



TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Fakultät für Medizin

Neurochirurgische Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar
(Direktor: Prof. Dr. Bernhard Meyer)

Einfluss eines infektionspräventiven Maßnahmenbündels auf Infektionsraten nach elektiven Kraniotomien

Nikolaus Michael Wimmer

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der
Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin (Dr. med.)

genehmigten Dissertation.

Vorsitzende/-r:

Prof. Dr. Jürgen Schlegel

Prüfende/-r der Dissertation:

1. Prof. Dr. Bernhard Meyer

2. Priv.-Doz. Dr. Ehab Shiban

Die Dissertation wurde am 31.07.2019 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 04.12.2019 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Geschichtlicher Hintergrund	1
1.1.1	Chirurgie vor antiseptischen Anwendungen	1
1.1.2	Louis Pasteur & Josphe Lister	2
1.1.3	William W. Keen & Harvey Cushing	2
1.1.4	Die Rolle von Antibiotika in der Bekämpfung bakterieller Infektionen	3
1.2	Überblick über postoperative Wundinfektionen.....	4
1.2.1	Risikofaktoren	4
1.2.2	Allgemeine Maßnahmen zur Vermeidung von postoperativen Infektionen.....	6
1.2.3	Infektionsprävention bei Operationen von malignen intrakraniellen Tumoren ...	8
1.3	Die häufigsten Erreger bei Infektionen nach neurochirurgischen Operationen.....	8
1.3.1	<i>Staphylokokkus aureus</i>	9
1.3.2	<i>Staphylokokkus epidermidis</i>	9
1.3.3	<i>Enterobacter spp.</i>	10
1.3.4	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10
1.3.5	<i>Klebsiella spp.</i>	10
1.3.6	<i>Serratia spp.</i>	10
1.3.7	<i>Eschericha coli (E. coli)</i>	11
1.3.8	Weitere / <i>Streptokokkus anginosus</i>	11
1.3.9	Weitere / <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	11
1.4	Ausblick.....	12
2	Material und Methoden	13
2.1	Überblick über die Patientenkohorten.....	13
2.2	Patientenzahlen	13
2.3	Infektionsraten.....	15
2.4	Ausschlusskriterien	15
2.5	Anlass der Operation.....	16
2.6	Vergleich grundlegender Patientendaten.....	16
2.7	Auswirkungen des Bündels zur Infektionsprävention auf weitere Faktoren.....	17
2.8	Das Maßnahmenbündel zur Infektionsprävention.....	18
2.8.1	Anwendung von Octenidin Dihydrochlorid präoperativ	18
2.8.2	Mitarbeiteraufklärung.....	19
2.8.3	Doppelte antiseptische Behandlung des Operationsgebietes	20

2.8.4	Verzicht auf präoperative Gabe von Glukokortikoiden zur Infektionsprophylaxe	20
2.8.5	Verwendung von chirurgischem Hautkleber zum Verschluss der Operationswunde	22
2.9	Statistische Methoden	24
2.10	Ethische Einwilligung.....	24
3	Ergebnisse	25
3.1	Grundlegende Patientendaten.....	25
3.1.1	Patientenalter	25
3.1.2	Geschlechterverteilung.....	26
3.1.3	Krankenversicherung	26
3.2	Präoperative Risikofaktoren	28
3.2.1	Nebenerkrankungen.....	28
3.2.2	Raucherstatus	28
3.3	Operationsdiagnosen	29
3.4	Perioperative Daten.....	30
3.4.1	Operationsdauer	30
3.4.2	Dauer des Krankenhausaufenthaltes	31
3.4.3	Anzahl der Tage zwischen Erst-Operation und Revisionsoperation.....	32
3.5	Postoperative Wundinfektionen.....	33
3.5.1	Infektionsraten.....	33
3.5.2	Anzahl verschiedener Keime in der Operationswunde	35
3.5.3	Keimspektrum	36
3.5.4	Resistenzlage.....	37
3.6	Antibiotische Therapie	37
3.6.1	Antibiotische Behandlung - Überblick	37
3.6.2	Anzahl unterschiedlicher Antibiotika	38
3.6.3	Antibiotische Arzneimittel	39
3.6.4	Dauer der antibiotischen Therapie insgesamt.....	40
3.6.5	Dauer der antibiotischen Therapie im Krankenhaus	40
3.6.6	Dauer der antibiotischen Therapie nach Entlassung.....	41
4	Diskussion	42
4.1	Studienziele.....	42
4.2	Ergebnisdiskussion	42
4.3	Vergleiche mit anderen Studien.....	43
4.4	Diskussion perioperativer Daten.....	46

