-term glycemic control and postoperative infectious complications. *Arch Surg* 2006; 141(4): 375-380.
- Eckardstein von AS, Lim CH, Dohmen PM, Pego- Fernandes PM, Cooper WA, Oslund SG, Kelley EL. A randomized trial of a skin sealant to reduce the risk of incision contamination in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2011; 92(2): 632-637.
- Ehrenkranz NJ, Meakins JL. Surgical infections. In: Bennett JV, Brachman, PS (eds) *Hospital infections*. 3rd edn. Boston: Little, Brown; 1992: pp 685-710.
- Ganczak M, Bialecki P, Bohatyrewicz A. Double gloving in reducing the interoperative risk of blood borne pathogens. *Chir Narzadow Ruchu Ortop Pol* 2004; 69(4): 249-254.
- Gastmeier P, Brandt C, Sohr D, Babikir R, Mlageni D, Daschner F, Rüden H. Postoperative Wundinfektionen nach stationären und ambulanten Operationen- Ergebnisse aus dem Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS). *Bgbl Gesundheitsforsch Gesundheitssch* 2004; 47(4): 339-344.
- Geffers C, Gastmeier P, Rüden H. Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Nosokomiale Infektionen. Berlin: Robert-Koch Institut 2002 (8): 13-14. <http://www.rki.de>
- Grossart B. Operative Medizin. In: Daschner F, Dettenkofer M, Frank U, Scherrer M (Hrsg) *Praktische Krankenhaushygiene und Umweltschutz*, 3. Auflage. Berlin Heidelberg New York: Springer; 2006: S 327-348.
- Haas JP, Evans AM, Preston KE, Larson EL. Risk factors for surgical site infection after cardiac surgery: The role of endogenous flora. *Heart Lung* 2005; 34(2): 108-114.
- Haley RW, Schaberg DR, Crossley KB, Von Allmen SD, McGowan JE Jr. Extra charges and prolongation of stay attributable to nosocomial infections: a prospective interhospital comparison. *Am J Med* 1981; 70(1): 51-58.

- Hansis M, Jakschik J. Chirurgie und Orthopädie. In: Kramer A, Heeg P, Botzenhart K (Hrsg) Krankenhaus- und Praxishygiene. München Jena: Urban Fischer; 2001: S 456-462.
- Harnoss JC, Partecke LI, Heidecke CD, Hübner NO, Kramer A, Assadian O. Concentration of bacteria passing through puncture holes in surgical gloves. *Am J Infect Control* 2010; 38(2): 154-158.
- Harrington G, Russo P, Spelman D, Borrell S, Watson K, Barr W, Martin R, Edmonds D, Cocks J, Greenbough J, Lowe J, Randle L, Castell J, Browne E, Bellis K, Aberline M. Surgical-site infection rates and risk factor analysis in coronary artery bypass graft surgery. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; 25(6): 472-476.
- Heeg P, Christiansen B. Hautantiseptik. In: Kramer A, Gröschel D, Heeg P, Hingst V, Lippert H, Rotter M, Weuffen W (Hrsg) Klinische Antiseptik. Berlin Heidelberg New York: Springer; 1993: S 105-119.
- Herruzo- Cabrera R, Lopez- Gimenez R, Diez- Sebastian J, Lopez- Acinero MJ, Banegas- Banegas JR. Surgical site infection of 7301 traumatologic inpatients (divided in two sub- cohorts, study and validation): modifiable determinants and potential benefit. *Eur J Epidemiol* 2004; 19(2): 163-169.
- Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, Emori TG. CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992; 13(10): 606-608.
- Horan TC, Culver DH, Gaynes RP, Jarvis WR, Edwards JR, Reid CR. Nosocomial Infections in Surgical Patients in the United States, January 1986 - June 1992. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1993; 14(2): 73-80.
- Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control* 2008; 36(5): 309-332.
- Hübner N-O. Experimentelle Untersuchungen zur Verbesserung der chirurgischen Händedesinfektion. Greifswald: Diss Med Fak Univ, 2004.
- Hübner N-O, Kampf G, Löffler H, Kramer A. Effect of a 1 min hand wash on the bactericidal efficacy of consecutive surgical hand disinfection with standard alcohols and on skin hydration. *Int J Hyg Environ Health* 2006; 209(3): 285-291.
- Hübner N-O, Assadian O, Grohmann SA, Diab-Elschahawi M, Kramer A. Efficacy of five alcohol-based skin antiseptics on sebaceous skin used at shorter application times than the current recommendation of 10 minutes. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011; 30(7): 825-829.

