



Fakultät für Medizin
Technische Universität München

**PERIOPERATIVE ANTIBIOTIKAPROPHYLAXE BEI MALIGNOM-BEDINGTER
MASTEKTOMIE MIT IMPLANTATEINLAGE**

Nathalie Kai Henriette Münster

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München zur Erlangung des akademischen Grades einer
Doktorin der Medizin
genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Prof. Dr. Wolfgang Weber

Prüfer*innen der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. Christine Brambs
2. Priv.-Doz. Dr. Jochen Schneider

Die Dissertation wurde am 11.10.2021 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 15.02.2022 angenommen.

INHALTSVERZEICHNIS

INHALTSVERZEICHNIS	II
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	IV
1 FRAGESTELLUNG UND ZIEL DER DISSERTATION	1
2 EINLEITUNG	3
2.1 EPIDEMIOLOGIE DES MAMMAKARZINOMS	3
2.2 RISIKOFAKTOREN FÜR BRUSTKREBS.....	4
2.3 THERAPIE DES MAMMAKARZINOMS.....	5
2.3.1 Allgemeine Therapieprinzipien.....	5
2.3.2 Operative Therapieverfahren.....	5
2.3.3 Subkutane Mastektomie mit implantat-basierter Sofortrekonstruktion	7
2.4 POSTOPERATIVE KOMPLIKATIONEN.....	9
2.4.1 Hämatombildung	9
2.4.2 Serombildung.....	10
2.4.3 Nekrosebildung	11
2.4.4 Wundinfektion	12
2.4.4.1 Definition und Klassifikation.....	12
2.4.4.2 Risikofaktoren für die Entstehung von postoperativen Wundinfektionen	15
2.4.4.3 Postoperative Wundinfektion bei Brustkrebspatienten.....	18
2.5 PERIOPERATIVE ANTIBIOTIKAPROPHYLAXE	20
2.5.1 PAP in der Brustchirurgie	20
2.5.2 Aktuelle Datenlage und Richtlinien.....	21
3 PATIENTEN UND METHODEN	23
3.1 PATIENTENKOLLEKTIV	23
3.1.1 Einschlusskriterien.....	24
3.1.2 Ausschlusskriterien	24
3.2 DATENERHEBUNG.....	24
3.3 STATISTISCHE ANALYSE.....	27
3.3.1 Deskriptive Statistik.....	27
3.3.2 Nicht-Unterlegenheit.....	27
3.3.3 Einfluss potentieller Risikofaktoren.....	28
4 ERGEBNISSE	29
4.1 BASELINE CHARAKTERISTIKA UND RISIKOFAKTOREN	29
4.2 TUMORCHARAKTERISTIKA UND TUMORTHERAPIE.....	31
4.3 PERIOPERATIVE ANTIBIOTIKAPROPHYLAXE	33
4.4 OPERATIVE CHARAKTERISTIKA.....	34

4.5	POSTOPERATIVE KOMPLIKATIONEN UND ERREGERDIAGNOSTIK	36
4.6	RISIKOFAKTOREN.....	41
4.7	NICHT-UNTERLEGENHEIT	43
5	DISKUSSION	45
5.1	POSTOPERATIVE WUNDINFEKTIONEN	46
5.1.1	Inzidenz.....	46
5.1.2	Zeitpunkt der Infektion.....	48
5.1.3	Mikrobiologische Erregerdiagnostik	49
5.2	RISIKOFAKTOREN FÜR WUNDINFEKTIONEN NACH IMPLANTAT-BASIERTEN BRUSTOPERATIONEN	50
5.3	DAUER DER PAP-GABE	53
5.4	LIMITATIONEN UND STÄRKEN DER STUDIE	55
5.5	SCHLUSSFOLGERUNG UND AUSBLICK.....	56
6	ZUSAMMENFASSUNG	61
	TABELLENVERZEICHNIS.....	63
	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	64
	LITERATURVERZEICHNIS	65
	DANKSAGUNG	77

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

PAP	Perioperative Antibiotikaprophylaxe
h	Stunde
BRCA1	Breast Cancer 1
BRCA2	Breast Cancer 2
PALB2	Partner und Lokalisierer von BRCA2
BET	Brusterhaltende Therapie
OP	Operation
TRAM	M.-transversus-rectus-abdominis-Muskellappen
DIEP	Deep Inferior Epigastric Perforator Lappen
MAK	Mamillen-Areolen-Komplex
PWI	Postoperative Wundinfektion
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
KISS	Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System
NRZ	Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen
ASA	American Society of Anesthesiologists
Z.n.	Zustand nach
OR	Odds Ratio
KI	Konfidenzintervall
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
NRZ	Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen
ABS	Antibiotic Stewardship

SLND	Sentinel-Lymphknotendisektion
ALND	axilläre Lymphknotendisektion
WHO	World Health Organization

1 FRAGESTELLUNG UND ZIEL DER DISSERTATION

Die Mastektomierate bei Brustkrebspatientinnen beträgt in Deutschland ungefähr 30% (Barinoff et al. 2010). Ein Großteil der nicht-brusterhaltend operierten Patientinnen erhalten im Rahmen der Primär-Operation eine Rekonstruktion mittels Implantat. Um das Risiko einer postoperativen Infektion zu verringern, ist neben der perioperativen systemischen Antibiotikagabe eine verlängerte postoperative Fortführung der perioperativen Antibiotikaphylaxe (PAP) üblich (Wang et al. 2016). Die bisherige Datenlage bezüglich der optimalen Dauer und Anwendung einer PAP ist limitiert und ein Konsens existiert nicht (Townley et al. 2015, Phillips et al. 2016).

Am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München wird eine Mastektomie mit sofortiger Rekonstruktion mittels Implantat jährlich bei 30 bis 70 Mammakarzinom-Patientinnen durchgeführt. Bis Ende 2015 lag die Dauer und Art der PAP hauptsächlich im Ermessen des Operateurs und wurde in der Regel deutlich länger als 24 Stunden (h) postoperativ fortgeführt. Seit Anfang 2016 besteht in der Frauenklinik am Klinikum rechts der Isar eine einheitliche Verfahrensanweisung (interner Standard) zur Durchführung der PAP mit dem Ziel, die Behandlungsdauer mit Antiinfektiva zu verkürzen und somit Antibiotikaverbrauch, Nebenwirkungen und Kosten zu reduzieren. Mehrere Studien konnten bereits eine zu lange Behandlungsdauer der PAP aufzeigen. Konsequenz ist ein damit einhergehender erhöhter mikrobieller Selektionsdruck sowie ein vermehrtes Risiko für bakterielle Resistenzentwicklung.

Ziel dieser Dissertation ist die retrospektive Untersuchung einer potenziellen Differenz der Inzidenz von postoperativen Wundinfektionen im Operationsgebiet zwischen Mammakarzinom-Patientinnen mit primärer Implantateinlage zum Zeitpunkt der Mastektomie, die eine verlängerte PAP $> 24\text{h}$ und Patientinnen, die eine PAP $\leq 24\text{h}$ erhielten. Primärer Endpunkt der Studie ist dabei eine lokale Wundinfektion innerhalb eines Jahres nach Implantateinlage.

2 EINLEITUNG

2.1 EPIDEMIOLOGIE DES MAMMAKARZINOMS

Im Jahr 2020 war Brustkrebs mit etwa 2,3 Millionen neu diagnostizierten Fällen (11,7%) die häufigste Krebserkrankung weltweit und hat somit das Bronchialkarzinom mit 11,4% abgelöst (Sung et al. 2021). In Deutschland lag die Inzidenz des Mammakarzinoms im Jahr 2017 bei rund 68.000 Neuerkrankungen und war auch hier die mit Abstand häufigste Krebserkrankung der Frau. Das Lebenszeitrisiko einer Frau, an Brustkrebs zu erkranken, liegt bei 8%. Die Brustkrebserkrankung des Mannes bleibt mit einer Inzidenz von etwa 1% weiterhin sehr selten (Zentrum für Krebsregisterdaten 2017).

Laut Statistik des Robert-Koch-Instituts liegt das mittlere Erkrankungsalter bei 64 Jahren. Dennoch tritt das Mammakarzinom häufig in jüngerem Alter auf, sodass bei Diagnosestellung fast 30% der betroffenen Frauen unter 55 Jahre alt sind. Mit circa 18.000 Todesfällen pro Jahr stellt das Mammakarzinom in Deutschland die häufigste tumorbedingte Todesursache bei Frauen dar (Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland Robert-Koch-Institut 2019).

Da die meisten Neuerkrankungen zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr auftreten, wurde seit 2005 in Deutschland ein Mammographie-Screening-Programm für Frauen dieser Altersgruppe eingeführt. Dies hat dazu geführt, dass die meisten Tumore seither in einem früheren Stadium diagnostiziert werden können (Albert 2008). Aufgrund des verbesserten Screenings und der stetigen Optimierung der Brustkrebstherapie konnte in den letzten Jahren eine Senkung der Brustkrebs-assoziierten Sterberate beobachtet werden (Katalinic et al. 2020).

2.2 RISIKOFAKTOREN FÜR BRUSTKREBS

Der wichtigste Risikofaktor für die Brustkrebsentstehung ist sowohl bei Frauen als auch bei Männern ein fortgeschrittenes Alter. Der bekannte hormonelle Risikofaktoren für die Entstehung von Brustkrebs ist ein langer hormonell aktiver Zeitraum: frühe Menarche und späte Menopause, keine/wenige Schwangerschaften, höheres Alter bei erster Geburt, die Einnahme oraler Kontrazeptiva sowie eine postmenopausale Hormonersatztherapie (Rossouw et al. 2002, Nelson et al. 2012, Colditz et al. 2014, Tamimi et al. 2016, Brinton et al. 2018). Weitere bekannte Risikofaktoren sind Adipositas und geringe körperliche Aktivität (Morimoto et al. 2002, Feigelson et al. 2004), eine hohe Brustdichte (McCormack et al. 2006), Alkohol- und Nikotinabusus (Macacu et al. 2015, Gaudet et al. 2017) sowie eine vorausgehende Strahlenexposition der Brust (Guibout et al. 2005, Nelson et al. 2012, Majeed et al. 2014, van Gemert et al. 2015).

Eine familiäre Belastung wird bei etwa 30% aller Frauen mit einem Mammakarzinom beobachtet. Zu den hereditären Risikofaktoren zählen insbesondere Mutationen der Breast Cancer 1 (BRCA1), Breast Cancer 2 (BRCA2) und Partner und Lokalisierer von BRCA2 (PALB2)-Gene. Hierbei handelt es sich um Mutationen in sogenannten Tumorsuppressorgenen, welche mit einer erhöhten Prädisposition für Brustkrebs assoziiert sind. Frauen mit einer BRCA1- oder BRCA2-Mutation erkranken rund 20 Jahre früher als Frauen ohne familiäre Prädisposition und haben ein lebenslanges Risiko von durchschnittlich 60%, an einem Mammakarzinom zu erkranken (Mavaddat et al. 2010).

Zu den bisher bekannten protektiven Faktoren gehören eine lange Stillzeit (Tryggvadóttir et al. 2001) sowie regelmäßige körperliche Aktivität (McTiernan et al. 2003, Lynch et al. 2011).

2.3 THERAPIE DES MAMMAKARZINOMS

2.3.1 ALLGEMEINE THERAPIEPRINZIPIEN

Bei der Therapie des primären Mammakarzinoms wird grundsätzlich zwischen einer lokalen und einer systemischen Therapie unterschieden. Zu den lokalen Therapiemöglichkeiten gehören sowohl operative Verfahren als auch eine Radiotherapie der Brust. Zur systemischen Therapie gehören die Chemotherapie, die endokrine Therapie, die Antikörper- und die Immuntherapie.

Primär kurativ behandelt werden lokal begrenzte Karzinome sowie lokal fortgeschrittene Karzinome ohne Fernmetastasierung. Die Therapie setzt sich in diesem Fall aus einem operativen Verfahren sowie meist einer Bestrahlung der Brust oder einer primär systemischen Therapie zusammen. Ein palliativer Therapieansatz wird bei primär fernmetastasierten Karzinomen verfolgt. Hier steht die systemische Therapie des Mammakarzinoms, begleitet von palliativen Maßnahmen, im Vordergrund (Deutsche Krebsgesellschaft et al. 2020).

2.3.2 OPERATIVE THERAPIEVERFAHREN

Die chirurgischen Therapieoptionen des Mammakarzinoms reichen von der brusterhaltenden Therapie (BET) mit der alleinigen Tumorexzision bis hin zur Entfernung der gesamten Brustdrüse im Sinne einer Mastektomie. Ziel einer operativen Therapie ist immer die Komplettresektion des Tumors mit tumorfreien Resektionsrändern. Da die Mastektomie in Studien keinen Lebensvorteil gegenüber der brusterhaltenden Therapie mit anschließender Bestrahlung zeigen konnte, sollte wenn möglich eine brusterhaltende Operation (OP) einer Mastektomie vorgezogen werden (Fisher et al. 2002, Christiansen et al. 2018).

Die BET umfasst eine komplette Tumorexstirpation sowie ggf. eine Sentinel-Lymphknotenbiopsie und/oder axilläre Lymphadenektomie und ist das Standardverfahren für alle nicht fortgeschrittenen Mammakarzinome. Kontraindikationen für ein brusterhaltendes Verfahren sind ein ungünstiges Tumor-Brust-Verhältnis, ein inflammatorisches Mammakarzinom, ein multizentrisches Karzinom, Ablehnung oder Kontraindikationen für die notwendige adjuvante Bestrahlung und eine inkomplette Entfernung des Tumors trotz Nachresektion (Fisher et al. 1994).

In etwa 70–80% der Fälle kann heutzutage brusterhaltend operiert werden (Schmauss et al. 2016, Fansa et al. 2018). Ist eine BET nicht indiziert, so stellt die Mastektomie die Therapie der Wahl dar. Bei der Mastektomie wird der komplette Drüsenkörper entfernt und je nach Operationsverfahren verschiedene weitere Teile der Brust. Die gängigsten Formen der Mastektomie sind die Skin-Sparing Mastektomie, die Nipple-Sparing Mastektomie, die modifizierte radikale Mastektomie sowie die radikale Mastektomie nach Rotter-Halsted.

Eine plastische Rekonstruktion der Brust ist je nach Patientensituation sofort oder zweizeitig möglich. Ziel einer plastisch-rekonstruktiven Operation ist zum einen die Defektdeckung und der Volumenersatz der Brust, zum anderen das Wiederherstellen der körperlichen Integrität. Nach bisheriger Datenlage konnte kein Unterschied bezüglich der Überlebenszeit und der Erkennung von Lokalrezidiven bei Patientinnen nach Brustrekonstruktion im Vergleich zur entsprechenden Kontrollgruppe nachgewiesen werden (Noguchi et al. 1992, Vandeweyer et al. 2001). Die Rekonstruktion kann mittels Implantat, Eigengewebe oder einer Kombination aus beiden erfolgen. Mit welchem Verfahren und zu welchem Zeitpunkt ein Wiederaufbau stattfindet, sollte sich an den persönlichen Vorstellungen der Patientin, dem

Konstitutionstyp und der Indikation einer postoperativen Bestrahlung orientieren. Da bestrahltes Gewebe nur noch eingeschränkt dehn- und formbar ist, sollte nach vorausgegangener Bestrahlung ein Wiederaufbau mittels Eigengewebe bevorzugt werden. Bei Indikation einer adjuvanten Strahlentherapie sollte zunächst ein Expander oder Implantat als Platzhalter eingesetzt und mögliche Gewebereaktionen durch die Bestrahlung abgewartet werden, um anschließend über ein optimales Rekonstruktionsverfahren zu entscheiden (Calabrese et al. 2001, Tran et al. 2001).

Das am häufigsten verwendete Verfahren zur Brustrekonstruktion mittels Fremdmaterial ist die subpektorale Einlage einer Expanderprothese oder eines Silikonimplantats. Alternativ besteht die Möglichkeit eines Wiederaufbaus mittels M.-latissimus-dorsi-Lappen oder durch Eigengewebe aus dem Unterbauch als M.-transversus-rectus-abdominis-Muskellappen (TRAM) oder Deep Inferior Epigastric Perforator Lappen (DIEP) (Schmauss et al. 2016). Die Rekonstruktion der Mamillen kann durch ortständiges Gewebe, durch Teilung und Reimplantation der kontralateralen Brustwarze oder durch Tätowierung erfolgen (Petru et al. 2009).

2.3.3 SUBKUTANE MASTEKTOMIE MIT IMPLANTAT-BASIERTER

SOFORTREKONSTRUKTION

Die chirurgischen Vorgehensweisen zur kompletten Entfernung der Brustdrüse haben sich im Laufe der vergangenen Jahrzehnte stetig verfeinert. Neben der radikalen Mastektomie, welche zum ersten Mal im späten 19. Jahrhundert von Halsted beschrieben wurde, und der modifiziert radikalen Mastektomie, welche Ende des 20. Jahrhunderts durch Madden verfeinert wurde, gibt es heutzutage zahlreiche weitere Verfahren, bei denen neben der größtmöglichen onkologischen Sicherheit besonders das kosmetische Ergebnis im Vordergrund steht. So bieten zum Beispiel die subkutane

Mastektomie, die Skin-Sparing Mastektomie, die Nippel-Sparing Mastektomie und die Skin-Reducing Mastektomie, welche meist mit sofortiger Rekonstruktion verbunden werden, ein besseres kosmetisches Ergebnis als radikalere Methoden ohne Wiederaufbau (Rocco et al. 2015). Der verbleibende Hautmantel gibt bei diesen Verfahren die Kontur zur Rekonstruktion vor und die Haut bleibt in ihrer Beschaffenheit und Farbe erhalten (Gerber et al. 2003). Zusätzlich bleibt die Submammarfalte, welche die Symmetrie der Brüste maßgeblich beeinflusst, erhalten, wodurch ein kosmetisch besseres Ergebnis erzielt werden kann als bei einer sekundären Rekonstruktion nach Mastektomie (Harms et al. 2013).

Vorteile einer Operationstechnik unter Nutzung von Implantaten gegenüber einem Aufbau mittels körpereigenem Gewebe sind unter anderem die geringere Belastung der Patientin, eine kürzere Operationszeit und verkürzte postoperative Liegedauer, geringere Kosten und die Möglichkeit einer Korrektur bzw. der Umwandlung in eine Lappenplastik bei Komplikationen (Harms et al. 2013). Alloplastische Verfahren ermöglichen eine Sofortrekonstruktion, bei der die Brust direkt im Anschluss an die Mastektomie in der gleichen Operation wiederaufgebaut wird. Studien haben gezeigt, dass Patientinnen hierdurch weniger Schwierigkeiten im postoperativen Verarbeitungsprozess hatten und die psychosoziale Anpassung an den Verlust der Brust erleichtert werden konnte (Al-Ghazal et al. 2000). Durch Verzicht auf eine zweite Rekonstruktions-Operation können außerdem die Hospitalisierungstage und die Behandlungskosten reduziert werden (Khoo et al. 1998).

2.4 POSTOPERATIVE KOMPLIKATIONEN

Trotz einer ständigen Weiterentwicklung der operativen Verfahren sind Komplikationen nach Brustoperationen nach wie vor häufig und können insbesondere bei Brustkrebspatientinnen die nötigen adjuvanten Therapien verzögern. Zu den häufigsten postoperativen Komplikationen gehören die Serom- und Hämatombildung, Nekrosebildung, Wunddehiszenz und Wundinfektion.

Neben Patientencharakteristika und bereits bestehenden Vorerkrankungen sind insbesondere auch das gewählte OP-Verfahren und perioperative sowie Faktoren ausschlaggebend für das Ausmaß der Komplikationen. Studien haben gezeigt, dass eine verlängerte OP-Dauer und ein vermehrter intraoperativer Blutverlust mit einem erhöhten Risiko für postoperative Komplikationen einhergehen (Thorarinsson et al. 2017). Ein erhöhtes Risiko für postoperative Komplikationen besteht außerdem für Patienten mit Diabetes mellitus, bei Nikotinabusus, nach vorausgegangener Brustwandbestrahlung und bei bestehender Gefäßerkrankung (Faisal et al. 2016).

2.4.1 HÄMATOMBILDUNG

Ein Hämatom entsteht durch ein Austreten von Blut aus den Blutgefäßen in den extravasalen Raum, wo es sich in präformierten Höhlen oder dem Körpergewebe ansammelt. Postoperative Blutungen gehören zu den häufigsten Komplikationen nach Brustoperationen und können die Wundheilung verzögern. Klinisch manifestiert sich ein Hämatom durch eine Verfärbung des betroffenen Gewebes sowie teilweise durch eine schmerzhafte Schwellung. Während kleinere Hämatome ohne weitere Therapie resorbiert werden, stellen größere Hämatome eine Indikation zur Punktion oder gegebenenfalls zur chirurgischen Revision und Blutstillung dar.

