

Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie
Campus Benjamin Franklin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Reduktion postoperativer Wundinfektionen durch Antiseptika?
(RECIPE)

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Rahel Maria Strobel

aus Schweinfurt

Datum der Promotion: 13.12.2019

Inhaltsverzeichnis

1. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....	IV
2. Abkürzungsverzeichnis	VI
3. Abstrakt.....	VII
4. Abstract.....	IX
5. Einleitung und Fragestellung.....	1
5.1. Definition der postoperativen Wundinfektion	2
5.2. Polihexanid	3
5.2.1. Wirkungsweise und Erregerspektrum.....	3
5.2.2. Nebenwirkungen und Risiken	4
5.2.3. Chancen und Limitationen.....	5
6. Material und Methoden	8
6.1. Überblick	8
6.2. Patienten und Randomisierung.....	8
6.3. Vorgehen im Operationssaal.....	9
6.4. Primäre und sekundäre Endpunkte.....	11
6.5. Erfassung von Komplikationen.....	13
6.6. Statistische Analyse	14
7. Ergebnisse	17
7.1. Studienablauf	17
7.2. Patientencharakteristika.....	19
7.3. Postoperative Wundinfektion	22
7.3.1. Einflussfaktoren der postoperativen Wundinfektion.....	24
7.3.2. Subgruppenanalyse der postoperativen Wundinfektion	29
7.3.3. Stationäre Behandlung der Wundinfektionen	30
7.3.4. Poststationärer Wundstatus und Behandlung	31
7.4. Kolonisation der Bauchdecke mit Erregern	32
7.4.1. Zahl der Erreger	32

7.4.2. Art der Erreger.....	33
7.4.3. Zusammenhang zwischen Erregern und Wundinfektion	34
7.5. Gesamtkrankenhausverweildauer.....	35
7.6. Postoperative Schmerzen an der Narbe	36
7.7. Postoperatives kosmetisches Ergebnis.....	38
7.8. Chirurgische Komplikationen nach Clavien-Dindo	39
7.9. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse.....	40
8. Diskussion.....	43
9. Literaturverzeichnis.....	54
10. Anhang.....	65
11. Eidesstattliche Versicherung.....	68
12. Lebenslauf	69
13. Publikationsliste	72
14. Danksagung.....	73

1. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: Anzahl der rekrutierten Patienten pro Studienhalbjahr	17
Abbildung 2: CONSORT Flow Diagramm der RECIPE-Studie (49).....	18
Abbildung 3: Prozentsatz der zehn am häufigsten nachgewiesenen Erreger in der NaCl- und Polihexanid-Gruppe.....	34
Tabelle 1: Definition einer postoperativen Wundinfektion (11).....	2
Tabelle 2: Clavien-Dindo Klassifikation chirurgischer Komplikationen nach (50).....	13
Tabelle 3: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) nach (53) ..	14
Tabelle 4: Charakteristika der Intention-to-treat-Population.....	20
Tabelle 5: Postoperative Wundinfektionen in der per-protocol-Population	23
Tabelle 6: Anzahl der Re-Operationen der per-protocol-Population	24
Tabelle 7: Einfache Analyse potentieller Einflussfaktoren für eine postoperative Wundinfektion der per-protocol-Population.....	25
Tabelle 8: Multiple logistische Regression potentieller Einflussfaktoren für eine postoperative Wundinfektion der per-protocol-Population	28
Tabelle 9: Subgruppenanalyse der per-protocol-Population für potentielle Einflussfaktoren einer postoperativen Wundinfektion	30
Tabelle 10: Wundstatus nach Entlassung 30 Tage postoperativ	31
Tabelle 11: Intraoperative Kolonisation der Bauchdecke mit Erregern nach subkutaner Wundspülung in der per-protocol-Population.....	33
Tabelle 12: Kolonisation der Bauchdecke mit Erregern in Abhängigkeit einer postoperativen Wundinfektion	35
Tabelle 13: Gesamtaufenthaltsdauer inklusive stationärer Wiederaufnahme	36
Tabelle 14: Gesamtaufenthaltsdauer inklusive stationäre Wiederaufnahme in Abhängigkeit einer postoperativen Wundinfektion	36
Tabelle 15: Schmerzen auf der NAS 30 Tage postoperativ	37
Tabelle 16: Schmerzen auf der NAS 30 Tage postoperativ in Abhängigkeit einer postoperativen Wundinfektion	38
Tabelle 17: Zufriedenheit mit dem kosmetischen Ergebnis 30 Tage postoperativ....	39
Tabelle 18: Zufriedenheit mit dem kosmetischen Ergebnis 30 Tage postoperativ in Abhängigkeit einer postoperativen Wundinfektion	39
Tabelle 19: Schwerste chirurgische Komplikation nach Clavien-Dindo (50) bei Entlassung der per-protocol-Population.....	40

Tabelle 20: Zusammenfassung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse..	41
Tabelle 21: Zusammenfassung der klinischen Relevanz von Antiseptika nach (41)	45
Tabelle 22: Absolute Anzahl der Erreger der intraoperativen Abstriche in den Studiengruppen	65

2. Abkürzungsverzeichnis

ASA	American Society of Anesthesiologists
BMI	Body Mass Index
CDC	Center for Disease Control
CED	Chronisch-entzündliche Darmerkrankung
COPD	Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ESBL	Extended-Spectrum-Beta-Lactamasen
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HSV	Herpes-simplex-Virus
IgE	Immunglobulin E
KI	Konfidenzintervall
KISS	Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System
LaGeSo	Landesamt für Gesundheit und Soziales
MRGN	Multiresistente gramnegative Erreger
MRSA	Methicillin-resistente Staphylococcus aureus
NaCl	Natriumchlorid, Kochsalz
NAS	Numerische Analogskala
NRZ	Nationales Referenzzentrum für Surveillance nosokomialer Infektionen
OR	Odds Ratio
SAEs	Serious Adverse Events, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
SD	Standardabweichung
Sp./Spp.	Spezies
SUSAR	Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction, Verdachtsfall einer unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkung
VRE	Vancomycin resistente Erreger
WHO	World Health Organization
WI	Wundinfektion
ZNS	Zentrales Nervensystem

3. Abstrakt

Hintergrund

Die postoperative Wundinfektion ist eine häufige Komplikation nach viszeralchirurgischen Operationen, die zu erhöhter Morbidität und postoperativen Schmerzen führt. Viele chirurgische Kliniken führen eine subkutane Wundspülung vor Hautverschluss durch, obwohl die Datenlage bezüglich der Wirksamkeit und den Nebenwirkungen von Wundspülungen als Präventionsmaßnahme unzureichend ist.

Methode

Die RECIPE-Studie war eine Investigator-initiierte monozentrische, prospektive, randomisiert-kontrollierte Studie mit zwei Parallelgruppen und einfacher Verblindung. Der Vergleich fand zwischen der intraoperativen subkutanen Wundspülung mit 0,9% Natriumchlorid (NaCl) und der antiseptischen 0,04% Polihexanid-Lösung statt. Eingeschlossen werden konnten Patienten mit Laparotomien inklusive Mini-Laparotomien bei laparoskopisch-assistierten Eingriffen bei elektiven viszeralchirurgischen Operationen. Der primäre Endpunkt war die Rate an postoperativen Wundinfektionen nach 30 Tagen gemäß den Kriterien des Center for Disease Control. Sekundäre Endpunkte umfassten die Kolonisation der Bauchdecke mit Erregern, die Krankenhausverweildauer, die postoperativen Schmerzen an der Narbe und die Zufriedenheit mit dem kosmetischen Ergebnis nach 30 Tagen.

Ergebnisse

Zwischen 02.02.2015 und 23.05.2018 wurden 456 Patienten in die NaCl- (n = 228) oder Polihexanid-Gruppe (n = 228) randomisiert, wovon 393 (202 in der NaCl- und 191 in der Polihexanid-Gruppe) in die per-protocol-Analyse eingingen. Insgesamt gab es 111 (28,2%) postoperative Wundinfektionen. In der einfachen Auswertung mit Kreuztabelle zeigten sich signifikant weniger postoperative Wundinfektionen in der Polihexanid-Gruppe: n = 70 (34,7%) (NaCl) vs. n = 41 (21,5%) (Polihexanid); p = 0,004. In einer multiplen logistischen Regression war der Faktor Spülung mit Polihexanid (OR 0,44; 95% KI 0,27 – 0,72; p = 0,001) mit einer Verringerung postoperativer Wundinfektionen assoziiert. Eine präoperative Anämie (OR 2,08; 95% KI 1,27 – 3,40; p = 0,004) und mehr als fünf abdominelle Voroperationen verglichen mit keiner Voroperation (OR 8,51; 95% KI 2,57 – 28,21; p < 0,001) waren ebenfalls

unabhängige Einflussfaktoren für eine Wundinfektion. Es gab signifikant weniger positive intraoperative Abstriche der Bauchdecke nach Spülung mit Polihexanid: n = 107 (67,7%) (NaCl) vs. n = 35 (21,6%) (Polihexanid); $p < 0,001$.

Fazit

Die intraoperative subkutane Wundspülung mit der antiseptischen 0,04% Polihexanid-Lösung reduziert die Rate an postoperativen Wundinfektionen im Vergleich zu einer Spülung mit 0,9% NaCl bei elektiven Laparotomien.

4. Abstract

Objective

To evaluate whether intraoperative subcutaneous wound irrigation with 0.04% polyhexanide can reduce surgical site infection (SSI) in elective laparotomies compared to 0.9% saline.

Background

SSI is a common complication after visceral surgery causing increased morbidity and postoperative pain. Many surgical departments conduct subcutaneous wound irrigation before skin closure to reduce SSI although there is a lack of high-level evidence on its benefit.

Methods

The RECIPE trial was an investigator initiated single centre, single blind, prospective, randomized controlled trial with two parallel treatment groups, comparing intraoperative subcutaneous wound irrigation with 0.9% saline to antiseptic 0.04% polyhexanide solution in elective laparotomies. The primary endpoint was the rate of SSI within 30 days postoperatively according to Center for Disease Control (CDC) criteria. Secondary endpoints were colonization of abdominal wall with pathogens, length of hospital stay, postoperative pain and cosmetic result.

Results

Between Feb 02, 2015, and May 23, 2018, 456 patients were randomly assigned to saline (n = 228) or polyhexanide (n = 228), of whom 393 patients (202 in the saline and 191 in the polyhexanide group) were analyzed per-protocol. Overall, we detected 111 (28.2%) SSIs. Simple analysis with cross tabulation revealed that significantly fewer SSIs occurred in the polyhexanide group: n = 70 (34.7%) vs. n = 41 (21.5%); p = 0.004. In a multiple logistic regression model the factor subcutaneous wound irrigation with polyhexanide (OR 0.44; 95% CI 0.27 – 0.72; p = 0.001) was associated with risk reduction of SSI. Preoperative anaemia (OR 2.08; 95% CI 1.27 – 3.40; p = 0.004) and more than five prior abdominal operations compared to zero (OR 8.51; 95% CI 2.57 – 28.21; p < 0.001) were also associated with SSI. There were significantly fewer positive intraoperative swabs of the subcutaneous tissue after

irrigation with polyhexanide: n= 107 (67.7%) vs. n = 35 (21.6%); p < 0.001.

Conclusion

Intraoperative subcutaneous wound irrigation with antiseptic 0.04% polyhexanide solution reduces SSIs after elective laparotomies for visceral surgery compared to 0.9% saline.

5. Einleitung und Fragestellung

Die postoperative Wundinfektion ist mit einem Anteil von 24% die häufigste nosokomiale Infektion in deutschen Akutkrankenhäusern. Sie kommt damit öfter als Harnwegsinfektionen und untere Atemwegsinfektionen vor (1). Vor allem nach viszeralchirurgischen Eingriffen tritt sie in bis zu 20% als häufige Komplikation ein (2) (3) (4) (5). Postoperative Wundinfektionen verursachen in Deutschland circa 1 Million zusätzliche Krankenhausverweiltage und demnach erhebliche Kosten für das Gesundheitssystem (6).

Nach großen abdominellen Operationen zeigen sich in der frühen postoperativen Phase eine Suppression der T-Zell-Antwort und eine verminderte Zytokinsekretion. Dies resultiert in Immunsuppression und größerer Suszeptibilität für infektiöse postoperative Komplikationen (7). Deswegen kommt der Prävention postoperativer Wundinfektionen bei elektiven viszeralchirurgischen Operationen eine große Bedeutung zu.

Ein möglicher Ansatzpunkt ist die intraoperative subkutane Wundspülung vor Hautverschluss. Doch die Datenlage bezüglich der Wirksamkeit und den Nebenwirkungen von Antiseptika als Spüllösung ist unzureichend (8) (9) (10). In der Investigator-initiierten, monozentrischen, prospektiven, randomisiert-kontrollierten RECIPE-Studie wurde die Wundspülung mit 0,9% Natriumchlorid (NaCl, Braun, Melsungen, Deutschland) mit der antiseptischen Wundspülung Serasept2® (Serag-Wiessner, Naila, Deutschland), die 0,04% Polihexanid enthält, verglichen. NaCl wird in vielen chirurgischen Kliniken standardmäßig zur intraoperativen Wundspülung verwendet. Als biologisch inaktiver Substanz wird dieser Lösung ein mechanischer Spüleffekt zugeschrieben.

Die primäre Hypothese der RECIPE-Studie lautete, dass die antiseptische Spülung mit 0,04% Polihexanid die Rate an postoperativen Wundinfektionen bei elektiven Laparotomien im Vergleich zu einer Spülung mit 0,9% NaCl reduziert. Die Sekundärhypothesen besagten, dass Polihexanid die Kolonisation der Bauchdecke mit Erregern reduziert, durch Reduktion der Wundinfektionen die Krankenhausverweildauer der Patienten verkürzt, die postoperativen Schmerzen an der Narbe reduziert und ein besseres kosmetisches Ergebnis erzielt.

5.1. Definition der postoperativen Wundinfektion

Die postoperative Wundinfektion wurde nach den Kriterien des Center For Disease Control (CDC) definiert. Sie wird in drei Schweregrade eingeteilt: Oberflächliche Wundinfektionen, tiefe Wundinfektionen sowie Infektionen von Organen und Körperhöhlen im Operationsgebiet (11).

Die Diagnose einer postoperativen oberflächlichen Wundinfektion kann bei „Infektion der Inzisionsstelle innerhalb von 30 Tagen nach der Operation, die nur Haut oder subkutanes Gewebe mit einbezieht“ (11), und Zutreffen mindestens eines der vier Kriterien gestellt werden (siehe Tabelle 1). Tiefe Wundinfektionen umfassen die Faszien- und die Muskelschicht. Der dritte Schweregrad bezeichnet Infektionen eines Organes oder einer Körperhöhle, die während der Operation eröffnet wurden (11).

Tabelle 1: Definition einer postoperativen Wundinfektion (11)

Postoperative oberflächliche Wundinfektion	Infektion an der Inzisionsstelle innerhalb von 30 Tagen nach der Operation, die nur Haut oder subkutanes Gewebe mit einbezieht, und eines der folgenden Kriterien trifft zu: <ol style="list-style-type: none">1. Eitrige Sekretion aus der oberflächlichen Inzision.2. Kultureller Nachweis von Erregern aus einem aseptisch entnommenen Wundsekret oder Gewebe von der oberflächlichen Inzision.3. Eines der folgenden Anzeichen: Schmerz oder Berührungsempfindlichkeit, lokalisierte Schwellung, Rötung oder Überwärmung und Chirurg öffnet die oberflächliche Inzision bewusst. Dieses Kriterium gilt jedoch nicht bei Vorliegen einer negativen mikrobiologischen Kultur von der oberflächlichen Inzision.4. Diagnose des behandelnden Arztes.
Postoperative tiefe Wundinfektion	Infektion innerhalb von 30 Tagen nach der Operation, und erfasst Faszien- und Muskelschicht, und eines der folgenden Kriterien trifft zu: <ol style="list-style-type: none">1. Eitrige Sekretion aus der Tiefe der Inzision, aber nicht aus dem operierten Organ bzw. der Körperhöhle.2. 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.

3. Abszess oder sonstige Zeichen der Infektion, die tieferen Schichten betreffend, sind bei der klinischen Untersuchung, während der erneuten Operation, bei der histopathologischen Untersuchung oder bei radiologischen Untersuchungen ersichtlich.
4. Diagnose des behandelnden Arztes.

Infektion von Organen und Körperhöhlen im Operationsgebiet	Infektion innerhalb von 30 Tagen nach der Operation, und erfasst Organe oder Körperhöhlen, die während der Operation geöffnet wurden oder an denen manipuliert wurde, und eines der folgenden Kriterien trifft zu: <ol style="list-style-type: none">1. Eitrige Sekretion aus einer Drainage, die Zugang zu dem Organ bzw. der Körperhöhle im Operationsgebiet hat.2. Kultureller Nachweis von Erregern aus einem aseptisch entnommenen Wundsekret oder Gewebe aus einem Organ bzw. Körperhöhle im Operationsgebiet.3. Abszess oder sonstige Zeichen der Infektion des Organs bzw. der Körperhöhle im Operationsgebiet ist bei der klinischen Untersuchung, während der erneuten Operation, bei der histopathologischen Untersuchung oder bei radiologischen Untersuchungen ersichtlich.4. Diagnose des behandelnden Arztes.
--	---

5.2. Polihexanid

Das in der RECIPE-Studie verwendete Antiseptikum Serasept2® (Serag-Wiessner, Naila, Deutschland), enthält 0,04% des Wirkstoffes Polihexanid. Es stellt eine von vielen Möglichkeiten der antiseptischen Wundspülung dar.

5.2.1. Wirkungsweise und Erregerspektrum

Polihexanid gehört zu den polymeren Biguaniden (12). Es kann als Lösung für Spülungen und Spül-Saug-Drainagen sowohl im tiefen Gewebe als auch in Form von feuchten Wundverbänden oberflächlich angewendet werden (13). Das antimikrobielle Spektrum ist breit und umfasst grampositive, gramnegative, intrazelluläre Erreger wie Chlamydien und Mykoplasmen, multiresistente Keime wie MRSA sowie Pilze wie Candida und Aspergillen (12) (14). Polihexanid ist außerdem im Stande, die Viren HIV-1 und HSV in vitro zu inaktivieren (15) (16). Zudem wurde eine Effektivität gegen die Parasiten der kutanen Leishmaniose nachgewiesen (17).

Der Wirkstoff ist stark basisch und bindet an Säuren und negativ geladene Phospholipide der bakteriellen Zellmembran. So kommt es zur Permeabilitätssteigerung, Verlust der Zellintegrität und konsekutiv zum Zelltod. Des Weiteren wird Polihexanid ins Zytoplasma transferiert und stört dort den Zellmetabolismus. Da es nur geringe bis keine Aktivität gegenüber neutralen Phospholipiden der menschlichen Zellmembran aufweist, ist dieses Antiseptikum nur gering toxisch für menschliche Zellen (12) (18).

Polihexanid besitzt eine Remanenzwirkung, die nach der antiseptischen Behandlung langanhaltend vor Neukontamination schützt. Die Polymerstruktur des Wirkstoffs potenziert die Wechselwirkung mit den Phospholipiden der bakteriellen Zellmembran (13) (19). Polihexanid behält seinen antibakteriellen Effekt in Wundflüssigkeit bei (12). Zudem schützt es durch sein hohes antioxidatives Potential humane Zellen vor Bakterien, indem es reaktive Sauerstoff- und Stickstoffspezies reduziert (20). Es induziert keine bakterielle Resistenzentwicklung oder Adaptation, da die negativ geladenen Phospholipide, gegen die es wirkt, für das bakterielle Überleben essenziell sind. Ebenso besteht laut Studienlage kein Anhalt dafür, dass antibiotikaresistente Stämme selektiert werden (21) (13) (18) (20).