4.4.1	Tage zwischen Erst- und Revisionsoperation.....	46
4.4.2	Anzahl der im Krankenhaus verbrachten Tage.....	47
4.4.3	Keimspektrum und Multiresistenzen.....	47
4.4.4	Antibiotische Therapie.....	48
4.4.5	Nebenerkrankungen und Raucherstatus	48
4.5	Studienlimitationen.....	49
4.6	Zusammenfassung.....	49
5	Abkürzungsverzeichnis	51
6	Abbildungsverzeichnis	52
7	Tabellenverzeichnis	52
8	Literaturverweise	53
9	Vorveröffentlichungen	60
10	Danksagung	61

1 Einleitung

Postoperative Wundinfektionen können oftmals ein erhebliches medizinisches Problem darstellen. Erstens für den Patienten, der dadurch ernsthaften gesundheitlichen Schaden davontragen kann. Zweitens für den Arzt, der dafür verantwortlich ist, die Infektion zu behandeln – eine Aufgabe, die bei zunehmenden Raten an Antibiotikaresistenzen weltweit (Melese et al., 2018) immer schwieriger wird. Drittens für das Gesundheitssystem, da eine Infektion mit weiteren und längeren Krankenhausaufenthalten (McCutcheon et al., 2016), folglich einem höherem Medikamentenverbrauch und damit höheren Kosten verbunden ist.

Die Hygienemaßnahmen in Krankenhäusern werden zwar von Jahr zu Jahr besser, aber gerade im perioperativen Wundmanagement dürfen keine zusätzlichen Mühen gespart werden, um die Wunden so sauber und keimfrei wie möglich zu halten.

Die vorliegende Arbeit, aus der Teile bereits in dem Journal „Acta Neurochirurgica“ (Jorger et al., 2018) veröffentlicht wurden, befasst sich mit den Infektionen nach neurochirurgischen Operationen, die den größten Teil der Gesamtkosten der Infektionsoperationen aller medizinischen Disziplinen ausmachen (Schweizer et al., 2014). Retrospektiv werden die Infektionsraten vor und nach der Einführung zusätzlicher Maßnahmen zur Vermeidung von Infektionen untersucht.

1.1 Geschichtlicher Hintergrund

1.1.1 Chirurgie vor antiseptischen Anwendungen

Mitte des 19. Jahrhunderts betrug die Infektionsrate nach Operationen rund 50%. Operationen wurden nur bei äußerster Dringlichkeit, wie etwa bei Kaiserschnitten oder Wundgangrän, durchgeführt. Aufgrund der fehlenden anästhetischen Medikation mussten die Eingriffe am wachen Patienten möglichst schnell durchgeführt werden. An sterile Operationsbedingungen im heutigen Sinne war nicht zu denken - das

Händewaschen des Chirurgen vor einem Eingriff oder eine antiseptische Behandlung des Operationsgebietes und der Wunden waren nicht gebräuchlich. (Alexander, 1985)

1.1.2 Louis Pasteur & Joseph Lister

Der französische Wissenschaftler Louis Pasteur (1822-1895) wies als erster nach, dass lebende Erreger an Fermentations- und Verwesungsprozessen in Milch, Wein und Essig beteiligt sind. In weiterer Folge beobachtete er, dass es Keime sind, die Infektionen in Würmern hervorriefen. (Berche, 2012)

Durch seine Entdeckungen widerlegte er die damals gängige Meinung, Infektionen entstünden als spontaner Prozess (Alexander, 1985).