Die meisten Hämatome treten in den ersten 14 Tage nach OP auf und gehören somit zu den frühen postoperativen Nebenwirkungen (Collins et al. 2012). Eindeutige Risikofaktoren konnten bisher nicht identifiziert werden (Collins et al. 2012), jedoch werden unter anderem ein höheres Alter, vermehrte Volumengabe intraoperativ sowie die Gabe von Kolloiden diskutiert (Richard et al. 2013). Um postoperativen Blutungen vorzubeugen, ist die intraoperative Blutstillung von großer Bedeutung. Da die Koagulation mittels Elektrokauterisation mit einem erhöhten Risiko für Serome einhergeht (Yilmaz et al. 2011), sollten eine maximale Hämostase und minimale Elektrokoagulation angestrebt werden (Ebner et al. 2013). Im Rahmen des postoperativen Managements dienen sowohl die Einlage einer Drainage wie auch ein Kompressionsverband zur Vorbeugung und Überwachung einer möglichen Blutung. Da es jedoch an Evidenz bezüglich Nutzen dieser Maßnahmen fehlt, sind beide nicht unumstritten (Ebner et al. 2013).

2.4.2 SEROMBILDUNG

Als Serom bezeichnet man einen mit Flüssigkeit gefüllten, nicht vorgebildeten Hohlraum, welcher häufig im Rahmen von Brustoperationen auftritt. Mit einer Inzidenz von bis zu 81% gehören Serome zu den häufigsten postoperativen Komplikationen (Paepke et al. 2014). Durch mögliche Folgekomplikationen wie Infektionen, verzögerte Wundheilung, verlängerter stationärer Aufenthalt, einem erhöhten Risiko für Hautnekrose, vermehrten ambulanten Vorstellungen sowie möglicherweise einer Verzögerung der adjuvanten Therapien werden Serome oft zu einem klinisch relevanten Problem (van Bastelaar et al. 2018).

Die genaue Entstehung von Seromen ist bislang nicht eindeutig erklärt, es wird jedoch von einem multifaktoriellen Geschehen ausgegangen. Eine Rolle spielen unter anderem

die Reaktion auf mechanische und thermische Gewebedissektion, exsudative und inflammatorische Prozesse sowie der dabei entstandene „Totraum“ im Wundgebiet (Paepke et al. 2014). Beeinflussende Faktoren in der Entstehung eines Seroms sind außerdem die Dissektion mittels Elektrokauter (Yilmaz et al. 2011), Körpergewicht und BMI der Patienten sowie Dauer und Art der Drainagen (Srivastava et al. 2012). Bei kleineren Seromen können ein abwartendes Verhalten oder eine alleinige Kompressionstherapie ausreichen. Die Therapie von größeren Seromen besteht in der transkutanen Aspiration (Srivastava et al. 2012).

2.4.3 NEKROSEBILDUNG

Moderne Operationstechniken erlauben den Erhalt des Brustmantels, der Submammarfalte sowie eine Konservierung des Mamillen-Areolen-Komplex (MAK). Somit wird ein kosmetisch zufriedenstellendes Ergebnis im Rahmen des Brustwiederaufbaus ermöglicht, ohne dabei die onkologische Sicherheit zu kompromittieren. Dennoch gehören Hautnekrosen mit einer Inzidenz von 10–30% weiterhin zu den häufigen postoperativen Komplikationen (Moyer et al. 2012).

Zahlreiche Studien konnten zeigen, dass bei Patienten mit Nikotinabusus ein signifikant höheres Risiko für postoperative Hautnekrosen besteht (Algaithy et al. 2012, Pluvy et al. 2015). Das Risiko scheint mit der Dauer (in Pack-years) des Nikotinabusus zu korrelieren (Sørensen 2012). Ein erhöhtes Risiko bleibt auch für ehemalige Raucher im Vergleich zu Nicht-Rauchern bestehen (Sørensen 2012).

Weiterhin zählen auch das Patientenalter, die gewählte Inzisionsart sowie die Spannung des postoperativen Hautmantels zu den anerkannten Risikofaktoren (Garwood et al. 2009, Algaithy et al. 2012, Moyer et al. 2012). Eine übermäßige Dehnung des Brusthautmantels postoperativ scheint mit einer verminderten Perfusion einherzugehen

und somit das Nekroserisiko zu erhöhen. Der Einsatz von Expandern mit geringer initialer Füllung kann somit, im Gegensatz zu größeren endständigen Implantaten, das Nekroserisiko vermindern (Garwood et al. 2009).

2.4.4 WUNDINFEKTION

Postoperative Wundinfektionen (PWI) gehören zu den allgemeinen Komplikationen, welche nach jeglichen chirurgischen Eingriffen auftreten können. Sie zählen zu den häufigsten nosokomialen Infektionen und gehen mit signifikanter Morbiditäts- und Mortalitätserhöhung, verlängerten stationären Aufenthalten und deutlich vermehrten Gesundheitskosten einher (Olsen et al. 2016, Azouz et al. 2018). Trotz stetiger Weiterentwicklungen im Bereich der perioperativen Infektionsprävention und einem vermehrten standardisierten Einsatz von PAP, bleiben PWI nach Mastektomien mit sofortiger Implantateinlage häufig (Banuelos et al. 2019). Obwohl es sich hierbei grundsätzlich um sterile Operationswunden handelt (Lippert et al. 2012), sind die Infektionsraten mit bis zu 35% deutlich höher als bei anderen sterilen Eingriffen (Bunn et al. 2012, Ooi et al. 2016, Azouz et al. 2018, Lavers et al. 2018, Banuelos et al. 2019, Gallagher et al. 2019).

2.4.4.1 DEFINITION UND KLASSIFIKATION

Eine etablierte Definition bzw. Klassifikation von Wundinfektionen stammt vom Center for Disease Control and Prevention (CDC). Diese ist auch die Basis der in Deutschland verwendeten Kriterien des Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS). Das KISS ist eine Leistung des Nationalen Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen (NRZ) mit dem Ziel, deutschlandweit eine Referenzdatenbank für nosokomiale Infektionen aufzubauen und daraus

epidemiologische Daten und Risikofaktoren für das Infektionsmanagement abzuleiten. Als Surveillance wird somit die fortlaufende, systematische Erfassung, Analyse und Interpretation relevanter Daten zu nosokomialen Infektionen sowie deren Feedback an das ärztliche und pflegerische Personal bezeichnet (Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen 2020).

Die CDC-Definition unterscheidet zwischen folgenden Schweregraden:

- Postoperative oberflächliche Wundinfektion (A1)
- Postoperative tiefe Wundinfektion (A2)
- Infektionen von Organen und Körperhöhlen im Operationsgebiet (A3).

Es handelt sich hierbei um eine rein epidemiologische Definition. Sie dient der Beurteilung von Symptomkomplexen im Sinne einer einheitlichen Festlegung über das Vorhandensein nosokomialer Infektionen und ermöglicht somit eine nationale und internationale Vergleichbarkeit von Surveillancedaten. Eine Beurteilung der Therapiebedürftigkeit oder Ableitung notwendiger diagnostischer Methoden ist hierdurch nicht möglich (Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen Robert Koch-Institut 2011).

Die seit 2017 deutschlandweit geltenden KISS-Definitionen stammen vom Nationalen Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen (NRZ). Sie basieren weiterhin auf den Definitionen des US-amerikanischen Surveillance-Systems National Healthcare Safety Network (NHSN) der CDC und werden folgendermaßen aufgeteilt (Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen Robert Koch-Institut 2017) (Tabelle 1):

Tabelle 1: KISS Definitionen für postoperative Wundinfektionen

A1	<p>Postoperative oberflächliche Wundinfektion</p> <p>Infektion an der Inzisionsstelle innerhalb von 30 Tagen (OP-Tag = Tag 1) nach der Operation, die nur Haut oder subkutanes Gewebe mit einbezieht, und eines der folgenden Kriterien trifft zu:</p> <ul style="list-style-type: none">⇒ Eitrige Sekretion aus der oberflächlichen Inzision.⇒ Erregernachweis in kulturellen oder nicht-kulturellen Verfahren aus einem aseptisch entnommenen Material von der oberflächlichen Inzision oder dem subkutanen Gewebe, welches zum Zweck der Diagnose oder Behandlung entnommen wurde.⇒ <u>Eines</u> der folgenden Anzeichen (dieses Kriterium gilt nicht bei Vorliegen einer negativen mikrobiologischen Untersuchung von der oberflächlichen Inzision):<ul style="list-style-type: none">– Schmerz oder Berührungsempfindlichkeit,– lokalisierte Schwellung,– Rötung oder Überwärmung ,und die oberflächliche Inzision wird bewusst eröffnet.⇒ Diagnose einer oberflächlichen Wundinfektion durch den behandelnden Arzt.
A2	<p>Postoperative tiefe Wundinfektion</p> <p>Infektion an der Inzisionsstelle, die Faszienschicht und Muskelgewebe mit einbezieht und innerhalb von 30 Tagen bzw. 90 Tagen nach der Operation auftritt und eines der folgenden Kriterien trifft zu:</p> <ul style="list-style-type: none">⇒ Eitrige Sekretion aus der Tiefe der Inzision.⇒ <u>Alle 3</u> folgenden:<ol style="list-style-type: none">1. <u>eines</u> der folgenden Anzeichen:<ul style="list-style-type: none">– Fieber (> 38 °C),– lokalisierter Schmerz,– Berührungsempfindlichkeit,und2. Spontane Dehiszenz oder bewusste Eröffnung der tiefen Gewebeschichten durch den behandelnden Arztund3. Erregernachweis in kulturellen oder nicht-kulturellen Verfahren aus Material, welches zum Zweck der Diagnose oder Behandlung entnommen wurde oder eine mikrobiologische Untersuchung ist nicht erfolgt (dieses Kriterium gilt jedoch nicht bei Vorliegen einer negativen mikrobiologischen Untersuchung aus der Tiefe der Inzision).⇒ Abszess oder sonstige Zeichen der Infektion, die tieferen Schichten betreffend, sind während einer körperlichen Untersuchung oder Operation (z. B. bei der klinischen Untersuchung, während Reoperation), bei der histopathologischen Untersuchung oder in bildgebenden Verfahren ersichtlich.⇒ Diagnose einer tiefen Wundinfektion durch den behandelnden Arzt.

A3**Infektion von Organen und Körperhöhlen im Operationsgebiet**

Infektion tritt innerhalb von 30 Tagen bzw. 90 Tagen nach der Operation auf und erfasst Organe oder Körperhöhlen, die während der Operation geöffnet wurden oder an denen manipuliert wurde

und eines der folgenden Kriterien trifft zu:

- ⇒ Eitrige Sekretion aus einer Drainage, die Zugang zu dem Organ bzw. der Körperhöhle im Operationsgebiet hat.
 - ⇒ Erregernachweis in kulturellen oder nicht-kulturellen Verfahren aus einem aseptisch entnommenen Material welches zum Zweck der Diagnose oder Behandlung von dem Organ bzw. der Körperhöhle im Operationsgebiet entnommen wurde.
 - ⇒ Abszess oder sonstige Zeichen der Infektion, das Organ bzw. die Körperhöhle im Operationsgebiet betreffend, sind während einer körperlichen Untersuchung oder Operation (z. B. bei der klinischen Untersuchung, während Reoperation), bei der histopathologischen Untersuchung oder in bildgebenden Verfahren ersichtlich.
 - ⇒ Diagnose einer Infektion von Organen oder Körperhöhlen im Operationsgebiet durch den behandelnden Arzt.
-

2.4.4.2 RISIKOFAKTOREN FÜR DIE ENTSTEHUNG VON POSTOPERATIVEN**WUNDINFEKTIONEN**

Das Risiko für PWI wird primär durch das Ausmaß der Besiedlung des Operationsgebietes mit Keimen beeinflusst. Je nach Lokalisation und Art des durchgeführten Eingriffs unterscheidet man zwischen sauberen, sauber-kontaminierten, kontaminierten und schmutzigen Eingriffen (Tabelle 2).

Tabelle 2: Traditionelle Wundklassifikation operativer Eingriffe

(Siewert et al. 2010)

Kontaminationsklassen operativer Eingriffe	
Sauber (aseptisch)	<ul style="list-style-type: none"> - Primär sterile Eingriffe, Operationen in einem nicht entzündlichen Operationsgebiet - Keine Eröffnung eines kontaminierten Hohlraums (Respirations-, Gastrointestinal- oder Urogenitaltrakt), - Atraumatische Operationstechnik - Primärer Wundverschluss.
Sauber-kontaminiert	<ul style="list-style-type: none"> - Operationsgebiet mit physiologischer mikrobieller Keimbesiedlung (Eingriffe im Gastrointestinal-, Respirations-, und Urogenitaltrakt ohne ungewöhnliche Kontamination) - Wundverschluss ohne Drainageneinlage.
Kontaminiert	<ul style="list-style-type: none"> - Offene, frische Wunde - Purulente akute Entzündung im Operationsgebiet - Traumatische Wunde - Erhebliche Kontamination durch Austritt von Darminhalt - Eröffnung des infizierten Urogenital- oder Respirationstrakt.
Schmutzig / infiziert (septisch)	<ul style="list-style-type: none"> - Eingriffe mit akuter bakterieller Infektion - Traumatische Wunden mit devitalisiertem Gewebe - Purulente Entzündung im Operationsgebiet - Eröffnung von Abszessen oder Eiteransammlungen - Traumatische Eingriffe - Fremdkörperentfernung.

Neben den durch die Operation selbst vorgegebenen Risikofaktoren gibt es zahlreiche weitere Faktoren, welche die Entstehung einer PWI begünstigen. Man unterscheidet grundsätzlich zwischen patienteneigenen und operativ-bedingten Risikofaktoren. Zu den patienteneigenen Risikofaktoren gehören insbesondere nicht beeinflussbare Merkmale wie ein höheres Lebensalter oder das Geschlecht, aber auch Vorerkrankungen wie Diabetes mellitus, Dialysepflichtigkeit, Immunsuppression, Übergewicht oder Mangelernährung. Weiterhin besitzen alle Patienten mit einer bekannten Krebserkrankung sowie Patienten mit Nikotin -oder Drogenabusus ein

erhöhtes Risiko für postoperative Komplikationen (Siewert et al. 2010). Der generelle präoperative Gesundheitsstatus von Patienten wird außerdem durch die Klassifikation der American Society of Anesthesiologists (ASA) mit Werten von I bis V bewertet. Ziel ist die Einschätzung des Anästhesierisikos eines Patienten. Ein schlechter Gesundheitsstatus spiegelt sich in einem hohen ASA-Score wider, womit ein ASA-Score > II ebenfalls als Risikofaktor für postoperative Komplikationen gilt (Iribarren et al. 2006, AWMF et al. 2010).

Die operativen Risikofaktoren können in prä-, intra- und postoperative Faktoren unterteilt werden. Präoperative Risikofaktoren sind unter anderem die Wundklassifikation, ein Rezidiv-Eingriff, die vorherige Bestrahlung des OP-Gebietes, die präoperative Rasur, ein langer präoperativer Krankenhausaufenthalt, der Zeitpunkt und die Wahl der verabreichten PAP, erhöhte präoperative Entzündungswerte sowie eine Anämie.

Intraoperativ spielen neben der Art des durchgeführten Eingriffs insbesondere die Dauer der Operation, die Erfahrung des Chirurgen, eine Hypothermie, reduzierte Sauerstoffzufuhr, ausgedehnte Blutungen, Transfusion von Blutprodukten, Handschuhperforation oder eine anderweitige Kontamination des Operationsbereiches eine Rolle.

Zu den postoperativen Risikofaktoren können allgemeine Komplikationen wie Re-Operationen, eine verlängerte Verweildauer der Drainage sowie des Urinkatheters, Thoraxdrainagen oder zentrale Venenkatheter gehören (Kappstein 2008, Siewert et al. 2010).

2.4.4.3 POSTOPERATIVE WUNDINFEKTION BEI BRUSTKREBSPATIENTEN

Brustkrebspatienten stellen in Bezug auf die Entstehung von PWIs eine besondere Risikogruppe dar. Häufig haben die Patienten durch neoadjuvante Chemo- oder Radiotherapien bereits vorliegende lokale Risikofaktoren welche die Wundheilung postoperativ beeinträchtigen.

PWIs stellen ein Problem für die adjuvante onkologische Therapie dar. Neben verlängerten Krankenhausaufenthalten und vermehrten Gesundheitskosten können Infektionen und andere postoperative Komplikationen die notwendigen adjuvanten Therapien verzögern.

Zusätzlich zu den patientenbezogenen Risikofaktoren bringt auch die operative Tumorentfernung an sich mögliche Risiken mit sich. Während lokal begrenzte Tumoren oft brusterhaltend operiert werden können, wird in etwa 20–30% der Fälle aufgrund eines fortgeschrittenen Tumorstadiums eine Mastektomie durchgeführt (Fansa et al. 2018). Studien haben dargelegt, dass Patientinnen sich immer häufiger für einen sofortigen Wiederaufbau mittels Implantat oder Expander nach Mastektomie entscheiden (Habermann et al. 2014, Agarwal et al. 2015, Zurrída et al. 2015). Der Vorteil liegt insbesondere in einer geringeren psychologischen Belastung sowie einem besseren kosmetischen Ergebnis (Olsen et al. 2017). Mehrere Studien haben jedoch gezeigt, dass eine Mastektomie mit sofortiger Brustrekonstruktion mit einem erhöhten Risiko für postoperative Komplikationen und insbesondere auch PWIs einhergeht (Olsen et al. 2017, Shen et al. 2021). Mögliche Ursachen hierfür könnten ein größerer Hohlraum sowie die schlecht perfundierte Wundhöhle, in die das Implantat platziert wird, sein. Zusätzlich könnte auch die verlängerte OP-Dauer eine Rolle spielen (Olsen et al. 2017).

In einer retrospektiven Studie von Olsen et al. wurde ebenfalls gezeigt, dass Patientinnen mit Wundkomplikationen nach sofortigem Implantat-gestützten Brustwiederaufbau einer hohen Implantatverlustsrate unterlagen und dass bei Frauen mit einzeitiger Brustrekonstruktion im Verlauf mehrere Re-Operationen, welche wiederum den Beginn adjuvanter Krebstherapien verzögerten, nötig waren (Olsen et al. 2017). Die allgemeinen Risikofaktoren für eine PWI nach Implantat-basiertem Brustwiederaufbau sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 3: Risikofaktoren für postoperative Wundinfektion nach Mastektomie mit Implantat-basiertem Brustwiederaufbau

(Olsen et al. 2016, Ooi et al. 2016, Sinha et al. 2017, Azouz et al. 2018, Bennett et al. 2018, Banuelos et al. 2019, Gallagher et al. 2019)
 BMI : Body Mass Index ; ASA : American Society of Anesthesiologists

Risikofaktoren	
Patientenfaktoren	Alter BMI ASA > 3 Adipositas Bluthochdruck Diabetes Mellitus Nikotinabusus Hauterkrankung Neoadjuvante Chemotherapie Neoadjuvante Radiotherapie
Intra-operativ	Axilladisektion OP-Dauer Bilateraler Eingriff Implantatvolumen Reoperation
Post-operativ	Dauer der Drainagen Serombildung Wundheilungsstörung (inkl. Wunddehiszenz und Hautnekrose) Adjuvante Radiotherapie Adjuvante Chemotherapie

2.5 PERIOPERATIVE ANTIBIOTIKAPROPHYLAXE

Neben allgemeinen Maßnahmen wie einem sterilen Operationsfeld, einem Handschuhwechsel oder möglicherweise einer Spülung der Wundhöhle vor Implantateinlage, stellt der Einsatz einer PAP ein wirksames Mittel dar, um PWIs zu vermindern. Laut einer Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) ist die PAP definiert als eine kurzzeitige, meist einmalige Gabe eines Antibiotikums kurz vor oder zu Beginn des operativen Eingriffs (AWMF et al. 2010). Ihr primäres Ziel ist es, unabhängig von der Art des operativen Eingriffs die Anzahl von PWIs zu reduzieren. Eine Vermehrung von Erregern, die das Operationsfeld kontaminieren, soll durch die Gabe einer PAP vermieden werden (Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie 2010). Die PAP stellt jedoch keinen Ersatz für grundlegende Hygienemaßnahmen zur Prävention postoperativer Infektionen, für aseptisches Arbeiten oder für gewebeschonende Operationstechniken dar (Nichols 2004).