- Iyer A, Gilfillan I, Thakur S, Sharma S. Reduction of surgical site infection using a microbial sealant: a randomized trial. *J Thorax Cardiovasc Surg* 2011; 142: 438-442.
- Jakob HG, Borneff- Lipp M, Bach A, von Pückler S, Windeler J, Sonntag H, Hagl S. The endogenous pathway is a major route for deep sternal wound infection. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 17(2): 154-160.
- Jenney AW, Harrington GA, Russo PL, Spelman DW. Cost of surgical site infections following coronary artery bypass surgery. *ANZ J Surg* 2001; 71(11): 662-664.
- Kalmeijer MD, van Nieuwland-Bollen E, Bogaers-Hofman D, de Baere GA. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* is a major risk factor for surgical-site infections in orthopedic surgery. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 21(5): 319-323.
- Kappstein I, Schulgen G, Richtmann R, Farthmann EH, Schlosser V, Geiger K, Just H, Schumacher M, Daschner F. Verlängerung der Krankenhausverweildauer durch nosokomiale Pneumonie und Wundinfektion. *Dtsch Med Wochenschr* 1991; 116(8): 281-287.
- Kappstein I, Schulgen R, Fraedrich G, Schlosser V, Schumacher M, Daschner FD. Added hospital stay due to wound infections following cardiac surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 40(3): 148-151.
- Karki S, Cheng AC. Impact of non-rinse skin cleansing with chlorhexidine gluconate on prevention of healthcare-associated infections and colonization with multi-resistant organisms: a systematic review. *J Hosp Infect* 2013; 82(2): 71-84.
- Keats AS. The ASA classification of physical status- a recapitulation. *Anesthesiol* 1978; 49(4): 233-236.
- Kimberly Clark. InteguSeal® - Mikrobieller Versiegler, Leistungsübersicht 2006.
- Kirkland KB, Briggs JP, Trivette SL, Wilkinson WE, Sexton DJ. The Impact of Surgical Site Infections in the 1990s: Attributable Mortality, Excess Length of Hospitalization, And Extra Costs. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20(11): 725-730.
- Kluytmans J. Surgical Infections including burns. In: Wenzel R (ed) *Prevention and control of nosocomial infections*, 3rd Edition. Baltimore: Williams Wilkins 1987: S 841-865.
- Kluytmans JA, Mouton JW, Ijzerman EP, Vandenbroucke-Grauls CM, Maat AW, Wagenvoort JH, Verbrugh HA. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* as a major risk factor for wound infections after cardiac surgery. *J Infect Dis* 1995; 171(1): 216-219.

- Kluytmans JA, Mouton JW, VandenBergh MF, Manders MJ, Maat AP, Wagenvoort JH, Michel MF, Verbrugh HA. Reduction of surgical-site infections in cardiothoracic surgery by elimination of nasal carriage of *Staphylococcus aureus*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996; 17(12): 780-785.
- Kluytmans J. Reduction of surgical site infections in major surgery by elimination of nasal carriage of *Staphylococcus aureus*. *J Hosp Infect* 1998; 40(Suppl B): 25-29.
- Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention. Anforderungen der Hygiene bei Operationen und anderen invasiven Eingriffen. *Bgbl Gesundheitsforsch Gesundheitssch* 2000; 43: 644-648.
- Kralj N, Beie M, Hofmann F. Chirurgische Handschuhe - wie gut schützen sie vor Infektionen? *Gesundheitswes* 1999; 61(8-9): 398-403.
- Kramer A, Weuffen W, Schwenke W. [Microbiological and dermatological requirements for antiseptic soaps]. *Dermatol Monatsschr* 1973; 159(5): 526-539.
- Kramer A, Nasemann TRK, Pambor M. Antiseptik aus dermatologischer Indikation. In: Kramer A, Gröschel D, Heeg P, Hingst V, Lippert H, Rotter M, Weuffen W (Hrsg) *Klinische Antiseptik*. Berlin Heidelberg New York: Springer; 1993: S 371-400.
- Kramer A, Daeschlein G, Chergui B, Wagenvoort H. *Hygiene: Prüfungswissen für Pflege- und Gesundheitsberufe*, 2. Auflage. München: Elsevier, Urban Fischer; 2005: S 11.
- Kramer A. Maßnahmen zur Vermeidung der postoperativen Wundinfektion. *Trauma Berufskrankh* 2013; 15(Suppl 2): 129-133.
- Kremer B, Bannwarth H. Einführung in die Laborpraxis - Basiskompetenzen für Laborneulinge. Kap. 13.2 Filtration. Berlin Heidelberg: Springer; 2009: S 150 - 153.
- Kurz A, Sessler DI, Lenhardt R. Perioperative normothermia to reduce the incidence of surgical-wound infection and shorten hospitalization. *Study of Wound Infection and Temperature Group*. *N Engl J Med* 1996; 334(19): 1209-1215.
- Lee YP, Feng MC, Wu LC, Chen SH, Chen YH, Chiu CC, Chen TC, Lu PL. Outcome and Risk Factors Associated with Surgical Site Infections After Cardiac Surgery in a Taiwan Medical Center. *J Microbiol Immunol Infect* 2010; 43(5): 378-385.
- Leigh DA, Stronge JL, Marriner J, Sedgwick J. Total body bathing with 'Hibiscrub' (chlorhexidine) in surgical patient: a controlled trial. *J Hosp Infect* 1983; 4(3): 229-235.
- Letts RM, Doermer E. Conversation in the operating theater as a cause of airborne bacterial contamination. *J Bone Joint Surg Am* 1983; 65(3): 357-362.
- Lilienfeld DE, Vlahov D, Tenney JH, McLaughlin JS. Obesity and diabetes as risk factors for postoperative wound infections after cardiac surgery. *Am J Infect Control* 1988; 16(1): 3-6.