Der schottische Chirurg Joseph Lister griff Pasteurs Gedankengänge auf und schloss im Jahr 1867 daraus, dass Keime mit hoher Wahrscheinlichkeit auch für Wundinfektionen im Menschen verantwortlich sein müssen. Um dies zu beweisen, veranlasste er sowohl die Desinfektion von Wunden seiner Patienten mit Karbolsäure zum frühestmöglichen Zeitpunkt nach ihrem Auftreten, sowie von bereits eiternden Wunden und Wunden vor Operationen. In den meisten Anwendungen konnten beachtliche Erfolge durch Vermeidung nachfolgender Infektionen beschrieben werden. (Lister, 1867)

Die Sterblichkeitsrate bei Extremitätenamputationen sank drastisch von 45% auf 15% (Alexander, 1985).

1.1.3 William W. Keen & Harvey Cushing

Nach und nach wurden Listers Erkenntnisse in die Praxis umgesetzt. So zum Beispiel im Jahr 1876 von William W. Keen, dem Urvater der Neurochirurgie (Rovit et al., 2002), der sich als Erster für sterilere Arbeitsbedingungen im Operationssaal einsetzte. Für die Operation nicht benötigte Einrichtungsgegenstände wurden zum ersten Mal aus dem Saal entfernt und der Raum sorgfältig gereinigt. Patienten wurden vor der Operation durch das Abrasieren der Haare und ein Reinwaschen der Haut mit Seife und Alkohol vorbereitet. Instrumente wurden sterilisiert, die Hände des

Operateurs desinfiziert. Diese Maßnahmen sollten für Keen schließlich auch den Weg zur ersten erfolgreichen Meningeomoperation mit anschließend erzielter Heilung ebnen. (Stone, 1985)

Im Jahr 1915 veröffentlichte der amerikanische Neurochirurg Harvey Cushing eine Arbeit unter dem Titel „*Concerning the results of operations for brain tumor*“ (Cushing et al., 1915). Darin verglich er die bis dahin veröffentlichten Arbeiten zu Operationen am Gehirn, die im Durchschnitt eine Mortalitätsrate von über 40 % aufwiesen. Ein hoher Anteil davon war durch Infektionen anhand von Sepsis oder Meningitis bedingt. In Cushings eigenen Beobachtungen anhand eines Kollektives von 136 Patienten wurde nur von einem einzigen Fall von postoperativer Mortalität durch Infektion berichtet. Die junge Patientin verstarb am 6. Tag nach der Operation an einer Meningitis. Dabei vermerkte Cushing allerdings, dass einer seiner Operationsassistenten am Tag des Eingriffs mit einer Streptokokkeninfektion zur Arbeit erschienen sei. Cushings Schlussfolgerung lautete:

«Certainly infections cannot be attributed to the intervention of the devil but must be laid at the surgeons door .» (Cushing et al., 1915)

Mit 7,3 - 8,4% beschrieb Cushing in der Arbeit eine weit niedrigere Mortalitätsrate als seine Kollegen in anderen Ländern. Unter anderem schrieb er dieses Ergebnis einer erhöhten Konzentration bei der Arbeit, gekonnte anästhesiologische Sedierung und achtsames Verschließen der Wunde zu. Diese Faktoren waren in der damaligen Zeit alles andere als selbstverständlich. (Cushing et al., 1915)

1.1.4 Die Rolle von Antibiotika in der Bekämpfung bakterieller Infektionen

Im Jahr 1929 beschrieb der Brite Alexander Fleming im „British Journal of Experimental Pathology“ die Wirkung des Schimmelpilzes „*Penicillium*“ auf eine Staphylokokken-Kolonie auf Bebrütungsplatten. Nach dem Kontakt mit dem Pilz, der sich eher zufällig auf den Platten angesetzt hatte, lösten sich die Staphylokokken nach und nach auf. Bei weiteren Nachforschungen wurde Fleming klar, dass *Penicillium*

seine bakteriziden Eigenschaften nicht nur in Anwesenheit von Staphylokokken entfaltet, sondern auch gegen zahlreiche weitere grampositive Bakterien wirkte. Beispiele hierfür sind *Streptokokkus pyogens* und *pneumoniae*. (Fleming, 2001)