2.5.1 PAP IN DER BRUSTCHIRURGIE

Laut Definition des Nationalen Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen (NRZ) handelt es sich bei einer Operation der Brust, insofern das OP-Gebiet nicht entzündet ist, um einen aseptischen Eingriff (Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen 2020). Dennoch werden bei Eingriffen der Brust weitaus höhere Infektionszahlen als bei anderen sauberen Eingriffen (hier 1–2%) registriert. Dies führt häufig dazu, dass eine postoperative Fortführung der PAP über einen längeren Zeitraum und ohne klare Indikation durchgeführt wird. Eine postoperative Weiterführung der PAP > 24h ist somit gängige Praxis (Phillips et al. 2013).

Der vermehrte, unkontrollierte Antibiotikaverbrauch geht jedoch nicht ohne Konsequenzen einher. Neben den erhöhten Gesundheitskosten treten durch verlängerte Antibiotikagaben auch häufiger systemische Nebenwirkungen auf. Außerdem erhöhen sie das Risiko für *Clostridium difficile*-assoziierte pseudomembranöse Kolitiden und nosokomiale Infektionen mit multiresistenten Erregern (Fry 2008). Die optimale PAP sollte daher in Anbetracht aller möglichen Risikofaktoren möglichst kurz und „schmal“ erfolgen, um somit die Selektion resistenter Erreger zu minimieren (Siewert et al. 2010).

2.5.2 AKTUELLE DATENLAGE UND RICHTLINIEN

Aktuelle Richtlinien empfehlen die Verabreichung der PAP als intravenöse Gabe 30 Minuten vor Hautinzision. Antibiotikum der Wahl bei Eingriffen der Brust ist hierbei Cefazolin oder Ampicillin/Sulbactam (Khan 2010, Bratzler et al. 2013). Bei bekannter Penicillin- Allergie sollte auf Clindamycin oder Vancomycin zurückgegriffen werden (Bratzler et al. 2013). Da die Wirksamkeit von Clindamycin und Vancomycin in Bezug auf die Entstehung von PWIs im Vergleich zu den Betalaktamen vermindert ist, scheint es sinnvoll, im Rahmen elektiver Operationen eine präoperative Allergietestung durchzuführen (Blumenthal et al. 2018).

Weiterhin scheint eine postoperativ verlängerte PAP im Vergleich zur einmaligen Verabreichung in Bezug auf die Wundinfektionsrate nach brustchirurgischen Eingriffen keinen signifikanten Vorteil zu haben (Bratzler et al. 2013, Gallagher et al. 2019). Die Association of Breast Surgery (ABS) in England empfiehlt daher bei Mastektomie die Verabreichung der PAP als „single shot“ vor Hautinzision sowie nach Implantat-basierter Brustrekonstruktion eine zweite intraoperative Gabe bei einer Operationszeit von mehr als vier Stunden (Douek et al. 2015).

Laut amerikanischer Leitlinie sollte die PAP nach Brustwiederaufbau mittels Implantat auf 24h postoperativ limitiert werden (The American Society of Breast Surgeons 2018).

Eine verlängerte PAP > 24h scheint bei Risikokonstellationen unter Umständen sinnvoll, zum Beispiel bei adipösen Patienten, bei bekanntem Diabetes mellitus, einer vorbestrahlten Brust und im Rahmen von nicht-kosmetischen Eingriffen (Clayton et al. 2012, Huang et al. 2015).

Die bisherige Datenlage bezüglich der optimalen Dauer der PAP im Rahmen von onkologischen Brustoperationen mit Rekonstruktion ist limitiert und es besteht kein klarer Konsens (Townley et al. 2015, Phillips et al. 2016).

3 PATIENTEN UND METHODEN

Die hier vorliegende Arbeit wurde als retrospektive, unizentrische Studie angelegt. Die Studie wurde im Vorfeld durch die Ethikkommission der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München genehmigt (Nummer Ethikvotum: 526/17 S).

Ziel der Arbeit war die Untersuchung einer möglichen Differenz der Inzidenz der PWIs zwischen zwei Patientengruppen. Die Gruppen wurden aufgeteilt in Mammakarzinom-Patientinnen nach Mastektomie und primärem Implantat-basiertem Wiederaufbau, welche eine PAP > 24h erhielten und Patientinnen mit einer PAP ≤ 24h.

Primärer Endpunkt war der postoperative Wundinfekt in seiner stärksten Ausprägung, welcher innerhalb eines Jahres nach Implantateinlage auftrat.

Als sekundärer Endpunkt wurde der Einfluss von potenziellen Risikofaktoren auf die Entstehung einer PWI untersucht.

3.1 PATIENTENKOLLEKTIV

Der untersuchte Datensatz beinhaltete Daten aller Patientinnen mit primär histologisch gesichertem Mammakarzinom, welche im Zeitraum von Januar 2011 bis Dezember 2018 im interdisziplinären Brustzentrum der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München eine Mastektomie mit sofortigem Implantat-basierten Wiederaufbau erhalten haben. Alle Patientinnen, welche die unten genannten Einschlusskriterien erfüllten und bei denen eine vollständig dokumentierte Patientenakte mit Voruntersuchungen, Anästhesie-Bericht, OP-Bericht, Visiten- und Pflegedokumentation vorlag, wurden ausgewertet. Analysiert wurden der Zeitraum des stationären Aufenthalts nach Mastektomie sowie alle

Wiedervorstellungen im Rahmen von postoperativen Routinekontrollen oder komplikationsbedingten ambulanten und stationären Aufenthalten innerhalb eines Jahres nach OP.

3.1.1 EINSCHLUSSKRITERIEN

Eingeschlossen wurden alle Patientinnen, die folgende Kriterien aufwiesen:

- Histologisch gesichertes Mammakarzinom
- Mastektomie (inkl. Skin-Sparing Mastektomie und Nipple-Sparing Mastektomie) mit sofortigem Implantat-basierten Wiederaufbau
- OP im Zeitraum von Januar 2011 bis Dezember 2018

3.1.2 AUSSCHLUSSKRITERIEN

Von der Studie ausgeschlossen wurden Patientinnen mit folgenden Merkmalen:

- Prophylaktische Mastektomie
- Expander-Einlage
- Unvollständig dokumentierte Patientenakte

3.2 DATENERHEBUNG

Die Datenerhebung erfolgte aus den archivierten und digitalisierten Patientenakten und Ambulanzkarten der Patientinnen. Die Sichtung der Akten erfolgte über das PKIS SAP System des Klinikums. In manchen Fällen war das Einsehen der Daten aufgrund von Darstellungsfehlern und falsch eingescannten Patientenakten nicht vollständig möglich. Betroffene Fälle wurden von der Studie ausgeschlossen.

Um einen Gesamtüberblick über mögliche Einflussfaktoren auf postoperative Komplikationen und mögliche Infekte zu erhalten, wurden folgende Parameter erhoben:

- Patientencharakteristika:
 - Geburtsdatum, Gewicht, Größe, BMI, Menopausenstatus und ASA-Klassifikation
- Allgemeine Vorerkrankungen:
 - Diabetes Mellitus, Arterieller Hypertonus, Nikotinabusus, Autoimmunerkrankung, Tumorerkrankung, Nierenerkrankung, gastrointestinale Erkrankung, neurologische Erkrankung, Lungenerkrankung und psychiatrische Erkrankung
- Medikamentenanamnese:
 - Antikoagulation, Hormontherapie, antihypertensive Medikation, Steroiddauertherapie und Antibiotika-Allergien
- Brustkrebsanamnese:
 - Neoadjuvante Chemotherapie, neoadjuvante Radiotherapie, vorangegangene Brustoperationen und Familienanamnese
- Histologische Parameter:
 - Rezidivtumor, TNM-Stadium, Grading, Histologie, BRCA-Mutationsstatus, Hormonrezeptorstatus, HER2-neu Status und Datum der Erstdiagnose
- Operationsdaten:
 - OP-Datum, ein- oder beidseitige OP, OP-Dauer, Art des Eingriffs, Lymphknotenentfernung, Lokalisation der Implantateinlage,

Netzeinlage, Hautantiseptikum, Spülung der Wundhöhle, Einlage der Drainagen mit Lokalisation und Hämostatikagabe

- PAP:
 - Medikament, Dosis, Applikationszeitpunkt, korrekte Nachdosierung und verlängerte PAP postoperativ (Dosis und Anzahl Tage gesamt)
- Postoperatives Management:
 - Dauer Drainagen, Serom- und/ oder Hämatomentwicklung, Transfusion, Chemotherapie, Radiotherapie, Hormontherapie und Antikörpertherapie
- Bei postoperativer Wundinfektion:
 - Radio- bzw. Chemotherapie abgeschlossen, Infektzeitpunkt, CDC-Klassifikation, Laborparameter (Leukozyten, CRP), Blutkulturen, eitrige Sekretion, Schmerzen, lokalisierte Schwellung, Rötung, Überwärmung, Fieber, spontane Wunddehiszenz, Abszess, mikrobiologischer Keimnachweis, Material für Keimisolierung, stationäre Wiederaufnahme und verabreichtes Antibiotikum zur Infektbehandlung (Medikament, Dosis, Dauer, Applikationsart).
- Angaben zu Infekt-bedingten Re-Operationen:
 - Datum, Anzahl Re-Operationen insgesamt, Art der OP, Implantatentfernung und mikrobiologischer Keimnachweis intraoperativ.
- Angaben zum stationären Aufenthalt
 - Anzahl und Dauer stationärer Aufenthalte sowie Anzahl und Dauer Infekt-bedingter stationärer Aufenthalte

3.3 STATISTISCHE ANALYSE

Die Aufbereitung und Auswertung der Daten erfolgte mittels Microsoft Excel 2016, der IBM SPSS Statistik- und Analysesoftware, Version 26.0 für MacOS (IBM Corp., Armonk, NY, USA) und der Softwareumgebung R, Version 3.6.1. (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

3.3.1 DESKRIPTIVE STATISTIK

Da es sich bei den hier erhobenen Daten sowohl um kontinuierliche als auch kategoriale Merkmale handelte, wurden unterschiedlichen Testverfahren herangezogen. Die Verteilung kontinuierlicher Daten wurde mittels Median (Spannweite) dargestellt. Kategoriale Daten wurden als absolute und relative Häufigkeiten angegeben. Für den Gruppenvergleich wurden der exakte beidseitige Test nach Fisher für binäre Daten sowie der Wilcoxon-Rang-Summentest für kontinuierliche Daten eingesetzt. Als Signifikanzniveau wurde ein p -Wert von $< 0,05$ definiert.

3.3.2 NICHT-UNTERLEGENHEIT

Der Nachweis der Nicht-Unterlegenheit des PAP-Regimen von ≤ 24 h wurde mittels einseitigem 95% Konfidenzintervall berechnet. Folgende Hypothesen wurden formuliert:

$$H_0: \mu_{(PAP \leq 24h)} > \mu_{(PAP > 24h)} + \delta$$

$$H_1: \mu_{(PAP \leq 24h)} \leq \mu_{(PAP > 24h)} + \delta$$

wobei $\mu_{(PAP \leq 24h)}$ die erwartete Infektrate in der Gruppe mit verkürzter PAP, $\mu_{(PAP > 24h)}$ die erwartete Infektrate in der Gruppe mit verlängerter PAP und δ die vorher festgelegte Grenze für Nicht-Unterlegenheit ist.

Der Wert für die Nicht-Unterlegenheitsgrenze wurde dabei im Vorfeld auf 10% festgelegt, sodass ein Ergebnis als statistisch signifikant galt, wenn die obere Konfidenzgrenze diesen Wert nicht überschritt (Abbildung 1).

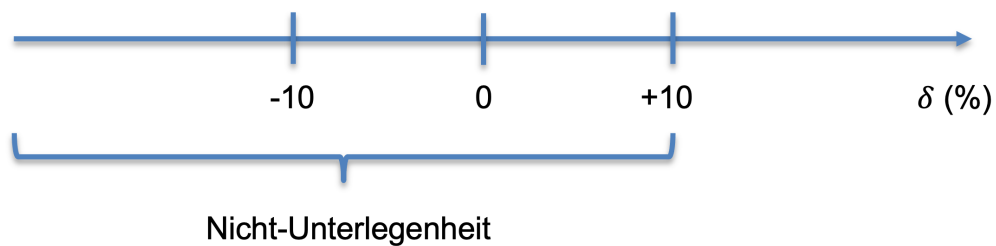


Abbildung 1: Definition des Nicht-Unterlegenheitsintervalls

3.3.3 EINFLUSS POTENTIELLER RISIKOFAKTOREN

Um einen möglichen Zusammenhang zwischen prädiktiven Risikofaktoren und dem Auftreten von PWIs zu untersuchen, wurden sowohl univariate Analysen als auch eine multivariate binäre logistische Regressionsanalyse durchgeführt.

4 ERGEBNISSE

Insgesamt wurden 240 Brustkrebspatientinnen in die Studie eingeschlossen. Alle Patientinnen erhielten im Zeitraum zwischen 1. Januar 2011 und 31. Dezember 2018 eine Implantat-basierte Sofortrekonstruktion nach Mastektomie im Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München. Das Patientenkollektiv wurde aufgeteilt in zwei Gruppen:

- Gruppe 1: Patientinnen mit einer PAP \leq 24h
- Gruppe 2: Patientinnen mit einer PAP $>$ 24h

4.1 BASELINE CHARAKTERISTIKA UND RISIKOFAKTOREN

Das mediane Alter der Patientinnen zum Zeitpunkt der primär-OP betrug 48,0 Jahre (Spannweite 22-78 Jahre). Das Alter der Patientinnen aus der PAP \leq 24h Gruppe war mit einem Altersmedian von 49,0 Jahren etwas älter als das der PAP $>$ 24h Gruppe (Altersmedian 47,0) (Tabelle 4). Bezüglich Vorerkrankungen, Alkoholabusus, Dauermedikation oder Hormontherapie unterschieden sich beide Gruppen nicht.

In der PAP $>$ 24h Gruppe hatten 53,3% der Patientinnen einen BMI größer 30, während es in der PAP \leq 24h Gruppe nur 46,7% waren.

In der PAP \leq 24h Gruppe wurden signifikant mehr Patientinnen mit Nikotinabusus gezählt (21,7% versus 9,2%, $p=0,009$).

Tabelle 4: Basis-Charakteristika und Vorerkrankungen beider untersuchter Gruppen inklusive errechnetem p-Wert nach Fisher bzw. Wilcoxon

Der statistische Vergleich beider Gruppen bezüglich der untersuchten Variablen wurde mittels p-Wert berechnet für Gruppen mit $n > 10$ pro Gruppe.

PAP: perioperative Antibiotikaprophylaxe; BMI: Body Mass Index; ASA: American Society of Anesthesiologists

	Insgesamt n=240	PAP > 24h n=120	PAP ≤ 24h n=120	p-Wert
Postmenopausal	96 (40%)	51 (42,5%)	45 (37,5%)	0,429
Medianes Alter (Spannweite)	48,0 (22-78)	47 (27-75)	49 (22-78)	0,450
Alkoholabusus	47 (19,6%)	23 (48,9%)	24 (51,1%)	0,910
Nikotinabusus	37 (15,4%)	11 (9,2%)	26 (21,7%)	0,009
Adipositas (BMI > 30)	15 (6,25%)	8 (53,3%)	7 (46,7%)	–
BMI > 25	65 (27,1%)	38 (31,7%)	27 (22,5%)	0,099
Vorerkrankungen	121 (50,4%)	60 (49,6%)	61 (50,4%)	0,869
- Diabetes Mellitus	4 (1,7%)	3 (2,5%)	1 (0,8%)	–
- Bluthochdruck	26 (10,8%)	16 (13,3%)	10 (8,3%)	0,180
- Lebererkrankung	10 (4,2%)	6 (5,0%)	4 (3,3%)	–
- Nierenerkrankung	4 (1,7%)	0 (0%)	4 (3,3%)	–
- Gastrointestinale Erkrankung	13 (5,4%)	8 (6,7%)	5 (4,2%)	–
- Schilddrüsenerkrankung	57 (23,8%)	30 (25,0%)	27 (22,5%)	0,911
- Neurologische Erkrankung	9 (3,8%)	3 (2,5%)	6 (5,0%)	–
- Lungenerkrankung	15 (6,3%)	4 (3,3%)	11 (9,2%)	–
Medikamentöse Dauertherapie				
- Antikoagulation	4 (1,7%)	2 (1,7%)	2 (1,7%)	–
- Orale Steroide	4 (1,7%)	2 (1,7%)	2 (1,7%)	–
- Antihypertensive Therapie	26 (10,8%)	15 (12,5%)	11 (9,2%)	0,538
ASA-Klassifikation				
- ASA I	69 (28,7%)	30 (25,0%)	39 (32,5%)	0,172
- ASA II	162 (67,5%)	89 (74,2%)	73 (60,8%)	0,043
- ASA III	6 (2,5%)	1 (0,8%)	5 (4,2%)	–
- ASA IV	1 (0,4%)	0 (0%)	1 (0,8%)	–

4.2 TUMORCHARAKTERISTIKA UND TUMORTHERAPIE

Alle Daten bezüglich Tumorstadium, Tumorhistologie und Tumorthherapie wurden in Tabelle 5 aufgelistet. Bei 79/240 Patientinnen (32,9%) wurde in der Vorgeschichte bereits mindestens einmal eine Operation an der ipsilateralen Brust durchgeführt. Des Weiteren hatten 53 Patientinnen (22,1%) im Vorfeld eine Operation an der ipsilateralen Axilla.

Bei 176/ 240 Fällen (73,6%) handelte es sich um ein invasives Karzinom. Die Diagnose erfolgte entweder präoperativ mittels Stanzbiopsie oder postoperativ durch eine histopathologische Untersuchung am Operationspräparat. Insgesamt wurde am häufigsten ein lokal begrenztes (< IIa) Tumorstadium diagnostiziert (62,9%). Häufigster histologischer Subtyp war das invasiv duktales Karzinom (57,3%), gefolgt vom duktalem Carcinoma in Situ (DCIS) (19,2%). In 21 Fällen (8,8%) handelte es sich um einen Rezidivtumor.

In der PAP > 24h Gruppe wurde bei 84/240 Patientinnen (70%) Brustkrebs in einem lokal begrenzten Stadium (< IIa) diagnostiziert. In der Gruppe PAP ≤ 24h war dies nur bei 67 Patientinnen (55,8%) der Fall. Ebenso wurden in der PAP > 24h Gruppe mehr HER2/neu-positive Tumoren festgestellt (n=36; 32,7% versus n=24; 22,0%). In der PAP ≤ 24h Gruppe hingegen befanden sich mehr Patientinnen mit einer BRCA-Mutation (n=9; 32,7% versus n=3; 2,5%).

Bei 58/ 240 Patientinnen (24,2%) wurde eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt. Folgende Chemotherapie-Regime kamen dabei zum Einsatz: Epirubicin/ Cyclophosphamid/ Paclitaxel (50%), 5-Fluoruracil/ Epirubicin/ Cyclophosphamid/ Docetaxel (16%), Epirubicin/ Cyclophosphamid/ Docetaxel (7%), Adriamycin/ Cyclophosphamid/ Paclitaxel (5%), 5-Fluoruracil/ Epirubicin/ Cyclophosphamid (5%) und Paclitaxel (5%).

In 84/ 240 Fällen (35,0%) erhielten die Frauen postoperativ eine Bestrahlung der Brust. Hiervon waren 50 Patientinnen (41,7%) in der Gruppe PAP \leq 24h und 34 (28,3%) in der Gruppe PAP $>$ 24h ($p=0,024$).

Tabelle 5: Tumorcharakteristika und Tumorthherapie beider untersuchter Gruppen inklusive errechnetem p -Wert nach Fisher bzw. Wilcoxon

Der statistische Vergleich beider Gruppen bezüglich der untersuchten Variablen wurde mittels p -Wert berechnet für Gruppen mit $n > 10$ pro Gruppe.