- Lilly HA, Lowbury EJ, Wilkins MD. Limits to Progressive Reduction of Resident Skin Bacteria by Disinfection. *J Clin Pathol* 1979; 32(4): 382-385.
- Lipp A, Edwards P. Disposable surgical face masks for preventing surgical wound infection in clean surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002; Issue 1. Art. No.: CD002929. DOI: 10.1002/14651858.CD002929.
- Lipp A, Phillips C, Harris P, Dowie I. Cyanoacrylate as a microbial sealant: Examining the evidence. *Clin Feature* 2011; 21: 88-92.
- Lipp A, Phillips C, Harris P, Dowie I. Cyanoacrylate microbial sealants for skin preparation prior to surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010; 10: CD008062.
- Lowbury EJ, Lilly HA. Disinfection of the hands of surgeons and nurses. *Br Med J* 1960a; 1(5184): 1445-1450.
- Lowbury EJ, Lilly HA, Bull JP. Disinfection of the skin of operation sites. *Br Med J* 1960b; 2(5205): 1039-1044.
- Malone DL, Genuit T, Tracy JK, Gannon C, Napolitano LM. Surgical site infections: Reanalysis of risk factors. *J Surg Res* 2002; 103(1): 89-95.
- Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR. Guideline for prevention of surgical site infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20(4): 247-278.
- Mastro TD, Farley TA, Elliott JA, Facklam RR, Perks JR, Hadler JL, Good RC, Spika JS. An outbreak of surgical-wound infections due to group A streptococcus carried on the scalp. *N Engl J Med* 1990; 323(14): 968-972.
- Merle V, Germain JM, Chamouni P, Daubert H, Froment L, Michot F, Teniere P, Czernichow P. Assessment of prolonged hospital stay attributable to surgical site infections using appropriateness evaluation protocol. *Am J Infect Control* 2000; 28(2): 109-115.
- Mishriki SF, Law DJ, Jeffery PJ. Factors affecting the incidence of postoperative wound infection. *J Hosp Infect* 1990; 16(3): 223-230.
- Moller AM, Villebro N, Pedersen T, Tonnesen H. Effect of preoperative smoking intervention on postoperative complications: a randomised clinical trial. *Lancet* 2002; 359(9301): 114-117.
- Nagachinta T, Stephens M, Reitz B, Polk BF. Risk factors for surgical-wound infection following cardiac surgery. *J Infect Dis* 1987; 156(6): 967-973.
- National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) report, data summary from October 1986- April 1996. A report from the National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System. *Am J Infect Control* 1996; 24(5): 380-388.

- Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen. OP-KISS (Surveillance postoperativer Wundinfektionen) 2009: <http://www.nrz-hygiene.de/surveillance/kiss/op-kiss/>
- Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen. Definitionen nosokomialer Infektionen (CDC-Definitionen). 7. Auflage. Berlin: Robert Koch-Institut (Hrsg); 2011: 66 S.
- National Institute for Health and clinical Excellence: NICE clinical guideline 74 (2008) Surgical site infection: Prevention and treatment of surgical site infection. www.nice.org.uk
- Niel-Weise BS, Wille JC, van den Broek PJ. Hair removal policies in clean surgery: systematic review of randomized, controlled trials. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26(12): 923-928.
- Nooyen SM, Overbeek BP, Brutel de la Rivière A, Storm AJ, Langemeyer JJ. Prospective randomised comparison of single-dose versus multiple-dose cefuroxime for prophylaxis in coronary artery bypass grafting. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994; 13(12): 1033-1037.
- Oldhafer K, Jürs U, Kramer A, Martius J, Weist K, Mielke M. Prävention postoperativer Infektionen im Operationsgebiet. Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut. *Bgbl Gesundheitsforsch Gesundheitssch* 2007; 50: 377-393.
- Olson MM, MacCallum J, McQuarrie DG. Perioperative hair removal with clippers does not increase infection rate in clean surgical wounds. *Surg Gynecol Obstet* 1986; 162(2): 181-182.
- Ott E, Saathoff S, Graf K, Schwab F, Chaberny IF. The prevalence of nosocomial and community acquired infections in a university hospital – an observational study. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110(31-32): 533-540.
- Partecke LI, Goerdts AM, Langner I, Jaeger B, Assadian O, Heidecke CD, Kramer A, Hübner NO. Incidence of microperforation for surgical gloves depends on duration of wear. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009; 30(5): 409-414.
- Perencevich EN, Sands KE, Cosgrove SE, Guadagnoli E, Meara E, Platt R. (2003) Health and Economic Impact of Surgical Site Infections Diagnosed after Hospital Discharge. *Emerg Infect Dis* 2003; 9(2): 196-203.
- Pincus DH. 1. Microbial Identification using the BioMérieux Vitek®2 System. Miller M (ed) *Encyclopedia of Rapid Microbiological Methods, Volume II*. Maryland (USA): PDA; 2006: pp 1-32.