Flemings Entdeckung ebnete den Weg für die weltweite Verbreitung des Penicillins als erstes Antibiotikum. Dessen bahnbrechenden bakteriziden Eigenschaften konnte die Verlängerung der durchschnittlichen Lebensspanne von Millionen von Menschen bewirken, die Verbreitung von Infektionskrankheiten wie etwa Tuberkulose drastisch einschränken (Kardos et al., 2013), sowie die durchschnittliche Infektionsrate nach Operationen noch weiter senken (Miller et al., 2005) .

1.2 Überblick über postoperative Wundinfektionen

1.2.1 Risikofaktoren

Im Allgemeinen variiert die Rate an Infektionen nach neurochirurgischen Operationen von 1 - 8% (McClelland, 2008), mit einer durchschnittlichen Rate von 6,67% in europäischen Ländern (Schipmann et al., 2016).

Es gibt zahlreiche Risikofaktoren, die zu postoperativen Infektionen führen können. Enos Bernasconi und Patrick Francioli listeten die Folgenden auf:

- Der Zustand der Wunde vor dem Eingriff. Die Einteilung von sauberen bis zu schmutzigen Wunden wird in mehrere Zwischengrade unterteilt. (Bernasconi, 2000)
- Der Zustand der Wunde nach dem Eingriff. In der Wunde belassene Fremdkörper und nekrotische Wundanteile erhöhen die Wahrscheinlichkeit einer Infektion. (Bernasconi, 2000)
- Die mikrobiellen Eigenschaften der kontaminierenden Erreger. Sie machen das tiefere Eindringen der Bakterien in die Wunde überhaupt erst möglich und sind verantwortlich für die zum Teil sehr ausgeprägten Resistenzmechanismen der

Erreger gegenüber Antibiotika. (Bernasconi, 2000)

- Das Alter des Patienten (Bernasconi, 2000)
- Ein abgeschwächtes Immunsystem des Patienten. Dies kann beispielsweise durch einen mangelnden Ernährungszustand oder Adipositas, Einnahme immunsupprimierender Medikamente, eine vorangegangene Bestrahlung oder bestehende Vorerkrankungen (z.B. Tumoren, Diabetes Mellitus) bedingt sein. (Bernasconi, 2000)
- Ein langer Krankenhausaufenthalt. Hierdurch kann die Kolonisation mit nosokomialen Keimen in der Operationswunde begünstigt werden. (Bernasconi, 2000)
- Hypothermie des Patienten während des Eingriffs. Dieser Zustand führt zu einer verminderten Durchblutung der Wunde und begünstigt damit die Ansiedlung von Erregern. (Bernasconi, 2000)
- Die Haarrasur des Operationsgebietes mehrere Stunden vor dem Eingriff, was Bakterien genügend Zeit gibt, sich in den durch die Rasur entstandenen winzigen Verletzungen der Haut einzunisten. Zu bevorzugen ist die Rasur unmittelbar vor der Operation. (Bernasconi, 2000)

Ergänzt werden kann hierzu noch

- der Raucherstatus des Patienten (Sorensen, 2012)

In einer Metaanalyse aus dem Jahr 2017 wurden die Risikofaktoren für Infektionen insbesondere nach neurochirurgischen Eingriffen von Fang et al. untersucht. Dabei wiesen folgende Faktoren eine positive Korrelation zu postoperativen Infektionen auf (Fang et al., 2017):

- parallel bestehende Infektionen
- mehrere Operationen
- Austritt von Liquor aus der Operationswunde
- Anlage einer Liquordrainage
- Dauer der Operation
- männliches Geschlecht