PAP: perioperative Antibiotikaprophylaxe; Z.n.: Zustand nach; PST: Primär systemische Therapie; DCIS: Duktales Carcinoma in situ; BRCA: Breast Cancer-Gene; HER2/neu: human epidermal growth factor receptor 2

*Anti-Hormontherapien: Aromasin, Arimidex, Tamoxifen, Anastrozol, Exemestan, Fulvestrant, Letrozol

	Insgesamt n=240	PAP > 24h n=120	PAP \leq 24h n=120	p -Wert
Anti-Hormontherapie*	174 (72,5%)	89 (74,2%)	85 (70,8%)	0,792
Neoadjuvante Chemotherapie	80 (33,3%)	35 (29,2%)	45 (37,5%)	0,328
Adjuvante Chemotherapie	58 (24,2%)	33 (27,5%)	25 (20,8%)	0,317
Adjuvante Radiotherapie	84 (35,0%)	34 (28,3%)	50 (41,7%)	0,044
Mediane Anzahl Chemotherapiezyklen (Spannweite)	8 (2-16)	6 (3-16)	16 (2-16)	–
Z.n. Brustoperation	79 (32,9%)	42 (35,0%)	37 (30,9%)	0,851
Z.n. Lymphknotenoperation	53 (22,1%)	31 (25,8%)	22 (18,3%)	0,328
Rezidivtumor	21 (8,8%)	14 (11,7%)	7 (5,8%)	–
Bilateraler Tumor	9 (3,8%)	4 (3,3%)	5 (4,2%)	–
Tumorgröße				
- pT0	21 (8,8%)	6 (5,0%)	15 (12,5%)	–
- pTis	47 (19,6%)	20 (16,7%)	27 (22,5%)	0,256
- pT1	78 (32,5%)	44 (36,7%)	34 (28,3%)	0,155
- pT2	73 (32,5%)	40 (33,3%)	33 (27,5%)	0,264
- pT3	20 (8,3%)	10 (8,3%)	10 (8,3%)	–
- pT4	1 (0,4%)	0 (0,0%)	1 (0,8%)	–
Histologie				
- Invasiv duktal	137 (57,3%)	71 (59,2%)	66 (55,5%)	0,563
- Invasiv lobulär	32 (13,4%)	20 (16,7%)	12 (10,1%)	0,139
- DCIS	46 (19,2%)	17 (14,2%)	29 (24,4%)	0,048
- Duktulo-lobulär gemischt	7 (2,9%)	4 (3,3%)	2 (2,5%)	–
- Sonstige	17 (7,1%)	8 (6,7%)	9 (7,6%)	–
Tumorstadium				
- pT0 nach PST	21 (8,8%)	6 (5,0%)	15 (12,5%)	–

- Carcinoma in situ	47 (19,6%)	20 (16,7%)	27 (22,5%)	0,256
- Lokal begrenzt (\leq IIa)	151 (62,9%)	84 (70,0%)	67 (55,8%)	0,024
- Lokal fortgeschritten ($>$ IIa, M0)	20 (8,3%)	10 (8,3%)	10 (8,3%)	–
- Metastasiert (M1)	1 (0,4%)	0 (0%)	1 (0,8%)	–
BRCA-Mutation	12 (5,0%)	3 (2,5%)	9 (7,5%)	–
HER2/neu positiv	60 (25,0%)	36 (32,7%)	24 (22,0%)	0,075

4.3 PERIOPERATIVE ANTIBIOTIKAPROPHYLAXE

Alle Informationen bezüglich Dauer und Medikamentenwahl der PAP wurden in Tabelle 6 zusammengefasst.

Medikament der Wahl in der Mehrzahl der Fälle war Cefuroxim ($n = 214$; 89,2%). Bei bekannter Penicillin-Allergie wurde Clindamycin verabreicht ($n = 26$; 10,8%).

Von allen Patientinnen mit einer PAP > 24 h wurden die meisten über eine Gesamtdauer von 72 Stunden (59,2%) antibiotisch behandelt. In der Gruppe der Patientinnen, welche eine PAP ≤ 24 h erhalten haben, wurde in 22,5% eine Einmalgabe verabreicht und 93 Patientinnen (77,5%) erhielten mehr als eine Dosis.

Insgesamt wurden 23 Patientinnen mit einer Penicillin-Allergie diagnostiziert, wovon 8 (6,7%) in der PAP > 24 h Gruppe und 15 (12,5%) in der PAP ≤ 24 h Gruppe waren.

Tabelle 6: Detaillierte Auflistung der Dauer und Medikamentenauswahl der angewandten perioperativen Antibiotikaprophylaxe (PAP) beider untersuchter Gruppen, inklusive errechneter *p*-Werte

Der statistische Vergleich beider Gruppen bezüglich der untersuchten Variablen wurde mittels *p*-Wert berechnet für Gruppen mit $n > 10$ pro Gruppe.

PAP: perioperative Antibiotikaprophylaxe

* PAP ≤ 24 h : Ein Patient erhielt nur eine postoperative Antibiotikagabe, alle anderen erhielten zwei postoperative Antibiotikagaben.

	Insgesamt n=240	PAP > 24h n=120	PAP \leq 24h n=120	<i>p</i>-Wert
PAP Cefuroxim	214 (89,2%)	109 (90,8%)	105 (87,5%)	0,848
PAP Clindamycin	26 (10,8%)	11 (9,2%)	15 (12,5%)	0,848
PAP Einmalgabe	27 (11,3%)	0 (0%)	27 (22,5%)	
PAP \leq 24h	93 (38,8%)	0 (0%)	93 (77,5%)*	
PAP > 24h	120 (50%)	120 (100%)	0 (0%)	
- 2 Tage	6 (2,5%)	0 (0%)	6 (5,0%)	
- 3 Tage	71 (29,6%)	0 (0%)	71 (59,2%)	
- 4 Tage	8 (3,3%)	0 (0%)	8 (6,7%)	
- 5 Tage	20 (8,3%)	0 (0%)	8 (6,7%)	
- 6 Tage	9 (3,8%)	0 (0%)	9 (7,5%)	
- 7 Tage	3 (1,3%)	0 (0%)	3 (2,5%)	
Penicillin Allergie	23 (9,6%)	8 (6,7%)	15 (12,5%)	–

4.4 OPERATIVE CHARAKTERISTIKA

Die operativen Charakteristika der Gesamtpopulation wurden in Tabelle 7 zusammengefasst. Alle Patientinnen wurden mit einer subkutane Mastektomie operiert, 23 (9,6%) hautsparend und 26 (10,8%) nippelsparend.

Eine beidseitige OP wurde bei insgesamt 86/ 240 Patientinnen (35,8%) durchgeführt.

Die Aufteilung zwischen beiden Gruppen war hier nicht signifikant unterschiedlich.

Die mediane OP-Dauer, gemessen vom Zeitpunkt des Hautschnitts bis zum Verschluss der Wundnaht, betrug 99,5 Minuten, mit einer Spannweite von 30 bis 280 Minuten. In der Gruppe PAP > 24h lag die mediane Dauer bei 110 Minuten (min 40; max 240), wohingegen in der Gruppe ≤ 24 h die mediane Dauer bei 90 Minuten (min 30; max 280) lag. Für die Operationsdauer ergab sich somit ein signifikanter Unterschied ($p < 0,001$).

Zusätzlich zur Brustkörperentfernung wurde bei 75% der Patientinnen eine Lymphadenektomie durchgeführt. Unterschieden wird die Durchführung einer Sentinel-Lymphknotendisektion (SLND) oder einer axillären Lymphknotendisektion (ALND). Eine ALND wurde in insgesamt 27,9% der Fälle durchgeführt. Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen bezüglich der operativen Lymphknoten-Behandlung lag nicht vor. Eine SLND wurde mit 58,3% häufiger in der PAP > 24h als in der PAP ≤ 24h Gruppe (44,2%) durchgeführt.

Bei insgesamt 223/ 240 Patientinnen (92,9%) wurde intraoperativ ein Netz eingelegt. Mit 116 Patientinnen (96,7%) in der Gruppe PAP > 24h und 107 Patientinnen (89,2%) in der Gruppe PAP ≤ 24h erhielten signifikant mehr Patientinnen mit PAP > 24h eine Netzeinlage ($p < 0,041$).

Die Einlage des Implantats erfolgte in 36,3% der Fälle epipektoral und bei 63,7% subpektoral. In der Gruppe PAP > 24h erhielten mehr Frauen eine subpektorale Implantateinlage als in der Gruppe PAP ≤ 24h (n=91; 75,8% versus n=62; 51,7%, $p < 0,001$).

Die mediane Verweildauer der intraoperativ eingelegten Drainagen betrug in der Gesamtpopulation 6 Tage, mit einer Spannweite von 3 bis 19 Tage. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bestand hier nicht ($p = 0,182$).

Tabelle 7: Operative Charakteristika der Gesamtpopulation sowie beider untersuchter Gruppen, inklusive errechneter *p*-Werte

Der statistische Vergleich beider Gruppen bezüglich der untersuchten Variablen wurde mittels *p*-Wert berechnet für Gruppen mit $n > 10$ pro Gruppe.

PAP: perioperative Antibiotikaprophylaxe; OP: Operation; SLND: Sentinel Lymph Node Dissection; ALND: Axillary Lymph Node Dissection

	Insgesamt n=240	PAP > 24h n=120	PAP ≤ 24h n=120	<i>p</i>-Wert
Subkutane Mastektomie	240 (100%)	120 (50%)	120 (50%)	1,000
Bilaterale Mastektomie	86 (35,8%)	43 (50%)	43 (50%)	1,000
Mediane OP-Dauer (min) (Spannweite)	99,5 (30-280)	110 (40-240)	90 (30-280)	0,000
Keine Lymphknotenentfernung	60 (25,0%)	29 (24,2%)	31 (25,8%)	0,657
SLND	111 (46,3%)	58 (58,3%)	53 (44,2%)	0,518
ALND	67 (27,9%)	36 (30,0%)	31 (25,8%)	0,472
Bulky nodes	2 (0,8%)	2 (1,7%)	0 (0%)	–
Epipectorale Implantateinlage	87 (36,3%)	29 (24,2%)	58 (48,3%)	0,000
Subpectorale Implantateinlage	153 (63,7%)	91 (75,8%)	62 (51,7%)	0,000
Netzeinlage	223 (92,9%)	116 (96,7%)	107 (89,2%)	0,237
Mediane Dauer Drainagen (Tage) (Spannweite)	6 (3-19)	6 (3-12)	6 (3-19)	0,182

4.5 POSTOPERATIVE KOMPLIKATIONEN UND ERREGERDIAGNOSTIK

In Tabelle 8 wurden postoperative Komplikationen sowie mögliche Therapien zusammengefasst. Insgesamt entwickelten 62/240 Patientinnen (25,8%) eine PWI. Die Diagnose wurde anhand der CDC-Diagnosekriterien gestellt. In 26/240 Fällen (10,8%) entwickelten die Patientinnen postoperativ Fieber und bei 23/240 Patientinnen (9,6%) kam es zur spontanen Wunddehiszenz.

Eine mikrobiologische Erregerdiagnostik wurde bei insgesamt 56 Patientinnen mit Verdacht einer Wundinfektion durchgeführt. Bei 21 Patientinnen (8,8%) war das Ergebnis der mikrobiologischen Untersuchung steril. Die isolierten Keime von positiven mikrobiologischen Kulturen sind in Abbildung 2 dargestellt; am häufigsten wurden Koagulase-negative Staphylokokken (45,6%), *Staphylococcus aureus* (31,4%) und *Pseudomonas aeruginosa* (11,4%) isoliert.

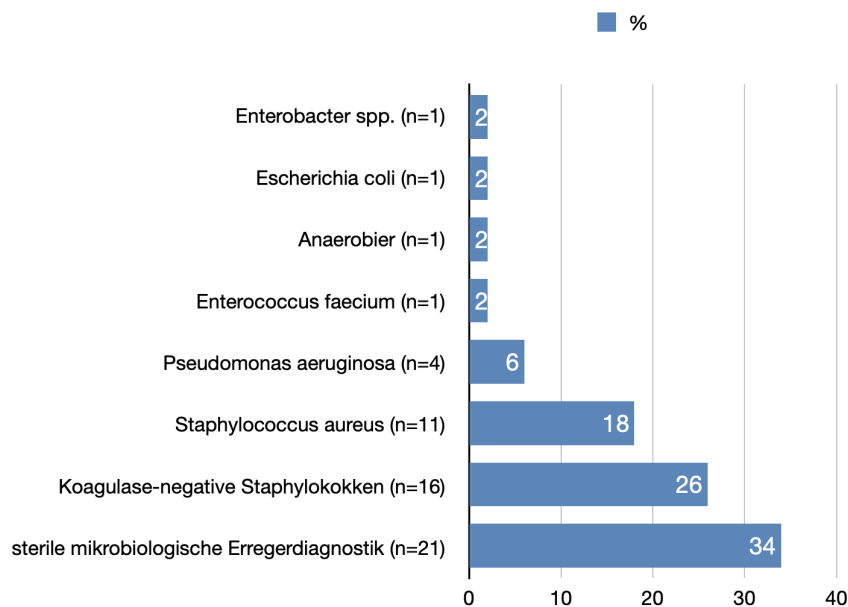


Abbildung 2: Ergebnisse der mikrobiologischen Keimdiagnostik (n=56)

Die häufigsten eingesetzten Antibiotika zur Behandlung eines postoperativen Wundinfekts waren Clindamycin (n=17; 27,4%), Cefuroxim (n=16; 25,8%) oder Ampicillin/Sulbactam (n=14; 22,6%). In sieben Fällen (11,3%) wurde kein Antibiotikum verabreicht.

Die mediane Dauer bis zur Entwicklung einer PWI betrug 6,9 Wochen (SD=6,76). Insgesamt entwickelten 51,6% der Patientinnen (n=32) einen Infekt innerhalb von vier Wochen, 77,4% (n=48) innerhalb von acht Wochen, 82,3% (n=51) innerhalb von 12 Wochen und 91,9% (n=57) innerhalb von 16 Wochen nach OP. Die restlichen 8,1% aller PWIs traten erst nach einer Dauer von vier Monaten auf.

In 43/240 Fällen (69,4%) traten die PWIs innerhalb der ersten sechs Wochen auf und zählten somit zu den frühen Wundkomplikationen. Die Ergebnisse der mikrobiologischen Untersuchungen unterschieden sich hier wesentlich von den Spätinfekten, welche mehr als sechs Wochen nach OP auftraten. Folgende Keime

konnten bei den frühen Infektionen isoliert werden: 25,6% (n=11) Koagulase-negative Staphylokokken, 16,3% (n=7) *Staphylococcus aureus*, 9,3% (n=4) *Pseudomonas aeruginosa*, 2,3% (n=1) *Enterococcus faecium* und 2,3% (n=1) *Enterobacter spp.* In 17/240 Fällen (39,5%) konnte kein Keimwachstum nachgewiesen werden, bei zwei Patientinnen (4,7%) mit einer PWI innerhalb der ersten sechs Wochen wurde keine mikrobiologische Diagnostik durchgeführt.

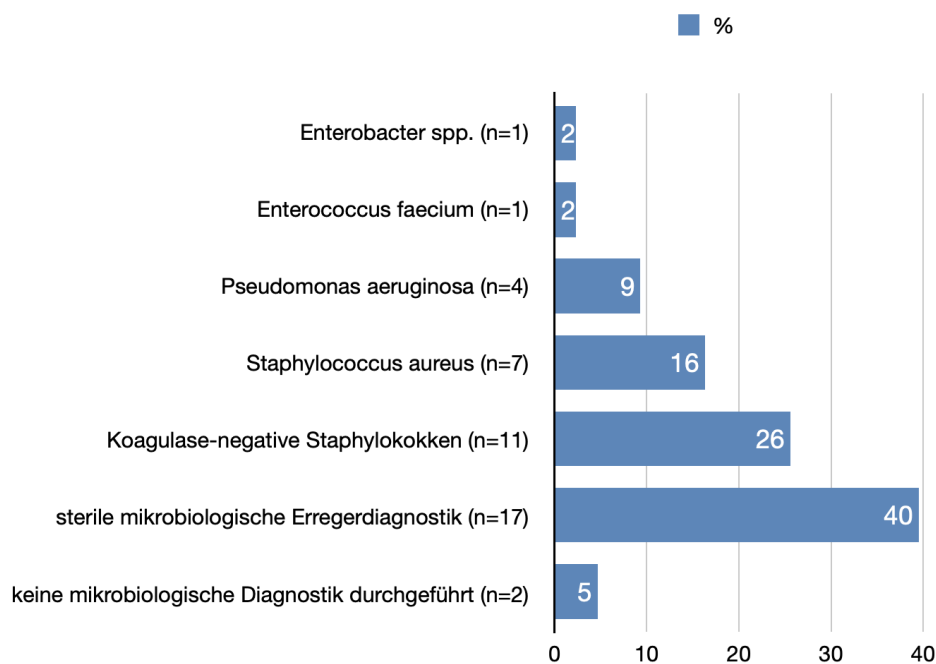


Abbildung 3: Ergebnisse der mikrobiologischen Untersuchungen bei Patientinnen mit Frühinfekten < 6 Wochen postoperativ (n=43)

Bei den 19 Infektionen (30,6%), welche mehr als sechs Wochen nach der Primär-OP auftraten, konnten folgende Keime nachgewiesen werden: 26,3% (n=5) Koagulase-negative Staphylokokken, 21,1% (n=4) *Staphylococcus aureus* und 10,4% (n=2) Enterobacterales. In vier Fällen (21,1%) konnte kein Keimwachstum erbracht werden und in weiteren vier Fällen (21,1%) wurde keine mikrobiologische Diagnostik durchgeführt.

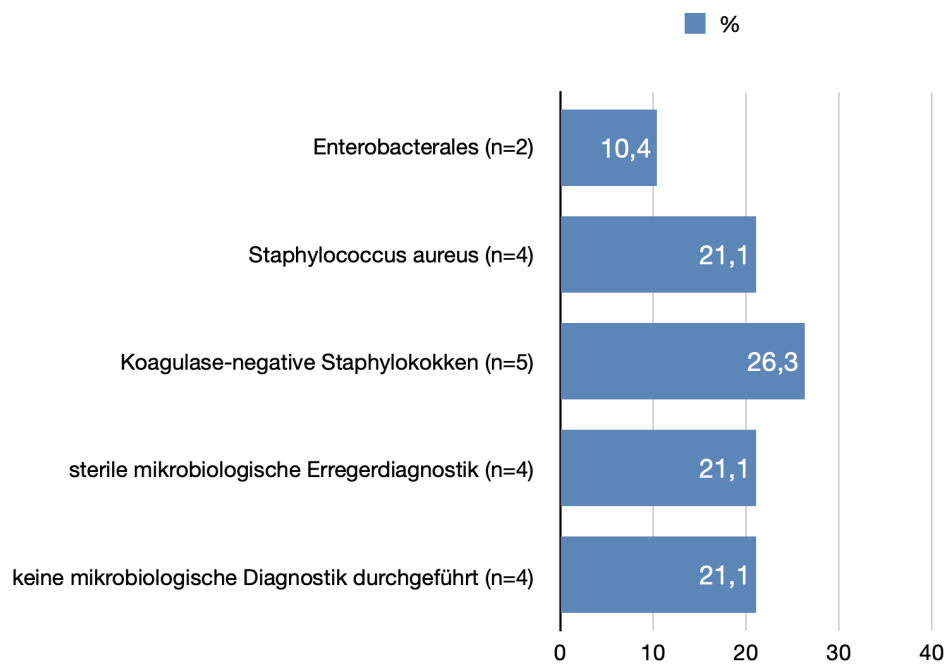


Abbildung 4: Ergebnisse der mikrobiologischen Untersuchungen bei Patientinnen mit Spätinfekten > 6 Wochen postoperativ (n=19)

In 45/240 Fällen (18,8%) war aufgrund einer Infektion im weiteren Verlauf eine chirurgische Wundrevision notwendig und bei 27/240 Patientinnen (11,3%) resultierte dies in der Entfernung des primär eingelegten Implantates. Insgesamt war bei 55 Patientinnen (22,9%) im weiteren Verlauf aufgrund einer PWI eine stationäre Wiederaufnahme innerhalb eines Jahres postoperativ notwendig.

Tabelle 8: CDC Kriterien für postoperative Wundinfektion und Erregerdiagnostik der Gesamtpopulation sowie beider untersuchter Gruppen, inklusive errechneter *p*-Werte

Der statistische Vergleich beider Gruppen bezüglich der untersuchten Variablen wurde mittels *p*-Wert berechnet für Gruppen mit *n* > 10 pro Gruppe.