- Poulsen KB, Bremmelgaard A, Sorensen AI, Raahave D, Petersen JV. Estimated costs of postoperative wound infections. A case-control study of marginal hospital and social security costs. *Epidemiol Infect* 1994; 113(2): 283-295.
- Robert Koch-Institut. Surveillance nosokomialer postoperativer Wundinfektionen: Aktuelle Daten des Krankenhaus-Infektions-Surveillance-Systems KISS (Stand: Dezember 2002). *Epidemiol Bull* 2003; 36: 290-293.
- Roelofsen E, van Leeuwen M, Meijer-Severs GJ, Wilkinson MH, Degener JE. Evaluation of the effects of storage in two different swab fabrics and under three different transport conditions on recovery of aerobic and anaerobic bacteria. *J Clin Microbiol* 1999; 37(9): 3041-3043.
- Rotter ML, Larsen SO, Cooke EM, Dankert J, Daschner F, Greco D, Grönross P, Jepsen OB, Lystad A, Nyström B. A comparison of the effects of preoperative whole body bathing with detergent alone and with detergent containing chlorhexidine gluconate on the frequency of wound infections after clean surgery. The European Working Party on Control of Hospital infections. *J Hosp Infect* 1988; 11(4): 310-320.
- Rubinstein E, Green M, Modan M, Amit P, Bernstein L, Rubinstein A. The effects of nosocomial infections on the length and costs of hospital stay. *J Antimicrob Chemother* 1982; 9(Suppl A): 93-100.
- Rüden H, Gastmeier P, Daschner FD, Schumacher M. Nosocomial and community-acquired infections in Germany. Summary of the results of the First National Prevalence Study (NIDEP). *Infection* 1997; 25(4): 199-202.
- Schaberg DR, Culver DH, Gaynes RP. Major trends in the microbial etiology of nosocomial infection. *Am J Med* 1991; 91(3B): 72-75.
- Schaberg DR. Resistant grampositive organisms. *Ann Emerg Med* 1994; 24(3): 462-464.
- Schmitt S, Weyand F. [Correlation between postoperative duration of Redon drainage and wound healing. A study of 150 patients with total endoprosthetic hip replacement]. *Unfallchir* 1997; 23(5): 205-209.
- Scott JD, Forrest A, Feuerstein S, Fitzpatrick P, Schentag JJ. Factors Associated With Postoperative Infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001; 22(6): 347-351.
- Selwyn S, Ellis H. Skin bacteria and skin disinfection reconsidered. *Br Med J* 1972; 1(5793): 136-140.
- Seropian R, Reynolds BM. Wound infections after preoperative depilatory versus razor preparation. *Am J Surg* 1971; 121(3): 251-254.

- Simchen E, Rozin R, Wax Y. The Israeli Study of Surgical Infection of drains and the risk of wound infection in operations for hernia. *Surg Gynecol Obstet* 1990; 170(4): 331-337.
- Smith RL, Bohl JK, McElearney ST, Friel CM, Barclay MM, Sawyer RG, Foley EF. Wound infection after elective colorectal resection. *Ann Surg* 2004; 239(5): 599-605; discussion 605-607.
- Sorensen LT. Wound Healing and Infection in Surgery. The Clinical Impact of Smoking and Smoking Cessation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Surg* 2012; 147(4): 373-383. <http://archsurg.jamanetwork.com>
- Steinbrecher E, Sohr D, Hansen S, Nassauer A, Daschner F, Rüden H, Gastmeier P. Surveillance postoperativer Wundinfektionen: Referenzdaten des Krankenhaus-Infektions- Surveillance- Systems (KISS). *Chirurg* 2002; 73(1): 76-82.
- Stuesse DC, Robinson JH, Durzinsky DS. A late sternal wound infection caused by hematogenous spread of bacteria. *Chest* 1995; 108(6): 1742-1743.
- Suchitra JB, Lakshmidivi N. Surgical Site Infections: Assessing Risk factors, outcomes and antimicrobial sensitivity patterns. *Afr Microbiol Res* 2009; 3(4): 175-179.
- Tanner J, Woodings D, Moncaster K. Preoperative hair removal to reduce surgical site infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 19(3): CD004122.
- Tietjen L, Bossemeyer D, McIntosh N. Preventing Surgical Site Infections Part 4. Nosocomial Infections. In: Tietjen L, Bossemeyer D, McIntosh N (eds) *Infection Prevention - Guidelines for Healthcare Facilities with Limited Resources*. Baltimore: JHPIEGO Corporation; 2003: S 23-1 - 23-12.
- Thompson P, Houston S. Decreasing methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* surgical site infections with chlorhexidine and mupirocin. *Am J Infect Control* 2013; 15.
- Towfigh S, Cheadle WG, Lowry SF, Malangoni MA, Wilson SE. Significant reduction in incidence of wound contamination by skin flora through use of microbial sealant. *Arch Surg* 2008; 143(9): 885- 891.
- Tunevall TG. Postoperative wound infections and surgical face masks. A controlled study. *World J Surg* 1991; 15(3): 383-388.
- Valentine RJ, Weigelt JA, Dryer D, Rodgers C. Effect of remote infections on clean wound infection rates. *Am J Infect Control* 1986; 14(2): 64-67.
- Vamvakas EC, Carven JH. Transfusion of white-cell containing allogeneic blood components and postoperative wound infection: effect of confounding factors. *Transfus Med* 1998; 8(1): 29-36.