1.2.2 Allgemeine Maßnahmen zur Vermeidung von postoperativen Infektionen

Um die Infektions- und damit die Komplikationsrate nach Operationen immer weiter zu reduzieren, werden in vielen chirurgischen Fächern spezielle Maßnahmen ergriffen. Es zeigt sich immer mehr, dass sich signifikante Verbesserungen nicht durch die Einführung einer einzigen Änderung, sondern durch die Gesamtheit vieler verschiedener Maßnahmen erreichen lassen. Diese müssen auf verschiedenen Ebenen durchgeführt werden und betreffen nicht nur den behandelnden Chirurgen, sondern auch die Pflegekräfte auf der Station, den behandelnden Anästhesisten und Operationsassistenten. (Keenan et al., 2014)

Zusätzliche Maßnahmen zur Infektionsreduktion werden in der Literatur als „Bündel“ (engl. „*infection-prevention bundle*“) bezeichnet (Keenan et al., 2014, Featherall et al., 2016). Ergebnisse nach der Einführung eines solchen Bündels wurden anhand verschiedener Studien beschrieben. Keenan et. al. berichteten in einer 2014 durchgeführten Studie von einer Reduktion der Infektionsraten oberflächlicher Wunden von 24.9% auf 5.6% und eine Reduktion von postoperativ auftretender Sepsis von 10.4% auf 2.3% nach Operationen am Enddarm. Großen Wert legte man auf zusätzliche Patientenaufklärung, Darmdesinfektion vor, während und nach der Operation, intraoperative Maßnahmen wie Handschuh- und Schutzkleidungswechsel des Operateurs und der OP-Assistenten nach einzelnen Operationsschritten und Bewahrung einer normalen Körpertemperatur des Patienten durch die Anästhesisten. (Keenan et al., 2014)

Ähnlich eindruckliche Ergebnisse wurden in einer Studie aus dem Jahr 2016 nach Operationen an der Wirbelsäule beschrieben. Erneut verglichen die Autoren die

Infektionsraten vor und nach der Einführung eines infektionsreduzierenden Maßnahmenbündels. Dieses beinhaltete folgende Punkte (Featherall et al., 2016):

- Präoperative *Staphylokokkus-aureus*-Abstriche der Nasenschleimhaut und im Falle eines Nachweises, die Eradikation der Kolonie durch antibiotische Crèmes
- Eine präoperativ großflächige antiseptische Behandlung mit Chlorhexidin
- Eine präoperative, prophylaktische Antibiotikabehandlung
- Eine prophylaktische, intraoperative Wundbehandlung mit Vancomycin
- Eine spezielle Aufklärung des beteiligten Krankenhauspersonals
- Einhaltung einer kurzen Liegedauer der Patienten durch frühe Mobilisation
- Eine nachfolgende Wundkontrolle in festgelegten Abständen von zwei und sechs Wochen

Durch die Einführung der Maßnahmen wurde eine Reduktion der postoperativen Infektionen um 50 % (die Rate sank von 4 % auf 2 %) beschrieben. Die Kosten sanken um 866 Dollar pro Patient. Würde man diese Daten auf die gesamten Vereinigten Staaten hochrechnen, würde man zu einer Kostenersparnis von 880 Millionen Dollar pro Jahr gelangen. (Featherall et al., 2016)

Dabei ist auch zu bedenken, welche physische und psychische Belastung, Stress und Schmerzen dem Patienten dadurch erspart werden können.

Ähnliche Ergebnisse wurden auch bei Kraniotomien beschrieben. Die Antibiotikaprofylaxe bildete in mehreren Studien den Grundstein des jeweils eingeführten Anti-Infektions-Bündels. Patienten, die eine intravenöse Prophylaxe von 1 Gramm Cefazolin und eine zusätzliche intraoperative Gabe von 1 Gramm Vancomycinpulver erhielten, wiesen eine Infektionsreduktion um mehr als 50 % auf – ohne Auftreten relevanter Nebenwirkungen. Erwähnenswert ist hier, dass die

intravenöse Gabe von Cefazolin in beiden Studien sowohl die Patienten der Studienkohorte als auch die der Kontrollkohorte erhielten. Die Reduktion der Infektionsraten wurde von den Autoren deshalb der zusätzlichen Anwendung von Vancomycinpulver zugeschrieben. (Ravikumar et al., 2017, Mallela et al., 2017)