5.2.2. Nebenwirkungen und Risiken

Für Polihexanid wurde im Gegensatz zu anderen gängigen Antiseptika (Benzalkonium, Chlorhexidin, Octenidin und Povidon-Iod) keine Irritation von Haut oder Mukosa nachgewiesen. Es findet keine Absorption ins Blut durch intakte oder geschädigte Haut bei Wunden statt. Demnach besitzt es ein sehr niedriges allergisches Potential und sehr geringe Toxizität (22) (23). Es sind nur sechs Fälle in der gängigen Literatur beschrieben, in denen es zu allergischen Reaktionen nach der Wundbehandlung mit dem Wirkstoff Polihexanid kam (12). Kurz nach Einführung des Produktes in der Schweiz, kam es 1998 bei zwei Jugendlichen nach Kontakt der Wunde mit Polihexanid zu einer allergischen Reaktion vom Sofort-Typ, die sich im Pricktest der Haut bestätigte (24). 2006 entwickelte ein Kind innerhalb von Minuten nach der Spülung einer Fasziotomie-Wunde Blutdruckabfall, Herzfrequenzanstieg und generalisierte Urtikaria (25). Im Jahr 2010 trat eine allergische Reaktion nach der Behandlung eines chronischen Ulcus am Bein mit einem Polihexanid enthaltenden Wundverband und Wundspülung auf (26). In einem weiteren Fall wurde 2014 das Wundprodukt

Prontosan® mit dem Wirkstoff Polihexanid verwendet (27). Zuletzt wurde 2017 eine anaphylaktische Reaktion beschrieben (28). Es gibt einen Fall eines rekurrenden Erythema multiforme nach Anwendung von Polihexanid als Händedesinfektionsmittel bei einem Physiotherapeuten. Dies bildete sich nach Weglassen des Produktes zurück (29).

Aufgrund der Strukturähnlichkeit und dem gemeinsamen Monomer Hexamethylen gibt es zwischen Chlorhexidin und Polihexanid in vitro eine Kreuzreaktivität. Demnach haben Patienten mit einer bekannten Allergie gegen Chlorhexidin ein höheres Risiko für eine anaphylaktische Reaktion auf Polihexanid. Dies konnte im klinischen Alltag aber nicht durchweg bestätigt werden, da nicht alle Patienten mit bekannter Chlorhexidin-Allergie eine positive IgE-Reaktivität auf Polihexanid zeigten. Dennoch sollte bei Verdacht ein strukturell unterschiedliches Antiseptikum Verwendung finden (26) (28). Eine Kombination von Polihexanid und Povidon-Iod sollte wegen möglicher Wechselwirkung vermieden werden (30).

Weder Mutagenität, Karzinogenität noch Teratogenität traten in therapeutischer Dosierung von Polihexanid auf (22) (31). Selbst in hoher Konzentration traten in vitro keine epigenetischen Veränderungen durch Polihexanid auf. Es kam lediglich zu einer geringen Produktion von Zytokinen und des Transkriptionsfaktors NF-kappa-B, nicht aber zur Hydroxylierung oder Hypermethylierung der DNA (32).

Die Anwendung von Polihexanid als Peritonealspülung ist kontraindiziert. Eine peritoneale Instillation führte bei Ratten durch Freisetzung von Stickstoffmonoxid und Aktivierung von Kaliumkanälen zur Vasodilatation und verursachte einen Abfall des mittleren arteriellen Drucks (33). Weitere Kontraindikationen sind die Anwendung von Polihexanid im zentralen Nervensystem, im Mittel- und Innenohr, im Innenaugen sowie in den ersten vier Monaten der Schwangerschaft (13) (34). Der Kontakt mit Knorpelzellen ist durch die Inhibition der Proteoglykansynthese schädlich. Es dürfen lediglich Konzentrationen $\leq 0,005\%$ Polihexanid zur Gelenkspülung verwendet werden (35) (36).

5.2.3. Chancen und Limitationen

Der Einsatz von Wundverbänden, die mit 0,04% Polihexanid getränkt sind, ist vor allem bei chronischen Wunden und Verbrennungen zweiten Grades vorteilhaft. Die Reepithalisierung von oberflächlichen Hautdefekten wird nicht gestört und die Bildung

von Fibrinbelägen verhindert (31) (37). Die Verwendung eines mit Polihexanid getränkten Verbandes zeigte jedoch keinen Unterschied in der Rate an postoperativen Wundinfektionen nach laparoskopischer Cholezystektomie (38).

Polihexanid verfügte bei inkubierten Hautbiopsien ex vivo über eine gute Aktivität gegen Bakterien, die schon adhärent am Gewebe sind. Dies lässt den Rückschluss zu, dass es effektiv gegenüber Problemkeimen wie *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* und *Proteus mirabilis* in chronischen Ulcera ist (39). Eine Behandlung mit Wundverbänden, die Polihexanid enthalten, konnte kritische mit Methicillin-resistentem *Staphylococcus aureus* infizierte Dekubiti eradizieren (40). Trotz der erwähnten positiven Eigenschaften kann das Antiseptikum Polihexanid in der Anwendung bei kontaminierten, chronischen Wunden nicht das sorgfältige chirurgische Debridement und Schaffen eines sauberen Wundgrundes ersetzen (23) (41).

Ein weiteres Einsatzgebiet sind traumatische Weichteilverletzungen. In einer retrospektiven Kohortenstudie zeigte Polihexanid als einmalige dreiminütige Spülung im Gegensatz zu Povidon-Iod, Ringerlösung und Hydrogenperoxid eine signifikante Reduktion oberflächlicher traumatischer Weichteilinfektionen (42). In einer weiteren Studie konnte gezeigt werden, dass die Spülung mit Polihexanid im Vergleich zur Ringerlösung grampositive Keime in bakteriell kontaminierten Weichteilwunden signifikant besser und schneller reduziert. Zudem war die Gewebeverträglichkeit besser (34). Ebenso findet Polihexanid in der Behandlung der Akanthamöben-Keratitis, zur Reinigung von Kontaktlinsen, zur präoperativen Antisepsis des Auges und als Mundspülung Verwendung (37) (12).

Es muss jedoch der verzögerte Wirkeintritt von Polihexanid gegenüber anderen Antiseptika wie zum Beispiel Octenidin eingeräumt werden. Die antimikrobielle Wirksamkeit der Antiseptika Polihexanid und Octenidin ist in quantitativen Suspensionstests gleichwertig, wenn eine längere Einwirkzeit von 10 – 15 Minuten bei Polihexanid eingehalten wird (43). Der Wirkstoff Polihexanid überwiegt durch seine Remanenzwirkung bei der langfristigen Behandlung chronischer Wunden (43). Es ist eine Konzentration von 0,04% Polihexanid nötig, um eine effiziente Reduktion von Bakterien in Wundgewebe zu bewirken (44). Zur präoperativen Hautantisepsis, bei der ein rascher Wirkeintritt innerhalb einer Minute erforderlich ist, sollte jedoch Octenidin oder Povidon-Iod der Vorzug gegeben werden (43).

Im Tiermodell an Schweineferkeln gelang der Verschluss von oberflächlichen aseptischen Hautwunden durch den Einsatz von Polihexanid schneller als durch Octenidin. Wunden, die mit Octenidin behandelt wurden, brauchten im Schnitt eine Woche länger, um die Ergebnisse von Polihexanid zu erzielen (45). Außerdem beschleunigte Polihexanid die Wundheilung in vitro an respiratorischem Flimmerepithel. Abschließend lässt sich der positive Effekt auf die Wundheilung als unabhängiger und zusätzlicher Effekt zur antiseptischen Wirkung konstatieren (46).

Es liegen bisher keine Daten zur präventiven Wirksamkeit von Polihexanid als intraoperative subkutane Spülung vor Hautverschluss bei viszeralchirurgischen Operationen vor. Der Großteil der Studien bezieht sich auf akut-traumatische und chronisch-infizierte Wunden sowie Verbrennungen (9) (10) (41). Die RECIPE-Studie sollte hierzu neue Erkenntnisse liefern.

6. Material und Methoden

6.1. Überblick

Bei der RECIPE-Studie handelt es sich um eine Investigator-initiierte, monozentrische, prospektive, randomisiert-kontrollierte Studie mit zwei Parallelgruppen und einfacher Verblindung. Der Vergleich der postoperativen Wundinfektionsrate fand zwischen der intraoperativen subkutanen Wundspülung mit 0,9% Natriumchlorid (NaCl, Braun, Melsungen, Deutschland) und dem Antiseptikum Serasept2® (Serag-Wiessner, Naila, Deutschland), das 0,04% Polihexanid enthält, statt.

Nach positivem Ethikvotum des Landesamtes für Gesundheit und Soziales Berlin vom 04.11.2014 konnte am 01.02.2015 in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie am Campus Benjamin Franklin der Charité – Universitätsmedizin Berlin unter der Direktion von Prof. Dr. med. M. E. Kreis mit der Studie begonnen werden (Studienprotokollnummer RECIPE2014; EudraCT number: 2014-001551-22). Die Studie entspricht den ethischen Prinzipien der Deklaration von Helsinki und den Prinzipien der Guten Wissenschaftlichen Praxis (ICH-GCP E6) (47). RECIPE ist unter <http://www.ClinicalTrials.gov> (ID: NCT01050686) registriert und wurde gemäß den Kriterien der CONSORT Checkliste durchgeführt (48).

6.2. Patienten und Randomisierung

Ein mit der Studie vertrauter Arzt überprüfte die Ein- und Ausschlusskriterien anhand studienspezifischer Anamnese und körperlicher Untersuchung sowohl in der chirurgischen Hochschulambulanz als auch bei elektiver Aufnahme auf die chirurgische Station. Eingeschlossen werden konnten Patienten mit Laparotomien inklusive Mini-Laparotomien, also laparoskopisch-assistierten Eingriffen mit Bergeinzision, bei elektiven viszeralchirurgischen Operationen.

Zu den Ausschlusskriterien zählten Minderjährigkeit, eine Allergie gegen eine der verwendeten Substanzen, laparoskopische Eingriffe ohne Bergeinzision sowie Notfalloperationen. Außerdem schloss eine Unterbringung aufgrund behördlicher oder gerichtlicher Anordnung in einer Anstalt sowie eine fehlende kognitive Eignung, die Patienteninformation und die Einwilligungserklärung zu verstehen, die Teilnahme an der Studie aus. An der Studie teilnehmende Patienten konnten verordnete Medikamente

wie vorbestehend einnehmen, sofern diese unabhängig von der Studienteilnahme mit dem operativen Eingriff kompatibel waren.

Bei Zutreffen der Einschlusskriterien wurden die Patienten mithilfe der Patienteninformation über die Ziele, erwarteten Vorteile und möglichen Risiken der Studie mündlich und schriftlich aufgeklärt. Die Aufklärung erfolgte mindestens 24 Stunden vor der elektiven Operation. Die Patienten erhielten ein Exemplar der Patienteninformation in schriftlicher Form. Die Einwilligungserklärung wurde bei Einverständnis vom Patienten und behandelndem Arzt unterzeichnet und eigenhändig datiert. Eine Ablehnung der Studienteilnahme wurde mit entsprechendem Grund in einer Screeningliste vermerkt.

Die Randomisierung erfolgte anhand einer Randomisierungsliste, die vor Beginn der Studie, von Dieter Augustin vom Institut für Biometrie der Charité – Universitätsmedizin Berlin generiert wurde. Mit Hilfe einer Blockrandomisierung (12er Blöcke: 50% in NaCl-Gruppe, 50% in Polihexanid-Gruppe) wurden die Patienten in die Kontroll- oder Prüfgruppe gleichverteilt. Die Einteilung geschah unmittelbar nach Einwilligung und in Abwesenheit des Patienten durch den Studienarzt. Die Patienten hatten während der gesamten Studienteilnahme keine Kenntnis ihrer Studiengruppe. Die randomisierte Gruppe wurde auf dem Einwilligungsformular des Patienten vermerkt, das gemeinsam mit der Patientenakte in den Operationssaal gebracht wurde. Dort wurde im Laufe der Operation die jeweilige Spülung ermittelt und vom Personal des Operationssaales vorbereitet. Der Operateur sah während des Spülvorgangs, welches Präparat er verwendete und war somit nicht verblindet.

6.3. Vorgehen im Operationssaal

Das Vorgehen im Operationssaal war mit Hilfe des Standard-Operation-Prozedur-Protokolls der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, geregelt.

Alle Patienten erhielten 30 Minuten vor Hautschnitt eine intravenöse Antibiotikaphylaxe. Bei kolorektalen Eingriffen und Eingriffen am Dünndarm waren dies 1,5g Cefuroxim (M.P.I. Pharmaceutica, Hamburg, Deutschland) und 500mg Metronidazol (Braun, Bethlehem, USA), bei anderen viszeralchirurgischen Eingriffen nur 1,5g Cefuroxim. Die Entfernung von Haaren an der Bauchhaut erfolgte mit Hilfe eines

elektrischen Rasierers. Die Haut wurde präoperativ mit Braunoderm®, das 50% 2-Propanol und 1% Povidon-Iod enthält (Braun, Melsungen, Deutschland), und bei Iodallergie mit 70% 2-Propanol (Braun, Melsungen, Deutschland) desinfiziert. Die Haut wurde stets mit einem Skalpell inzidiert, die Subkutis unter Blutstillung mit einem Elektrokauter präpariert und anschließend wurde vorsichtig die Muskelfaszie und das Peritoneum geöffnet. In den meisten Fällen wurde das Thompson-Retraktor-System zur Retraction der Wundränder verwendet. Alternativ kam ein Zenker-Rahmen zum Einsatz. Die Wahl des Retractionssystems oblag der Wahl des Operateurs. Die Wundränder wurden bei Laparotomien zusätzlich mit Bauchtüchern, die in warmer 0,9% NaCl-Lösung (Braun, Melsungen, Deutschland) getränkt waren, abgedeckt. Bei laparoskopisch-assistierten Eingriffen wurde vor Bergung des zu resezierenden Organabschnittes eine Wundschutzfolie (Alexis Wound Protector, Applied Medical, Rancho Santa Margarita, California, USA) über der Inzision ausgebreitet. Am Ende der Operation wurde die Peritonealhöhle regelhaft mit warmer 0,9% NaCl-Lösung (Braun, Melsungen, Deutschland) gespült und bei entsprechender Indikation eine intraperitoneale Drainage eingelegt. Die Muskelfaszie der Bauchwand wurde mit einer PDS-Schlingennaht der Stärke 1 (Ethicon, Somerville, New Jersey, USA) verschlossen.

Anschließend erfolgte die Wundspülung des subkutanen Fettgewebes entsprechend der Randomisierung. Der Operateur goss diese in den Situs und verteilte sie mit einem Stieltupfer. In der Kontrollgruppe wurde mit 250ml der 0,9% NaCl-Lösung (Braun, Melsungen, Deutschland) mit einer Einwirkzeit von einer Minute gespült. In der Prüfgruppe wurden 250 ml 0,04% Polihexanid (Serasept2®, Serag-Wiessner, Naila, Deutschland) mit einer Einwirkzeit von zehn Minuten verwendet. Diese Einwirkzeit wird sowohl vom Hersteller als auch in der Literatur empfohlen, um die volle antiseptische Wirksamkeit zu erreichen (13) (49). Nach Ablauf dieser wurde die jeweilige Spülung mit einem frischen trockenen Bauchtuch aufgenommen.

Bei jedem Patienten wurde nach abgelaufener Einwirkdauer der Spülung ein mikrobiologischer Abstrich der Bauchdecke entnommen. Auf eine Subkutannaht oder subkutane Drainage wurde entsprechend des Studienprotokolls verzichtet. Der Hautverschluss war dem Operateur freigestellt. Demnach kamen Hautklammern (Braun, Melsungen, Deutschland), fortlaufende resorbierbare intrakutane Nähte (Monocryl 4-0, Ethicon, Somerville, New Jersey, USA) oder Einzelknopfnähte mit nicht-

resorbierbarem Faden (Ethilon 5-0, Ethicon, Somerville, New Jersey, USA) zum Einsatz. Abschließend wurde ein steriler Wundverband angelegt.

Die Dokumentation der Spüllösung fand im Operationssaal auf dem Drug Accountability Log statt. So konnte postoperativ sichergestellt werden, dass die Patienten korrekt nach Randomisierung gespült wurden. Falls dies nicht der Fall war, fand eine entsprechende Dokumentation in der Case Report Form der Patienten statt und diese galten als Protokollverletzer (Drop-out).

6.4. Primäre und sekundäre Endpunkte

Der primäre Endpunkt war die Rate an postoperativen Wundinfektionen nach 30 Tagen gemäß den Kriterien des Center For Disease Control (11) (siehe S. 2). Alle Patienten erhielten während ihres postoperativen stationären Aufenthaltes mindestens jeden zweiten Tag und am Tag der Entlassung einen Verbandswechsel mit Evaluation des Wundstatus. Eine postoperative Wundinfektion wurde durch den behandelnden Chirurgen auf Station festgestellt. Ein an der Studie beteiligter Chirurg (PD Dr. med. Johannes Christian Lauscher, Dr. med. Fiona Speichinger, Dr. med. Lucas Lee, PD Dr. med. Katharina Beyer, Prof. Dr. med. Martin E. Kreis, Dr. med. Lisa Hartmann, Dr. med. Anika Krochmann) begutachtete die Wunde ebenfalls, um die Diagnose zu bestätigen. Des Weiteren wurde eine Behandlung der Wundinfektion mit Antibiotika oder eine erweiterte Wundpflege durch ein speziell ausgebildetes Wundteam erfasst. Sowohl die Patienten als auch die Stationsärzte kannten die randomisierte Gruppe nicht.

Patienten, die notfallmäßig reoperiert werden mussten, erhielten nicht erneut die randomisierte Spülung. Bedingt durch die Notfallsituation war die Dokumentation der verwendeten Spülungslösung im Rahmen der operativen Revision lückenhaft. Der Wundstatus reoperierter Patienten wurde 30 Tage nach der primär indizierten Operation in der per-protocol-Analyse evaluiert.

Rahel Strobel führte ein telefonisches Interview 30 Tage nach der Operation bei allen Patienten durch, um spät auftretende Wundinfektionen, stationäre Wiederaufnahmen oder Re-Operationen zu erfassen. Außerdem wurde abgefragt, ob die Wunde zum Zeitpunkt der Befragung verschlossen oder noch offen war. Im Falle eines länger als 30 Tage andauernden Krankenhausaufenthalts des Patienten, wurde dieser bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus oder Todeseintritt verfolgt.

Die sekundären Endpunkte waren die folgenden: 1. Die Kolonisation der Bauchdecke mit Erregern im intraoperativen Abstrich nach der Spülung. Die Anzahl und Spezies der Erreger wurden dokumentiert. 2. Die Länge des Krankenhausaufenthaltes. Dieser wurde als Gesamtanzahl der Tage, die die Patienten auf Station verbrachten, definiert. Dazu zählten sowohl der postoperative Krankenhausaufenthalt als auch die Tage einer stationären Wiederaufnahme aufgrund von Komplikationen der primären Operation. Die Patienten wurden aus dem Krankenhaus entlassen, sobald der Kostenaufbau komplett und eine Schmerzfreiheit gegeben war sowie die Ernährung und Verdauung problemlos funktionierte. 3. Die postoperativen Schmerzen an der Narbe. Diese wurden auf der numerischen Analogskala von 0 (kein Schmerz), über 1 – 3 (leichtgradiger Schmerz) bis 4 – 10 (mittelstarker bis starker Schmerz) klassifiziert. 4. Die Zufriedenheit mit dem kosmetischen Ergebnis der Operation. Diese wurde auf der numerischen Analogskala von 0 – 3 (nicht zufrieden), über 4 – 7 (mittelmäßig zufrieden) bis 8 – 10 (sehr zufrieden) bewertet. Postoperative Schmerzen an der Narbe und die Zufriedenheit mit dem kosmetischen Ergebnis wurden im Rahmen des Telefoninterviews 30 Tage postoperativ evaluiert.

Die medizinischen Patientencharakteristika wurden erfasst. Dazu zählten Geschlecht, Alter, Body Mass Index (BMI), relevante Medikation in den letzten sechs Wochen (Immunsuppressiva, Strahlentherapie, Chemotherapie), Nikotinabusus, Alkoholabusus (> 15 Standarddrinks/Woche), Komorbiditäten (koronare Herzerkrankung, Leberzirrhose, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Diabetes mellitus, maligne Grunderkrankung, chronisch-entzündliche Darmerkrankung), vorherige postoperative Wundinfektion, Anzahl abdomineller Voroperationen, ASA-Score, Anämie (Hämoglobin bei Frauen < 12,0 g/dl, bei Männern < 13,5 g/dl), Niereninsuffizienz (Kreatinin bei Frauen > 0,90 mg/dl, bei Männern > 1,20 mg/dl) und Dauer der Operation. Als Immunsuppressiva waren Glukokortikoide, Methotrexat, Azathioprin und Biologika definiert. Außerdem wurden die operierte Organregion (Magen/Ösophagus, hepatopankreatikobiliär, Dünndarm/Kolon und Rektum, Multiviszeral/andere), die Anlage eines Anus praeter, das Vorliegen eines intraabdominellen Abszesses intraoperativ, einer intraoperativen transmuralen Darmläsion oder eines Serosadefektes, die Position des Operateurs, die Operationstechnik und die Methode des Hautverschlusses erfasst.