PAP: perioperative Antibiotikaprophylaxe; CDC: Centers for Disease Control

	Insgesamt n=240	PAP > 24h n=120	PAP ≤ 24h n=120	<i>p</i> -Wert
Serom / Hämatom	47 (19,6%)	19 (40,4%)	28 (59,6%)	0,040
Wundinfektion (CDC-Kriterien)	62 (25,8%)			
- Eiter	5 (2,1%)	4	1	
- Schmerzen	59 (24,6%)	30	29	
- Schwellung	60 (25,0%)	30	30	
- Wärme / Rötung	56 (23,3%)	28	28	
- Fieber (>38°C)	26 (10,8%)	13	13	
- Wunddehiszenz	23 (9,6%)	15	8	
Negative mikrobiologische Kultur	22 (9,2%)	12	10	
Positive mikrobiologische Kultur	35 (14,5%)	18	17	
- <i>Enterococcus faecium</i>	1 (2,9%)			
- Koagulase-negative Staphylokokken	16 (45,6%)			
- Anaerobier	1 (2,9%)			
- <i>Staphylococcus aureus</i>	11 (31,4%)			
- <i>Escherichia coli</i>	1 (2,9%)			
- <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4 (11,4%)			
- <i>Enterobacter spp.</i>	1 (2,9%)			
Antibiotikagabe nach Infektion				
- Cefuroxim	16 (25,8%)	9 (29,0%)	7 (22,6%)	
- Clindamycin	17 (27,4%)	10 (32,3%)	7 (22,6%)	
- Ampicillin/Sulbactam	14 (22,6%)	8 (25,8%)	6 (19,4%)	
- Amoxicillin/Clavulansäure	1 (1,6%)	0 (0%)	1 (3,2%)	
- Doxycyclin	1 (1,6%)	0 (0%)	1 (3,2%)	
- Piperacillin/Tazobactam	2 (3,2%)	0 (0%)	2 (6,5%)	
- Ciprofloxacin	3 (4,8%)	1 (3,2%)	2 (6,5%)	
- Imipinem	1 (1,6%)	0 (0%)	1 (3,2%)	
- Kein Antibiotikum	7 (11,3%)	3 (9,7%)	4 (12,9%)	
Infekt-bedingte chirurgische Wundrevision	45 (18,8%)	27 (22,5%)	18 (15,0%)	0,185
Infekt-bedingte Implantatentfernung	27 (11,3%)	14 (11,7%)	13 (10,8%)	
Infekt-bedingte stationäre Wiederaufnahme	55 (22,9%)	30 (25,0%)	25 (20,8%)	

4.6 RISIKOFAKTOREN

Zur Ermittlung potenzieller Risikofaktoren in Bezug auf die Entstehung von PWIs nach sofortigem Implantat-basierten Brustwiederaufbau wurden sowohl eine univariable (Tabelle 9) als auch eine multivariate Analyse (Tabelle 10) durchgeführt.

Als Ergebnis der univariablen Analyse konnten keine statistisch signifikanten Risikofaktoren identifiziert werden. Patientinnen mit einem BMI > 30 (Odds Ratio (OR) = 2,71; 95% Konfidenzintervall (KI) 0,94–7,80) sowie die postoperative Entstehung von Seromen (OR = 1,86; KI 95% 0,59–5,93) oder Hämatomen (OR = 1,70; 95% KI 0,79–3,68) schienen mit einem erhöhten Risiko für PWIs einherzugehen. Ein leicht erhöhtes Risiko konnte ebenfalls für Patientinnen mit einem BMI > 25 (OR = 1,41; 95% KI 0,75–2,64), Patientinnen mit Zustand nach postoperativer Radiotherapie (OR = 1,64; 95% KI 0,91–2,96), BRCA-Mutationsträgerinnen (OR = 1,50; 95% KI 0,31–7,21) und nach Axilladissektion (OR = 1,47; 95% KI 0,79–2,74) festgestellt werden.

Die prädiktiven Faktoren Diabetes mellitus, Nikotinabusus, Z.n. neoadjuvanter Chemotherapie oder Penicillin-Allergie konnten in der hier vorliegenden Studienpopulation nur mit einer geringfügigen, nicht signifikanten Risikoerhöhung assoziiert werden. Für die Dauer der verabreichten PAP konnte ebenfalls keine Risikoerhöhung festgestellt werden. Ein vermindertes Risiko schien für Patientinnen, welche eine adjuvante Antihormontherapie erhalten haben (OR = 0,54; 95% KI 0,29–1,00) zu bestehen.

Tabelle 9: Univariable Regressionsanalyse möglicher Risikofaktoren für die Entstehung von postoperativen Wundinfektionen nach sofortiger Implantat-basierter Brustrekonstruktion in der gesamten Studienpopulation von 240 Brustkrebspatientinnen

BMI: Body Mass Index; OR: Odds Ratio; KI: Konfidenzintervall

	Wundinfektionsrate		OR (95% KI)	p-Wert
Insgesamt	62	25,8%	–	–
BMI > 30	7	46,7%	2,71 (0,94–7,80)	0,066
BMI > 25	20	30,8%	1,41 (0,75–2,64)	0,288
Diabetes mellitus	1	25,0%	0,96 (0,10–9,37)	0,969
Nikotinabusus	10	27,0%	1,08 (0,49–2,37)	0,857
Hämatom	12	19,4%	1,70 (0,79–3,68)	0,177
Serom	5	8,1%	1,86 (0,59–5,93)	0,291
Hormontherapie	39	22,4%	0,54 (0,29–1,00)	0,051
Axilladissektion	21	31,3%	1,47 (0,79–2,74)	0,226
Neoadjuvante Chemotherapie	21	26,3%	1,03 (0,56–1,90)	0,917
Adjuvante Chemotherapie	14	24,1%	0,89 (0,45–1,76)	0,735
Adjuvante Radiotherapie	27	32,1%	1,64 (0,91–2,96)	0,103
BRCA-Mutation	4	33,3%	1,50 (0,31–7,21)	0,613
Netzeinlage	54	24,2%	0,36 (1,13–0,98)	0,045
Penicillin-Allergie	6	26,1%	1,02 (0,38–2,70)	0,977
PAP ≤ 24h	31	25,8%	1,00 (0,56–1,78)	1,000

Zur Identifikation von unabhängigen Risikofaktoren wurde eine binär logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Ein BMI > 25 (OR = 1,41; 95% KI 0,75–2,66) konnte mit einer Risikoerhöhung assoziiert werden. Weitere Faktoren wie Nikotinabusus (OR = 1,06; 95% KI 0,47–2,39), eine PAP < 24h (OR = 0,98; 95% KI 0,54–1,78) oder eine neoadjuvante Chemotherapie (OR = 1,05; 95% KI 0,56–1,94) schienen keinen direkten Einfluss auf das Entstehen von PWIs zu haben.

Tabelle 10: Multivariable Regressionsanalyse zur Identifikation unabhängiger Risikofaktoren für die Entstehung von postoperativen Wundinfektionen nach sofortiger Implantat-basierter Brustrekonstruktion in der gesamten Studienpopulation von 240 Brustkrebspatientinnen

BMI: Body Mass Index; OR: Odds Ratio; KI: Konfidenzintervall

	Wundinfektionsrate		OR (95% KI)	p-Wert
Insgesamt	62	25,8%	–	–
BMI > 25	20	30,8%	1,41 (0,75 – 2,66)	0,288
Nikotinabusus	10	27,0%	1,06 (0,47 – 2,39)	0,882
Neoadjuvante Chemotherapie	21	26,3%	1,05 (0,56 – 1,94)	0,885
PAP ≤ 24h	31	25,8%	0,98 (0,54 – 1,78)	0,945

4.7 NICHT-UNTERLEGENHEIT

Das Ergebnis der Nicht-Unterlegenheits-Berechnung zeigte, dass in der hier vorliegende Studienpopulation eine PAP ≤ 24h einer längeren PAP von > 24h in Bezug auf die Entstehung postoperativer Wundinfekte nicht unterlegen ist.

Die Daten wurden für folgende Risikofaktoren korrigiert: BMI > 25, OP-Technik (hautsparend versus nippelsparend), Nikotinabusus, neoadjuvante Chemotherapie, sub- oder epipektorale Implantateinlage und Art der Axilladisektion (SLND versus ALND). Die Differenz der Häufigkeiten betrug nach Risikoadjustierung 0,8% und die obere Grenze des 95% KI liegt mit 9,4% unterhalb der im Vorfeld definierten oberen Toleranzgrenze von 10% (Tabelle 11).

Tabelle 11: Nicht-Unterlegenheits-Berechnung mittels Konfidenzintervallen bezüglich postoperativer Wundinfektionsrate in beiden Gruppen PAP > 24h und PAP ≤ 24h

Die Nicht-Unterlegenheits-Berechnung wurde für folgende Risikofaktoren adjustiert/nicht adjustiert: Adipositas (BMI > 25), Operationstechnik, Nikotinabusus, neoadjuvante Chemotherapie, Art der Implantateinlage, Axilladissektion. Die einseitige Äquivalenzgrenze für eine adjustierte Differenz der Häufigkeiten zwischen einer verlängerten PAP und einer wurde bei 10% festgelegt; der Nachweis eines oberen Grenzwerts im 95%-Konfidenzintervall von weniger als 10% gilt als Beweis der Nicht-Unterlegenheit
 BMI: Body Mass Index; KI: Konfidenzintervall

	Risiko-adjustiert	Nicht adjustiert
Differenz der Häufigkeiten	0,8%	0,0%
Obere Grenze des 95%-KI	9,4%	9,3%

5 DISKUSSION

PWIs gehören zu den häufigsten postoperativen Komplikationen und können, insbesondere bei onkologischen Patientinnen, schwerwiegende Folgen nach sich ziehen. Das Auftreten einer Infektion nach sofortiger Implantat-basierter Brustrekonstruktion geht häufig mit verlängerten Krankenhausaufenthalten, intravenöser Antibiotikagabe, chirurgischen Wundrevisionen sowie, als ultima Ratio, einer Implantatentfernung einher (Chidester et al. 2016). Bei Brustkrebspatientinnen können solche Komplikationen dazu führen, dass postoperative Radio- oder Chemotherapien verzögert werden und somit das Gesamtüberleben der Betroffenen beeinträchtigt wird.

Die World Health Organization (WHO) empfiehlt zur generellen PWI Prävention, unabhängig vom durchgeführten Eingriff folgende Maßnahmen:

- Bei nasaler *Staphylococcus aureus* Besiedlung: perioperative Verabreichung von Mupirocin Salbe sowie ggf. Einsatz von Chlorhexidine-Gluconat-haltigen Antiseptika
- Präoperative Haarentfernung nur mittels elektrischem Clipping (keine Rasur)
- Verabreichung der PAP vor Hautinzision, optimalerweise innerhalb von 30 min präoperativ
- Hautdesinfektion mittels alkoholischer Chlorhexidin-Lösung
- Chirurgische Händedesinfektion durch Waschen oder ggf. Desinfektion vor dem Anlegen steriler Handschuhe
- Für Erwachsene Patienten mit Vollnarkose und endotrachealer Intubation: intraoperative Beatmung mit 80% Sauerstoff.

Neben diesen allgemeinen hygienischen Maßnahmen ist die PAP ein wichtiges Mittel, um das Auftreten von PWIs zu vermindern. Ein übermäßiger Antibiotikaeinsatz hat jedoch auch Nachteile: Neben den erhöhten Gesundheitskosten und dem vermehrten Auftreten von direkt arzneimittelbedingten Nebenwirkungen werden insbesondere vermehrt Antibiotikaresistenzen induziert (Phillips et al. 2013, Phillips et al. 2016).

Die hier vorliegende Studie konnte zeigen, dass im Rahmen eines sofortigen Implantat-basierten Brustwiederaufbaus bei Brustkrebspatientinnen eine PAP ≤ 24 h der verlängerten PAP > 24 h in Bezug auf die Entstehung von PWIs nicht unterlegen ist.

5.1 POSTOPERATIVE WUNDINFEKTIONEN

5.1.1 INZIDENZ

In der vorliegenden Studienpopulation wurde eine Wundinfektionsrate von 25,8% ermittelt, diese ist vergleichbar mit anderen Werten aus der Literatur. Für Operationen mit Implantat-basiertem Brustwiederaufbau werden Wundinfektionsraten zwischen 1% und 43% angegeben (Saha et al. 2013, Ooi et al. 2016, Gallagher et al. 2019). Wesentlich höhere Infektionsraten mit bis zu 53% werden in onkologischen Studienpopulationen beobachtet (Pittet et al. 2005, Warren Peled et al. 2010).

Ein wesentliches Problem der schlechten Vergleichbarkeit der Wundinfektionsraten verschiedener Studien liegt in der uneinheitlichen Definition von PWIs begründet. Während manche Studien die Diagnose vorrangig auf Basis der CDC-Kriterien ermitteln, wird in anderen Fällen die Diagnose rein klinisch gestellt. Alternative verwendete Diagnosekriterien sind zum Beispiel die postoperative Verabreichung weiterer Antibiotika, erhöhte Entzündungsparameter in der Labordiagnostik oder das Resultat mikrobiologischer Untersuchungen (Azouz et al. 2018).

In Studien, welche die Diagnose anhand klinischer Merkmale gestellt haben, waren insbesondere Merkmale wie Rötung, Schwellung, Druckschmerz, Fieber oder eitriger Ausfluss von Bedeutung. Des Weiteren wurden Entzündungsparameter wie eine Leukozytose oder ein erhöhtes CRP mit in die Diagnosestellung einbezogen (Vardanian et al. 2011, Ota et al. 2016). Azouz et al. 2018 zeigten, dass in Studien, welche die PWIs anhand klinischer Parameter diagnostiziert haben, die Infektionsraten zwischen 1% und 28% variierten.

Alternativ wird in einigen Studien die Diagnose einer PWI anhand der CDC-Kriterien gestellt. Die CDC-Klassifikation unterscheidet zwischen oberflächlichen und tiefen Wundinfektionen. Per definitionem ist eine oberflächliche Wundinfektion dadurch gekennzeichnet, dass sie nur Haut oder subkutanes Gewebe betrifft. Tiefe Wundinfektionen hingegen umfassen sowohl die Faszien-schicht als auch Muskelgewebe (Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen Robert Koch-Institut 2011). Laut dieser Definition können nach epipektoraler Implantateinlage somit die Kriterien für eine tiefe Wundinfektion nicht erfüllt werden, da solche Implantate lediglich von Haut und subkutanem Gewebe bedeckt werden. Nur subpektoral implantierte Implantate, welche von Muskel, subkutanem Gewebe und Haut bedeckt werden, können somit die Kriterien für eine tiefe Wundinfektion erfüllen.

Eine weitere Herausforderung bei der Anwendung der CDC-Klassifikation auf Implantat-basierte Operationen ist die Dauer der Nachbeobachtung. Laut Definition treten oberflächliche Wundinfektionen innerhalb von 30 Tagen postoperativ auf. Lediglich für tiefe Wundinfektionen gilt ein Zeitraum von bis zu einem Jahr postoperativ, insofern das Implantat in situ belassen wurde (Nationales

Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen Robert Koch-Institut 2011). Ein Großteil der Infektionen, welche nach einem sofortigem Brustwiederaufbau entstehen, treten mehr als 30 Tage postoperativ auf und werden somit von dieser Auslegung nicht erfasst (Sinha et al. 2017).

In Studien, welche die Wundinfektion mittels CDC-Kriterien definieren, variieren die Infektionsraten zwischen 5% und 22% (Azouz et al. 2018).

5.1.2 ZEITPUNKT DER INFEKTION

Das Intervall zwischen Primär-OP und dem Auftreten einer Wundinfektion betrug in dieser Studie durchschnittlich 6,9 Wochen. Nur etwa die Hälfte der PWIs traten innerhalb der ersten 4 Wochen nach OP auf und 17,7% der PWIs wurden erst über drei Monate postoperativ diagnostiziert.

Ähnliche Ergebnisse fanden Cohen et al. in einer retrospektiven Studie von 2015, in der die Daten von 2.285 Patienten untersucht wurden, wovon 153 mit einzeitigem Implantat-basierten Brustwiederaufbau behandelt wurden (Cohen et al. 2015). Auch hier konnten nur 50% der PWIs in den ersten 30 Tagen nach OP beobachtet werden. In der Studie von Sinha et al. manifestierten sich 47–71% aller Wundinfektionskomplikationen als sogenannte Spätinfektion später als 30 Tage postoperativ (Sinha et al. 2017). Zusätzlich wurde gezeigt, dass PWIs, welche zwischen 31 und 365 Tage postoperativ auftreten, häufiger in einem Implantatverlust resultierten als früher auftretende Komplikationen.

In Anbetracht dieser Ergebnisse wird deutlich, dass Studien mit einer Nachbeobachtungszeit von nur 30 Tagen einen Großteil der Infektionen und anderen postoperativen Komplikationen nicht erfassen und somit ein Vergleich der Wundinfektionsraten zwischen unterschiedlichen Studien oft nicht möglich ist. Eine

einheitliche Definition von PWIs sowie ein längerer postoperativer Beobachtungszeitraum sind hier notwendig, um alle Komplikationen zu erfassen.

5.1.3 MIKROBIOLOGISCHE ERREGERDIAGNOSTIK

Obwohl es sich bei Operationen der Brust um aseptische Eingriffe handelt, beobachtet man hier höhere Wundinfektionsraten als bei anderen sauberen Operationen. Auch das Erregerspektrum der Infektionen im Brustbereich unterscheidet sich vom Erregerspektrum anderer sauberer Eingriffe. Auffällig ist unter anderem der hohe Anteil an Besiedlungen mit gramnegativen Bakterien wie z.B. *Pseudomonas aeruginosa* (Halvorson et al. 2007, Chidester et al. 2016, Viola et al. 2016). Insbesondere in früh auftretenden PWIs scheint neben MRSA auch *Pseudomonas* eine signifikante Rolle zu spielen (Viola et al. 2016).

Im Einklang mit anderen Studienergebnissen blieben in unserem Patientenkollektiv 38,6% aller mikrobiologischen Untersuchungen ohne Keimwachstum (Feldman et al. 2010, Bennett et al. 2011). Am häufigsten isoliert wurden Koagulase-negative Staphylokokken, insbesondere *Staphylococcus epidermidis*, welcher zur normalen Hautflora gehört. Zweithäufigster Erreger war *Staphylococcus aureus* (17,9%), gefolgt von *Pseudomonas aeruginosa* (10,3%). Ähnliche Ergebnisse konnten bereits in anderen Studien beobachtet werden (Rubino et al. 2014, Chidester et al. 2016). Auch Infektionen mit Beteiligung von Anaerobiern und anderen gram-negativen Bakterien konnten bereits beschrieben werden (Rubino et al. 2014, Seng et al. 2015). Spear et al. fanden außerdem, dass Infektionen mit gram-negativen Bakterien oder Methicillin-resistentem *Staphylococcus aureus* häufiger mit einem Implantatverlust einhergehen als Infektionen mit gewöhnlichen Hautkeimen (Spear et al. 2010).

Der genaue Pathomechanismus der PWIs nach Implantateinlage ist bislang nicht bekannt. Diskutiert werden unter anderem eine initiale Besiedlung mit Keimen, welche dann durch Bildung von Biofilmen Monate nach der ursprünglichen Keimbesiedlung klinisch auffällig werden (Wolcott et al. 2013, Sinha et al. 2017). Weitere Studien konnten einen Zusammenhang zwischen der Entstehung von Kapselbildungen und dem Auftreten von Spätinfektionen beobachten (Pajkos et al. 2003, Spear et al. 2012). Die experimentelle Studie von Arad et al. suggeriert, dass die Entstehung von Kapselbildungen Ausdruck einer chronischen Infektion und der Besiedlung mit Biofilmen ist (Arad et al. 2013). Es konnten auch andere Studien beobachten, dass Implantate, welche infolge einer Kapselbildung entfernt wurden, häufig mit Bakterien der Hautflora besiedelt waren (Rieger et al. 2009, Arad et al. 2013, Reischies et al. 2017). Der genaue Zusammenhang zwischen Biofilmen und der Entstehung von Kapselbildungen sowie der Einfluss von Biofilmen auf die Entstehung von Implantat-basierten Wundinfektionen ist noch nicht eindeutig geklärt und bleibt Gegenstand weiterer Studien (Arciola et al. 2012, Olsen et al. 2017).