- Veiga DF, Damasceno CA, Veiga-Filho J, Figueiras RG, Vieira RB, Florenzano FH, Juliano Y, Ferreira LM. Povidone iodine versus chlorhexidine in skin antisepsis before elective plastic surgery procedures: a randomized controlled trial. *Plast Reconstr Surg* 2008; 122(5): 170e-171e.
- Wacha H, Naber KG, Ullmann U, Kujath P, Hoyme U. Kapitel 10: Perioperative Antibiotika- Prophylaxe. In: Vogel F, Bodman K- F Empfehlungen zur kalkulierten parenteralen Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen. *Chemother J* 2004; 13(2): S 95-101.
- Waldow T, Szlapka M, Hensel J, Plötze K, Matschke K, Jatzwauk L. Skin sealant InteguSeal® has no impact on prevention of postoperative mediastinitis after cardiac surgery. *J Hosp Infect* 2012; 81(4): 278-282.
- Weber WP, Marti WR, Zwahlen M, Misteli H, Rosenthal R, Reck S, Fueglistaler P, Bolli M, Trampuz A, Oertli D, Widmer AF. The timing of surgical antimicrobial prophylaxis. *Ann Surg* 2008; 247(6): 918-926.
- Woodhead K, Taylor EW, Bannister G, Hesworth T, Hoffman P, Humphreys H. Behaviours and rituals in the operating theatre. A report from the Hospital Infection Society Working Party on Infection Control in Operating Theatres. *J Hosp Infect* 2002; 51(4): 241-255.
- Zanetti G, Giardina R, Platt R. Intraoperative redosing of cefazolin and risk for surgical site infection in cardiac surgery. *Emerg Infect Dis* 2001; 7(5): 828-831.
- Zerr KJ, Furnary AP, Grunkemeier GL, Bookin S, Kanhere V, Starr A. Glucose control lowers the risk of wound infection in diabetics after open heart operations. *Ann Thorac Surg* 1997; 63(2): 356-361.

Anhang

Tab. A1: Stammdaten zur klinischen Beobachtungsstudie mit InteguSeal®

Stammdaten						
Pat.-Nr.	S	Gruppe	Geschlecht	Alter	OP-Zeit (min)	Lokalisation (WS/ EX)
1	124	Integuseal	w	70	49	EX
2	125	Integuseal	m	51	68	EX
3	128	Integuseal	m	78	103	EX
6	131	Integuseal	m	28	42	EX
7	132	Integuseal	m	26	21	EX
8	133	Integuseal	m	52	87	EX
9	134	Integuseal	w	81	127	EX
10	135	Integuseal	w	47	14	EX
13	144	Integuseal	m	55	54	EX
15	150	Integuseal	m	56	35	EX
16	151	Integuseal	m	40	44	WS
17	149	Integuseal	w	81	54	EX
18	152	Integuseal	m	42	12	EX
19	154	Integuseal	w	81	63	EX
20	153	Integuseal	w	56	46	EX
21	158	Integuseal	m	50	91	EX
22	156	Integuseal	m	71	81	EX
23	157	Integuseal	m	22	44	EX
28	167	Integuseal	m	58	71	EX
29	166	Integuseal	w	85	91	EX
30	168	Integuseal	w	67	46	WS
31	169	Integuseal	w	78	104	EX
32	170	Integuseal	w	77	76	EX
34	175	Integuseal	w	60	59	EX
35	173	Integuseal	w	79	96	EX
36	174	Integuseal	m	80	71	EX
39	159	Integuseal	w	52	50	EX
1	22	Integuseal	m	49	42	EX
2	23	Integuseal	m	34	42	EX
3	24	Integuseal	w	40	93	EX
4	25	Integuseal	w	53	43	EX
5	26	Integuseal	w	86	88	EX
6	27	Integuseal	w	89	60	EX
7	28	Integuseal	w	46	21	EX
8	29	Integuseal	m	29	110	EX
10	31	Integuseal	m	20	126	EX
11	32	Integuseal	m	53	110	EX
13	34	Integuseal	w	24	38	EX
14	36	Integuseal	w	66	117	EX
15	38	Integuseal	w	68	55	EX
16	39	Integuseal	w	57	73	EX
18	43	Integuseal	w	76	105	EX
20	45	Integuseal	w	21	74	EX
21	46	Integuseal	m	46	72	EX
22	47	Integuseal	m	25	36	EX