Die medizinischen Daten wurden mit Hilfe von Papier-Case-Report-Forms zum Zeitpunkt der Rekrutierung, direkt nach der Operation, in der letzten postoperativen Visite vor Entlassung und im telefonischen 30-Tages-Follow-Up erhoben. Das Follow-Up durfte maximal zwei Wochen von dem berechneten Datum abweichen. Bei größerer Abweichung war ein Grund zu dokumentieren. Patienten, die das Follow-Up aufgrund fehlender telefonischer Erreichbarkeit oder frühzeitigen Todes nicht komplettierten, wurden entsprechend als Drop-out gekennzeichnet. Die Originale aller Studiendokumente werden für mindestens zehn Jahre nach Abschluss der Studie aufbewahrt.

6.5. Erfassung von Komplikationen

Zum Zeitpunkt der Entlassung wurden mögliche postoperative Komplikationen gemäß der Klassifikation der schwersten chirurgischen Komplikation nach Clavien-Dindo (siehe Tabelle 2 nach (50)) dokumentiert. Diese gilt fünf Jahre nach Aktualisierung als valide und findet weltweit in vielen chirurgischen Disziplinen Anwendung (51).

Tabelle 2: Clavien-Dindo Klassifikation chirurgischer Komplikationen nach (50)

Grad	Definition
I	Jede Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf ohne den Einsatz von Medikamenten oder chirurgischen, endoskopischen und radiologischen Interventionen. Erlaubt sind Medikamente wie Antiemetika, Antipyretika, Analgetika, Diuretika, Elektrolyte und Physiotherapie. Eingeschlossen sind Wundinfektionen, die am Bett eröffnet wurden.
II	Bedarf an medikamentöser Therapie mit Medikamenten, die in Grad I nicht erlaubt sind. Eingeschlossen sind Bluttransfusionen und totale parenterale Ernährung.
III	Bedarf an chirurgischen, endoskopischen oder radiologischen Interventionen
IIIa	Intervention nicht in Vollnarkose
IIIb	Intervention in Vollnarkose
IV	Lebensbedrohliche Komplikation (inklusive Hirnblutung, ischämischer Hirninfarkt, Subarachnoidalblutung), die eine Behandlung auf der Intensivstation erfordert.
IVa	Versagen eines Organs (inklusive Dialyse)
IVb	Multiorganversagen
V	Tod

Gemäß der Leitlinie zur guten klinischen Praxis wurden schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (serious adverse events = SAEs) bei Studienpatienten auf gesonderten Bögen dokumentiert (52). Diese umfassten die Art des Ereignisses, Beginn und Ende, Kausalität mit der Studienmedikation und Ausgang des Ereignisses. Der Schweregrad des SAEs wurde mit Hilfe der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) in die Grade 1 bis 5 eingeteilt (siehe Tabelle 3 nach (53)). In der RECIPE-Studie zählten eine Re-Operation, eine stationäre Wiederaufnahme und ein Todesfall innerhalb von 30 Tagen postoperativ zu den SAEs. Ebenso wurden Verdachtsfälle einer unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkung durch die Spüllösung (suspected unexpected serious adverse reaction, SUSAR) erfasst. Alle SAEs und SUSARs wurden bis zum Abklingen verfolgt und zusammen mit einem halbjährlichen Sicherheitsbericht an die Ethikkommission des Landesamtes für Gesundheit und Soziales Berlin gesendet.

Tabelle 3: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) nach (53)

Grad	Definition
1	Asymptomatisch oder milde Symptome; klinisch-diagnostische Verlaufskontrolle ausreichend; keine Intervention indiziert.
2	Moderate Symptome; minimale, lokale oder nicht-invasive Intervention indiziert.
3	Schwerwiegende aber nicht unmittelbar lebensbedrohliche Symptome; Krankenhauseinweisung oder Verlängerung des stationären Aufenthalts indiziert.
4	Lebensbedrohliche Konsequenzen; dringende Intervention indiziert.
5	Tod

6.6. Statistische Analyse

Die statistische Auswertung erfolgte unter Beachtung der Richtlinien der International Conference on Harmonisation und in Kooperation mit dem Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin (52).

Die Fallzahlschätzung basierte auf einer angenommenen postoperativen Wundinfektionsrate von 20% in der Standardpopulation und einer erwarteten Differenz von 10% zugunsten der Spülung mit Polihexanid (2) (3) (4) (5). Sie wurde mit der Software nQuery 7.0 durchgeführt. Daraus ergab sich eine Fallzahl von 216 Patienten in der Kontrollgruppe (Wundspülung mit 0,9% NaCl) und 216 Patienten in der Prüfgruppe (Wundspülung mit 0,04% Polihexanid). Ausgehend von einer Drop-out-Rate

von 5% sollten insgesamt 456 Patienten randomisiert werden. Mit dieser Fallzahl könnte die Nullhypothese der statistischen Gleichheit beider Spünlösungen auf einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05% mit einer Power von 80% abgelehnt werden.

Der Auswerter war während der gesamten biometrischen Analyse verblindet. Die primäre Hypothese wurde mittels Kreuztabelle und Chi-Quadrat-Test überprüft. Der primäre Endpunkt – die Rate an postoperativen Wundinfektionen nach 30 Tagen – wurde in der per-protocol-Population analysiert. Patienten, die falsch gespült wurden, zählten hier als Drop-out. Die Ergebnisse wurden mit Hilfe einer Intention-to-treat-Analyse mittels Kreuztabelle und Chi-Quadrat-Test bestätigt, in der die Protokollverletzer eingeschlossen waren und entsprechend der Randomisierung analysiert wurden. Es wurden zudem eine Kreuztabelle und ein Chi-Quadrat-Test durchgeführt, in der Patienten mit notfallmäßiger Re-Operation nicht eingeschlossen waren.

In einer einfachen Analyse wurden potentielle Einflussfaktoren für eine postoperative Wundinfektion mittels Kreuztabelle und Chi-Quadrat-Test auf statistische Signifikanz geprüft. Die quantitativen Variablen Alter, BMI und Dauer der Operation wurden mittels t-Test für unabhängige Variablen berechnet. Des Weiteren erfolgte eine Subgruppenanalyse, in der die klinisch relevanten Parameter operiertes Organ, kolorektale Resektion, Operationstechnik und Anzahl abdomineller Voroperationen mittels Kreuztabelle und Chi-Quadrat-Test analysiert wurden.

Eine multiple logistische Regression wurde durchgeführt, um potentielle Einflussfaktoren für Wundinfektionen zu identifizieren. Die analysierten unabhängigen Parameter wurden aufgrund eines p-Wertes ≤ 0.05 in der einfachen Regressionsanalyse mit einer unabhängigen Variablen eingeschlossen. Hierzu zählten Art der Spülung, maligne Grunderkrankung, vorherige postoperative Wundinfektion, Anämie, Niereninsuffizienz, Anzahl abdomineller Voroperationen, Anlage eines Anus praeter, Operationstechnik und Art des Hautverschlusses. Das Geschlecht ging aufgrund schiefer Verteilung ebenfalls in die Analyse ein. Im Anschluss wurde eine schrittweise Rückwärtselimination der Variablen mit einem Grenzwert von $p > 0.1$ durchgeführt. Die Werte der multivariaten Analyse wurden als Odds-Ratio, 95%

Konfidenzintervall und p-Wert dargestellt. Auf eine Adjustierung für multiples Testen wurde verzichtet, da nur eine primäre Hypothese überprüft wurde.

Kategoriale Variablen, wie die sekundären Endpunkte Kolonisation der Bauchdecke mit Erregern, postoperative Schmerzen an der Narbe und Zufriedenheit mit dem kosmetischen Ergebnis wurden mittels Kreuztabelle und Chi-Quadrat-Test verglichen. Quantitative normalverteilte Variablen, wie die Stärke der postoperativen Schmerzen auf der numerischen Analogskala wurden mittels t-Test für unabhängige Variablen analysiert. Bei quantitativen nicht-normalverteilten Variablen, wie der Gesamtaufenthaltsdauer in Tagen, wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet.

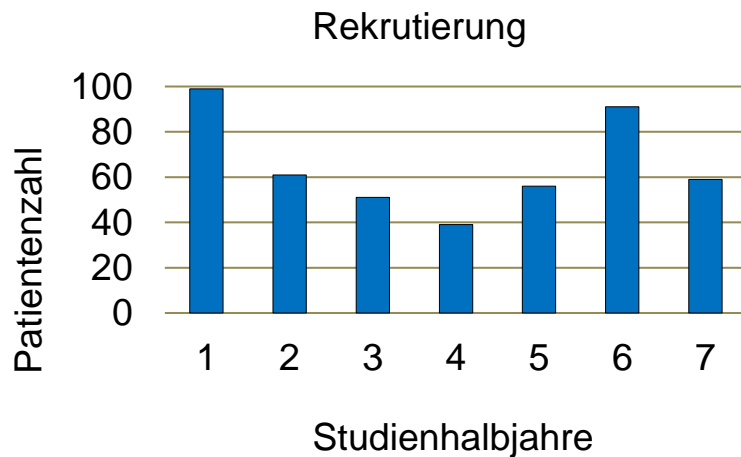
Quantitative normalverteilte Parameter wurden unter Angabe von Mittelwert und Standardabweichung dargestellt. Bei nicht-normalverteilten Variablen wurde der Median verwendet. Qualitative Variablen wurden mit absoluter Anzahl und in Prozent angegeben. P-Werte $\leq 0,05$ galten als statistisch signifikant. Die statistische Analyse wurde mit Hilfe von IBM SPSS Statistics 25® (IBM, Armonk, New York, USA) erstellt.

7. Ergebnisse

7.1. Studienablauf

Zwischen dem 01.02.2015 und dem 23.05.2018 wurden 536 Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten und bei denen kein Ausschlusskriterium vorlag, über die RECIPE-Studie aufgeklärt. 80 Patienten (15%) lehnten die Teilnahme ab. Im ersten Jahr der Studie wurden 160 Patienten, im zweiten Jahr 90, im dritten Jahr 147 und im letzten halben Jahr 59 Patienten rekrutiert (siehe Abbildung 1). Insgesamt wurden 456 Patienten randomisiert, 228 in die Kontrollgruppe mit NaCl und 228 in die Prüfgruppe mit Polihexanid.

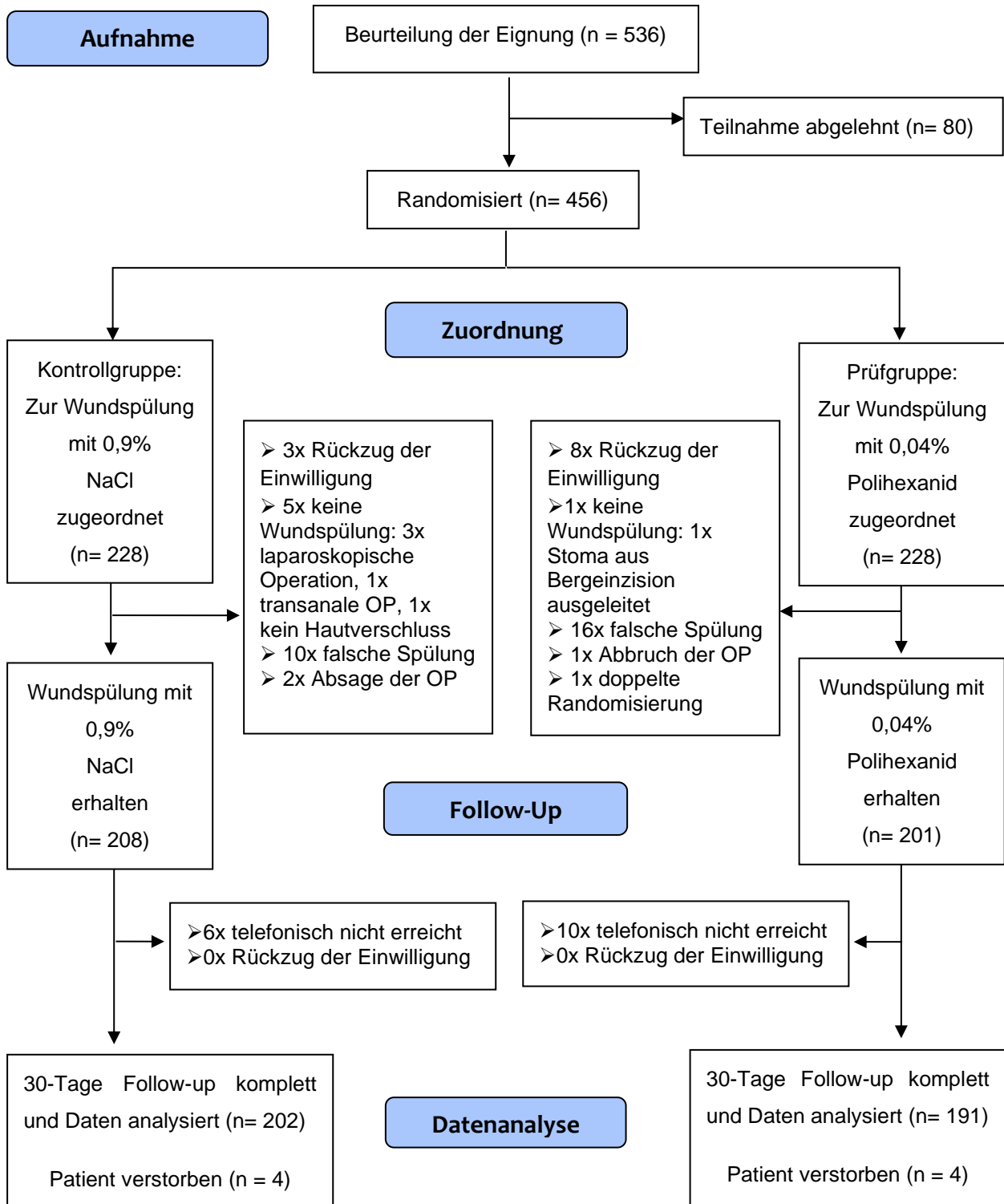
Abbildung 1: Anzahl der rekrutierten Patienten pro Studienhalbjahr



Es gab insgesamt 47 Drop-outs (10,3%) – 20 in der Kontroll- und 27 in der Prüfgruppe. In der Kontrollgruppe mit NaCl zogen drei Patienten ihre Einwilligung zurück und zehn wurden nicht korrekt gespült. Drei Teilnehmer erhielten keine Spülung aufgrund laparoskopischer Technik ohne Bergeinzision und ein weiterer aufgrund transanaler Operationsweise. Bei einem Patienten wurde die Haut nicht verschlossen und bei zwei anderen die Operation abgesagt. In der Prüfgruppe mit Polihexanid zogen acht Patienten ihre Einwilligung zurück und ein Patient wurde nicht subkutan gespült, da das Stoma aus der Bergeinzision ausgeleitet wurde. Es wurde 16-mal die falsche Spülung verwendet, einmal die Operation aufgrund einer starken Blutung abgebrochen und ein Patient fälschlicherweise doppelt randomisiert. Dementsprechend wurden insgesamt 409 Patienten korrekt gespült – 208 mit NaCl und 201 mit Polihexanid.

In der NaCl-Gruppe waren sechs Patienten telefonisch zur Follow-up-Visite nach 30 Tagen postoperativ nicht erreichbar, in der Polihexanid-Gruppe zehn. Jeweils vier Patienten in jeder Gruppe starben während der Zeit des Follow-Ups. Insgesamt komplettierten 393 Patienten das 30-tägige Follow-Up – 202 Studienteilnehmer der NaCl- und 191 der Polihexanid-Gruppe (siehe Abbildung 2).

Abbildung 2: CONSORT Flow Diagramm der RECIPE-Studie (49)



7.2. Patientencharakteristika

Tabelle 4 zeigt die patientenspezifischen und operationstechnischen Charakteristika der Intention-to-treat-Population. 41,4% der Studienteilnehmer waren weiblich. Bezüglich des Geschlechts zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen. In der Kontrollgruppe waren 36,0% weiblich und in der Prüfgruppe 46,9% ($p = 0,017$). Die Patienten waren im Durchschnitt $57,9 \pm 16,5$ Jahre alt. Der Mittelwert des BMI lag bei $25,1 \pm 4,6$ kg/m². Mehr als die Hälfte der Patienten hatten eine maligne Grunderkrankung (55,6%). In der Kontrollgruppe hatten 12,3% der Patienten und in der Prüfgruppe 10,5% in der Vergangenheit bereits eine postoperative Wundinfektion nach abdominaler Voroperation ($p = 0,544$). Mehr als zwei Drittel der Patienten (70,2%) hatten in der Vergangenheit mindestens eine abdominale Voroperation – fast die Hälfte (49,6%) entweder eine oder zwei. 72,7% der Patienten wurden präoperativ in der ASA-Klassifikation als gesund (1) oder geringfügig erkrankt ohne Einschränkungen (2) eingestuft, 26,8% als erkrankt mit deutlicher Beeinträchtigung (3) und 0,4% als lebensbedrohlich erkrankt (4). Etwas weniger als die Hälfte der Patienten (42,2%) wies präoperativ eine Anämie auf.

Die durchschnittliche Dauer der Operation betrug $247,4 \pm 119,7$ Minuten. Ungefähr zwei Drittel der Operationen (67,4%) bezogen sich auf Dünndarm- und/oder kolorektale Chirurgie, gefolgt von 15,8% hepatopankreatikobiliärer sowie 11,1% Ösophagus- und/oder Magen Chirurgie. Der Rest fiel auf multiviszzerale Resektionen und sonstige Eingriffe wie laparoskopisch-assistierte Adrenalektomien. In 30,1% der Operationen wurde ein Anus praeter angelegt. Etwas mehr als die Hälfte der Eingriffe (53,3%) wurde primär konventionell operiert. 34,2% der Operationen erfolgten laparoskopisch-assistiert mit Bergeinzision und in 7,9% wurde die Operation laparoskopisch-assistiert geplant begonnen und zum offenen Verfahren konvertiert. Der häufigste Hautverschluss waren Klammern in 66,0%, gefolgt von fortlaufenden Nähten in 23,5% und Einzelknopfnähten in 5,9% der Eingriffe.

Tabelle 4: Charakteristika der Intention-to-treat-Population

	NaCl (n = 228)	Polihexanid (n = 228)	Gesamt (n = 456)	p Wert*
Geschlecht				0.017*
Frauen	82 (36.0%)	107 (46.9%)	189 (41.4%)	
Männer	146 (64.0%)	121 (53.1%)	267 (58.6%)	
Alter [Jahre; Mittelwert ± SD ^o]	58.5 ± 16.3	57.4 ± 16.8	57.9 ± 16.5	0.452
BMI [kg/m ² ; Mittelwert ± SD ^o]	25.1 ± 4.4	25.1 ± 4.9	25.1 ± 4.6	0.997
Therapie innerhalb von sechs Wochen präoperativ				
Immunsuppressive Medikamente	49 (21.6%)	55 (24.1%)	104 (22.9%)	0.519
Strahlentherapie	13 (5.7%)	9 (3.9%)	22 (4.8%)	0.376
Chemotherapie	23 (10.1%)	25 (11.0%)	48 (10.5%)	0.772
Nikotinabusus	58 (25.6%)	47 (20.6%)	105 (23.1%)	0.211
Alkoholabusus	7 (3.1%)	3 (1.3%)	10 (2.2%)	0.198
Komorbiditäten				
Koronare Herzerkrankung	27 (11.9%)	22 (9.6%)	49 (10.8%)	0.440
Leberzirrhose	2 (0.9%)	3 (1.3%)	5 (1.1%)	0.656
COPD**	13 (5.7%)	9 (3.9%)	22 (4.8%)	0.376
Diabetes mellitus	33 (14.5%)	40 (17.5%)	73 (16.0%)	0.382
Maligne Grunderkrankung	124 (54.6%)	129 (56.6%)	253 (55.6%)	0.675
CED†	54 (24.2%)	69 (31.5%)	123 (27.8%)	0.087
Vorherige Wundinfektion	28 (12.3%)	24 (10.5%)	52 (11.4%)	0.544
Anzahl abdomineller Voroperationen				0.611
0	63 (27.6%)	72 (31.6%)	135 (29.6%)	
1 – 2	112 (49.1%)	114 (50.0%)	226 (49.6%)	

	NaCl (n = 228)	Polihexanid (n = 228)	Gesamt (n = 456)	p Wert*
3 – 5	40 (17.5%)	32 (14.0%)	72 (15.8%)	
> 5	12 (5.3%)	10 (4.4%)	22 (4.8%)	
ASA ¹ score				0.131
1	20 (8.9%)	29 (12.8%)	49 (10.8%)	
2	137 (60.9%)	143 (63.0%)	280 (61.9%)	
3	68 (30.2%)	53 (23.3%)	121 (26.8%)	
4	0 (0.0%)	2 (0.9%)	2 (0.4%)	
Anämie	93 (41.0%)	99 (43.4%)	192 (42.2%)	0.596
Niereninsuffizienz	32 (14.1%)	22 (9.6%)	54 (11.9%)	0.142
Operationsdauer [min; Mittelwert ± SD ^o]	238.4 ± 115.5	256.5 ± 123.5	247.4 ± 119.7	0.111
Operiertes Organ				0.735
Magen- und/oder Ösophagus	25 (11.2%)	24 (11.0%)	49 (11.1%)	
Hepatopankreatikobiliär	31 (13.9%)	39 (17.8%)	70 (15.8%)	
Dünndarm- und kolorektal	154 (69.1%)	144 (65.8%)	298 (67.4%)	
Multiviszeral und sonstige	13 (5.8%)	12 (5.5%)	25 (5.7%)	
Anlegen Anus praeter	66 (29.6%)	67 (30.6%)	133 (30.1%)	0.819
Intraoperative Befunde/Komplikationen				
Intraabdomineller Abszess	8 (3.8%)	10 (5.0%)	18 (4.4%)	0.578
Transmurale Darmläsion	5 (2.4%)	3 (1.5%)	8 (2.0%)	0.506
Serosadefekt	11 (5.3%)	10 (5.0%)	21 (5.1%)	0.886
Status Operateur				0.514
Chefarzt/Oberarzt	167 (73.2%)	173 (75.9%)	340 (74.6%)	
Facharzt	49 (21.5%)	41 (18.0%)	90 (19.7%)	
Assistenzarzt	7 (3.1%)	5 (2.2%)	12 (2.6%)	
Operationstechnik				0.980
Laparoskopisch-assistiert	80 (35.1%)	76 (33.3%)	156 (34.2%)	

	NaCl (n = 228)	Polihexanid (n = 228)	Gesamt (n = 456)	p Wert*
Konversion	18 (7.9%)	18 (7.9%)	36 (7.9%)	
Primär konventionell	120 (52.6%)	123 (53.9%)	243 (53.3%)	
Hautverschluss				0.673
Klammern	145 (63.6%)	156 (68.4%)	301 (66.0%)	
fortlaufende Naht	58 (25.4%)	49 (21.5%)	107 (23.5%)	
Einzelknopfnah	15 (6.6%)	12 (5.3%)	27 (5.9%)	

Daten sind n (%) oder Mittelwert \pm SD, *Chi-Quadrat-Test, *p \leq 0.05, \circ SD = Standardabweichung, **COPD = chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, †CED = chronisch-entzündliche Darmerkrankung, †ASA = American Society of Anesthesiologists.