1.2.3 Infektionsprävention bei Operationen von malignen intrakraniellen Tumoren

Maligne Tumoren bedingen in einer Vielzahl der Fälle eine Immunsuppression des betroffenen Patienten. Das kann sowohl direkt durch die tumorbedingte Entkräftung des Körpers als auch indirekt geschehen. Als Beispiele sollen hier abnehmender Appetit und damit einhergehende Mangelernährungszustände, sowie ergriffene Therapiemaßnahmen gegen den Tumor, wie etwa Chemotherapie, Bestrahlung und medikamentöse Immunsuppression genannt werden. (Uzuka et al., 2017)

Die Einführung von Anti-Infektionsmaßnahmen speziell bei Operationen von Patienten mit malignen Hirntumoren wurde von Uzuka et al. im Jahr 2017 untersucht. Das eingeführte Maßnahmenbündel beinhaltete das Kopfwaschen mit einem (nicht antiseptisch wirkenden) Shampoo vor der Operation, dem Verzicht auf das Rasieren des Kopfes, präoperative Antibiotikagabe ohne spezielle Festlegung auf eine Antibiotikaklasse, Beachtung der Einwirkzeit (länger als 2 Minuten) des Desinfektionsmittels im Operationsgebiet sowie eine ausreichende Wundspülung. Die Autoren konnten keine Reduktion postoperativer Wundinfektionen nachweisen. (Uzuka et al., 2017)

Ob das jedoch an dem durch die Tumorerkrankung geschwächten Immunsystem, dem fehlenden intraoperativen Einsatz von Vancomycinpulver, dem relativ großen Zahlenunterschied zwischen den Patienten der Studiengruppe und der Kontrollgruppe der vorliegenden Studie (161 vs. 68) oder anderen Faktoren lag, bedarf weiterer Untersuchung.

1.3 Die häufigsten Erreger bei Infektionen nach neurochirurgischen Operationen

Die im Rahmen neurochirurgischer Operationen am häufigsten nachgewiesenen Keime sind *Staphylokokkus aureus*, koagulasenegative Staphylokokken

(*Staphylokokkus epidermis*), *Enterobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella spp*, *Serratia spp*, *E. coli* und mehrere anteilmäßig wenig vorkommenden Keime, die in der Gruppe „Weitere“ zusammengefasst sind. (Weiner et al., 2016)

1.3.1 *Staphylokokkus aureus*

Staphylokokkus aureus ist ein Bakterium mit positiver Gramfärbung. Seine Form ist kugelig, oftmals findet man Zusammenschlüsse mehrerer Bakterien in Haufenform vor. Es ist koagulasepositiv und kann Abszesse, Furunkel und zahlreiche weitere Erkrankungen wie Endokarditis Acuta oder Impetigo Contagiosa bedingen. Ein wirksames Antibiotikum gegen einen multisensiblen *Staphylokokkus aureus* ist Penicillin. Oft verfügt das Bakterium jedoch über Resistenzmechanismen gegen verschiedene Antibiotikaklassen (methicillinresistenter *Staphylokokkus aureus* - MRSA). Die Erstellung eines Antibiogramms ist bei einer Infektion mit *Staphylokokkus aureus* daher von großer Bedeutung. (Hof, 2014c)

Das Bakterium ist auch in der gesunden Bevölkerung in ungefähr 30 Prozent auf Haut und Schleimhäuten (wie etwa der Nasenschleimhaut) nachweisbar (Hof, 2014c) – dies bedingt ein erhöhtes Risiko von Infektionen nach Operationen im Allgemeinen (Levy et al., 2013).