Fortsetzung Tab. A1 Stammdaten zur klinischen Beobachtungsstudie mit InteguSeal®

23	49	Integuseal	m	44	107	EX
25	52	Integuseal	w	84	49	EX
26	53	Integuseal	w	63	84	EX
27	54	Integuseal	w	47	112	EX
28	56	Integuseal	m	18	95	EX
29	57	Integuseal	m	60	68	EX
30	58	Integuseal	w	68	39	EX
31	60	Integuseal	m	49	29	EX
32	62	Integuseal	w	57	60	EX
33	64	Integuseal	w	72	85	EX
34	66	Integuseal	w	44	61	EX
35	68	Integuseal	m	22	110	EX
36	72	Integuseal	w	25	15	EX
37	75	Integuseal	m	23	85	EX
38	76	Integuseal	m	23	80	EX
39	77	Integuseal	m	48	64	EX
79	mit	Integuseal	w	72	121	EX
1	178	Kontrolle	m	18	59	EX
2	183	Kontrolle	m	37	96	EX
3	179	Kontrolle	w	72	40	EX
4	181	Kontrolle	w	77	105	EX
5	177	Kontrolle	m	24	26	EX
7	185	Kontrolle	w	45	95	EX
9	188	Kontrolle	w	50	57	EX
10	190	Kontrolle	m	60	54	EX
11	191	Kontrolle	w	45	26	EX
13	194	Kontrolle	w	85	65	EX
14	193	Kontrolle	w	56	37	WS
15	196	Kontrolle	m	37	43	EX
16	197	Kontrolle	w	75	51	EX
17	198	Kontrolle	w	52	44	EX
18	199	Kontrolle	m	48	34	EX
21	203	Kontrolle	m	59	52	WS
21	208	Kontrolle	m	59	115	EX
24	207	Kontrolle	m	18	64	EX
28	211	Kontrolle	m	26	109	EX
29	212	Kontrolle	m	43	33	EX
30	213	Kontrolle	m	25	33	EX
31	214	Kontrolle	w	84	92	EX
32	215	Kontrolle	w	30	37	EX
33	216	Kontrolle	w	44	93	EX
34	217	Kontrolle	m	70	212	EX
35	219	Kontrolle	w	80	11	EX
37	221	Kontrolle	m	77	30	EX
1	1	Kontrolle	w	38	101	EX
2	2	Kontrolle	w	68	76	EX
3	3	Kontrolle	w	57	53	EX
4	4	Kontrolle	w	74	52	EX
5	5	Kontrolle	w	41	58	EX

Fortsetzung Tab. A1 Stammdaten zur klinischen Beobachtungsstudie mit InteguSeal®

6	6	Kontrolle	m	48	41	EX
7	7	Kontrolle	m	47	71	EX
8	8	Kontrolle	w	53	91	EX
9	9	Kontrolle	m	55	114	WS
10	10	Kontrolle	m	18	121	EX
11	11	Kontrolle	m	71	134	EX
12	12	Kontrolle	w	67	69	EX
13	13	Kontrolle	w	21	92	EX
14	14	Kontrolle	m	40	247	EX
15	15	Kontrolle	m	24	42	EX
16	16	Kontrolle	m	59	40	EX
17	17	Kontrolle	m	45	55	EX
18	18	Kontrolle	w	40	10	EX
19	19	Kontrolle	w	65	37	EX
20	20	Kontrolle	m	81	110	EX
21	21	Kontrolle	m	28	41	EX
22	35	Kontrolle	m	18	53	EX
24	40	Kontrolle	m	24	97	EX
25	42	Kontrolle	m	76	88	EX
26	48	Kontrolle	w	68	137	EX
27	51	Kontrolle	w	75	137	EX
28	55	Kontrolle	m	42	78	EX
29	59	Kontrolle	m	38	29	EX
30	61	Kontrolle	m	48	55	EX
31	63	Kontrolle	m	49	136	EX
32	65	Kontrolle	w	65	141	EX
33	67	Kontrolle	w	64	160	EX
34	69	Kontrolle	m	26	80	EX
35	70	Kontrolle	m	59	90	EX
36	71	Kontrolle	m	46	175	EX
37	73	Kontrolle	m	71	62	WS
38	74	Kontrolle	w	57	58	EX
39	78	Kontrolle	m	50	143	EX
40	80	Kontrolle	m	37	74	EX