7.3. Postoperative Wundinfektion

Es kam insgesamt zu 111 (28,2%) postoperativen Wundinfektionen in der per-protocol-Population. In der einfachen Analyse mit Kreuztabelle entwickelten in der NaCl-Gruppe 70 Patienten (34,7%) eine Wundinfektion und in der Polihexanid-Gruppe 41 Patienten (21,5%). Es zeigten sich signifikant weniger Wundinfektionen nach subkutaner Spülung mit Polihexanid (p = 0,004).

In der NaCl-Gruppe gab es 56 (27,7%) oberflächliche Wundinfektionen, elf (5,4%) tiefe Wundinfektionen und drei (1,5%) Wundinfektionen der Körperhöhle. In der Polihexanid-Gruppe traten 31 (16,2%) oberflächliche Wundinfektionen, acht (4,2%) tiefe Wundinfektionen und zwei (1,0%) der Körperhöhle auf (p = 0,033). Demnach war die Wundspülung mit Polihexanid signifikant mit einer Reduktion oberflächlicher Wundinfektionen, nicht aber tiefer Wundinfektionen oder Infektionen der Körperhöhle assoziiert.

Tabelle 5: Postoperative Wundinfektionen in der per-protocol-Population

	NaCl (n = 202)	Polihexanid (n = 191)	Gesamt (n = 393)	p Wert
Wundinfektion	70 (34.7%)	41 (21.5%)	111 (28.2%)	0.004*
Schweregrad nach CDC**				0.033*
oberflächlich	56 (27.7%)	31 (16.2%)	87 (22.1%)	
tief	11 (5.4%)	8 (4.2%)	19 (4.8%)	
Infektion von Organ oder Körperhöhle	3 (1.5%)	2 (1.0%)	5 (1.3%)	

Daten sind n (%), •Chi-Quadrat-Test, *p ≤ 0.05, **CDC = Center for Disease Control.

Die Ergebnisse der Intention-to-treat-Analyse des primären Endpunktes – Wundinfektionsrate nach 30 Tagen postoperativ – zeigten 76 Wundinfektionen (35,8%) in der NaCl-Gruppe (n = 212) und 47 Wundinfektionen (22,7%) in der Polihexanid-Gruppe (n = 207) (p = 0,003). Es wurden die 26 Patienten, bei denen das Protokoll verletzt wurde, in die Analyse einbezogen.

Insgesamt mussten 111 (28,2%) Patienten reoperiert werden, davon waren 61 Patienten (55%) in der Kontroll- und 50 (45%) in der Prüfgruppe (siehe Tabelle 6). Eine Analyse ohne die reoperierten Patienten ergab 41 (29,1%) Wundinfektionen in der NaCl-Gruppe (n = 141) und 18 (12,8%) Wundinfektionen in der Polihexanid-Gruppe (n = 141) (p = 0.001).

Tabelle 6: Anzahl der Re-Operationen der per-protocol-Population

	NaCl (n = 202)	Polihexanid (n = 191)	Gesamt (n = 393)	p Wert
Anzahl der Re-Operationen				0.706
0	141 (69.8%)	141 (73.8%)	282 (71.8%)	
1	37 (18.3%)	28 (14.7%)	65 (16.5%)	
2 – 3	16 (7.9%)	12 (6.3%)	28 (7.1%)	
> 3	8 (4.0%)	10 (5.2%)	18 (4.6%)	

Daten sind n (%), •Chi-Quadrat-Test.

7.3.1. Einflussfaktoren der postoperativen Wundinfektion

Die einfache Analyse potentieller Einflussfaktoren für eine Wundinfektion mittels Kreuztabelle ergab, dass das Geschlecht ($p = 0,909$), das Alter ($p = 0,170$), der BMI ($p = 0,476$), eine immunsuppressive Therapie in den letzten sechs Wochen vor der Operation ($p = 0,222$), eine Chemotherapie in den letzten sechs Wochen vor der Operation ($p = 0,681$), Nikotinabusus ($p = 0,131$), Alkoholabusus ($p = 0,901$), koronare Herzerkrankung ($p = 0,612$), Leberzirrhose ($p = 0,275$), chronisch obstruktive Lungenerkrankung ($p = 0,623$), Diabetes mellitus ($p = 0,647$), eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung ($p = 0,259$), der ASA-Score ($p = 0,163$), die Operationsindikation ($p = 0,984$), die Dauer der Operation ($p = 0,798$), und der Status des Operateurs ($p = 0,627$) keine signifikanten Risikofaktoren für eine Wundinfektion darstellten.

Eine vorherige postoperative Wundinfektion ($p = 0,002$), die Anzahl abdomineller Voroperationen ($p < 0,001$), präoperative Anämie ($p < 0,001$), Niereninsuffizienz ($p = 0,010$), die intraoperative Anlage eines Anus praeter ($p = 0,005$), die Operationstechnik ($p < 0,001$), die Art des Hautverschlusses ($p < 0,001$) und die subkutane Spülung ($p = 0,004$) waren signifikante Einflussfaktoren für eine postoperative Wundinfektion in der einfachen Analyse. Patienten, die unter keiner malignen Grunderkrankung litten, hatten signifikant mehr Wundinfektionen ($p = 0,033$). Ein Trend zur Assoziation mit einer Wundinfektion postoperativ ließ sich bei einer Strahlentherapie innerhalb von sechs Wochen präoperativ feststellen ($p = 0,058$) (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Einfache Analyse potentieller Einflussfaktoren für eine postoperative Wundinfektion der per-protocol-Population

Einflussfaktoren	Keine Wundinfektion (n = 282)	Wundinfektion (n = 111)	p Wert*
Geschlecht			0.909
Männer	171 (60.9%)	68 (61.3%)	
Frauen	111 (39.4%)	43 (38.7%)	
Alter [Jahre, Mittelwert ± SD ^o]	59.1 ± 15.9	56.6 ± 16.8	0.170▲
BMI [kg/m ² Mittelwert ± SD ^o]	25.3 ± 4.5	24.9 ± 4.7	0.476▲
Therapie in den letzten sechs Wochen			
Immunsuppressiva			0.222
ja	60 (21.3%)	30 (27.0%)	
nein	222 (78.7%)	81 (73.0%)	
Strahlentherapie			0.058
ja	10 (3.5%)	9 (8.1%)	
nein	272 (96.5%)	102 (91.9%)	
Chemotherapie			0.681
ja	32 (11.3%)	11 (9.9%)	
nein	250 (88.7%)	100 (90.1%)	
Nikotinabusus			0.131
ja	61 (21.6%)	32 (28.8%)	
nein	221 (78.4%)	79 (71.2%)	
Alkoholabusus			0.901
ja	7 (2.5%)	3 (2.7%)	
nein	275 (97.5%)	108 (97.3%)	
Komorbiditäten			
Koronare Herzerkrankung			0.612
ja	33 (11.7%)	11 (9.9%)	
nein	249 (88.3%)	100 (90.1%)	
Leberzirrhose			0.275
ja	3 (1.1%)	0 (0.0%)	
nein	279 (98.9%)	111 (100.0%)	

Einflussfaktoren	Keine Wundinfektion (n = 282)	Wundinfektion (n = 111)	p Wert*
COPD**			0.623
ja	12 (4.3%)	6 (5.4%)	
nein	270 (95.7%)	105 (94.6%)	
Diabetes mellitus			0.647
ja	43 (15.2%)	19 (17.1%)	
nein	239 (84.8%)	92 (82.9%)	
Maligne Grunderkrankung			0.033*
ja	168 (59.6%)	53 (47.7%)	
nein	114 (40.4%)	58 (52.3%)	
CED†			0.259
ja	73 (25.9%)	35 (31.5%)	
nein	209 (74.1%)	76 (68.5%)	
Vorherige Wundinfektion			0.002*
ja	24 (8.5%)	22 (19.8%)	
nein	258 (91.5%)	89 (80.2%)	
Anzahl abdomineller Operationen			< 0.001*
0	95 (33.7%)	25 (22.5%)	
1 – 2	146 (51.8%)	43 (38.7%)	
3 – 5	36 (12.8%)	30 (27.0%)	
> 5	5 (1.8%)	13 (11.7%)	
ASA‡ score			0.163
1	28 (9.9%)	13 (11.7%)	
2	185 (65.6%)	59 (53.2%)	
3	68 (24.1%)	38 (34.2%)	
4	1 (0.4%)	1 (0.9%)	
Anämie			< 0.001*
ja	105 (37.2%)	63 (56.8%)	
nein	177 (62.8%)	48 (43.2%)	
Niereninsuffizienz			0.010*
ja	25 (8.9%)	20 (18.0%)	
nein	257 (91.1%)	91 (82.0%)	

Einflussfaktoren	Keine Wundinfektion (n = 282)	Wundinfektion (n = 111)	p Wert*
Operiertes Organ			0.984
Magen u./o. Ösophagus	31 (11.0%)	13 (11.7%)	
Hepatopankreatikobiliär	47 (16.7%)	13 (11.7%)	
Dünndarm u./o. kolorektal	186 (66.0%)	82 (73.9%)	
Multiviszeral u. sonstige	18 (6.4%)	3 (2.7%)	
Operationsdauer [min, Mittelwert ± SD [○]]	249.8 ± 123.0	253.3 ± 119.8	0.798▲
Anlegen Anus praeter			0.005*
ja	74 (26.2%)	45 (40.5%)	
nein	208 (73.8%)	66 (59.5%)	
Status Operateur			0.627
Chefarzt/Oberarzt	218 (77.3%)	84 (75.7%)	
Facharzt	55 (19.5%)	25 (22.5%)	
Assistenzarzt	9 (3.2%)	2 (1.8%)	
OP-Technik			< 0.001*
Laparoskopisch-assistiert	117 (41.5%)	26 (23.4%)	
Konversion	23 (8.2%)	7 (6.3%)	
Primär konventionell	142 (50.4%)	78 (70.3%)	
Hautverschluss			< 0.001*
Klammern	179 (63.5%)	91 (82.0%)	
Fortlaufende Naht	84 (29.8%)	14 (12.6%)	
Einzelknopfnah	19 (6.7%)	6 (5.4%)	
Intraoperative subkutane Wundspülung			0.004*
Polihexanid	150 (53.2%)	41 (36.9%)	
NaCl	132 (46.8%)	70 (63.1%)	

Daten sind n (%), •Chi-Quadrat-Test, ○SD = Standardabweichung, ▲t-Test für unabhängige Variablen, **COPD = chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, *p ≤ 0.05, †CED = chronisch entzündliche Darmerkrankung, ‡ASA = American Society of Anesthesiologists.

Eine multiple logistische Regression wurde durchgeführt, um unabhängige Einflussfaktoren für eine Wundinfektion zu identifizieren. Diese beinhaltete die Faktoren, die in der einfachen Regressionsanalyse einen p-Wert < 0,05 zeigten. Zudem wurde das Geschlecht in die Analyse einbezogen, weil sich diesbezüglich eine schiefe Verteilung in Kontroll- und Prüfgruppe zeigte. Die subkutane Spülung mit 0,04%

Polihexanid war mit einer Risikoreduktion für eine postoperative Wundinfektion assoziiert (OR 0,44; 95% KI 0,27 – 0,72; p = 0,001). Eine präoperative Anämie (OR 2,08; 95% KI 1,27 – 3,40, p = 0,004) und mehr als fünf abdominelle Voroperationen verglichen mit keiner (OR 8,51; 95% KI 2,57 – 28,21; p < 0.001) sowie verglichen mit einer bis zwei Voroperationen (OR 7,73; 95% KI 2,43 – 24,61; p = 0,001) stellten unabhängige Einflussfaktoren für eine postoperative Wundinfektion dar. Patienten mit maligner Grunderkrankung schienen in der RECIPE-Studie ein geringeres Risiko für eine postoperative Wundinfektion zu haben als Patienten ohne maligne Grunderkrankung (OR 0,54; 95% KI 0,32 – 0,90; p = 0,018). Der Hautverschluss mit fortlaufender intrakutaner Naht war mit signifikant weniger Wundinfektionen verbunden als der Hautverschluss mit Klammern (OR 0,27; 95% KI 0,14 – 0,54; p < 0,001) (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Multiple logistische Regression potentieller Einflussfaktoren für eine postoperative Wundinfektion der per-protocol-Population

Unabhängige Parameter	OR _o (95% KI _L)	p Wert
Spülung (Polihexanid vs. NaCl)	0.44 (0.27 – 0.72)	0.001*
Geschlecht (männlich vs. weiblich)		0.974
Maligne Grunderkrankung (ja vs. nein)	0.54 (0.32 – 0.90)	0.018*
Vorherige Wundinfektion (ja vs. nein)		0.814
Anämie (ja vs. nein)	2.08 (1.27 – 3.40)	0.004*
Niereninsuffizienz (ja vs. nein)		0.333
Anzahl abdomineller Voroperationen		
> 5 vs. 0	8.51 (2.57 – 28.21)	< 0.001*
> 5 vs. 1 – 2	7.73 (2.43 – 24.61)	0.001*
> 5 vs. 3 – 5	3.11 (0.92 – 10.53)	0.068
Anlage eines Anus praeter (ja vs. nein)	1.67 (0.99 – 2.82)	0.055
Operationstechnik		
Offen vs. laparoskopisch-assistiert		0.180
Offen vs. Konversion zu offen		0.782

Unabhängige Parameter	OR _o (95% KI _L)	p Wert
Hautverschluss		
Fortlaufende intrakutane Naht vs. Hautklammern	0.27 (0.14 – 0.54)	< 0.001*
Fortlaufende intrakutane Naht vs. Einzelknopfnah	0.35 (0.11 – 1.12)	0.077

Die analysierten unabhängigen Variablen wurden aufgrund eines p-Wertes ≤ 0.05 in der einfachen Regressionsanalyse mit einer unabhängigen Variablen eingeschlossen oder aufgrund einer schiefen Verteilung zwischen den Studiengruppen (Geschlecht). Es wurde eine schrittweise Rückwärtselimination der Variablen mit einem Grenzwert von $p > 0,1$ durchgeführt. oOR = odds ratio, LKI = Konfidenzintervall, * $p \leq 0.05$.

7.3.2. Subgruppenanalyse der postoperativen Wundinfektion

Es wird vorangestellt, dass die Subgruppenanalyse und die Analyse der sekundären Endpunkte lediglich explorativen Charakter hatten. Tabelle 9 zeigt eine Subgruppenanalyse (0,9% NaCl vs. 0,04% Polihexanid) potentieller Einflussfaktoren für eine postoperative Wundinfektion. Die Analyse des operierten Organs zeigte signifikant weniger postoperative Wundinfektionen nach Spülung mit Polihexanid bei kolorektalen inklusive Dünndarmeingriffen ($p = 0,001$). Außerdem gab es weniger Wundinfektionen in der Prüfgruppe mit Polihexanid bei laparoskopisch-assistierter Operationstechnik ($p = 0,020$).

Tabelle 9: Subgruppenanalyse der per-protocol-Population für potentielle Einflussfaktoren einer postoperativen Wundinfektion

		NaCl (n = 202)	Polihexanid (n = 191)	p Wert*
Operiertes Organ				
Magen u./o. Ösophagus	WI	5 (20.8%)	8 (40.0%)	0.170
	keine WI	19 (79.2%)	12 (60.0%)	
Hepatopankreatikobiliär	WI	7 (28.0%)	6 (17.1%)	0.318
	keine WI	18 (72.0%)	29 (82.9%)	
Dünndarm u./o. kolorektal	WI	56 (39.7%)	26 (20.5%)	0.001*
	keine WI	85 (60.3%)	101 (79.5%)	
Multiviszeral u. sonstige	WI	2 (16.7%)	1 (11.1%)	0.725
	Keine WI	10 (83.2%)	8 (88.9%)	
Kolorektale Resektion				
Ja	WI	43 (35.5%)	21 (18.6%)	0.004*
	keine WI	78 (64.5%)	92 (81.4%)	
Nein	WI	27 (33.3%)	20 (25.6%)	0.288
	keine WI	54 (66.7%)	58 (74.4%)	
Operationstechnik				
Laparoskopisch-assistiert	WI	19 (25.3%)	7 (10.3%)	0.020*
	keine WI	56 (74.7%)	61 (89.7%)	
Konversion	WI	5 (31.3%)	2 (14.3%)	0.281
	keine WI	11 (68.8%)	12 (85.7%)	
Primär konventionell	WI	46 (41.4%)	32 (29.4%)	0.062
	keine WI	65 (58.6%)	77 (70.6%)	
Anzahl der Voroperationen				
0	WI	15 (25.4%)	10 (16.4%)	0.225
	keine WI	44 (74.6%)	51 (83.6%)	
1 – 2	WI	28 (28.3%)	15 (16.7%)	0.058
	keine WI	71 (71.7%)	75 (83.3%)	
3 – 5	WI	20 (55.6%)	10 (33.3%)	0.073
	keine WI	16 (44.4%)	20 (66.7%)	
> 5	WI	7 (87.5%)	6 (60.0%)	0.208
	keine WI	1 (12.5%)	4 (40.0%)	

Daten sind n (%), WI = postoperative Wundinfektion, •Chi-Quadrat-Test, *p ≤ 0.05.

7.3.3. Stationäre Behandlung der Wundinfektionen

Mehr als die Hälfte der Wundinfektionen – 66 von 111 (59,5%) – entwickelten sich unmittelbar nach der Operation, also noch während des stationären Aufenthalts. Nach Entlassung fielen im Follow-Up nach 30 Tagen weitere 45 (40,5%) postoperative Wundinfektionen auf. Die Wunde von 25 Patienten (37,9%), die eine postoperative

Wundinfektion vor Entlassung entwickelten, musste operativ in Intubationsnarkose revidiert werden. 49 Patienten (74,2%) erhielten eine erweiterte Wundpflege durch ein speziell geschultes Wundteam. Elf Patienten (16,7%) benötigten aufgrund der Wundinfektion eine resistenzgerechte Antibiose. Einige der Patienten wurden bereits antibiotisch behandelt wegen einer Peritonitis, eines intraabdominellen Abszesses, einer begleitenden Pneumonie oder eines Harnwegsinfektes.