5.2 RISIKOFAKTOREN FÜR WUNDINFEKTIONEN NACH IMPLANTAT-BASIERTEN BRUSTOPERATIONEN

Zahlreiche Risikofaktoren, welche bei der Entstehung von PWIs nach brustchirurgischen Eingriffen eine Rolle spielen, konnten bereits identifiziert werden: Adipositas oder ein erhöhter BMI (Gfrerer et al. 2015, Winocour et al. 2015), Diabetes mellitus (Olsen et al. 2008, Kato et al. 2013), Nikotinabusus (Sørensen et al. 2002, Olsen et al. 2016), Alkoholabusus (Sørensen et al. 2002, Nguyen et al. 2012), arterieller Hypertonus (Olsen et al. 2016), ein erhöhtes Brustvolumen (Francis et al. 2009), Z.n. Radiotherapie (Francis et al. 2009, Clayton et al. 2012), ein erhöhtes Alter (Vilar-

Compte et al. 2009), höherer ASA-Score (Kim et al. 2014), die Dauer der OP (Davis et al. 2013), ein bilateraler Eingriff (Francis et al. 2009, Olsen et al. 2016) sowie die Verweildauer der Drainagen postoperativ (Hanna et al. 2016). Zusätzlich stellt auch die Art des durchgeführten Eingriffs einen Risikofaktor dar. Ein sofortiger Brustwiederaufbau nach Mastektomie ist im Gegensatz zu einem zweizeitigen Verfahren mit einem erhöhten Risiko für PWIs assoziiert, ebenso wie ein Implantatgestützter Wiederaufbau (Olsen et al. 2008, Olsen et al. 2016, Zhang et al. 2017).

Die bisherige Datenlage im Bereich onkologischer Patienten ist gering. Durch die Tumorerkrankung an sich, sowie adjuvante und neoadjuvante Bestrahlungen oder Chemotherapie bringen diese Patienten häufig noch zahlreiche weitere individuelle Risikofaktoren mit. Der Wunsch nach einem sofortigem Brustwiederaufbau im Rahmen der tumorbedingten Mastektomie ist jedoch bei Brustkrebspatientinnen hoch und konnte in mehreren Studien bereits eine positive Auswirkung auf die Patientenzufriedenheit zeigen (Bertozzi et al. 2017, Panchal et al. 2017). Die hier vorliegende Studie konzentrierte sich deshalb auf die Risikofaktoren nach Implantatbasiertem Brustwiederaufbau in einem rein onkologischen Patientengut.

In dieser Studie konnten eine postoperative Bestrahlung, Adipositas (BMI > 25), sowie die postoperative Entstehung von Seromen oder Hämatomen mit einem erhöhten Risiko für PWIs in Verbindung gebracht werden. Die Dauer der verabreichten PAP schien keinen Einfluss auf die Entstehung von PWIs zu haben. Insbesondere ging eine PAP \leq 24h nicht mit vermehrten postoperativen Wundinfekten einher.

Ähnliche Risikofaktoren konnten in Studien, welche sich auf einen einzeitigen Wiederaufbau mittels Implantat nach Mastektomie konzentriert haben, identifiziert werden. Frey et al. Stellten fest, dass insbesondere die Entstehung postoperativer Serome mit einem erhöhten Wundinfektionsrisiko einhergeht (Frey et al. 2015). In

einer weiteren Studie mit einem rein onkologischen Patientengut konnte die Durchführung einer adjuvanten Radiotherapie mit einer höheren Infektionsrate in Verbindung gebracht werden (Franchelli et al. 2012). Zusätzlich zu den Risikofaktoren aus unserer Studie konnten weiterhin ein höheres Alter, eine verlängerte OP-Dauer, ein erhöhtes Brustvolumen sowie die Einlage eines Expanders, insbesondere mit hohem initialen Füllungsvolumen als mögliche Risikofaktoren identifiziert werden (Gfrerer et al. 2015, Selber et al. 2015, Winocour et al. 2015)

Zusätzlich zu den oben genannten Risikofaktoren war auch eine Penicillin-Allergie in mehreren Studien generell mit einem erhöhten Risiko für PWIs in Verbindung assoziiert (French et al. 2016, Pool et al. 2016, Blumenthal et al. 2018). Blumenthal et al. untersuchten in ihrer Studie die Wundinfektionsraten nach Hysterektomien, Eingriffen am Kolon, Knie- und Hüftarthroplastik und Koronararterien-Bypassoperation abhängig von der verabreichten PAP. Patienten mit einer bekannten Penicillin-Allergie erhielten als PAP alternative antibiotische Substanzen, insbesondere Clindamycin, Vancomycin oder Gentamicin und entwickelten deutlich häufiger im Verlauf eine PWI (Blumenthal et al. 2018). Ein solcher Zusammenhang konnte in unserer Studie nicht festgestellt werden. Dies könnte unter anderem an der geringen Patientenzahl mit einer Penicillin-Allergie (n=23; 9,6%) liegen, welche in unserer Studienpopulation eingeschlossen war. Weitere Studien in diesem Bereich sind folglich nötig, um den potentiellen Einfluss einer Penicillin-Allergie auf die Entstehung von PWIs zu analysieren.

Eine postoperative Antihormontherapie konnte als einziger Faktor in dieser Studie mit einer verminderten Wundinfektionsrate in Verbindung gebracht werden. Einen solchen Zusammenhang konnten auch Kato et al. 2013 in Ihrer Studie bereits zeigen. Die Antihormontherapie konnte jedoch nicht in Zusammenhang mit anderen unabhängigen

Variablen gebracht werden sodass keine Korrelation mit anderen untersuchten Risikofaktoren zu bestehen schien (Kato et al. 2013). Weitere Studien sind notwendig, um den Einfluss der Hormontherapie auf die Entstehung von Wundinfektionen zu untersuchen.

5.3 DAUER DER PAP-GABE

Zahlreiche Studien konnten mittlerweile zeigen, dass eine verlängerte PAP > 24h keinen zusätzlichen Nutzen hinsichtlich Infektprevention zeigt. Dementsprechend wurden die aktuellen Leitlinien angepasst und unter anderem die „*American Society of Breast Surgeons*“, die „*Society for Healthcare Epidemiology of America*“, sowie die „*Infectious Diseases Society of America*“ empfehlen, die PAP im Rahmen Implantat-basierter Brustrekonstruktionen auf eine Dauer von maximal 24h zu beschränken (Bratzler et al. 2013, Anderson et al. 2014, The American Society of Breast Surgeons 2018).

Trotz dieser Empfehlungen bleibt die Umsetzung in der Praxis mangelhaft und eine postoperative Weiterführung der PAP über den empfohlenen Zeitraum hinaus ist nicht unüblich (Lavers et al. 2018). In einer Umfrage von 2009 untersuchten Phillips et al. an 640 Patientinnen die Durchführung der PAP in Brustrekonstruktionen nach Mastektomien und stellten fest, dass 46,4% aller befragten Chirurgen die Weiterführung der PAP bis zur Entfernung der Drainagen bevorzugten. Weiterhin gaben 48% (n=497) der Chirurgen an, die PAP über eine Dauer von 24h hinaus weiterzuführen und 72% (n=459) führten die PAP nach Entlassung der Patienten fort (Phillips et al. 2011).

Ähnliche Ergebnisse konnten auch in aktuelleren Studien beobachtet werden, in welchen die postoperative Weiterführung der PAP über eine Dauer von sechs bis zehn

Tagen zur gängigen Praxis gehört (Ibrahim et al. 2015, Chopra et al. 2017). Eine aktuelle Umfrage aus England konnte zeigen, dass die korrekte Umsetzung der Leitlinien im klinischen Alltag auch hier mangelhaft ist. Nur 8% aller Befragten setzten die Empfehlungen leitliniengerecht um und die Fortführung der PAP bis zu sieben Tage postoperativ war weit verbreitet (Mylvaganam et al. 2018).

Die systematische Review von Phillips et al. unterstützt diese Beobachtungen. In der systematischen Aufarbeitung mehrerer Studien im Zeitraum zwischen 2005 und 2010 zeigte sich, dass die Fortführung der PAP bis zur Drainagenentfernung oder bis zu sieben Tage postoperativ im klinischen Alltag häufig waren (Phillips et al. 2016).

Mögliche Ursachen für die Diskrepanz zwischen Leitlinien und klinischer Praxis sind unter anderem die fehlenden einheitlichen Definitionen bezüglich PWIs und das unterschiedlich lange Follow-up in den Studien. Einheitliche Definitionen sind nötig, um die vorhandenen Studien zuverlässig miteinander zu vergleichen.

Weiterhin spielt auch die Vielfalt an Operations-Techniken eine Rolle. Die meisten Studien beinhalten mehrere unterschiedliche Rekonstruktionsverfahren: autologe und heterologe Rekonstruktionen, Implantat- und Expandereinlagen sowie ein- und zweizeitige Brustrekonstruktionen. Ebenso ist das Patientengut oft sehr heterogen und es werden sowohl Brustrekonstruktionen bei onkologischen Patienten als auch rein kosmetische Eingriffe eingeschlossen. Dies impliziert möglicherweise, dass die Ergebnisse dieser Studien nicht gleichermaßen auf alle beinhalteten Eingriffe oder Patientengruppen anzuwenden sind und somit in der Klinik nicht leitliniengerecht umgesetzt werden können.

Während manche Risikofaktoren eine verlängerte PAP rechtfertigen, mangelt es zusätzlich an einem etablierten, evidenzbasierten Risikomodell, welches die Verlängerung der PAP infolge vorbekannter Risikofaktoren adaptieren könnte.

Insbesondere bei nicht-kosmetischen Eingriffen führen diese Unklarheiten dazu, dass die PAP oft im Ermessen des Chirurgen liegt und häufig über einen längeren Zeitraum fortgeführt wird. Brustkrebspatienten, welche zusätzliche Risikofaktoren wie Adipositas oder eine vorherige Bestrahlung mit sich bringen, erhalten somit häufiger eine verlängerte PAP >24h (Huang et al. 2015).

Wie auch in der hier vorliegenden Studie gezeigt, scheint eine kürzere PAP \leq 24h einer längeren Weiterführung der PAP > 24h in Bezug auf die Entstehung von PWIs nicht unterlegen zu sein. Während kein weiterer Nutzen der Verlängerung der PAP nach Implantat-gestützter Brustrekonstruktion besteht, führt der vermehrte Gebrauch von Antibiotika zu möglichen Resistenzentwicklungen, fördert die Selektion bereits resistenter Bakterien und erhöht das Risiko für das Auftreten antibiotikaassoziierter Nebenwirkungen (Phillips et al. 2013, Phillips et al. 2016).

5.4 LIMITATIONEN UND STÄRKEN DER STUDIE

Eine wesentliche Schwäche der Studie ergibt sich aus dem Studiendesign und dem retrospektiven Ansatz. Die retrospektive Auswertung der Daten bringt mit sich, dass unvollständige Akten zum Ausschluss von Patienten geführt haben.

Die Daten der eingeschlossenen Brustkrebspatientinnen wurden aus den digitalisierten Patientenakten erhoben. Die klinische Dokumentation ist bisweilen nicht standardisiert, sodass der Inhalt der Dokumentation weiterhin im Ermessen der verantwortlichen Person liegt. Die Qualität der Daten hing somit maßgeblich von der zuverlässigen Dokumentation beteiligter Drittpersonen ab.

Weiterhin wurden Patienten aus einem Zeitraum von über sieben Jahren in die Studie aufgenommen. Dies war nötig, um ein ausreichend großes rein onkologisches

Patientenkollektiv einzuschließen. In diesem Zeitraum wurden Implantat-basierte Sofortrekonstruktionen bei onkologischen Patientinnen durch maßgeblich fünf Operateure im Klinikum rechts der Isar durchgeführt, was zu individueller Variabilität führen kann. Die operativen Techniken haben sich über diesen Zeitraum jedoch nicht verändert.

Eine wesentliche Stärke dieser Studie liegt in dem rein onkologischen Patientengut. Brustchirurgische Eingriffe bei Mammakarzinom-Patientinnen unterscheiden sich aufgrund Ihrer Risikokonstellation wesentlich von rein kosmetischen Mamma-Operationen. Bis dato handelt es sich bei der hier aufgeführten Studie um eine der größten Analysen, welche die Inzidenz von PWIs nach Implantat-basiertem Wiederaufbau bei Brustkrebspatientinnen untersucht.

5.5 SCHLUSSFOLGERUNG UND AUSBLICK

Die aktuelle Datenlage beinhaltet unterschiedliche Empfehlungen bezüglich der optimalen Dauer für die PAP nach Implantat-basiertem Brustwiederaufbau. Eine Weiterführung der PAP > 24h wird in den meisten Fällen jedoch nicht empfohlen. Im Einklang mit den bisher publizierten Daten konnte auch in dieser Studie mit rein onkologischen Patientinnen gezeigt werden, dass die PAP \leq 24h nicht mit einer erhöhten postoperativen Wundinfektionsrate assoziiert ist und eine PAP \leq 24h einer verlängerten PAP > 24h nicht unterlegen ist. Die verlängerte PAP geht jedoch mit einer erhöhten Rate an Nebenwirkungen einher und fördert das Auftreten antibiotikaspezifischer Resistenzen.

Um in Zukunft einen übermäßigen Antibiotikaverbrauch zu verhindern, scheint die Entwicklung eines Risiko-adaptierten Modells sinnvoll, um bestehende Risikofaktoren frühzeitig zu identifizieren und die Dauer der PAP gegebenenfalls anzupassen. Ein individualisiertes, risikoadaptiertes Modell könnte überflüssige Antibiotikagaben verhindern und gleichzeitig Patienten identifizieren, welche von einer verlängerten PAP profitieren.

Die Identifikation möglicher Risikofaktoren in Bezug auf die Entstehung postoperativer Komplikationen anhand solcher Modelle könnte außerdem Patientinnen in der Entscheidungsfindung in Bezug auf ein bestmöglich adaptiertes Therapieverfahren unterstützen. Eine individuelle Risikoberechnung basierend auf patienteneigenen Risikofaktoren könnte das Auftreten postoperativer Komplikationen vermindern.

Kim et al. 2014 haben die Ergebnisse eines solchen Risikomodells für das Auftreten von PWIs nach Mastektomie mit sofortigem Brustwiederaufbau publiziert. In die Studie eingeschlossen wurden 16.069 Patientinnen, welche zwischen 2005 und 2011 eine Mastektomie mit sofortigem heterologen oder autologen Brustwiederaufbau erhalten haben. Es handelte sich hierbei sowohl um onkologische als auch kosmetische Eingriffe. Das Modell beinhaltet 11 Variablen, welche als mögliche Risikofaktoren identifiziert wurden, unter anderem Alter, BMI, ASA-Klassifikation, bekannte Gerinnungsstörung, Diabetes mellitus, aktiver Nikotinabusus, Dyspnoe, Bluthochdruck, ausgewähltes Rekonstruktionsverfahren (Kim et al. 2014).

Ein ähnliches Modell zur Risikoberechnung für PWIs nach ein- oder zweizeitigem Brustwiederaufbau mittels Expander oder Implantat wurde durch Kato et al. 2013 veröffentlicht. Eingeschlossen wurden 981 Brustkrebspatientinnen. Von der Studie ausgeschlossen waren Patientinnen mit bilateralem Mammakarzinom, Patientinnen mit

einem Rezidivkarzinom sowie autologe Brustrekonstruktionen. Zur Risikoberechnung wurden hier unter anderem ein Alter > 50 Jahre, Diabetes mellitus, wiederholte Expander-Einlagen, initial hohes Expander-Füllungsvolumen, neoadjuvante Chemotherapie sowie postoperative Hormontherapie als Variablen mit einbezogen (Kato et al. 2013).

Die aktuelle Version eines solchen Modells wurde 2016 durch Olsen et al. publiziert. Eingeschlossen wurden sowohl onkologische als auch nicht-onkologische Fälle. Nach Analyse der Daten von 11.973 Frauen nach Mastektomie mit und ohne Brustrekonstruktion wurden insgesamt 14 Variablen zur Risikoberechnung identifiziert: rheumatologische Erkrankung, Depression, Diabetes mellitus, Bluthochdruck, Lebererkrankung, Adipositas, vorbestehende Pneumonie oder Harnwegsinfektion, Nikotinabusus und -assoziierte Erkrankungen, bilaterale Mastektomie, Implantateinlage oder autologe Rekonstruktion mittels Lappenplastik und das Vorhandensein eines häuslichen Pflegedienstes (Olsen et al. 2016).

Die Kontingenzkoeffizienten bei den hier genannten Modellen variieren zwischen 0,649 (Olsen et al. 2016) und 0,734 (Kato et al. 2013). In der Praxis konnte sich eine solche Risikoberechnung noch nicht durchsetzen. Weitere randomisiert kontrollierte Studien, insbesondere im Bereich onkologischer Studienpopulationen, werden benötigt, um die Patientinnen bezüglich möglicher Rekonstruktionsverfahren zu beraten und im Vorfeld über deren Komplikationsrisiko zu informieren (Phillips et al. 2016, Olsen et al. 2017).

Die hier vorliegende Studie unterstützt die Empfehlung, dass eine Weiterführung der PAP > 24 h die postoperative Infektionsrate bei Implantat-basierter Mastektomie bei Brustkrebspatientinnen nicht vermindert und somit nicht standardmäßig durchgeführt

werden sollte. Im Weiteren trägt die Studie zur Datenlagen einer rein onkologischen Studienpopulation bei und stellt eine Grundlage möglicher zukünftiger prospektiver Studien dar.

Im Gegensatz zu einer bisher oftmals ohne Begründung verlängerten Wundinfektionsprophylaxe sollte die Verabreichung der PAP in Zukunft möglichst patientenorientiert und risikoadaptiert gestaltet werden. Ziel sollte es sein, individuelle Risikofaktoren zu identifizieren und weit möglichst zu reduzieren, ein in Anbetracht der bestehenden Patientenfaktoren optimales Therapie- und Operationsverfahren auszuwählen und die PAP auf ein Minimum zu reduzieren, ohne dabei die Gesundheit der Patienten zu kompromittieren. Patienten, welche aufgrund bestehender Vorerkrankungen oder sonstiger komplizierender Faktoren von einer verlängerten PAP profitieren, sollten identifiziert werden.

Aufgrund steigender Antibiotikaresistenzen sollte von einer verlängerten unbegründeten Antibiotikagabe jedoch abgesehen werden. Der rationale Antiinfektivagebrauch ist Ziel von Antibiotic Stewardship (ABS) Programmen. Hierunter versteht man Strategien bzw. Maßnahmen, die die Qualität der Antiinfektivabehandlung bezüglich Auswahl, Dosierung, Applikation und Anwendungsdauer optimieren, um das beste klinische Behandlungsergebnis unter Beachtung einer minimalen Toxizität für den Patienten zu erreichen. Gemäß einer aktuellen Leitlinie zu Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotikaaanwendung im Krankenhaus könnte vermutlich eine Antibiotikareduktion um nahezu 20% ohne Patientengefährdung erreicht werden. Durch verschiedene ABS-Strategien konnte bereits neben einer Reduktion der Kosten eine verkürzte Antibiotikagabe sowie eine Abnahme der Liegedauer bei unveränderter Sterblichkeit nachgewiesen werden (Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e. V. 2018). Um in Zukunft

Brustkrebspatientinnen in Anbetracht aller durch die Tumorerkrankung bedingten Risikofaktoren die bestmögliche Therapie anzubieten zu können und gleichzeitig zu verhindern, dass Selektionsprozesse und bakterielle Resistenzen auftreten, bedarf es jedoch noch weiterer Studien auf diesem Gebiet.

6 ZUSAMMENFASSUNG

PWIs gehören zu den häufigsten postoperativen Komplikationen und bringen neben erhöhten Gesundheitskosten und verlängerten stationären Aufenthaltsdauern oft weitere Komplikationen mit sich. Insbesondere bei Brustkrebspatientinnen führen sie dazu, dass adjuvante Krebstherapien wie eine Chemo- oder Radiotherapie verzögert werden.

Während die Praxis der Gabe einer PAP unumstritten ist, da sie ein effektives Mittel darstellt, um mögliche Infektionen zu verhindern, herrscht nach wie vor Unklarheit über die optimale Dauer der verabreichten Medikation. Eine unzureichende Datenlage, insbesondere im Bereich onkologischer Patienten, sowie ein Mangel an einheitlichen Definitionen führen dazu, dass Art und Dauer der verabreichten PAP beim Implantat-basierten Brustwiederaufbau oft im Ermessen des Operateurs liegen.

Ziel dieser Studie war es, Brustkrebspatientinnen, welche im Rahmen eines Implantat-basierten Brustwiederaufbaus eine PAP von ≤ 24 h bzw. > 24 h erhielten, hinsichtlich der Entstehung von PWIs zu vergleichen. Weiterhin sollten mögliche Risikofaktoren identifiziert werden, welche mit der Entstehung postoperativer Wundinfekte nach Implantat-Einlage assoziiert sind.