*m = männlich; w = weiblich; WS=Wirbelsäule; EX=Extremitäten

Tab. A2: Anzahl KbE/Tupfer in den Gruppen A und B

Gesamt KbE/Tu								
Pat. Nr.	S	Gruppe	Hautvorwert (KbE/Tu)	Hautnachwert (KbE/Tu)	Wundgrund (KbE/Tu)	Wundrand (KbE/Tu)	Wundnaht (KbE/Tu)	ohne Wachstum (1) or (2) nd
1	124	Integuseal	120	20	0	nd	nd	2
2	125	Integuseal	380	20	0	0	20	
3	128	Integuseal	118	0	0	0	0	1
6	131	Integuseal	5	0	0	0	8	
7	132	Integuseal	365	0	nd	0	nd	2
8	133	Integuseal	43	0	0	0	23	
9	134	Integuseal	3	23	0	0	0	1
10	135	Integuseal	23	0	0	0	0	1
13	144	Integuseal	25	8	5	3	3	
15	150	Integuseal	45	5	3	0	0	
16	151	Integuseal	15	0	0	0	nd	2
17	149	Integuseal	20	3	0	0	0	1
18	152	Integuseal	3	0	0	8	5	
19	154	Integuseal	368	140	0	0	0	1
20	153	Integuseal	3	0	3	5	0	
21	158	Integuseal	15	0	0	0	0	1
22	156	Integuseal	10	0	0	0	nd	2
23	157	Integuseal	3	0	0	0	3	
28	167	Integuseal	160	0	0	0	0	1
29	166	Integuseal	5	0	0	0	0	1
30	168	Integuseal	25	0	0	0	0	1
31	169	Integuseal	3	8	0	0	0	1
32	170	Integuseal	8	0	0	5	0	
34	175	Integuseal	420	0	10	5	0	
35	173	Integuseal	70	0	0	0	0	1
36	174	Integuseal	213	0	0	0	0	1
39	159	Integuseal	10	3	0	0	0	1
1	22	Integuseal	151	0	0	1	0	
2	23	Integuseal	20	1	0	1	0	
3	24	Integuseal	61	0	1	0	0	
4	25	Integuseal	3	0	2	0	0	
5	26	Integuseal	3181	41	1	8	4	
6	27	Integuseal	1	1	nd	0	nd	2
7	28	Integuseal	67	0	0	0	0	1
8	29	Integuseal	20	0	0	0	0	1
10	31	Integuseal	32	0	0	0	0	1
11	32	Integuseal	137	0	1	13	10	
13	34	Integuseal	11	1	0	0	0	1
14	36	Integuseal	142	1	0	0	0	1
15	38	Integuseal	183	0	0	0	0	1

Fortsetzung Tab. A2: Anzahl KbE/Tupfer in den Gruppen A und B

16	39	Integuseal	57	0	0	0	0	1
18	43	Integuseal	7	1	0	0	0	1
20	45	Integuseal	2	0	0	0	1	
21	46	Integuseal	12	0	0	0	0	1
22	47	Integuseal	225	0	1	0	4	
23	49	Integuseal	223	0	0	0	0	1
25	52	Integuseal	21	0	0	0	0	1
26	53	Integuseal	105	1	0	1	0	
27	54	Integuseal	28	0	0	0	0	1
28	56	Integuseal	35	0	0	0	1	
29	57	Integuseal	7	0	0	0	1	
30	58	Integuseal	91	0	0	0	0	1
31	60	Integuseal	288	30	0	nd	nd	2
32	62	Integuseal	3	0	0	0	0	1
33	64	Integuseal	949	0	0	0	0	1
34	66	Integuseal	18	0	0	0	0	1
35	68	Integuseal	126	0	2	1	0	
36	72	Integuseal	12	0	0	0	0	1
37	75	Integuseal	5	1	0	0	0	1
38	76	Integuseal	210	2	0	0	0	1
39	77	Integuseal	52	0	0	0	1	
79	mit	Integuseal	1065	0	0	1	0	
1	178	Kontrolle	110	0	nd	123	33	
2	183	Kontrolle	185	0	5	3	0	
3	179	Kontrolle	138	0	0	0	0	1
4	181	Kontrolle	258	0	0	0	0	1
5	177	Kontrolle	28	0	0	0	15	
7	185	Kontrolle	208	8	13	5	0	
9	188	Kontrolle	5	3	0	0	0	1
10	190	Kontrolle	8	0	0	0	3	
11	191	Kontrolle	25	0	10	13	28	
13	194	Kontrolle	15	0	0	0	0	1
14	193	Kontrolle	3	0	0	0	3	
15	196	Kontrolle	30	0	0	0	0	1
16	197	Kontrolle	593	0	0	5	0	
17	198	Kontrolle	5	0	0	0	0	1
18	199	Kontrolle	63	0	0	0	0	1
21	203	Kontrolle	1583	8	5	13	0	
21	208	Kontrolle	130	0	0	0	3	
24	207	Kontrolle	358	3	3	5	nd	
28	211	Kontrolle	255	3	0	0	3	
29	212	Kontrolle	770	0	3	0	0	
30	213	Kontrolle	765	0	0	0	0	1
31	214	Kontrolle	3	0	5	0	0	
32	215	Kontrolle	248	0	0	0	0	1
33	216	Kontrolle	325	0	0	0	0	1