7.3.4. Poststationärer Wundstatus und Behandlung

Mit Hilfe des telefonischen Follow-Ups nach 30 Tagen postoperativ lagen Angaben von 378 Patienten zum poststationären Wundstatus und der Behandlung vor. In der Kontrollgruppe mit NaCl waren 78,4% der Wunden zum Zeitpunkt des Follow-Ups komplett verschlossen, in der Prüfgruppe mit Polihexanid 83,2% ($p = 0,237$). Patienten, die mit NaCl gespült wurden, mussten signifikant häufiger erneut ärztlich nach Entlassung wegen eines Wundinfekts behandelt werden (24,7% vs. 14,7%; $p = 0,014$). Die Mehrzahl der ärztlichen Behandlungen wegen eines Wundinfektes waren ambulant; Patienten in der Kontrollgruppe bedurften signifikant häufiger der ambulanten ärztlichen Behandlung als Patienten in der Prüfgruppe (23,7% vs. 12,5%; $p = 0,005$).

Tabelle 10: Wundstatus nach Entlassung 30 Tage postoperativ

	NaCl (n = 194)	Polihexanid (n = 184)	Gesamt (n = 378)	p Wert*
Wunde verschlossen				0.237
ja	152 (78.4%)	153 (83.2%)	305 (80.7%)	
nein	42 (21.6%)	31 (16.8%)	73 (19.3%)	
Erneute ärztliche Behandlung				0.014*
ja	48 (24.7%)	27 (14.7%)	75 (19.8%)	
nein	146 (75.3%)	157 (85.3%)	303 (80.2%)	
Erneute ärztliche Behandlung				
ambulant	46 (23.7%)	23 (12.5%)	69 (18.3%)	0.005*
stationär	2 (1.0%)	4 (2.2%)	6 (1.6%)	0.374

Daten sind n (%), *Chi-Quadrat-Test, * $p \leq 0.05$.

7.4. Kolonisation der Bauchdecke mit Erregern

Es lagen insgesamt 320 intraoperative Abstriche der Bauchdecke nach subkutaner Spülung von den 409 Patienten, die korrekt gespült wurden, vor. 142 (44,4%) der Abstriche waren positiv und 178 (55,6%) negativ. Es gab 158 Abstriche in der NaCl-Gruppe und 162 Abstriche in der Polihexanid-Gruppe. Es fehlten 89 (21,8%) Abstriche, die intraoperativ nicht durchgeführt wurden.

7.4.1. Zahl der Erreger

In der NaCl-Gruppe waren 67,7% der intraoperativen subkutanen Abstriche positiv, in der Polihexanid-Gruppe nur 21,6%. Demnach gab es signifikant weniger positive Abstriche nach subkutaner Spülung mit 0,04% Polihexanid ($p < 0,001$). In der NaCl-Gruppe wurden bei 66 Patienten (41,8%) ein Erreger, bei 36 Patienten (22,8%) zwei bis drei Erreger und bei fünf Patienten (3,2%) mehr als drei Erreger nachgewiesen. In der Polihexanid-Gruppe gelang im Abstrich der Nachweis von einem Erreger bei 26 Patienten (16,0%), von zwei bis drei Erregern bei sechs Patienten (3,7%) und von mehr als drei Erregern bei drei Patienten (1,9%). Es zeigte sich eine signifikant geringere Anzahl an Erregern pro Abstrich in der Polihexanid-Gruppe ($p < 0,001$). Zusammenfassend gab es in 41 Abstrichen der NaCl-Gruppe und in neun Abstrichen der Polihexanid-Gruppe den Nachweis von mehr als einem Erreger. Das Maximum von fünf Erregern pro Abstrich wurde nur zweimal in der NaCl-Gruppe erreicht.

Tabelle 11: Intraoperative Kolonisation der Bauchdecke mit Erregern nach subkutaner Wundspülung in der per-protocol-Population

	NaCl (n = 158)	Polihexanid (n = 162)	Gesamt (n = 320)	p Wert ^a
Kolonisation der Bauchdecke mit Erregern				< 0.001*
positiv	107 (67.7%)	35 (21.6%)	142 (44.4%)	
negativ	51 (32.3%)	127 (78.4%)	178 (55.6%)	
Anzahl an Erregern pro Abstrich				< 0.001*
1	66 (41.8%)	26 (16.0%)	92 (28.7%)	
2 – 3	36 (22.8%)	6 (3.7%)	42 (13.1%)	
> 3	5 (3.2%)	3 (1.9%)	8 (2.5%)	

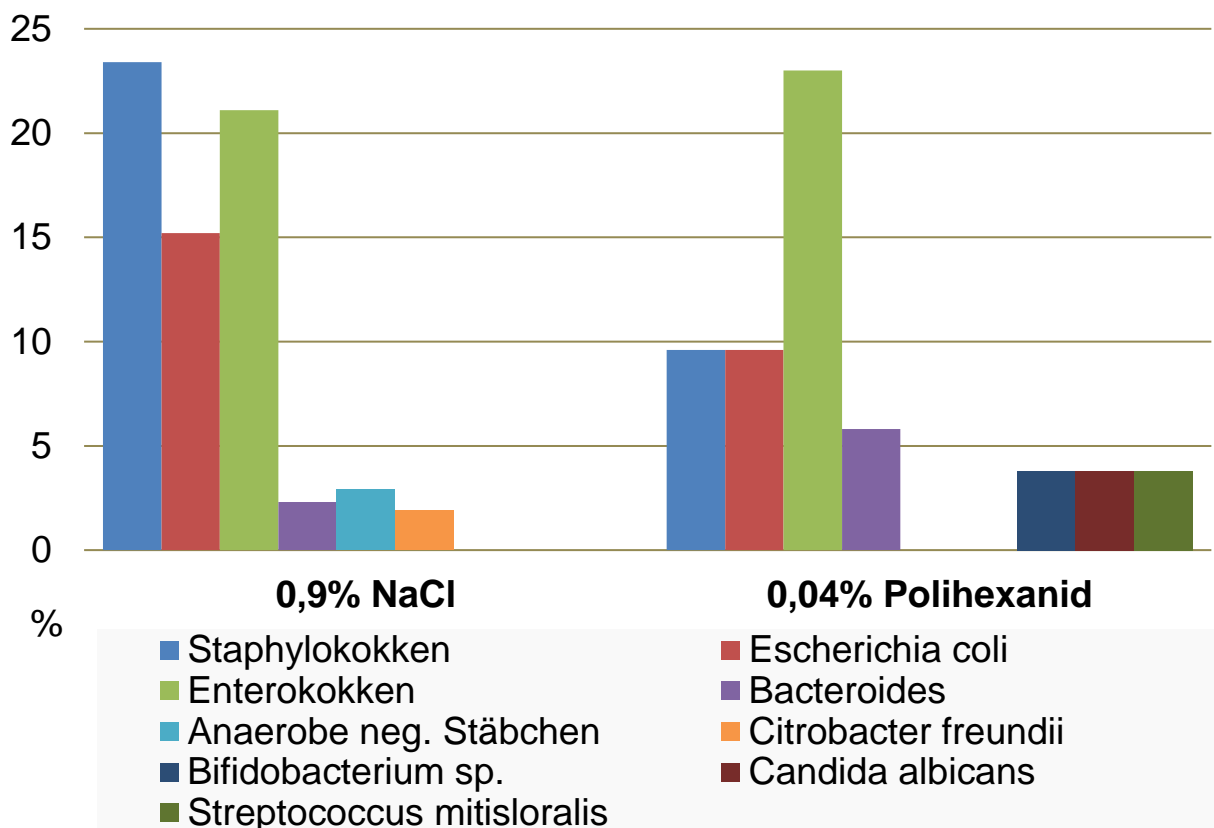
Daten sind n (%), ^aChi-Quadrat-Test, *p ≤ 0.05.

7.4.2. Art der Erreger

Da in 41 Abstrichen der NaCl- und neun der Polihexanid-Gruppe mehr als ein Erreger nachgewiesen wurden, gab es insgesamt 171 Erreger in der NaCl- und 52 in der Polihexanid-Gruppe. In Abbildung 3 ist zu sehen, dass unter den zehn häufigsten Erregern in der NaCl-Gruppe Staphylokokken in 23,4%, Enterokokken in 21,1%, Escherichia coli in 15,2%, anaerobe negative Stäbchen ohne weitere Differenzierung in 2,9%, Bacteroides fragilis in 2,3% und Citrobacter freundii in 1,9% nachgewiesen wurden. In der Polihexanid-Gruppe wurden unter den zehn häufigsten Erregern Enterokokken in 23,0%, Escherichia coli in 9,6%, Staphylokokken in 9,6%, Bacteroides vulgatus in 5,8%, Bifidobacterium sp. in 3,8%, Candida albicans in 3,8% und Streptococcus mitisloralis in 3,8% gefunden. Es befindet sich eine genaue Auflistung aller Erreger im Anhang (siehe Tabelle 22, Seite 65 - 67).

Abbildung 3: Prozentsatz der zehn am häufigsten nachgewiesenen Erreger in der NaCl- und Polihexanid-Gruppe

Die Gruppe der Staphylokokken umfassen in der NaCl-Gruppe *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus lugdunensis* und *Staphylococcus capitis* und in der Polihexanid-Gruppe *Staphylococcus epidermidis* und *Staphylococcus aureus*; die Gruppe der Enterokokken umfassen in der NaCl-Gruppe *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* und *Enterococcus gallinarum* und in der Polihexanid-Gruppe *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* und *Enterococcus faecium* (Vancomycin resistente Erreger); die Gruppe der Bacteroides umfassen in der NaCl-Gruppe *Bacteroides fragilis* und in der Polihexanid-Gruppe *Bacteroides vulgatus*.



7.4.3. Zusammenhang zwischen Erregern und Wundinfektion

Es lagen 306 intraoperative Abstriche vor, die mit einem Wundstatus nach 30 Tagen korreliert werden konnten. Patienten mit postoperativer Wundinfektion hatten signifikant häufiger einen positiven intraoperativen Abstrich der Bauchdecke nach subkutaner Spülung (38,0% vs. 64,4%; $p < 0,001$) als Patienten ohne Wundinfektion. Bei ihnen fand sich ebenfalls häufiger mehr als ein Erreger pro Abstrich (10,7% vs. 30,0%; $p < 0,001$).

Tabelle 12: Kolonisation der Bauchdecke mit Erregern in Abhängigkeit einer postoperativen Wundinfektion

	Keine Wundinfektion (n = 216)	Wundinfektion (n = 90)	p Wert
Abstrich Bauchdecke			< 0.001*
positiv	82 (38.0%)	58 (64.4%)	
negativ	134 (62.0%)	32 (35.6%)	
Anzahl Erreger			< 0.001*
1	59 (27.3%)	31 (34.4%)	
2 – 3	19 (8.8%)	23 (25.6%)	
> 3	4 (1.9%)	4 (4.4%)	

Daten sind n (%), •Chi-Quadrat-Test, *p ≤ 0.05.

7.5. Gesamtkrankenhausverweildauer

Es lagen Daten zur Gesamtkrankenhausverweildauer inklusive stationärer Wiederaufnahme von 377 Patienten vor. Die Patienten wurden im Median nach 45 Tagen telefonisch nachbefragt. Das Minimum lag bei 25 und das Maximum bei 183 Tagen. Laut Protokoll lag die maximale Nachbefragungszeit bei 30 + 14 Tagen; sie wurde überschritten, wenn der Patient einen verlängerten Krankenhausaufenthalt hatte.

In der Gesamtaufenthaltsdauer in Tagen zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Kontroll- und der Prüfgruppe. Die Patienten der NaCl-Gruppen blieben im Median 14,0 Tage stationär und die der Polihexanid-Gruppe 13,0 Tage (p = 0,943).

Tabelle 13: Gesamtaufenthaltsdauer inklusive stationärer Wiederaufnahme

	NaCl (n = 192)	Polihexanid (n = 185)	Gesamt (n = 377)	p Wert*
Intensivstation [Tage; Median]	0.0	0.0	0.0	0.814
Normalstation [Tage; Median]	11.5	12.0	12.0	0.955
Gesamte stationäre Aufenthaltsdauer [Tage; Median]	14.0	13.0	14.0	0.943

Daten sind Median, *Mann-Whitney-U-Test.

Patienten mit postoperativer Wundinfektion waren signifikant länger auf der Normalstation als Patienten ohne Wundinfektion (10,0 vs. 15,0 Tage im Median; $p < 0,001$). Die Gesamtaufenthaltsdauer inklusive stationärer Wiederaufnahme war ebenfalls signifikant länger bei infizierter Wunde (12,0 vs. 18,0 Tage im Median; $p < 0,001$).

Tabelle 14: Gesamtaufenthaltsdauer inklusive stationäre Wiederaufnahme in Abhängigkeit einer postoperativen Wundinfektion

	Keine Wundinfektion (n = 272)	Wundinfektion (n = 104)	Gesamt (n = 377)	p Wert*
Intensivstation [Tage; Median]	0.0	0.0	0.0	0.001*
Normalstation [Tage; Median]	10.0	15.0	12.0	< 0.001*
Gesamte stationäre Aufenthaltsdauer [Tage; Median]	12.0	18.0	14.0	< 0.001*

Daten sind Median, *Mann-Whitney-U-Test, * $p \leq 0.05$.

7.6. Postoperative Schmerzen an der Narbe

Es lagen 367 Angaben zu den Schmerzen an der Narbe nach 30 Tagen postoperativ

vor. Der Durchschnitt der Schmerzen lag in der Kontroll- und Prüfgruppe bei 0,8 von maximal 10 Punkten auf der numerischen Analogskala (NAS). Das Maximum wurde bei 9 von 10 Punkten vergeben. 67,4% der NaCl-Gruppe und 67,2% der Polihexanid-Gruppe gaben keine Schmerzen an. Mittelstarke oder starke Schmerzen, also einen Punktwert ≥ 4 , wurden von 6,4% der NaCl- und 7,8% der Polihexanid-Patienten geäußert ($p = 0,814$).

Tabelle 15: Schmerzen auf der NAS 30 Tage postoperativ

	NaCl (n = 187)	Polihexanid (n = 180)	Gesamt (n = 367)	p Wert
Stärke der Schmerzen [NAS; Mittelwert \pm SD*]	0.8 \pm 1.5	0.8 \pm 1.5	0.8 \pm 1.5	0.903▲
Stärke der Schmerzen				0.814▪
Keine (0)	126 (67.4%)	121 (67.2%)	247 (67.3%)	
Leichtgradig (1 – 3)	49 (26.2%)	45 (25.0%)	94 (25.6%)	
Mittelstark bis stark (4 – 10)	12 (6.4%)	14 (7.8%)	26 (7.1%)	

Daten sind n (%) oder Mittelwert \pm SD, *SD = Standardabweichung, ▲t-Test für unabhängige Variablen, ▪Chi-Quadrat-Test.

Im Durchschnitt gaben Patienten mit Wundinfektion auf der numerischen Analogskala (NAS) von 0 bis 10 signifikant stärkere Schmerzen als Patienten ohne Wundinfektion an (0,6 vs. 1,3; $p < 0,001$). Während 74,7% der Patienten ohne Wundinfektion keine Schmerzen an der Narbe verspürten, waren es in der Gruppe mit Wundinfektion nur 46,9% ($p < 0,001$).

Tabelle 16: Schmerzen auf der NAS 30 Tage postoperativ in Abhängigkeit einer postoperativen Wundinfektion

	Keine Wund- infektion (n = 269)	Wund- infektion (n = 98)	Gesamt (n = 367)	p Wert
Stärke der Schmerzen [NAS; Mittelwert ± SD ^o]	0.6 ± 1.4	1.3 ± 1.7	0.8 ± 1.5	< 0.001 ▲*
Stärke der Schmerzen				< 0.001 ■*
Keine (0)	201 (74.7%)	46 (46.9%)	247 (67.3%)	
Leichtgradig (1 – 3)	64 (23.8%)	48 (49.0%)	112 (30.5%)	
Mittelstark bis stark (4 – 10)	4 (1.5%)	4 (4.1%)	8 (2.2%)	

Daten sind n (%) oder Mittelwert ± SD, ^oSD = Standardabweichung, ▲t-Test für unabhängige Variablen, *p ≤ 0.05, ■Chi-Quadrat-Test.

7.7. Postoperatives kosmetisches Ergebnis

Es gab bei 318 Patienten eine Angabe zum postoperativen kosmetischen Ergebnis. In der telefonischen Nachbefragung gaben Studienteilnehmer, die mit NaCl gespült wurden, in 9,9% an, dass sie nicht zufrieden, in 35,2% mittelmäßig zufrieden und in 54,9% sehr zufrieden mit dem Aussehen der Narbe sind. In der Polihexanid-Gruppe waren 9,0% nicht zufrieden, 40,4% mittelmäßig zufrieden und 50,6% sehr zufrieden (p = 0,647).

Tabelle 17: Zufriedenheit mit dem kosmetischen Ergebnis 30 Tage postoperativ

	NaCl (n = 162)	Polihexanid (n = 156)	Gesamt (n = 318)	p Wert*
Kosmetisches Ergebnis				0.647
Nicht zufrieden (0 – 3)	16 (9.9%)	14 (9.0%)	30 (9.4%)	
Mittelmäßig zufrieden (4 – 7)	57 (35.2%)	63 (40.4%)	120 (37.7%)	
Sehr zufrieden (8 – 10)	89 (54.9%)	79 (50.6%)	168 (52.8%)	

Daten sind n (%), *Chi-Quadrat-Test.

Patienten ohne Wundinfektion äußerten sich in 4,9% als nicht zufrieden und in 60,7% als sehr zufrieden mit dem kosmetischen Ergebnis. Diejenigen mit postoperativer Wundinfektion waren in 24,3% nicht zufrieden und in 27,0% sehr zufrieden ($p < 0,001$).

Tabelle 18: Zufriedenheit mit dem kosmetischen Ergebnis 30 Tage postoperativ in Abhängigkeit einer postoperativen Wundinfektion

	Keine Wund- infektion (n = 244)	Wund- infektion (n = 74)	Gesamt (n = 318)	p Wert*
Kosmetisches Ergebnis				< 0.001*
Nicht zufrieden (0 – 3)	12 (4.9%)	18 (24.3%)	30 (9.4%)	
Mittelmäßig zufrieden (4 – 7)	84 (34.4%)	36 (48.6%)	120 (37.7%)	
Sehr zufrieden (8 – 10)	148 (60.7%)	20 (27.0%)	168 (52.8%)	

Daten sind n (%), *Chi-Quadrat-Test, * $p \leq 0.05$.

7.8. Chirurgische Komplikationen nach Clavien-Dindo

In der Klassifikation der schwersten chirurgischen Komplikation nach Clavien-Dindo (siehe Tabelle 2, Seite 13 nach (50)) bei Entlassung ergaben sich keine signifikanten

Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen.

Tabelle 19: Schwerste chirurgische Komplikation nach Clavien-Dindo (50) bei Entlassung der per-protocol-Population

	NaCl (n = 208)	Polihexanid (n = 201)	Gesamt (n = 409)	p Wert
Schwerste chirurgische Komplikation nach Clavien-Dindo				0.684
Keine	109 (52.4%)	105 (52.2%)	214 (52.3%)	
Grad I	17 (8.2%)	25 (12.4%)	42 (10.3%)	
Grad II	21 (10.1%)	14 (7.0%)	35 (8.6%)	
Grad IIIa	12 (5.8%)	9 (4.5%)	21 (5.1%)	
Grad IIIb	37 (17.8%)	36 (17.9%)	73 (17.8%)	
Grad IVa	6 (2.9%)	7 (3.5%)	13 (3.2%)	
Grad IVb	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.2%)	
Grad V	6 (2.9%)	4 (2.0%)	10 (2.4%)	

Daten sind n (%), •Chi-Quadrat-Test.

7.9. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Abschließend wurden die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (serious adverse events = SAEs) in beiden Studiengruppen betrachtet. In der RECIPE-Studie waren SAEs laut Studienprotokoll definiert als eine Re-Operation, eine stationäre Wiederaufnahme oder ein Todesfall innerhalb von 30 Tagen postoperativ. Die Gründe hierfür wurden jeweils dokumentiert. In die Analyse der SAEs wurden die 435 Patienten einbezogen, die eine Wundspülung erhielten. Es trat kein Verdachtsfall einer unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkung durch die Spüllösung (suspected unexpected serious adverse reaction, SUSAR) auf.