Die Studie konnte zeigen, dass, in Bezug auf die Entstehung von PWIs, eine PAP < 24 h, der verlängerten Gabe > 24 h nicht unterlegen ist. Die univariable Analyse ermittelte einen erhöhten BMI größer 30 sowie die postoperative Entwicklung von Seromen oder Hämatomen als potenzielle Risikofaktoren. Ein erhöhtes Wundinfektionsrisiko bei übergewichtigen Patientinnen konnte ebenfalls im Rahmen der multivariablen Regressionsanalyse festgestellt werden.

Die vorliegende Studie stützt somit die Empfehlung, in Anbetracht der patientenbezogenen Risikofaktoren, die PAP auf maximal 24h zu beschränken. Weiterhin konnte in dieser Studie beobachtet werden, dass eine Subgruppe an Patientinnen erst nach mehr als sechs Wochen postoperativ eine PWI entwickelte. Neben einheitlichen Definitionen postoperativer Wundinfekte wird somit auch die Notwendigkeit für eine verlängerte Nachbeobachtungsdauer deutlich, um in Zukunft Studien besser miteinander vergleichen zu können und somit Leitlinien speziell für onkologische Patienten aufzustellen.

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: KISS Definitionen für postoperative Wundinfektionen	14
Tabelle 2: Traditionelle Wundklassifikation operativer Eingriffe.....	16
Tabelle 3: Risikofaktoren für postoperative Wundinfektion nach Mastektomie mit Implantat-basiertem Brustwiederaufbau	19
Tabelle 4: Basis-Charakteristika und Vorerkrankungen beider untersuchter Gruppen inklusive errechnetem <i>p</i> -Wert nach Fisher bzw. Wilcoxon.....	30
Tabelle 5: Tumorcharakteristika und Tumortherapie beider untersuchter Gruppen inklusive errechnetem <i>p</i> -Wert nach Fisher bzw. Wilcoxon.....	32
Tabelle 6: Detaillierte Auflistung der Dauer und Medikamentenauswahl der angewandten perioperativen Antibiotikaphylaxe (PAP) beider untersuchter Gruppen, inklusive errechneter <i>p</i> -Werte	34
Tabelle 7: Operative Charakteristika der Gesamtpopulation sowie beider untersuchter Gruppen, inklusive errechneter <i>p</i> -Werte.....	36
Tabelle 8: CDC Kriterien für postoperative Wundinfektion und Erregerdiagnostik der Gesamtpopulation sowie beider untersuchter Gruppen, inklusive errechneter <i>p</i> -Werte.....	40
Tabelle 9: Univariable Regressionsanalyse möglicher Risikofaktoren für die Entstehung von postoperativen Wundinfektionen nach sofortiger Implantat-basierter Brustrekonstruktion in der gesamten Studienpopulation von 240 Brustkrebspatientinnen	42
Tabelle 10: Multivariable Regressionsanalyse zur Identifikation unabhängiger Risikofaktoren für die Entstehung von postoperativen Wundinfektionen nach sofortiger Implantat-basierter Brustrekonstruktion in der gesamten Studienpopulation von 240 Brustkrebspatientinnen	43
Tabelle 11: Nicht-Unterlegenheits-Berechnung mittels Konfidenzintervallen bezüglich postoperativer Wundinfektionsrate in beiden Gruppen PAP > 24h und PAP ≤ 24h	44

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Definition des Nicht-Unterlegenheitsintervalls	28
Abbildung 2: Ergebnisse der mikrobiologischen Keimdiagnostik (n=56)	37
Abbildung 3: Ergebnisse der mikrobiologischen Untersuchungen bei Patientinnen mit Frühinfekten < 6 Wochen postoperativ (n=43).....	38
Abbildung 4: Ergebnisse der mikrobiologischen Untersuchungen bei Patientinnen mit Spätinfekten > 6 Wochen postoperativ (n=19)	39

LITERATURVERZEICHNIS

Agarwal, S., K. M. Kidwell, C. T. Kraft, J. H. Kozlow, M. S. Sabel, K. C. Chung und A. O. Momoh (2015). "Defining the relationship between patient decisions to undergo breast reconstruction and contralateral prophylactic mastectomy." Plast Reconstr Surg **135**(3): 661-670.

Al-Ghazal, S. K., L. Sully, L. Fallowfield und R. W. Blamey (2000). "The psychological impact of immediate rather than delayed breast reconstruction." Eur J Surg Oncol **26**(1): 17-19.

Albert, U.-S. (2008). Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland, W. Zuckschwerdt Verlag GmbH München.978-3-88603-931-9

Algaithy, Z. K., J. Y. Petit, V. Lohsiriwat, P. Maisonneuve, P. C. Rey, N. Baros, H. Lai, P. Mulas, D. M. Barbalho, P. Veronesi und M. Rietjens (2012). "Nipple sparing mastectomy: can we predict the factors predisposing to necrosis?" Eur J Surg Oncol **38**(2): 125-129.

Anderson, D. J., K. Podgorny, S. I. Berríos-Torres, D. W. Bratzler, E. P. Dellinger, L. Greene, A. C. Nyquist, L. Saiman, D. S. Yokoe, L. L. Maragakis und K. S. Kaye (2014). "Strategies to prevent surgical site infections in acute care hospitals: 2014 update." Infect Control Hosp Epidemiol **35**(6): 605-627.

Arad, E., S. Navon-Venezia, E. Gur, B. Kuzmenko, R. Glick, D. Frenkiel-Krispin, E. Kramer, Y. Carmeli und Y. Barnea (2013). "Novel rat model of methicillin-resistant Staphylococcus aureus-infected silicone breast implants: a study of biofilm pathogenesis." Plast Reconstr Surg **131**(2): 205-214.

Arciola, C. R., D. Campoccia, P. Speziale, L. Montanaro und J. W. Costerton (2012). "Biofilm formation in Staphylococcus implant infections. A review of molecular mechanisms and implications for biofilm-resistant materials." Biomaterials **33**(26): 5967-5982.

AWMF und DGGG (2010). "Leitlinie Perioperative Antibiotikaprophylaxe."

Azouz, V., S. Mirhaidari und D. S. Wagner (2018). "Defining Infection in Breast Reconstruction: A Literature Review." Ann Plast Surg **80**(5): 587-591.

Banuelos, J., M. D. Sabbagh, S. G. Roh, M. T. Nguyen, V. Lemaine, N. V. Tran, S. R. Jacobson, J. C. Boughey, J. W. Jakub, T. J. Hieken, A. C. Degnim, J. Mandrekar, E. Berbari und B. Sharaf (2019). "Infections following Immediate Implant-Based Breast Reconstruction: A Case-Control Study over 11 Years." Plast Reconstr Surg **144**(6): 1270-1277.

Barinoff, J., M. Ernst, F. Heitz, P. Harter, F. Lorenz-Salehi, A. Traut und A. du Bois (2010). "11-jährige Trendanalyse der Mastektomieerate bei Mammakarzinompatientinnen in der HSK Wiesbaden." Senologie - Zeitschrift für Mammadiagnostik und -therapie **7**(02): A14.

Bennett, K. G., J. Qi, H. M. Kim, J. B. Hamill, A. L. Pusic und E. G. Wilkins (2018). "Comparison of 2-Year Complication Rates Among Common Techniques for Postmastectomy Breast Reconstruction." JAMA Surg **153**(10): 901-908.

Bennett, S. P., A. D. Fitoussi, M. G. Berry, B. Couturaud und R. J. Salmon (2011). "Management of exposed, infected implant-based breast reconstruction and strategies for salvage." J Plast Reconstr Aesthet Surg **64**(10): 1270-1277.

Bertozzi, N., M. Pesce, P. Santi und E. Raposio (2017). "One-Stage Immediate Breast Reconstruction: A Concise Review." Biomed Res Int **2017**: 6486859.

Blumenthal, K. G., E. E. Ryan, Y. Li, H. Lee, J. L. Kuhlen und E. S. Shenoy (2018). "The Impact of a Reported Penicillin Allergy on Surgical Site Infection Risk." Clin Infect Dis **66**(3): 329-336.

Bratzler, D. W., E. P. Dellinger, K. M. Olsen, T. M. Perl, P. G. Auwaerter, M. K. Bolon, D. N. Fish, L. M. Napolitano, R. G. Sawyer, D. Slain, J. P. Steinberg und R. A. Weinstein (2013). "Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery." Am J Health Syst Pharm **70**(3): 195-283.

Brinton, L. A., M. M. Gaudet und G. L. Gierarch (2018). Breast Cancer. Cancer Epidemiology and Prevention. M. J. Thun, M. S. Linet, J. R. Cerhan, C. A. Haiman and D. Schottenfeld. New York, NY, Oxford University Press.

Bunn, F., D. J. Jones und S. Bell-Syer (2012). "Prophylactic antibiotics to prevent surgical site infection after breast cancer surgery." Cochrane Database Syst Rev **1**: Cd005360.

Calabrese, C., V. Distante und L. Orzalesi (2001). "Immediate reconstruction with mammoplasty in conservative breast cancer treatment: Long-term results. Focus Rec Breast Cancer Surg." Osp Ital Chir **7**: 38-46.

Chidester, J. R., I. Danci, P. Lewis, N. Biskup, H. Kim und S. Gupta (2016). "Antibiogram for Periprosthetic Infections: A Tool for Better Informed Selection of Empiric Antibiotics for Surgical Site Infections." Ann Plast Surg **76 Suppl 3**: S158-161.

Chopra, K., A. U. Gowda, C. H. L. McNichols, E. N. Brown, S. Slezak und Y. Rasko (2017). "Antimicrobial Prophylaxis Practice Patterns in Breast Augmentation: A National Survey of Current Practice." Ann Plast Surg **78**(6): 629-632.

Christiansen, P., S. L. Carstensen, B. Ejlertsen, N. Kroman, B. Offersen, A. Bodilsen und M. B. Jensen (2018). "Breast conserving surgery versus mastectomy: overall and relative survival-a population based study by the Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG)." Acta Oncol **57**(1): 19-25.

Clayton, J. L., A. Bazakas, C. N. Lee, C. S. Hultman und E. G. Halvorson (2012). "Once is not enough: withholding postoperative prophylactic antibiotics in prosthetic breast reconstruction is associated with an increased risk of infection." Plast Reconstr Surg **130**(3): 495-502.

Cohen, J. B., C. Carroll, M. M. Tenenbaum und T. M. Myckatyn (2015). "Breast Implant-Associated Infections: The Role of the National Surgical Quality Improvement Program and the Local Microbiome." Plast Reconstr Surg **136**(5): 921-929.

Colditz, G. A. und K. Bohlke (2014). "Priorities for the primary prevention of breast cancer." CA: A Cancer Journal for Clinicians **64**(3): 186-194.

Collins, J. B. und C. N. Verheyden (2012). "Incidence of breast hematoma after placement of breast prostheses." Plast Reconstr Surg **129**(3): 413e-420e.

Davis, G. B., M. Peric, L. S. Chan, A. K. Wong und S. F. Sener (2013). "Identifying risk factors for surgical site infections in mastectomy patients using the National Surgical Quality Improvement Program database." Am J Surg **205**(2): 194-199.

Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e. V. (2018). S3-Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus. AWMF-Registernummer 092/001.

Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe und AWMF (2020). "S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms." (Version 4).

Douek, M., S. Mylvaganam, J. Ooi, J. Rusby, E. Shah, P. Turton, R. Williams und K. Horgan (2015). "Guidelines on Antibiotic Prophylaxis in Breast Surgery-Association of Breast Surgery at The Royal College of Surgeons of England."

Ebner, F. K., T. W. Friedl, N. Degregorio, A. Reich, W. Janni und A. Rempfen (2013). "Does Non-Placement of a Drain in Breast Surgery Increase the Rate of Complications and Revisions?" Geburtshilfe Frauenheilkd **73**(11): 1128-1134.

Faisal, M., S. T. Abu-Elela, W. Mostafa und O. Antar (2016). "Efficacy of axillary exclusion on seroma formation after modified radical mastectomy." World J Surg Oncol **14**(1): 39.

Fansa, H. und C. Heitmann (2018). Brustchirurgie, Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 978-3-662-57389-1

Feigelson, H. S., C. R. Jonas, L. R. Teras, M. J. Thun und E. E. Calle (2004). "Weight gain, body mass index, hormone replacement therapy, and postmenopausal breast cancer in a large prospective study." Cancer Epidemiol Biomarkers Prev **13**(2): 220-224.

Feldman, E. M., D. P. Kontoyiannis, S. E. Sharabi, E. Lee, Y. Kaufman und L. Heller (2010). "Breast implant infections: is cefazolin enough?" Plast Reconstr Surg **126**(3): 779-785.

Fisher, B. und S. Anderson (1994). "Conservative surgery for the management of invasive and noninvasive carcinoma of the breast: NSABP trials. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project." World J Surg **18**(1): 63-69.

Fisher, B., S. Anderson, J. Bryant, R. G. Margolese, M. Deutsch, E. R. Fisher, J. H. Jeong und N. Wolmark (2002). "Twenty-year follow-up of a randomized trial

comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer." N Engl J Med **347**(16): 1233-1241.

Franchelli, S., F. Vassallo, C. Porzio, M. Mannucci, V. Priano, E. Schenone, M. S. Leone, G. Canavese, P. Santi und A. De Maria (2012). "Breast implant infections after surgical reconstruction in patients with breast cancer: assessment of risk factors and pathogens over extended post-operative observation." Surg Infect (Larchmt) **13**(3): 154-158.

Francis, S. H., R. L. Ruberg, K. B. Stevenson, C. E. Beck, A. S. Ruppert, J. T. Harper, J. H. t. Boehmler und M. J. Miller (2009). "Independent risk factors for infection in tissue expander breast reconstruction." Plast Reconstr Surg **124**(6): 1790-1796.

French, D., M. Noroozi, B. Shariati und H. Larjava (2016). "Clinical retrospective study of self-reported penicillin allergy on dental implant failures and infections." Quintessence Int **47**(10): 861-870.

Frey, J. D., M. Alperovich, K. E. Weichman, S. C. Wilson, A. Hazen, P. B. Saadeh, J. P. Levine, M. Choi und N. S. Karp (2015). "Breast Reconstruction Using Contour Fenestrated AlloDerm: Does Improvement in Design Translate to Improved Outcomes?" Plast Reconstr Surg Glob Open **3**(9): e505.

Fry, D. E. (2008). "Surgical site infections and the surgical care improvement project (SCIP): evolution of national quality measures." Surg Infect (Larchmt) **9**(6): 579-584.

Gallagher, M., D. J. Jones und S. V. Bell-Syer (2019). "Prophylactic antibiotics to prevent surgical site infection after breast cancer surgery." Cochrane Database Syst Rev **9**(9): Cd005360.

Garwood, E. R., D. Moore, C. Ewing, E. S. Hwang, M. Alvarado, R. D. Foster und L. J. Esserman (2009). "Total skin-sparing mastectomy: complications and local recurrence rates in 2 cohorts of patients." Ann Surg **249**(1): 26-32.

Gaudet, M. M., B. D. Carter, L. A. Brinton, R. T. Falk, I. T. Gram, J. Luo, R. L. Milne, S. J. Nyante, E. Weiderpass, L. E. Beane Freeman, D. P. Sandler, K. Robien, K. E. Anderson, G. G. Giles, W. Y. Chen, D. Feskanich, T. Braaten, C. Isaacs, L. M. Butler, W. P. Koh, A. Wolk, H. O. Adami, E. White, K. L. Margolis, M. J. Thun und S. M. Gapstur (2017). "Pooled analysis of active cigarette smoking and invasive breast cancer risk in 14 cohort studies." Int J Epidemiol **46**(3): 881-893.

Gerber, B., A. Krause, T. Reimer, H. Müller, I. Küchenmeister, J. Makovitzky, G. Kundt und K. Friese (2003). "Skin-sparing mastectomy with conservation of the nipple-areola complex and autologous reconstruction is an oncologically safe procedure." Ann Surg **238**(1): 120-127.

Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland Robert-Koch-Institut (2019). Krebs in Deutschland 2015/2016.

Gfrerer, L., D. Mattos, M. Mastroianni, Q. Y. Weng, J. A. Ricci, M. P. Heath, A. Lin, M. C. Specht, A. B. Haynes, W. G. Austen, Jr. und E. C. Liao (2015). "Assessment of patient factors, surgeons, and surgeon teams in immediate implant-based breast reconstruction outcomes." Plast Reconstr Surg **135**(2): 245e-252e.

- Guibout, C., E. Adjadj, C. Rubino, A. Shamsaldin, E. Grimaud, M. Hawkins, M. C. Mathieu, O. Oberlin, J. M. Zucker, X. Panis, J. L. Lagrange, N. Daly-Schweitzer, J. Chavaudra und F. de Vathaire (2005). "Malignant breast tumors after radiotherapy for a first cancer during childhood." J Clin Oncol **23**(1): 197-204.
- Habermann, E. B., K. M. Thomsen, T. J. Hieken und J. C. Boughey (2014). "Impact of availability of immediate breast reconstruction on bilateral mastectomy rates for breast cancer across the United States: data from the nationwide inpatient sample." Ann Surg Oncol **21**(10): 3290-3296.
- Halvorson, E. G., J. J. Disa, B. J. Mehrara, B. A. Burkey, A. L. Pusic und P. G. Cordeiro (2007). "Outcome following removal of infected tissue expanders in breast reconstruction: a 10-year experience." Ann Plast Surg **59**(2): 131-136.
- Hanna, K. R., A. Tilt, M. Holland, D. Colen, B. Bowen, M. Stovall, A. Lee, J. Wang, D. Drake, K. Lin, T. Uroskie und C. A. Campbell (2016). "Reducing Infectious Complications in Implant Based Breast Reconstruction: Impact of Early Expansion and Prolonged Drain Use." Ann Plast Surg **76 Suppl 4**: S312-315.
- Harms, E. und D.-U. Richter (2013). "Anwendung und biologisches Verhalten eines teilresorbierbaren Polypropylen-Vircyl-Netzes in der onkologischen und ästhetischen Brustchirurgie." Magazin für ästhetische Chirurgie **2/13**: 6-13.
- Huang, N., M. Liu, P. Yu und J. Wu (2015). "Antibiotic prophylaxis in prosthesis-based mammoplasty: a systematic review." Int J Surg **15**: 31-37.
- Ibrahim, A. M., P. G. Koolen, A. A. Ashraf, K. Kim, M. A. Mureau, B. T. Lee und S. J. Lin (2015). "Acellular Dermal Matrix in Reconstructive Breast Surgery: Survey of Current Practice among Plastic Surgeons." Plast Reconstr Surg Glob Open **3**(4): e381.
- Iribarren, O. und M. Araujo (2006). "Effect of antimicrobial prophylaxis on the incidence of infections in clean surgical wounds in hospitals undergoing renovation." Infect Control Hosp Epidemiol **27**(12): 1372-1376.
- Kappstein, I. (2008). "Postoperative Wundinfektionen - Ursachen und Prävention." Krankenhaushygiene up2date **3**(01): 9-28.
- Katalinic, A., N. Eisemann, K. Kraywinkel, M. R. Noftz und J. Hübner (2020). "Breast cancer incidence and mortality before and after implementation of the German mammography screening program." International Journal of Cancer **147**(3): 709-718.
- Kato, H., G. Nakagami, Y. Iwahira, R. Otani, T. Nagase, S. Iizaka, N. Tamai, Y. Matsuyama und H. Sanada (2013). "Risk factors and risk scoring tool for infection during tissue expansion in tissue expander and implant breast reconstruction." Breast J **19**(6): 618-626.
- Khan, U. D. (2010). "Breast augmentation, antibiotic prophylaxis, and infection: comparative analysis of 1,628 primary augmentation mammoplasties assessing the role and efficacy of antibiotics prophylaxis duration." Aesthetic Plast Surg **34**(1): 42-47.
- Khoo, A., S. S. Kroll, G. P. Reece, M. J. Miller, G. R. Evans, G. L. Robb, B. J. Baldwin, B. G. Wang und M. A. Schusterman (1998). "A comparison of resource costs of

immediate and delayed breast reconstruction." Plast Reconstr Surg **101**(4): 964-968; discussion 969-970.

Kim, J. Y. S., N. Khavanin, S. W. Jordan, J. P. Ver Halen, A. S. Mlodinow, K. P. Bethke, S. A. Khan, N. M. Hansen, A. Losken und N. A. Fine (2014). "Individualized risk of surgical-site infection: an application of the breast reconstruction risk assessment score." Plast Reconstr Surg **134**(3): 351e-362e.