Fortsetzung Tab. A2: Anzahl KbE/Tupfer in den Gruppen A und B

34	217	Kontrolle	120	0	0	3	135	
35	219	Kontrolle	8	0	0	0	0	1
37	221	Kontrolle	5	0	0	0	0	1
1	1	Kontrolle	34	2	3	0	0	
2	2	Kontrolle	4	40	0	1	1	
3	3	Kontrolle	4	30	1	0	31	
4	4	Kontrolle	2	270	2	2	2	
5	5	Kontrolle	35	0	0	1	1	
6	6	Kontrolle	35	0	0	0	0	1
7	7	Kontrolle	3	0	0	30	0	
8	8	Kontrolle	1	13	0	0	1	
9	9	Kontrolle	21	0	0	0	3	
10	10	Kontrolle	111	0	0	0	0	1
11	11	Kontrolle	341	10	2	2	0	
12	12	Kontrolle	1	1	0	0	0	1
13	13	Kontrolle	27	0	0	0	1	
14	14	Kontrolle	95	0	0	0	0	1
15	15	Kontrolle	140	0	0	0	30	
16	16	Kontrolle	14	0	0	0	30	
17	17	Kontrolle	35	0	2	0	0	
18	18	Kontrolle	9	0	0	0	0	1
19	19	Kontrolle	2	0	0	1	0	
20	20	Kontrolle	320	0	1	0	0	
21	21	Kontrolle	3	1	0	0	nd	2
22	35	Kontrolle	317	1	0	nd	nd	2
24	40	Kontrolle	41	0	0	0	0	1
25	42	Kontrolle	207	1	0	2	2	
26	48	Kontrolle	318	0	0	0	0	1
27	51	Kontrolle	165	0	0	0	0	1
28	55	Kontrolle	15	0	0	0	0	1
29	59	Kontrolle	633	0	0	0	0	1
30	61	Kontrolle	238	0	0	0	0	1
31	63	Kontrolle	15	0	3	13	0	
32	65	Kontrolle	3	0	0	0	0	1
33	67	Kontrolle	7	0	0	0	0	1
34	69	Kontrolle	1461	69	1	1	5	
35	70	Kontrolle	115	0	0	0	3	
36	71	Kontrolle	3	0	0	5	13	
37	73	Kontrolle	54	2	0	5	0	
38	74	Kontrolle	111	0	0	1	0	
39	78	Kontrolle	9	1	0	0	0	1
40	80	Kontrolle	48	0	3	140	21	

*nd=nicht bestimmbar

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät und keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung vorgelegt worden.

Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

Neubrandenburg, den 04.06.2014

Danksagung

Mein herzlichster Dank gilt zunächst vor allem meinen Doktorvätern Prof. Dr. med. A. Kramer, Direktor des Instituts für Hygiene und Umweltmedizin der Universitätsmedizin Greifswald, und PD Dr. med. Dr. Georg Daeschlein für die Überlassung des interessanten Themas und die fortwährende große Unterstützung während aller Phasen der Entstehung dieses Werkes, auch über geographische Distanz.

Ebenso möchte ich mich bei Herrn H. Haase für seine Hilfe und Unterstützung, vor allem bei der statistischen Auswertung, bedanken.

Mein Dank gilt auch allen anderen Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen am Institut für Hygiene und Umweltmedizin sowie der Hautklinik, insbesondere den Medizinisch-Technischen Laboratoriumsassistentinnen, die mich während meiner Experimente immer unterstützten und mir meine Fragen stets mit großer Geduld beantworteten.

Weiterhin bin ich allen Mitarbeitern, insbesondere Ärzten, OP-Pflegern und OP-Pflegerinnen der Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie der Universitätsmedizin Greifswald für ihre Unterstützung sowie Anregungen zur Methodenoptimierung sehr dankbar.

Von ganzem Herzen möchte ich mich bei meinen Eltern und meiner Familie für die uneingeschränkte Unterstützung während meines Studiums bedanken. Sie erst haben mir mein Medizinstudium ermöglicht und standen mir während dieser Zeit immer mit viel Verständnis und gutem Rat zur Seite.