Tabelle 20: Zusammenfassung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse

	NaCl (SAEs[⊥] = 157)	Polihexanid (SAEs[⊥] = 153)	Gesamt (SAEs[⊥] = 310)
Patienten mit mindestens einem SAE [⊥]	88/218* (40.4%)	81/217* (37.3%)	169/435* (38.9%)
Schweregrad der SAEs [⊥] nach CTCAE ^o			
Grad 1	7 (4.5%)	6 (3.9%)	13 (4.2%)
Grad 2	48 (30.6%)	40 (26.1%)	88 (28.4%)
Grad 3	51 (32.5%)	52 (34.0%)	103 (33.2%)
Grad 4	46 (29.3%)	53 (34.6%)	99 (31.9%)
Grad 5	5 (3.2%)	2 (1.3%)	7 (2.3%)
Ausgang der SAEs [⊥]			
Tod	16 (10.2%)	15 (9.8%)	31 (10.0%)
Vollständig genesen	141 (89.8%)	138 (90.2%)	279 (90.0%)
Zusammenhang mit der Spülung			
Kein Zusammenhang	157 (100%)	153 (100%)	310 (100%)
Kategorisierung der SAEs [†]			
Reoperation	96 (61.1%)	98 (64.1%)	194 (62.6%)
Stationäre Wiederaufnahme	12 (7.6%)	11 (7.2%)	23 (7.4%)
Intraabdomineller Abszess	15 (9.6%)	19 (12.4%)	34 (11.0%)
Platzbauch	15 (9.6%)	17 (11.1%)	32 (10.3%)

	NaCl (SAEs[⊥] = 157)	Polihexanid (SAEs[⊥] = 153)	Gesamt (SAEs[⊥] = 310)
Anastomoseninsuffizienz	39 (24.8%)	50 (32.7%)	89 (28.7%)
Blutung	13 (8.3%)	15 (9.8%)	28 (9.0%)
Andere chirurgische Komplikation	41 (26.1%)	33 (21.6%)	74 (23.9%)
Pulmonale Komplikation	22 (14.0%)	17 (11.1%)	39 (12.6%)
Tiefe Venenthrombose/ Lungenarterienembolie	8 (5.1%)	1 (0.7%)	9 (2.9%)
Kardiale Komplikation	3 (1.9%)	5 (3.3%)	8 (2.6%)
Andere internistische Komplikation	19 (12.1%)	24 (15.7%)	43 (13.9%)

Daten sind n (%), [⊥]SAEs = serious adverse events, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, *Anzahl der Patienten, die eine Wundspülung gemäß Studienprotokoll erhielten, [○]CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events nach (53), †Anzahl der kategorisierten SAEs übersteigt die Gesamtanzahl der SAEs, da bei 72 Individuen mehrere SAEs auftraten.

8. Diskussion

RECIPE ist die erste randomisiert-kontrollierte Studie, die die intraoperative subkutane Wundspülung mit 0,9% NaCl mit der antiseptischen 0,04% Polihexanid-Lösung vergleicht. Insgesamt traten 28,2% postoperative Wundinfektionen nach elektiven viszeralchirurgischen Laparotomien, inklusive laparoskopisch-assistierten Eingriffen, auf. Diese Rate ist vergleichbar mit der anderer klinischer Studien zum Thema postoperative Wundinfektionen in der Viszeralchirurgie (2) (3) (4) (5).

Die postoperative Wundinfektion wird bei viszeralchirurgischen Eingriffen weniger durch Keime der residenten oder transienten Hautflora, als vielmehr durch intraabdominelle Kontamination mit endogenen Bakterien der Darmflora verursacht. Diese gelangen bei Eröffnung und Resektion von Darmabschnitten in das subkutane Fettgewebe (54). Deswegen kommt der intraoperativen Spülung der Subkutis möglicherweise eine große Bedeutung in der Prävention postoperativer Wundinfektionen zu. Hierzu steht eine Vielzahl an Wirkstoffen – von NaCl über antibiotische bis zu antiseptischen Lösungen – zur Verfügung (9) (10). Doch deren Nutzen wird kontrovers diskutiert. So spricht sich die Leitlinie Großbritanniens (National Institute for Health and Care Excellence) gegen eine intraoperative Wundspülung aus. Als Gründe dafür werden zu geringe Evidenz und mögliche Gewebstoxizität durch antimikrobielle Substanzen genannt (55).

Die Metaanalyse von Mueller et al. aus dem Jahr 2015 zeigte, dass eine intraoperative subkutane Wundspülung, unabhängig von der verwendeten Substanz, signifikant die Rate an postoperativen Wundinfektionen nach abdominalen Eingriffen im Vergleich zu keiner Wundspülung reduzierte. In einer Subgruppenanalyse dieser Metaanalyse war der Effekt von antibiotischen Spülungen stärker als der von Povidon-Iod und NaCl. In keiner der inkludierten Studien kam Polihexanid als Spüllösung zum Einsatz. Es muss eingeräumt werden, dass viele der Studien veraltet (1970 – 1990) waren und eine große Variabilität der Definition einer postoperativen Wundinfektion zwischen den Studien vorlag. Zudem ergab die Metaanalyse, dass bei allen inkludierten Studien ein beträchtliches Risiko einer Verzerrung (Bias) vorlag (9). De Jonge et al. sprechen sich in einer Metaanalyse von 2017 gegen antibiotische Spülungen aufgrund möglicher Resistenzentwicklung aus (10). Die Leitlinie der WHO von 2016 betont die geringe Evidenz aus fünf randomisiert-kontrollierten Studien, die keinen Vorteil in der Anwendung antibiotischer subkutaner Wundspülungen zeigten. Die WHO betont

ebenfalls das Risiko einer Resistenzentwicklung und lehnt antibiotische intraoperative Wundspülungen ab. Zudem gibt es kein standardisiertes Verfahren zu ihrer Herstellung und keine Gewissheit über das Erreichen des Angriffspunktes (56). Ruiz-Tovar et al. konnten durch eine antibiotische Spülung der Peritonealhöhle mit Clindamycin und Gentamicin vor Verschluss der Bauchdecke sowohl postoperative Wundinfektionen als auch intraabdominelle Abszesse bei kolorektalen Eingriffen reduzieren. Darüber hinaus reduzierte die antibiotische intraabdominale Spülung signifikant die Besiedlung des Peritoneums mit Bakterien im Vergleich zur Spülung mit NaCl (57). Die Datenlage bezüglich der Wirksamkeit und des Nutzens antibiotischer Lösungen ist nicht ausreichend, um diese abschließend zu empfehlen.

Darüber hinaus zeigten de Jonge et al. in der Metaanalyse, dass die Wundspülung mit dem Antiseptikum Povidon-Iod einer Spülung mit NaCl in der Reduktion postoperativer Wundinfektionen überlegen war (10). Povidon-Iod kann allerdings systemische Nebenwirkungen wie allergische Reaktionen auslösen und ist zudem toxisch bei Kontakt mit den Meningen oder mit Gewebe des zentralen Nervensystems (41). Die in die Metaanalyse inkludierten Studien unterschieden sich bezüglich der verwendeten Spüllösung, der Art und Dauer der Applikation und der durchgeführten Operationen (abdominelle, orthopädische und neurochirurgische Eingriffe). Dies schränkt die Aussagekraft der Metaanalyse von de Jonge et al. ein (10).

Weder in die Metaanalyse von Mueller et al. noch von de Jonge et al. wurde eine Studie, die den Nutzen und die Risiken von Polihexanid-haltigen Lösungen untersucht, inkludiert (9) (10). Das Antiseptikum Polihexanid wird aktuell weder in nationalen Leitlinien noch von der WHO zur Reduktion postoperativer Wundinfektionen erwähnt (56). Sowohl die amerikanische Leitlinie zur Prävention postoperativer Wundinfektionen als auch das Robert-Koch-Institut empfehlen antiseptische Wundspülungen ohne genauere Spezifizierung (58) (59). Laut amerikanischer Leitlinie soll eine Wundspülung mit verdünnter Povidon-Iod-Lösung in Betracht gezogen werden (58). Dies stützt sich auf die Ergebnisse einer Metaanalyse aus dem Jahr 2010 von Fournel et al., die eine mögliche Reduktion postoperativer Wundinfektionen durch verdünnte Povidon-Iod-Lösung beschrieb (60).

Die RECIPE-Studie lieferte erstmals klinische Evidenz dafür, dass die antiseptische Spülungslösung Serasept2® (0,04% Polihexanid) die Rate an postoperativen

Wundinfektionen nach elektiven Laparotomien reduziert. Die Assoziation von Serasept2® mit einer verringerten Wundinfektionsrate zeigte sich sowohl in der per-protocol- als auch in der Intention-to-treat-Population und zeigte in der multiplen logistischen Regression eine relevante Reduktion des Risikos für eine postoperative Wundinfektion. Serasept2® (0,04% Polihexanid) stellt mit einem Preis von 27,70€ für eine 250 ml-Flasche eine kostengünstige Maßnahme zur Senkung postoperativer Wundinfektionen dar (61).

Polihexanid zeigt eine lange Remanenzwirkung und ist deswegen die erste Wahl bei chronisch-infizierten Wunden und Verbrennungen (41). Der Wirkstoff ist im Stande, chronische mit MRSA-infizierte Wunden zu dekolonisieren (40) (14). Es existieren keine klinischen Studien, die die antimikrobielle Wirksamkeit verschiedener Antiseptika direkt vergleichen (41) (10). Eine Zusammenfassung der klinischen Relevanz zeigte der 2018 aktualisierte Konsens zur Wundantiseptik von Kramer et al. (siehe Tabelle 21). Polihexanid förderte die Wundheilung signifikant besser im Gegensatz zu Silberionen und Povidon-Iod. Die Anwendung von Polihexanid als peritoneale Spülung und im zentralen Nervensystem ist wegen toxischer Nebenwirkungen kontraindiziert (41). Aufgrund möglicher Inhibition der Proteoglykansynthese der Knorpelzellen dürfen bei Gelenkspülungen nur Konzentrationen < 0,005% verwendet werden (35) (36). Die antimikrobielle Wirksamkeit von Polihexanid war in vitro den Antiseptika Silberionen, Povidon-Iod und Chlorhexidin signifikant überlegen (41).

Tabelle 21: Zusammenfassung der klinischen Relevanz von Antiseptika nach (41)

Kriterium	NaCl	Octenidin	Polihexanid	Povidon-Iod
Antimikrobielle Wirksamkeit	Ja	Ja	Ja	Ja
Verbesserung der Wundheilung	Ja	Keine Inhibition	Ja	Partielle Inhibition
Anwendbarkeit als peritoneale Spülung	Möglich	Kontraindiziert	Kontraindiziert	Kontraindiziert
Anwendbarkeit im ZNS*	Möglich	Kontraindiziert	Kontraindiziert	Toxisch
Anwendbarkeit im Knorpel	Möglich	Kontraindiziert	Nur < 0.005%	Ja

Kriterium	NaCl	Octenidin	Polihexanid	Povidon-Iod
Überlegen zu				
Silberionen	Tendenziell besser	Signifikant besser	Signifikant besser	Tendenziell besser
Povidon-Iod	Signifikant besser	Tendenziell besser	Signifikant besser	-
Chlorhexidin	Keine Studien	Keine Studien	Signifikant besser	Keine Studien

*ZNS = zentrales Nervensystem

In vitro waren Octenidin und Polihexanid gleich effizient, wobei Letzteres in quantitativen Suspensionstests eine längere Einwirkdauer erforderte (43). Polihexanid sollte mindestens 10 bis 15 Minuten einwirken, um die volle Wirksamkeit zu entfalten (13). In einer historisch kontrollierten Pilotstudie mit 97 Patienten wurde zwischen einer „kurzen“ und „langen“ Einwirkzeit kein Unterschied in der Wundinfektionsrate nach abdominalen Eingriffen festgestellt. Bei einem Teil der Patienten wurden die Wundränder während der gesamten Operationszeit mit Polihexanid-getränkten Bauchtüchern bedeckt, in der historischen Kontrollgruppe wurde lediglich kurz vor Hautverschluss gespült (62).

Die bakterielle Wirksamkeit und Effizienz von Polihexanid konnte in der RECIPE-Studie gezeigt werden. Es waren 67,7% der subkutanen Abstriche positiv nach Spülung mit NaCl; im Vergleich dazu nur 21,6% nach Spülung mit Polihexanid. Das antimikrobielle Spektrum von Polihexanid ist breit und umfasst grampositive, gramnegative, intrazelluläre Erreger, multiresistente Keime sowie Pilze (12) (14). Die in der Abdominalchirurgie häufigsten Auslöser von Wundinfektionen – *Escherichia coli* in 31% und *Enterococcus spp.* in 30% – werden von Polihexanid abgedeckt. Außerdem gehören *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella spp.* und *Bacteroides spp.* zu häufigen Erregern in der Abdominalchirurgie, die ebenfalls in das Spektrum von Polihexanid fallen (5). Die Rate an Wundinfektionen korreliert in der RECIPE-Studie sowohl mit einem positiven Abstrich der Bauchdecke als auch mit der Anzahl der Erreger pro intraoperativem Abstrich. Ruiz-Tovar et al. zeigten, dass eben die Erreger, die im intraoperativen Abstrich positiv waren, die postoperative Wundinfektion verursachten (57).

Es gilt jedoch zu berücksichtigen, dass die RECIPE-Studie ein breites Spektrum an operierten Organen – von Ösophagus und Magen, über Dick- und Dünndarm, Leber, Gallenblase und Pankreas bis zu Multiviszeraleingriffen – umfasst. Mehr als zwei Drittel

der Operationen (67%) bezogen sich auf Eingriffe an Dick- und/oder Dünndarm, 16% auf Leber, Gallenblase und/oder Pankreas und 11% auf Ösophagus und/oder Magen. Das Risiko eine Wundinfektion zu entwickeln ist nicht bei jeder Indikation gleich hoch. Degrate et al. fanden signifikant höhere Raten nach linksseitigen Kolon- und Rektumresektionen (18%) im Vergleich zu rechtsseitigen Koloneingriffen (8%) (63). In einer retrospektiven Studie mit über 4600 Patienten gab es mehr Wundinfektionen nach kolorektalen als nach gastral und hepatobiliären Operationen (64). Dies mag mit der Eröffnung und Resektion von Darmabschnitten und einer möglichen endogenen Keimverschleppung zusammenhängen. Die Reduktion postoperativer Wundinfektionen durch eine intraoperative Spülung gelang in der Metaanalyse von Mueller et al. am stärksten bei kolorektalen Operationen, unabhängig von der verwendeten Substanz (9). Dies bestätigte sich in der RECIPE-Studie für die antiseptische 0,04% Polihexanid-Lösung. Die Risikoreduktion für die postoperative Wundinfektion war am stärksten bei kolorektalen inklusive Dünndarm-Eingriffen.

Zudem spielt die Operationstechnik eine entscheidende Rolle in der Rate der Wundinfektionen. Die Daten des deutschen Referenzzentrums für Surveillance nosokomialer Infektionen ergaben bei konventionellen Eingriffen am Kolon im Durchschnitt eine Wundinfektionsrate von 10% und bei laparoskopischer Technik von 5%. Das Auftreten einer Wundinfektion bei offenen Rektumresektionen lag bei 10%, bei laparoskopischen Eingriffen bei 7% (5). Das laparoskopische Vorgehen alleine reduziert die Rate an Wundinfektionen nach kolorektalen Operationen (65) (66). In der RECIPE-Studie zeigte Polihexanid eine Reduktion postoperativer Wundinfektionen bei laparoskopisch-assistierter Operationstechnik im Vergleich zu offenen oder konvertierten Operationen. Als möglicher Grund hierfür ist zu nennen, dass 48,3% der kolorektalen Eingriffe laparoskopisch-assistiert operiert wurden und sich der positive Einfluss von Polihexanid besonders stark bei kolorektaler Chirurgie zeigte.

In der Schweregradeinteilung der Wundinfektion nach CDC fiel auf, dass Polihexanid signifikant oberflächliche Wundinfektionen reduzierte, nicht aber tiefe oder Infektionen der Körperhöhle. Dies lässt sich dadurch erklären, dass die Lösung subkutan und nicht intraperitoneal appliziert wurde. Die Anwendung von Polihexanid als Peritonealspülung ist kontraindiziert. Eine peritoneale Instillation führte bei Ratten durch Freisetzung von Stickstoffmonoxid und Aktivierung von Kaliumkanälen zur Vasodilatation und

verursachte einen Abfall des mittleren arteriellen Drucks (33). Es gibt verschiedene Arten, eine subkutane Spülung zu applizieren. Nikfarjam et al. verglichen die pulsatile NaCl-Spülung, die unter einem erhöhten Wasserdruck durchgeführt wird, mit der rein manuellen NaCl-Spülung der Subkutis. Es zeigten sich signifikant weniger postoperative Wundinfektionen (6% vs. 19%) durch die Spülung unter erhöhtem Wasserdruck bei hepatobiliären Operationen, die länger als zwei Stunden dauerten (67). In der Leitlinie der WHO wird empfohlen, bei Einsatz einer Spülung mit NaCl die Methode mit Druckimpuls in Betracht zu ziehen (56).

Bei Betrachtung der sekundären Endpunkte der RECIPE-Studie wurde kein Unterschied in der stationären Aufenthaltsdauer zwischen den beiden Studiengruppen festgestellt. Es zeigte sich aber, dass Patienten mit Wundinfektion signifikant länger auf der Normalstation waren als Patienten ohne Wundinfektion. Die Gesamtaufenthaltsdauer inklusive stationärer Wiederaufnahme war ebenfalls signifikant länger bei infizierter Wunde. Dies deckt sich mit den Resultaten aus anderen Studien (63) (4). In der RECIPE-Studie wurde die Dauer des stationären Aufenthalts möglicherweise durch andere schwerwiegende Komplikationen verlängert, sodass Polihexanid durch die Senkung postoperativer Wundinfektionen keinen Einfluss darauf hatte. Auffällig war aber, dass in der Polihexanid-Gruppe signifikant weniger Patienten als in der NaCl-Gruppe erneut ärztlich und ambulant wegen eines Wundinfektes behandelt werden mussten. Die sekundären Endpunkte postoperative Schmerzen an der Narbe und Zufriedenheit mit dem kosmetischen Ergebnis der Operation wurden durch die Spülung mit Polihexanid nicht verändert.

Es sollen nun mögliche Einflussfaktoren für eine postoperative Wundinfektion diskutiert werden. In der RECIPE-Studie stellte eine präoperative Anämie in der multiplen logistischen Regression einen Einflussfaktor dar. Dies wurde bereits in anderen Studien gezeigt (3) (68). Es lässt sich vermutlich dadurch erklären, dass ein geringeres Hämoglobin- und Sauerstoffniveau im Gewebe eine gestörte Immunantwort bedingt. Demnach sollte eine Anämie präoperativ ausgeglichen werden, um die Rate an Wundinfektionen zu verringern.

Patienten, die mehr als fünf abdominelle Voroperationen hatten, zeigten im Vergleich zu Patienten ohne Voroperation ein höheres Risiko für eine postoperative Wundinfektion. Das erhöhte Risiko einer Wundinfektion nach multiplen abdominellen Voroperationen ist

möglicherweise mit einer Vernarbung und schlechteren Gewebeoxygenierung assoziiert. Eine retrospektive Auswertung von Patientinnen, die eine autologe Brustrekonstruktion mit abdominellem Gewebe erhielten, zeigte, dass Frauen, die bei einer abdominalen Voroperation eine Inzision der Rektusscheide erhielten, eine verzögerte Wundheilung an der Spenderstelle am Bauch hatten (69). In einer weiteren retrospektiven Studie hatten Patienten, die vor einer laparoskopischen rechtsseitigen Nephrektomie eine offene Cholezystektomie erhielten, mehr postoperative chirurgische Komplikationen nach Clavien-Dindo (70).

Die Beobachtung, dass Wundinfekte nach Hautverschluss mit Klammern häufiger auftraten, ist möglicherweise dadurch zu erklären, dass diese bei Operationsbefunden, die für eine primäre Wundheilung nicht förderlich waren, verwendet wurden. Zudem wurden primär offene und konvertierte Operationen typischerweise mit Klammern verschlossen, bei denen häufiger Wundinfektionen auftraten. Mini-Laparotomien bei laparoskopisch-assistierten Operationen wurden dagegen typischerweise mittels fortlaufender Intrakutannaht verschlossen. Insofern könnte hier ein Bias durch das operative Verfahren vorliegen.