Lavers, A., W. S. Yip, B. Sunderland, R. Parsons, S. Mackenzie, J. Seet und P. Czarniak (2018). "Surgical antibiotic prophylaxis use and infection prevalence in non-cosmetic breast surgery procedures at a tertiary hospital in Western Australia-a retrospective study." PeerJ **6**: e5724.

Lippert, H., S. Altmann, O. Assadian, H. P. Becker und D. Bieler (2012). Wundatlas: Kompendium der komplexen Wundbehandlung, Thieme Stuttgart.9783131408334

Lynch, B. M., H. K. Neilson und C. M. Friedenreich (2011). "Physical activity and breast cancer prevention." Recent Results Cancer Res **186**: 13-42.

Macacu, A., P. Autier, M. Boniol und P. Boyle (2015). "Active and passive smoking and risk of breast cancer: a meta-analysis." Breast Cancer Res Treat **154**(2): 213-224.

Majeed, W., B. Aslam, I. Javed, T. Khaliq, F. Muhammad, A. Ali und A. Raza (2014). "Breast cancer: major risk factors and recent developments in treatment." Asian Pac J Cancer Prev **15**(8): 3353-3358.

Mavaddat, N., T. R. Rebbeck, S. R. Lakhani, D. F. Easton und A. C. Antoniou (2010). "Incorporating tumour pathology information into breast cancer risk prediction algorithms." Breast Cancer Res **12**(3): R28.

McCormack, V. A. und I. dos Santos Silva (2006). "Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis." Cancer Epidemiol Biomarkers Prev **15**(6): 1159-1169.

McTiernan, A., C. Kooperberg, E. White, S. Wilcox, R. Coates, L. L. Adams-Campbell, N. Woods und J. Ockene (2003). "Recreational physical activity and the risk of breast cancer in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Cohort Study." Jama **290**(10): 1331-1336.

Morimoto, L. M., E. White, Z. Chen, R. T. Chlebowski, J. Hays, L. Kuller, A. M. Lopez, J. Manson, K. L. Margolis, P. C. Muti, M. L. Stefanick und A. McTiernan (2002). "Obesity, body size, and risk of postmenopausal breast cancer: the Women's Health Initiative (United States)." Cancer Causes Control **13**(8): 741-751.

Moyer, H. R., B. Ghazi, J. R. Daniel, R. Gasgarth und G. W. Carlson (2012). "Nipple-sparing mastectomy: technical aspects and aesthetic outcomes." Ann Plast Surg **68**(5): 446-450.

Moyer, H. R. und A. Losken (2012). "Predicting mastectomy skin flap necrosis with indocyanine green angiography: the gray area defined." Plast Reconstr Surg **129**(5): 1043-1048.

Mylvaganam, S., E. J. Conroy, P. R. Williamson, N. L. P. Barnes, R. I. Cutress, M. D. Gardiner, A. Jain, J. M. Skillman, S. Thrush, L. J. Whisker, J. M. Blazeby, S. Potter und C. Holcombe (2018). "Adherence to best practice consensus guidelines for implant-based breast reconstruction: Results from the iBRA national practice questionnaire survey." Eur J Surg Oncol **44**(5): 708-716.

Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen. (2020). "Surveillance postoperativer Wundinfektionen." abgerufen am 18.05.2021, von https://www.nrz-hygiene.de/fileadmin/nrz/module/op/OP_KISS_Protokoll_WI_v202011.pdf.

Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen Robert Koch-Institut (2011). Definitionen nosokomialer Infektionen (CDC-Definitionen). Berlin.978-3-89606-117-8

Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen Robert Koch-Institut (2017). Definitionen nosokomialer Infektionen für die Surveillance im Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS-Definitionen). Berlin.978-3-89606-287-1

Nelson, H. D., B. Zakher, A. Cantor, R. Fu, J. Griffin, E. S. O'Meara, D. S. Buist, K. Kerlikowske, N. T. van Ravesteyn, A. Trentham-Dietz, J. S. Mandelblatt und D. L. Miglioretti (2012). "Risk factors for breast cancer for women aged 40 to 49 years: a systematic review and meta-analysis." Ann Intern Med **156**(9): 635-648.

Nguyen, T. J., M. A. Costa, E. N. Vidar, A. Shahabi, M. Peric, A. M. Hernandez, L. S. Chan, S. F. Sener und A. K. Wong (2012). "Effect of immediate reconstruction on postmastectomy surgical site infection." Ann Surg **256**(2): 326-333.

Nichols, R. L. (2004). "Preventing surgical site infections." Clin Med Res **2**(2): 115-118.

Noguchi, M., W. Fukushima, N. Ohta, N. Koyasaki, M. Thomas, I. Miyazaki, T. Yamada und M. Nakagawa (1992). "Oncological aspect of immediate breast reconstruction in mastectomy patients." Journal of Surgical Oncology **50**(4): 241-246.

Olsen, M. A., M. Lefta, J. R. Dietz, K. E. Brandt, R. Aft, R. Matthews, J. Mayfield und V. J. Fraser (2008). "Risk factors for surgical site infection after major breast operation." J Am Coll Surg **207**(3): 326-335.

Olsen, M. A., K. B. Nickel und I. K. Fox (2017). "Surveillance and Prevention of Surgical Site Infections in Breast Oncologic Surgery with Immediate Reconstruction." Curr Treat Options Infect Dis **9**(2): 155-172.

Olsen, M. A., K. B. Nickel, I. K. Fox, J. A. Margenthaler, A. E. Wallace und V. J. Fraser (2017). "Comparison of Wound Complications After Immediate, Delayed, and Secondary Breast Reconstruction Procedures." JAMA Surg **152**(9): e172338.

Olsen, M. A., K. B. Nickel, J. A. Margenthaler, I. K. Fox, K. E. Ball, D. Mines, A. E. Wallace, G. A. Colditz und V. J. Fraser (2016). "Development of a Risk Prediction Model to Individualize Risk Factors for Surgical Site Infection After Mastectomy." Ann Surg Oncol **23**(8): 2471-2479.

- Ooi, A. und D. H. Song (2016). "Reducing infection risk in implant-based breast-reconstruction surgery: challenges and solutions." Breast Cancer (Dove Med Press) **8**: 161-172.
- Ota, D., A. Fukuuchi, Y. Iwahira, T. Kato, M. Takeuchi, J. Okamoto und T. Nishi (2016). "Identification of complications in mastectomy with immediate reconstruction using tissue expanders and permanent implants for breast cancer patients." Breast Cancer **23**(3): 400-406.
- Paepke, S., J. U. Blohmer, R. Ohlinger, M. Warm und M. Kiechle (2014). "Komplikationen in der Mammachirurgie - Serome." Senologie - Zeitschrift für Mammadiagnostik und -therapie **11**(01): 21-25.
- Pajkos, A., A. K. Deva, K. Vickery, C. Cope, L. Chang und Y. E. Cossart (2003). "Detection of subclinical infection in significant breast implant capsules." Plast Reconstr Surg **111**(5): 1605-1611.
- Panchal, H. und E. Matros (2017). "Current Trends in Postmastectomy Breast Reconstruction." Plast Reconstr Surg **140**(5S Advances in Breast Reconstruction): 7s-13s.
- Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (2010). "Perioperative Antibiotikaprophylaxe. Empfehlungen einer Expertenkommission." Chemotherapie Journal **3**(19. Jahrgang).
- Petru, E., W. Jonat, D. Fink und O. R. Köchli (2009). Praxisbuch Gynäkologische Onkologie, Springer Berlin Heidelberg.9783540783275
- Phillips, B. T., M. Bishawi, A. B. Dagum, S. U. Khan und D. T. Bui (2013). "A systematic review of antibiotic use and infection in breast reconstruction: what is the evidence?" Plast Reconstr Surg **131**(1): 1-13.
- Phillips, B. T. und E. G. Halvorson (2016). "Antibiotic Prophylaxis following Implant-Based Breast Reconstruction: What Is the Evidence?" Plast Reconstr Surg **138**(4): 751-757.
- Phillips, B. T., E. D. Wang, J. Mirrer, S. T. Lanier, S. U. Khan, A. B. Dagum und D. T. Bui (2011). "Current practice among plastic surgeons of antibiotic prophylaxis and closed-suction drains in breast reconstruction: experience, evidence, and implications for postoperative care." Ann Plast Surg **66**(5): 460-465.
- Pittet, B., D. Montandon und D. Pittet (2005). "Infection in breast implants." Lancet Infect Dis **5**(2): 94-106.
- Pluvy, I., M. Panouillères, I. Garrido, J. Pauchot, J. Saboye, J. P. Chavoïn, Y. Tropet, J. L. Grolleau und B. Chaput (2015). "Smoking and plastic surgery, part II. Clinical implications: a systematic review with meta-analysis." Ann Chir Plast Esthet **60**(1): e15-49.
- Pool, C., J. Kass, J. Spivack, N. Nahumi, M. Khan, L. Babus, M. S. Teng, E. M. Genden und B. A. Miles (2016). "Increased Surgical Site Infection Rates following

Clindamycin Use in Head and Neck Free Tissue Transfer." Otolaryngol Head Neck Surg **154**(2): 272-278.

Reischies, F. M. J., R. Krause, J. Holzer, F. Tiefenbacher, R. Winter, G. Eylert, T. Meikl, A. Tuca, M. J. Köfer, L. P. Kamolz und D. B. Lumenta (2017). "What can we learn from sonication results of breast implants?" PLoS One **12**(8): e0182267.

Richard, P., R. Huesler, A. Banic, D. Erni und J. A. Plock (2013). "Perioperative risk factors for haematoma after breast augmentation." J Plast Surg Hand Surg **47**(2): 130-134.

Rieger, U. M., G. Pierer, N. J. Lüscher und A. Trampuz (2009). "Sonication of removed breast implants for improved detection of subclinical infection." Aesthetic Plast Surg **33**(3): 404-408.

Rocco, N., G. Catanuto und M. B. Nava (2015). "What is the evidence behind conservative mastectomies?" Gland Surg **4**(6): 506-518.

Rossouw, J. E., G. L. Anderson, R. L. Prentice, A. Z. LaCroix, C. Kooperberg, M. L. Stefanick, R. D. Jackson, S. A. Beresford, B. V. Howard, K. C. Johnson, J. M. Kotchen und J. Ockene (2002). "Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial." Jama **288**(3): 321-333.

Rubino, C., S. Brongo, D. Pagliara, R. Cuomo, G. Abbinante, N. Campitiello, F. Santanelli und D. Chessa (2014). "Infections in breast implants: a review with a focus on developing countries." J Infect Dev Ctries **8**(9): 1089-1095.

Saha, D., A. A. Davila, J. P. Ver Halen, U. K. Jain, N. Hansen, K. Bethke, S. A. Khan, J. Jeruss, N. Fine und Y. Kim j (2013). "Post-mastectomy reconstruction: a risk-stratified comparative analysis of outcomes." Breast **22**(6): 1072-1080.

Schmauss, D., H.-G. Machens und Y. Harder (2016). "Breast reconstruction after mastectomy." Frontiers in surgery **2**: 71.

Selber, J. C., J. H. Wren, P. B. Garvey, H. Zhang, C. Erickson, M. W. Clemens und C. E. Butler (2015). "Critical Evaluation of Risk Factors and Early Complications in 564 Consecutive Two-Stage Implant-Based Breast Reconstructions Using Acellular Dermal Matrix at a Single Center." Plast Reconstr Surg **136**(1): 10-20.

Seng, P., S. Bayle, A. Alliez, F. Romain, D. Casanova und A. Stein (2015). "The microbial epidemiology of breast implant infections in a regional referral centre for plastic and reconstructive surgery in the south of France." Int J Infect Dis **35**: 62-66.

Shen, Z., J. Sun, Y. Yu, C. Chiu, Z. Zhang, Y. Zhang und J. Xu (2021). "Oncological safety and complication risks of mastectomy with or without breast reconstruction: A Bayesian analysis." J Plast Reconstr Aesthet Surg **74**(2): 290-299.

Siewert, J. R. und R. B. Brauer (2010). Basiswissen Chirurgie, Springer-Verlag Berlin Heidelberg.978-3-642-12380-1

Sinha, I., A. L. Pusic, E. G. Wilkins, J. B. Hamill, X. Chen, H. M. Kim, G. Gulbrandsen und Y. S. Chun (2017). "Late Surgical-Site Infection in Immediate Implant-Based Breast Reconstruction." Plast Reconstr Surg **139**(1): 20-28.

Sørensen, L. T. (2012). "Wound healing and infection in surgery. The clinical impact of smoking and smoking cessation: a systematic review and meta-analysis." Arch Surg **147**(4): 373-383.

Sørensen, L. T., J. Hørby, E. Friis, B. Pilsgaard und T. Jørgensen (2002). "Smoking as a risk factor for wound healing and infection in breast cancer surgery." Eur J Surg Oncol **28**(8): 815-820.

Spear, S. L., S. J. Rottman, C. Glicksman, M. Brown und A. Al-Attar (2012). "Late seromas after breast implants: theory and practice." Plast Reconstr Surg **130**(2): 423-435.

Spear, S. L. und M. Seruya (2010). "Management of the infected or exposed breast prosthesis: a single surgeon's 15-year experience with 69 patients." Plast Reconstr Surg **125**(4): 1074-1084.

Srivastava, V., S. Basu und V. K. Shukla (2012). "Seroma formation after breast cancer surgery: what we have learned in the last two decades." J Breast Cancer **15**(4): 373-380.

Sung, H., J. Ferlay, R. L. Siegel, M. Laversanne, I. Soerjomataram, A. Jemal und F. Bray (2021). "Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries." CA: a cancer journal for clinicians **71**(3): 209-249.

Tamimi, R. M., D. Spiegelman, S. A. Smith-Warner, M. Wang, M. Pazaris, W. C. Willett, A. H. Eliassen und D. J. Hunter (2016). "Population Attributable Risk of Modifiable and Nonmodifiable Breast Cancer Risk Factors in Postmenopausal Breast Cancer." Am J Epidemiol **184**(12): 884-893.

The American Society of Breast Surgeons (2018). Consensus Guideline on Preoperative Antibiotics and Surgical Site Infection in Breast Surgery, The American Society of Breast Surgeons

Thorarinsson, A., V. Fröjd, L. Kölby, A. Modin, R. Lewin, A. Elander und H. Mark (2017). "Blood loss and duration of surgery are independent risk factors for complications after breast reconstruction." J Plast Surg Hand Surg **51**(5): 352-357.

Townley, W. A., N. Baluch, S. Bagher, S. W. Maass, A. O'Neill, T. Zhong und S. O. Hofer (2015). "A single pre-operative antibiotic dose is as effective as continued antibiotic prophylaxis in implant-based breast reconstruction: A matched cohort study." J Plast Reconstr Aesthet Surg **68**(5): 673-678.

Tran, N. V., D. W. Chang, A. Gupta, S. S. Kroll und G. L. Robb (2001). "Comparison of immediate and delayed free TRAM flap breast reconstruction in patients receiving postmastectomy radiation therapy." Plast Reconstr Surg **108**(1): 78-82.

Tryggvadóttir, L., H. Tulinius, J. E. Eyfjord und T. Sigurvinsson (2001). "Breastfeeding and reduced risk of breast cancer in an Icelandic cohort study." Am J Epidemiol **154**(1): 37-42.

van Bastelaar, J., R. Granzier, L. M. van Roozendaal, G. Beets, C. D. Dirksen und Y. Vissers (2018). "A multi-center, double blind randomized controlled trial evaluating flap fixation after mastectomy using sutures or tissue glue versus conventional closure: protocol for the Seroma reduction After Mastectomy (SAM) trial." BMC Cancer **18**(1): 830.

van Gemert, W. A., C. I. Lanting, R. A. Goldbohm, P. A. van den Brandt, H. G. Groeters, E. Kampman, L. Kiemeny, F. E. van Leeuwen, E. M. Monninkhof, E. de Vries, P. H. Peeters und S. G. Elias (2015). "The proportion of postmenopausal breast cancer cases in the Netherlands attributable to lifestyle-related risk factors." Breast Cancer Res Treat **152**(1): 155-162.

Vandeweyer, E., D. Hertens, J. M. Nogaret und R. Deraemaeker (2001). "Immediate breast reconstruction with saline-filled implants: no interference with the oncologic outcome?" Plast Reconstr Surg **107**(6): 1409-1412.

Vardanian, A. J., J. L. Clayton, J. Roostaean, V. Shirvanian, A. Da Lio, J. E. Lipa, C. Crisera und J. H. Festekjian (2011). "Comparison of implant-based immediate breast reconstruction with and without acellular dermal matrix." Plast Reconstr Surg **128**(5): 403e-410e.

Vilar-Compte, D., S. Rosales, N. Hernandez-Mello, E. Maafs und P. Volkow (2009). "Surveillance, control, and prevention of surgical site infections in breast cancer surgery: a 5-year experience." Am J Infect Control **37**(8): 674-679.

Viola, G. M., D. P. Baumann, K. Mohan, J. Selber, P. Garvey, G. Reece, Raad, II, K. V. Rolston und M. A. Crosby (2016). "Improving Antimicrobial Regimens for the Treatment of Breast Tissue Expander-Related Infections." Plast Reconstr Surg Glob Open **4**(5): e704.

Wang, F., R. Chin, M. Piper, L. Esserman und H. Sbitany (2016). "Do Prolonged Prophylactic Antibiotics Reduce the Incidence of Surgical-Site Infections in Immediate Prosthetic Breast Reconstruction?" Plast Reconstr Surg **138**(6): 1141-1149.

Warren Peled, A., K. Itakura, R. D. Foster, D. Hamolsky, J. Tanaka, C. Ewing, M. Alvarado, L. J. Esserman und E. S. Hwang (2010). "Impact of chemotherapy on postoperative complications after mastectomy and immediate breast reconstruction." Arch Surg **145**(9): 880-885.

Winocour, S., J. Martinez-Jorge, E. Habermann, K. Thomsen und V. Lemaine (2015). "Early Surgical Site Infection Following Tissue Expander Breast Reconstruction with or without Acellular Dermal Matrix: National Benchmarking Using National Surgical Quality Improvement Program." Arch Plast Surg **42**(2): 194-200.

Wolcott, R., J. W. Costerton, D. Raoult und S. J. Cutler (2013). "The polymicrobial nature of biofilm infection." Clin Microbiol Infect **19**(2): 107-112.

Yilmaz, K. B., L. Dogan, H. Nalbant, M. Akinci, N. Karaman, C. Ozaslan und H. Kulacoglu (2011). "Comparing scalpel, electrocautery and ultrasonic dissector effects: the impact on wound complications and pro-inflammatory cytokine levels in wound fluid from mastectomy patients." J Breast Cancer **14**(1): 58-63.

Zentrum für Krebsregisterdaten. (2017). abgerufen am 31.03.2021, von https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Brustkrebs/brustkrebs_nod_e.html.

Zhang, P., C. Z. Li, C. T. Wu, G. M. Jiao, F. Yan, H. C. Zhu und X. P. Zhang (2017). "Comparison of immediate breast reconstruction after mastectomy and mastectomy alone for breast cancer: A meta-analysis." Eur J Surg Oncol **43**(2): 285-293.

Zurrida, S. und U. Veronesi (2015). "Milestones in breast cancer treatment." Breast J **21**(1): 3-12.

DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen, die zu dieser Arbeit beigetragen haben, bedanken. Insbesondere bei meiner Doktormutter, PD Dr. med. Christine Brambs, möchte ich mich für ihre Geduld und die stets außerordentlich zuvorkommende und engagierte Betreuung bedanken. Ohne ihre wertvollen Ratschläge wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Ein großer Dank gilt außerdem Dr. Kathrin Rothe für die tatkräftige Unterstützung über die gesamte Arbeitsphase hinweg, sowie ihre konstruktive Kritik an dieser Arbeit. Ich bin dankbar, dass sie mir stets als außerordentlich engagierte Ansprechpartnerin zur Seite gestanden hat.

Bei allen Mitarbeitern des Instituts für Medizinische Statistik, insbesondere bei PD Dr. Alexander Hapfelmeier, möchte ich mich für die Beratung im statistischen Kolloquium und die kompetente Unterstützung bei allen statistischen Angelegenheiten bedanken.

Ebenso möchte ich mich bei Dr. Angela Ihbe-Heffinger und Dr. med. Dimitrios Chronas für ihre fachkundige Unterstützung und die zahlreichen Anregungen bedanken.

Ein besonderer Dank gilt meiner Familie und meinem Freund welche mich auf meinem bisherigen Weg stets bedingungslos unterstützt haben. Ihre fortwährende Ermutigung und liebevolle Unterstützung haben diese Arbeit ermöglicht.