Es gab mehr Wundinfektionen bei Patienten, die unter keiner malignen Grunderkrankung litten. Dies ist möglicherweise dadurch zu erklären, dass 28% der Patienten in der RECIPE-Studie unter einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung litten und diese selbst einen Einflussfaktor für eine Wundinfektion darstellt. In der prospektiven Beobachtungsstudie von Degrade et al. traten mehr infizierte Wunden bei linksseitigen Koloneingriffen bei Patienten ohne maligne Grunderkrankung auf. Dies umfasste in der Studie chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, Divertikulitiden und Koloninfarkte (63). In der retrospektiven Studie von Bhakta et al. wiesen Patienten mit chronisch-entzündlicher Darmerkrankung eine höhere Rate an postoperativen Wundinfektionen nach elektiven Kolektomien von 18% im Vergleich zu 12% bei kolorektaler Tumorerkrankung auf (71).

Grundsätzlich gilt für die RECIPE-Studie, dass die Analyse potentieller Einflussfaktoren für eine postoperative Wundinfektion nur explorativen Charakter hatte und deshalb mit Vorsicht interpretiert werden sollte. Es wurden mehr Frauen in die Prüfgruppe mit Polihexanid randomisiert. Das Geschlecht war in der multiplen logistischen Regression kein Einflussfaktor für eine postoperative Wundinfektion. In vielen Studien war ein

Übergewicht beziehungsweise Adipositas mit einer höheren Wundinfektionsrate assoziiert (72) (2) (3). In der RECIPE-Studie bildete sich dies nicht ab.

Abgesehen von der intraoperativen Wundspülung gibt es zahlreiche Maßnahmen zur Reduktion von postoperativen Wundinfektionen. Die präoperative Antibiotikaprophylaxe und antiseptische Behandlung der Haut sind heute zum Standard geworden (59) (73). Durch die Perforation von Operationshandschuhen steigt die Rate an Wundinfektionen, wenn keine perioperative Antibiotikaprophylaxe besteht (74). Das Risiko für unbemerkte Mikroperforationen und dadurch bedingte bakterielle Migration durch die Hand des Chirurgen steigt mit der Dauer der Operation (75). Demnach sollte bei einer Operationsdauer, die 90 Minuten übersteigt, ein Handschuhwechsel erfolgen. Auch das Tragen von doppelten Handschuhen wird befürwortet, um die Schutzfunktion während der gesamten Operation aufrecht zu erhalten (75) (76). Die Vermeidung eines großen Blutverlusts sowie einer Hypothermie oder metabolischer Entgleisungen spielt ebenfalls eine wichtige Rolle in der Prävention postoperativer Wundinfektionen (59).

Durch den Einsatz von undurchlässigen Abdecktüchern oder Einzelringfolien aus Plastik, die nach Eröffnung des Peritoneums zum Wundrandschutz eingebracht werden, gelang es weder bei Laparotomien noch bei laparoskopisch-assistierten Operationen, postoperative Wundinfektionen zu reduzieren (4) (77). Auch die bakterielle Kontamination der Bauchdecke konnte dadurch nicht verhindert werden (77). Eine neuere randomisiert-kontrollierte Studie wies eine Reduktion der Rate an postoperativen Wundinfektionen durch das Einbringen von Doppelringfolien aus Plastik bei 107 Patienten mit Pankreatikoduodenektomien bei intrabiliärem Stent nach (78). Dieser positive Effekt bestätigte sich in der Metaanalyse von Kang et al., in der die Doppelringfolie der oben erwähnten Einzelringfolie überlegen war (79). In einer retrospektiven Studie konnte gezeigt werden, dass eine präoperativ eingesetzte mit Iod imprägnierte Inzisionsfolie die Rate an postoperativen Wundinfektionen nach Leberresektionen bedingt durch ein hepatozelluläres Karzinom reduzierte (80). Zudem verringerte eine iodierte Inzisionsfolie signifikant die bakterielle Kolonisation der Inzision (81) (82). Die Verwendung von antibiotikabeschichtetem Nahtmaterial, zum Beispiel mit Triclosan, zum Faszien- und Hautverschluss wird kontrovers diskutiert. Yamashita et al. zeigten in einer retrospektiven Studie eine Reduktion der Wundinfektionsrate durch Triclosan-beschichtete Fäden (66). Dieser Effekt konnte in der randomisiert-

kontrollierten PROUD-Studie mit 1185 elektiven Laparotomien nicht bestätigt werden (3). Ebenso gab es keine Reduktion von Wundinfektionen durch den Einsatz von subkutanen Redondrainagen nach Laparotomien (83).

Die Investigator-initiierte, monozentrische, prospektive, randomisiert-kontrollierte RECIPE-Studie hat mehrere Limitationen. Als Erstes zu nennen ist die fehlende Verblindung des Operateurs, da die Einwirkdauer zwischen NaCl und Polihexanid variierte. Sowohl der biometrische Auswerter als auch die Patienten waren bezüglich der Randomisierung verblindet. Wir wählten eine kürzere Einwirkdauer für NaCl, da dies eine biologisch inaktive Substanz ist. Der Effekt würde sich bei Verlängerung der Einwirkzeit nicht verbessern. Zweitens gab es keine klinischen Nachkontrollen der Patienten im Follow-Up nach 30 Tagen postoperativ. Dadurch wurden möglicherweise spät auftretende Wundinfektionen versäumt oder umgekehrt stellte eine vom Patienten als Wundinfektion gedeutete Wundheilungsstörung keine tatsächliche Wundinfektion dar. Mehr als die Hälfte (59,5%) der Wundinfektionen entwickelten sich unmittelbar nach der Operation, also noch während des stationären Aufenthalts. Dies deckt sich mit den Daten anderer Studien von Pastor et al. (72) sowie Smith et al. (2). Der Zeitraum von 30 Tagen postoperativ wurde gemäß den Kriterien der CDC eingehalten und die Patienten telefonisch evaluiert. Einige Patienten stellten sich poststationär zur Nachkontrolle vor, so dass die Wundinfektionen auch bei diesen Untersuchungen erfasst wurden. Drittens fand kein externes Monitoring der Daten statt. Es lag ein positives Ethikvotum des Landesamtes für Gesundheit und Soziales Berlin (LaGeSo) vor, alle SAEs und SUSARs wurden sorgfältig dokumentiert und halbjährliche Sicherheitsberichte an das LaGeSo gesendet. Viertens kam es bei 26 von 456 Patienten zur Verletzung des Studienprotokolls, da diese nicht korrekt gespült wurden. Diese Zahl ist vergleichbar mit anderen randomisiert-kontrollierten Studien zum Thema postoperative Wundinfektion in der Abdominalchirurgie. In der ROSSINI-Studie wurde die Wundrandschutzfolie bei 33 Patienten nicht korrekt eingesetzt (4). Zudem gab es 34 Protokollverletzer in der PROUD-Studie, die nicht die randomisierte Intervention erhielten (3). Um eine mögliche Verzerrung zu vermeiden, haben wir die Patienten mit fehlerhafter Spülung in der per-protocol-Analyse als Drop-out gewertet. Zusätzlich haben wir eine Intention-to-treat-Analyse durchgeführt, um die gesamte Population zu erfassen. Sowohl in der per-protocol-Analyse als auch in der Intention-to-treat-Analyse zeigte sich übereinstimmend eine geringere Wundinfektionsrate für die Polihexanid-

Gruppe. Fünftens war diese Studie eine monozentrische, randomisierte Studie mit den dazu gehörenden Limitationen. Der perioperative Ablauf, die Durchführung der Operation und die Charakteristika der Patienten unterschieden sich möglicherweise von denen anderer Universitätsklinik, von nicht-universitären deutschen sowie internationalen Krankenhäusern. Sechstens war die Rate an operativen Revisionen recht hoch. Dies mag an der Komplexität der durchgeführten Operationen, der Komorbidität der Patienten und der „Schule“ der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie an der Charité Campus Benjamin Franklin liegen, einem abdominalen Fokus frühzeitig und aggressiv mit einer explorativen Relaparotomie zu begegnen. Zudem liegen bei hochwertigen randomisiert-kontrollierten Studien die Komplikationsraten oftmals höher als bei retrospektiven Studien oder Registerstudien. Zum Beispiel berichteten Diener et al. in der randomisiert-kontrollierten Studie zum Einsatz von antibiotikabeschichtetem Nahtmaterial bei Laparotomien von 24% schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SAEs), wovon in beiden Studiengruppen mehr als 50% als schwer eingestuft wurden (3). In der randomisiert-kontrollierten Studie von Nikfarjam et al. fielen insgesamt 47% Komplikationen nach hepatopankreatikobiliärer Chirurgie auf (67). Durch die hohe Zahl an Relaparotomien in der RECIPE-Studie mit nicht standardisierter Wundspülung hätte der Effekt der Spüllösung in der Prüfgruppe verwischt werden können. Es zeigten sich weniger Wundinfektionen in der Prüfgruppe mit Polihexanid unter Einbeziehung aller Patienten mit Relaparotomie in die Analyse gemäß initialer Randomisierung.

Unter Beachtung dieser Limitationen liefert die RECIPE-Studie hohe Evidenz dafür, dass die antiseptische 0,04% Polihexanid-Lösung effizient und sicher in der Reduktion postoperativer Wundinfektionen in der Viszeralchirurgie ist. Sowohl in der Klassifikation der schwersten chirurgischen Komplikation nach Clavien-Dindo als auch bei Betrachtung der SAEs, zeigte sich kein relevanter Unterschied zwischen der NaCl- und Polihexanid-Spülung in der RECIPE-Studie. In beiden Gruppen fielen keine allergischen Reaktionen oder eine Nekrose der Bauchdecke auf. Es trat kein Verdachtsfall einer unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkung durch die Spüllösung (suspected unexpected serious adverse reaction, SUSAR) auf.

Nichtsdestotrotz sollte auch die wirtschaftliche Rentabilität der 0,04% Polihexanid-Lösung in der Zukunft geprüft werden. Die Rate an Wundinfektionen konnte durch

Polihexanid reduziert werden, nicht aber die Aufenthaltsdauer der Patienten im Krankenhaus. Es stellt sich also die Frage, ob die Kosten für Polihexanid (27,70 € pro 250 ml-Flasche) sowie der Aufwand der Einwirkdauer von zehn Minuten im Operationssaal den Wegfall der Kosten für die Behandlung einer Wundinfektion und einer eventuellen stationären Wiederaufnahme decken. Die laufende multizentrische, randomisiert-kontrollierte IOWISI-Studie wird zeigen, ob sich der positive Effekt der antiseptischen Polihexanid-Lösung auf postoperative Wundinfektionen nach Laparotomien in einem randomisierten multizentrischen Setting abbildet (84).

Diese monozentrische, prospektive, randomisiert-kontrollierte Studie mit standardisierter Spülungstechnik hat die vorab geplante Patientenzahl erreicht. Zusammenfassend liefert die RECIPE-Studie Evidenz dafür, dass die intraoperative subkutane Wundspülung mit der antiseptischen 0,04% Polihexanid-Lösung die Rate an postoperativen Wundinfektionen bei elektiven Laparotomien in der Viszeralchirurgie reduziert im Vergleich zur 0,9% NaCl-Lösung. Die subkutane Anwendung ist sicher und ohne zu erwartende Nebenwirkungen. Polihexanid scheint ebenfalls die Kolonisation der Bauchdecke mit Erregern zu reduzieren. Die Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie des Campus Benjamin Franklin der Charité – Universitätsmedizin Berlin wendet die intraoperative Spülung mit 0,04% Polihexanid nun regelhaft an.

9. Literaturverzeichnis

1. Behnke, M., Hansen, S., Leistner, R., Pena Diaz, LA., Gropmann, A., Sohr, D., Gastmeier, P., Piening, B. Nosocomial infection and antibiotic use—a second national prevalence study in Germany. *Dtsch Arztebl Int* 2013 11038 627-633. 20. September 2013.
2. Smith RL, Bohl JK, McElearney ST, Friel CM, Barclay MM, Sawyer RG, Foley EF. Wound infection after elective colorectal resection. *Ann Surg*. Mai 2004;239(5):599–605; discussion 605-607.
3. Diener MK, Knebel P, Kieser M, Schüler P, Schiergens TS, Atanassov V, Neudecker J, Stein E, Thielemann H, Kunz R, Frankenberg M, Schernikau U, Bunse J, Jansen-Winkeln B, Partecke LI, Prectl G, Pochhammer J, Bouchard R, Hodina R, Beckurts KTE, Leißner L, Lemmens HP, Kallinowski F, Thomusch O, Seehofer D, Simon T, Hyhlik-Dürr A, Seiler CM, Hackert T, Reissfelder C, Hennig R, Doerr-Harim C, Klose C, Ulrich A, Büchler MK. Effectiveness of triclosan-coated PDS Plus versus uncoated PDS II sutures for prevention of surgical site infection after abdominal wall closure: the randomised controlled PROUD trial. *Lancet Lond Engl*. 12. Juli 2014;384(9938):142–152.
4. Pinkney TD, Calvert M, Bartlett DC, Gheorghe A, Redman V, Dowswell G, Hawkins W, Mak T, Youssef H, Richardson C, Hornby S, Magill L, Haslop R, Wilson S, Morton D, West Midlands Research Collaborative, ROSSINI Trial Investigators. Impact of wound edge protection devices on surgical site infection after laparotomy: multicentre randomised controlled trial (ROSSINI Trial). *BMJ*. 31. Juli 2013;347:f4305.
5. Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen, Robert Koch-Institut. Referenzdaten (Modul OP-KISS), Berlin 2017 [Internet]. [zitiert 8. Juli 2018]. Verfügbar unter: http://www.nrz-hygiene.de/fileadmin/nrz/module/op/201201_201612_OPRef.pdf
6. 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).

Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz. April 2004;(4):339–344.

7. Hensler T, Hecker H, Heeg K, Heidecke CD, Bartels H, Barthlen W, Wagner H, Siewert JR, Holzmann B. Distinct mechanisms of immunosuppression as a consequence of major surgery. *Infect Immun*. Juni 1997;65(6):2283–2291.
8. Kramer A, Harnoss J-C, Walger P, Heidecke C-D, Schreiber A, Maier S, Pochhammer J. Hygiene in der Allgemein- und Viszeralchirurgie – Fachspezifische Maßnahmen zur Prävention von Surgical Site Infections (SSI). *Zentralblatt Für Chir - Z Für Allg Visz Thorax- Gefäßchirurgie*. Dezember 2016;141(06):591–596.
9. Mueller TC, Loos M, Haller B, Mihaljevic AL, Nitsche U, Wilhelm D, Friess H, Kleeff J, Bader FG. Intra-operative wound irrigation to reduce surgical site infections after abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg*. Februar 2015;400(2):167–181.
10. de Jonge SW, Boldingh QJJ, Solomkin JS, Allegranzi B, Egger M, Dellinger EP, Boermeester MF. Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials Evaluating Prophylactic Intra-Operative Wound Irrigation for the Prevention of Surgical Site Infections. *Surg Infect*. Juni 2017;18(4):508–519.
11. Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen, Robert Koch-Institut. Definitionen nosokomialer Infektionen (CDC-Definitionen), Berlin 2011 [Internet]. [zitiert 15. Juli 2018]. Verfügbar unter: http://www.nrz-hygiene.de/fileadmin/nrz/module/CDC_Definitionen%207te%20Auflage%202011.pdf
12. Hübner N-O, Kramer A. Review on the efficacy, safety and clinical applications of polihexanide, a modern wound antiseptic. *Skin Pharmacol Physiol*. 2010;23 Suppl:17–27.
13. Dissemond, J., Gerber, V., Kramer, A., Riepe, G., Strohal, R., Vasel-Biergans, A., Eberlein, T. Praxisorientierte Expertenempfehlung zur Behandlung kritisch kolonisierter und lokal infizierter Wunden mit Polihexanid. *GMS Krankenhaushyg Interdiszip*. 2009;4(2):Doc17. *GMS Krankenhaushygiene Interdiszip* 2009 Vol 42. 16. Dezember 2009;

14. Jahn B, Wassenaar TM, Stroh A. Integrated MRSA-Management (IMM) with prolonged decolonization treatment after hospital discharge is effective: a single centre, non-randomised open-label trial. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2016;5:25.
15. Krebs FC, Miller SR, Ferguson ML, Labib M, Rando RF, Wigdahl B. Polybiguanides, particularly polyethylene hexamethylene biguanide, have activity against human immunodeficiency virus type 1. *Biomed Pharmacother Biomedecine Pharmacother*. September 2005;59(8):438–445.
16. Valluri S, Fleming TP, Laycock KA, Tarle IS, Goldberg MA, Garcia-Ferrer FJ, Essary LR, Pepose JS. In vitro and in vivo effects of polyhexamethylene biguanide against herpes simplex virus infection. *Cornea*. September 1997;16(5):556–559.
17. Firdessa R, Good L, Amstalden MC, Chindera K, Kamaruzzaman NF, Schultheis M, Röger B, Hecht N, Oelschlaeger TA, Meinel L, Lühmann T, Moll H. Pathogen- and Host-Directed Antileishmanial Effects Mediated by Polyhexanide (PHMB). *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9(10):e0004041.
18. Gilbert P, Moore LE. Cationic antiseptics: diversity of action under a common epithet. *J Appl Microbiol*. 2005;99(4):703–715.
19. Rosin M, Welk A, Kocher T, Majic-Todt A, Kramer A, Pitten FA. The effect of a polyhexamethylene biguanide mouthrinse compared to an essential oil rinse and a chlorhexidine rinse on bacterial counts and 4-day plaque regrowth. *J Clin Periodontol*. Mai 2002;29(5):392–399.
20. Wiegand, C., Abel, M., Ruth, P., Hipler, U.C. In-vitro-Evaluierung von Polihexanid: biokompatibel und effektiv. *GMS Krankenhaushyg Interdiszip*. 2009;4(2):Doc15. 16. Dezember 2009;
21. Koburger-Janssen, T. In vitro - Untersuchungen zur Wirksamkeit und Zytotoxizität von Polihexanid in herkömmlicher galenischer Grundlage und assoziiert an Lecithin. Aus dem Institut für Hygiene und Umweltmedizin (Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Axel Kramer) der Universitätsmedizin der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald; 2014.

22. Kaehn K. Polihexanide: a safe and highly effective biocide. *Skin Pharmacol Physiol.* 2010;23 Suppl:7–16.
23. Willenegger H. Lokale Antiseptika in der Chirurgie-Wiedergeburt und Weiterentwicklung. *Unfallchirurgie.* 1. März 1994;20(2):94–110.
24. Olivieri J, Eigenmann PA, Hauser C. Severe anaphylaxis to a new disinfectant: polyhexanide, a chlorhexidine polymer. *Schweiz Med Wochenschr.* 3. Oktober 1998;128(40):1508–1511.
25. Ferrarini A, Baggi M, Flückiger R, Bianchetti MG. Intraoperative anaphylaxis to a chlorhexidine polymer in childhood. *Paediatr Anaesth.* Juni 2006;16(6):705.
26. Kautz O, Schumann H, Degerbeck F, Venemalm L, Jakob T. Severe anaphylaxis to the antiseptic polyhexanide. *Allergy.* August 2010;65(8):1068–1070.
27. Schrøder MA, Kirketerp-Møller K, Winther L. [Suspected anaphylaxis by wound treatment with polyhexanide derivate wound products]. *Ugeskr Laeger.* 15. Dezember 2014;176(25A).
28. Schunter JA, Stöcker B, Brehler R. A Case of Severe Anaphylaxis to Polyhexanide: Cross-Reactivity between Biguanide Antiseptics. *Int Arch Allergy Immunol.* 2017;173(4):233–236.
29. Gehanno J-F, Priot A-E, Balguerie X, Caillard J-F. Polyhexamethylenebiguanide hydrochloride exposure and erythema multiforme in a physician. *Int J Occup Med Environ Health.* 2006;19(1):81–82.
30. SERASEPT® Broschüre [Internet]. SERAG-WIESSNER. [zitiert 23. Oktober 2018]. Verfügbar unter: https://www.serag-wiessner.de/fileadmin/redakteur/PDF/loesungen/851115-2015_10-de-SERASEPT.pdf
31. Daeschlein G, Assadian O, Bruck JC, Meinl C, Kramer A, Koch S. Feasibility and clinical applicability of polihexanide for treatment of second-degree burn wounds. *Skin Pharmacol Physiol.* 2007;20(6):292–296.

32. Creppy EE, Diallo A, Moukha S, Ekl-Gadegbeku C, Cros D. Study of epigenetic properties of Poly(HexaMethylene Biguanide) hydrochloride (PHMB). *Int J Environ Res Public Health*. 8. August 2014;11(8):8069–8092.
33. Frieling H, Gründling M, Lauer K-S, Wendt M, Hachenberg T, Hackenberg T, Lehmann C, Pavlovic D. Intraperitoneal instillation of polihexanide produces hypotension and vasodilation: in vivo and in vitro study in rats. *Int J Colorectal Dis*. Mai 2006;21(4):373–380.
34. Schmit-Neuerburg, K. P., Bettag, Ch., Schlickewei, W., Fabry, W., Hanke, J., Renzing-Köhler, K., Hirche, H., Kock, H.-J. Wirksamkeit eines neuartigen Antisepticum in der Behandlung kontaminierter Weichteilwunden. *Chir*. 2001;(72):61–71.
35. Röhner E, Hoff P, Winkler T, von Roth P, Seeger JB, Perka C, Matziolis G. Polyhexanide and hydrogen peroxide inhibit proteoglycan synthesis of human chondrocytes. *J Histotechnol*. März 2011;34(1):35–39.
36. Müller G, Kramer A. Effect of selected wound antiseptics on adult articular cartilage (bovine sesamoid bone) in the presence of *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. *J Orthop Res Off Publ Orthop Res Soc*. Januar 2005;23(1):127–133.
37. Mulder GD, Cavorsi JP, Lee DK. Polyhexamethylene Biguanide (PHMB): An Addendum to Current Topical Antimicrobials. *Wounds Compend Clin Res Pract*. Juli 2007;19(7):173–182.
38. Martín-Trapero C, Martín-Torrijos M, Fernández-Conde L, Torrijos-Torrijos M, Manzano-Martín E, Pacheco-del Cerro JL, Díez-Valladares LI. [Surgical site infections. Effectiveness of polyhexamethylene biguanide wound dressings]. *Enfermeria Clin*. April 2013;23(2):56–61.
39. Werthén M, Davoudi M, Sonesson A, Nitsche DP, Mörgelin M, Blom K, Schmidtchen A. *Pseudomonas aeruginosa*-induced infection and degradation of human wound fluid and skin proteins ex vivo are eradicated by a synthetic cationic polymer. *J Antimicrob Chemother*. Oktober 2004;54(4):772–779.

40. Wild T, Bruckner M, Payrich M, Schwarz C, Eberlein T, Andriessen A. Eradication of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pressure ulcers comparing a polyhexanide-containing cellulose dressing with polyhexanide swabs in a prospective randomized study. *Adv Skin Wound Care*. Januar 2012;25(1):17–22.
41. Kramer A, Dissemond J, Kim S, Willy C, Mayer D, Papke R, Tuchmann F, Assadian O. Consensus on Wound Antisepsis: Update 2018. *Skin Pharmacol Physiol*. 2018;31(1):28–58.
42. Roth B, Neuenschwander R, Brill F, Wurmitzer F, Wegner C, Assadian O, Kramer A. Effect of antiseptic irrigation on infection rates of traumatic soft tissue wounds: a longitudinal cohort study. *J Wound Care*. 2. März 2017;26(3):79–87.
43. Koburger T, Hübner N-O, Braun M, Siebert J, Kramer A. Standardized comparison of antiseptic efficacy of triclosan, PVP-iodine, octenidine dihydrochloride, polyhexanide and chlorhexidine digluconate. *J Antimicrob Chemother*. August 2010;65(8):1712–1719.
44. Schedler K, Assadian O, Brautferger U, Müller G, Koburger T, Classen S, Kramer A. Proposed phase 2/ step 2 in-vitro test on basis of EN 14561 for standardised testing of the wound antiseptics PVP-iodine, chlorhexidine digluconate, polyhexanide and octenidine dihydrochloride. *BMC Infect Dis* [Internet]. 13. Februar 2017 [zitiert 18. Oktober 2018];17. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5307736/>
45. Kramer A, Roth B, Müller G, Rudolph P, Klöcker N. Influence of the antiseptic agents polyhexanide and octenidine on FL cells and on healing of experimental superficial aseptic wounds in piglets. A double-blind, randomised, stratified, controlled, parallel-group study. *Skin Pharmacol Physiol*. Juni 2004;17(3):141–146.
46. Roth C, Beule AG, Kramer A, Hosemann W, Kohlmann T, Scharf C. Response Analysis of Stimulating Efficacy of Polyhexanide in an in vitro Wound Model with Respiratory Ciliary Epithelial Cells. *Skin Pharmacol Physiol*. 2010;23(Suppl. 1):35–40.

47. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. JAMA. 27. November 2013;310(20):2191–2194.
48. Schulz KF, Altman DG, Moher D, CONSORT Group. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ. 23. März 2010;340:c332.
49. FAQ Wundbehandlung mit Polihexanid [Internet]. SERAG-WIESSNER. [zitiert 23. Oktober 2018]. Verfügbar unter: https://www.serag-wiessner.de/fileadmin/redakteur/PDF/loesungen/851128-2014_05-de-FAQ-Wundbehandlung-mit-Polihexanid.pdf
50. Dindo D, Demartines N, Clavien P-A. Classification of Surgical Complications. Ann Surg. August 2004;240(2):205–213.
51. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, de Santibañes E, Pekolj J, Slankamenac K, Bassi C, Graf R, Vonlanthen R, Padbury R, Cameron JL, Makuuchi M. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. Ann Surg. August 2009;250(2):187–196.
52. Abraham J. International Conference On Harmonisation Of Technical Requirements For Registration Of Pharmaceuticals For Human Use. In: Brouder A, Tietje C, Herausgeber. Handbook of Transnational Economic Governance Regimes [Internet]. Brill; 2009 [zitiert 17. Juli 2018]. S. 1041–1054. Verfügbar unter: <http://booksandjournals.brillonline.com/content/books/10.1163/ej.9789004163300.i-1081.897>
53. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 [Internet]. 2017 [zitiert 13. Dezember 2018]. Verfügbar unter: <https://www.eortc.be/services/doc/ctc/>
54. Kleeff J, Erkan M, Jäger C, Menacher M, Gebhardt F, Hartel M. Umbilical Microflora, Antiseptic Skin Preparation, and Surgical Site Infection in Abdominal Surgery. Surg Infect. August 2015;16(4):450–454.

55. Surgical site infections: prevention and treatment | Guidance and guidelines | NICE [Internet]. 2008 [zitiert 7. Juli 2018]. Verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg74>
56. WHO | Global guidelines on the prevention of surgical site infection [Internet]. WHO. [zitiert 18. Dezember 2018]. Verfügbar unter: <http://www.who.int/gpsc/ssi-guidelines/en/>
57. Ruiz-Tovar J, Santos J, Arroyo A, Llaveró C, Armañanzas L, López-Delgado A, Frangi A, Alcaide MJ, Candela F, Calpena R. Effect of peritoneal lavage with clindamycin-gentamicin solution on infections after elective colorectal cancer surgery. *J Am Coll Surg*. Februar 2012;214(2):202–207.
58. Anderson DJ, Podgorny K, Berríos-Torres SI, Bratzler DW, Dellinger EP, Greene L, Nyquist A-C, Saiman L, Yokoe DS, Maragakis LL, Kaye KS. Strategies to prevent surgical site infections in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Control Hosp Epidemiol*. September 2014;35 Suppl 2:S66-88.
59. Prävention postoperativer Wundinfektionen Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut. *Bundesgesundheitsbl* 2018 · 61448–61473. 2018;
60. Fournel I, Tiv M, Soulias M, Hua C, Astruc K, Aho Glélé LS. Meta-analysis of intraoperative povidone-iodine application to prevent surgical-site infection. *Br J Surg*. November 2010;97(11):1603–1613.
61. SERASEPT® 1/2 [Internet]. SERAG-WIESSNER. [zitiert 16. Juli 2018]. Verfügbar unter: <https://www.serag-wiessner.de/produkte/loesungen/serasept/>
62. Pochhammer J, Weller M-P, Schäffer M. Polihexanide for prevention of Wound Infection in Surgery. Is the contact time essential? POLIS-trial: A historic controlled, clinical pilot trial. *Wound Med*. 2016;C(14):19–24.
63. Degrate L, Garancini M, Misani M, Poli S, Nobili C, Romano F, Giordano L, Motta V, Uggeri F. Right colon, left colon, and rectal surgeries are not similar for surgical site infection development. Analysis of 277 elective and urgent colorectal resections. *Int J Colorectal Dis*. Januar 2011;26(1):61–69.

64. Isik O, Kaya E, Dundar HZ, Sarkut P. Surgical Site Infection: Re-assessment of the Risk Factors. *Chir Buchar Rom* 1990. Oktober 2015;110(5):457–461.
65. Kiran RP, El-Gazzaz GH, Vogel JD, Remzi FH. Laparoscopic approach significantly reduces surgical site infections after colorectal surgery: data from national surgical quality improvement program. *J Am Coll Surg*. August 2010;211(2):232–238.
66. Yamashita K, Takeno S, Hoshino S, Shiwaku H, Aisu N, Yoshida Y, Tanimura S, Yamashita Y. Triclosan sutures for surgical site infection in colorectal cancer. *J Surg Res*. November 2016;206(1):16–21.
67. Nikfarjam M, Weinberg L, Fink MA, Muralidharan V, Starkey G, Jones R, Staveley-O'Carroll K, Christophi C. Pressurized pulse irrigation with saline reduces surgical-site infections following major hepatobiliary and pancreatic surgery: randomized controlled trial. *World J Surg*. Februar 2014;38(2):447–455.
68. Lauscher JC, Schneider V, Lee LD, Stroux A, Buhr HJ, Kreis ME, Ritz JP. Necessity of subcutaneous suction drains in ileostomy reversal (DRASTAR)-a randomized, controlled bi-centered trial. *Langenbecks Arch Surg*. Juni 2016;401(4):409–418.
69. Wes AM, Cleveland E, Nelson JA, Fischer JP, Kovach SJ, Kanchwala S, Serletti JM, Wu LC. Do Prior Abdominal Surgeries Increase Complications in Abdominally Based Breast Reconstructions? *Ann Plast Surg*. November 2015;75(5):526–533.
70. Ouellet S, Sabbagh R, Jeldres C. Transperitoneal laparoscopic nephrectomy: Assessing complication risk in cases of previous abdominal surgery. *Can Urol Assoc J J Assoc Urol Can*. April 2017;11(3–4):131–135.
71. Bhakta A, Tafen M, Glotzer O, Ata A, Chismark AD, Valerian BT, Stain SC, Lee EC. Increased Incidence of Surgical Site Infection in IBD Patients. *Dis Colon Rectum*. April 2016;59(4):316–322.
72. Pastor C, Baek J-H, Varma MG, Kim E, Indorf LA, Garcia-Aguilar J. Validation of the risk index category as a predictor of surgical site infection in elective colorectal surgery. *Dis Colon Rectum*. Mai 2010;53(5):721–727.

73. Kramer A. Hygiene am Operationstisch. *Trauma Berufskrankh.* 1. Mai 2012;14(2):105–109.
74. Misteli H, Weber WP, Reck S, Rosenthal R, Zwahlen M, Fueglistaler P, Bolli MK, Oertli D, Widmer AF, Marti WR. Surgical glove perforation and the risk of surgical site infection. *Arch Surg Chic Ill 1960.* Juni 2009;144(6):553–558; discussion 558.
75. Hübner N-O, Goerdts A-M, Stanislawski N, Assadian O, Heidecke C-D, Kramer A, Partecke LI. Bacterial migration through punctured surgical gloves under real surgical conditions. *BMC Infect Dis.* 1. Juli 2010;10:192.
76. Partecke LI, Goerdts A-M, Langner I, Jaeger B, Assadian O, Heidecke C-D, Kramer A, Huebner N-O. Incidence of microperforation for surgical gloves depends on duration of wear. *Infect Control Hosp Epidemiol.* Mai 2009;30(5):409–414.
77. Lauscher JC, Grittner F, Stroux A, Zimmermann M, le Claire M, Buhr HJ, Ritz JP. Reduction of wound infections in laparoscopic-assisted colorectal resections by plastic wound ring drapes (REDWIL)? A randomized controlled trial. *Langenbecks Arch Surg.* Oktober 2012;397(7):1079–1085.
78. Bressan AK, Aubin J-M, Martel G, Dixon E, Bathe OF, Sutherland FR, Balaa F, Mimeault R, Edwards JP, Grondin SC, Isherwood S, Lillemoe KD, Saeed S, Ball CG. Efficacy of a Dual-ring Wound Protector for Prevention of Surgical Site Infections After Pancreaticoduodenectomy in Patients With Intrahepatic Stents: A Randomized Clinical Trial. *Ann Surg.* Juli 2018;268(1):35–40.
79. Kang SI, Oh H-K, Kim MH, Kim MJ, Kim D-W, Kim HJ, Kang S-B. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of the clinical effectiveness of impervious plastic wound protectors in reducing surgical site infections in patients undergoing abdominal surgery. *Surgery.* November 2018;164(5):939–945.
80. Yoshimura Y, Kubo S, Hirohashi K, Ogawa M, Morimoto K, Shirata K, Kinoshita H. Plastic iodophor drape during liver surgery operative use of the iodophor-impregnated adhesive drape to prevent wound infection during high risk surgery. *World J Surg.* Juni 2003;27(6):685–688.

81. Rezapoor M, Tan TL, Maltenfort MG, Parvizi J. Incise Draping Reduces the Rate of Contamination of the Surgical Site During Hip Surgery: A Prospective, Randomized Trial. *J Arthroplasty*. 2018;33(6):1891–1895.
82. Kramer A, Assadian O, Lademann J. Prevention of postoperative wound infections by covering the surgical field with iodine-impregnated incision drape (Ioban 2). *GMS Krankenhaushygiene Interdiszip*. 21. September 2010;5(2).
83. Baier PK, Glück NC, Baumgartner U, Adam U, Fischer A, Hopt UT. Subcutaneous Redon drains do not reduce the incidence of surgical site infections after laparotomy. A randomized controlled trial on 200 patients. *Int J Colorectal Dis*. Mai 2010;25(5):639–643.
84. Mueller TC, Nitsche U, Kehl V, Schirren R, Schossow B, Goess R, Friess H, Reim D, IOWISI Study Group. Intraoperative wound irrigation to prevent surgical site infection after laparotomy (IOWISI): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 4. September 2017;18(1):410.

10. Anhang

Tabelle 22: Absolute Anzahl der Erreger der intraoperativen Abstriche in den Studiengruppen

	NaCl (n = 171*)	Polihexanid (n = 52*)	Gesamt (n = 223*)
Anaerobe negative Stäbchen ohne weitere Differenzierung	5	0	5
Bacillus cereus/thuringiensis/mycoides	1	0	1
Bacillus pumilus	1	0	1
Bacteroides fragilis	4	0	4
Bacteroides ovatus	1	1	2
Bacteroides ovatus/ xylanisolvens	1	0	1
Bacteroides uniformis	0	1	1
Bacteroides vulgatus	1	3	4
Bifidobacterium sp.	2	2	4
Candida albicans	1	2	3
Candida dubliniensis	0	1	1
Candida glabrata	2	1	3
Citrobacter braauii	1	0	1
Citrobacter freundii	3	0	3
Clostridium baratii	0	1	1
Clostridium clostrioforme	0	1	1
Clostridium innocuum	0	1	1
Clostridium perfringens	0	1	1
Clostridium sp.	0	1	1
Corynebacterium amycolatum/xerosis	1	0	1
Corynebacterium pseudodiphthericum	1	0	1
Eggerthia cateniformis	0	1	1
Enterobacter aerogenes	1	1	2
Enterococcus avium	1	0	1
Enterococcus durans	1	0	1
Enterococcus faecalis	19	9	28
Enterococcus faecium	14	1	15
Enterococcus faecium (VRE)	0	2	2
Enterococcus gallinarum	3	0	3

	NaCl (n = 171*)	Polihexanid (n = 52*)	Gesamt (n = 223*)
Enterococcus kirae	1	0	1
Escherichia coli	26	5	31
Escherichia coli (ESBL positiv)	2	1	3
Escherichia coli (3MRGN)	2	0	2
Grampositive Kokken ohne weitere Differenzierung	0	1	1
Gramnegative Stäbchen ohne weitere Differenzierung	2	0	2
Klebsiella pneumoniae	2	1	3
Klebsiella pneumoniae (3MRGN)	1	0	1
Klebsiella pneumoniae ssp pneumoniae	2	0	2
Lactobacillus fermentum	1	0	1
Lactobacillus salivarius	1	0	1
Lactobacillus sp.	2	0	2
Morganella morganii spp. Morganii	1	0	1
Parabacteroides distasonis	1	1	2
Parvimonas micra	0	1	1
Propionibacterium avidum	0	1	1
Proteus penneri	0	1	1
Proteus vulgaris	1	0	1
Pseudomonas aeruginosa	1	1	2
Pseudomonas aeruginosa (4MRGN)	1	0	1
Pseudomonas aeruginosa (3MRGN)	1	0	1
Serratia marcescens	1	0	1
Sprosspilze	1	0	1
Staphylococcus alactolyticus	1	0	1
Staphylococcus aureus	1	2	3
Staphylococcus aureus (MRSA)	1	0	1
Staphylococcus capitis	4	0	4
Staphylococcus dysgalactiae	1	0	1
Staphylococcus epidermidis	28	3	31
Staphylococcus haemolyticus	1	0	1
Staphylococcus hominis	1	0	1
Staphylococcus hominis spp hominis	1	0	1
Staphylococcus lugdunensis	8	0	8
Staphylococcus parasanguinis	1	0	1
Staphylococcus saccharolyticus	1	0	1
Staphylococcus warneri	1	0	1
Streptococcus anginosus	1	0	1

	NaCl (n = 171*)	Polihexanid (n = 52*)	Gesamt (n = 223*)
Streptococcus cristatus	1	0	1
Streptococcus gallolyticus spp.	1	0	1
Streptococcus gordonii	1	0	1
Streptococcus intermedius	0	1	1
Streptococcus mitisloralis	0	2	2
Streptococcus parasanguinis	2	0	2
Streptococcus pasteuricanus	1	0	1
Vereinzelttes Wachstum von Keimen der Hautflora	0	1	1

Daten sind n und alphabetisch, *Es gab insgesamt 171 Erreger in der NaCl- und 52 in der Polihexanid-Gruppe, da in 41 der 107 positiven Abstrichen der NaCl- und neun der 35 positiven Abstriche der Polihexanid-Gruppe mehr als ein Erreger nachgewiesen wurde.

11. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Rahel Maria Strobel, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Reduktion postoperativer Wundinfektionen durch Antiseptika (RECIPE)? selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

12. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

13. Publikationsliste

Publikation 1: Rahel M. Strobel, Marja Leonhardt, Anika Krochmann, Konrad Neumann, Fiona Speichinger, Katharina Beyer, Lisa Hartmann, Lucas Lee, Severin Daum, Martin E. Kreis, Johannes C. Lauscher, Reduction of postoperative wound infections by antiseptica (RECIPE)? A Randomized Controlled Trial, wurde zur Veröffentlichung in Annals of Surgery eingereicht am 25. März 2019

14. Danksagung

In erster Linie möchte ich mich bei Herrn PD Dr. med. Johannes Christian Lauscher aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie der Charité – Universitätsmedizin Berlin am Campus Benjamin Franklin, meinem Doktorvater, für die überaus fördernde und freundschaftliche Betreuung und Unterstützung bedanken. Die Zusammenarbeit mit Dir hat mir große Freude bereitet und meine Faszination für die klinische Forschung geweckt. Ich hoffe, dass wir auch in Zukunft weitere Projekte zusammen realisieren.

Weiterhin gebührt dem ganzen Ärzteteam unter der Direktion von Herrn Prof. Dr. med. Martin Kreis mein größter Dank für die Unterstützung und vor allem Umsetzung der Studie im Operationssaal. Hier möchte ich besonders Dr. med. Anika Krochmann und Dr. med. Fiona Speichinger hervorheben, die zahlreiche Patienten für unsere Studie rekrutierten. Eine große mentale sowie organisatorische Hilfe für mich waren Katja Aschenbrenner, Dr. med. Petra von Berenberg und Marja Leonhardt. Ich möchte mich bei Andrea Stroux und Konrad Neumann für die statistische Beratung vor, während und nach der Studie herzlich bedanken. Nicht zuletzt erweise ich mich sehr dankbar gegenüber allen Operationspflegern und -pflegerinnen der Klinik, ohne die die korrekte Durchführung im Operationssaal nicht möglich gewesen wäre.

Meiner großen Schwester Sarah möchte ich sowohl für die Motivation während der laufenden Studie als auch für die inspirierenden Ideen und den letzten Schliff der Doktorarbeit danken. Ohne Dich, Sarah, wäre ich heute nicht da, wo ich bin. Außerdem waren und sind meine lieben Eltern, Heidrun und Rudi, ein überaus wichtiger Rückhalt für mich. Abschließend waren es auch meine Freunde, die mich immer motiviert und mir über das ein oder andere Tief geholfen haben. Vielen herzlichen Dank euch allen!