1.3.2 *Staphylokokkus epidermidis*

Staphylokokkus epidermidis gehört der Gruppe der Koagulase-negativen Staphylokokken an. Das Bakterium kommt physiologisch auf der Haut vor und wird für den Menschen oft erst bei geschwächter Abwehrlage oder während eines Krankenhausaufenthaltes im Rahmen einer nosokomialen Infektion pathogen. Ein Keimwachstum kann oft auf eingebrachtem Fremdmaterial, wie etwa Kathetern, nachgewiesen werden. (Hof, 2014c)

1.3.3 Enterobacter spp

Enterobacter spp sind gramnegative Stäbchen aus der Gruppe der *Enterobacteriaceae*. Sie sind Teil der normalen Darmflora und fakultativ pathogen, insbesondere bei geschwächtem Immunsystem. Sie sind oft verantwortlich für nosokomiale Infektionen und können u.a. Verursacher von Harnwegsinfektionen und Sepsis sein. Am häufigsten sind hierfür die Untergruppen *Enterobacter aerogenes* und *Enterobacter cloacae* verantwortlich. (Bundesinstitut_für_Risikobewertung, 2018)

1.3.4 Pseudomonas aeruginosa

Pseudomonas aeruginosa ist ein Nasskeim. Er ist strikt aerob, bildet sich oft in an der Oberfläche von Flüssigkeiten aus und ist ein gefürchteter Erreger nosokomialer Infektionen. Er kann Harnwegsinfekte, Pneumonien, Endokarditiden und Wundinfektionen verursachen. (Hof, 2014b)

1.3.5 Klebsiella spp

Klebsiella spp sind kapselbildende, gramnegative Stäbchen aus der Familie der *Enterobacteriaceae* und fakultativ pathogen. Die bedeutendsten humanpathogenen Keime sind *Klebsiella pneumoniae* und *oxytoca* – sie können nosokomiale Infektionen wie Lungenabszesse, Blutvergiftungen und Harnwegsinfektionen verursachen. (Larry M. Bush, 2018)

1.3.6 Serratia spp

Serratia spp aus der Familie der *Enterobacteriaceae*, kommen als fakultativ pathogene Keime im menschlichen Darm und der Umwelt (Wasser, Erde) vor. Sie können u.a. Auslöser einer Sepsis, von Wundinfektionen oder einer Meningitis sein. (Robert-Koch-

Institut, 2017)

Sie sind mit der Familie der Klebsiellen verwandt (Larry M. Bush, 2018).

1.3.7 Escherichia coli (E. coli)

E. coli ist ein gramnegatives Stäbchen, kommt natürlicherweise im menschlichen Darm vor und ist damit ebenso Angehöriger der *Enterobacteriaceae*-Familie. Der Keim kann jedoch auch über pathogene Eigenschaften verfügen, die Infekte im Darm (EPEC=Enteropathogene *E. coli*, ETEC= Enterotoxinbildende *E. coli*, EIEC=Enteroinvasive *E. coli*, EAEC=Enteroaggregative *E. coli*, EHEC=Enterohämorrhagische *E. coli*) und auch extraintestinal bedingen können. Als Beispiele seien hier Urosepsis und Wundinfektionen genannt. (Hof, 2014d)

1.3.8 Weitere / Streptokokkus anginosus

Streptokokkus anginosus gehört zur Gruppe der *Viridans*- oder auch der „vergrünenden“ Streptokokken. Sie kommen physiologisch im Nasen-Rachenraum, sowie im Darm vor, können aber, wenn sie in die Blutbahn gelangen, Infektionen wie beispielsweise eine Endokarditis auslösen. (Hof, 2014a)

1.3.9 Weitere / Stenotrophomonas maltophilia

Stenotrophomonas maltophilia ist ein gramnegativer, aerober Keim, der oft schwere nosokomiale Infektionen wie eine Atemwegsinfektionen, Sepsis oder Wundinfektion verursachen kann. Ein möglicher Eintrittsweg des Erregers in den Körper ist kontaminiertes eingebrachtes Fremdmaterial (z.B. zentrale Venenkatheder). Der Keim weist fortgeschrittene Resistenzmechanismen gegen zahlreiche Antibiotikaklassen auf. (Brooke, 2012)

1.4 Ausblick

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung der Infektionsrate nach Kraniotomien in der Neurochirurgischen Klinik des Klinikums rechts der Isar in München vor und nach der Einführung eines Maßnahmenbündels zur Infektionsprävention anhand verschiedener Faktoren. Diese wurden in beiden Kohorten untersucht und einander gegenübergestellt. Anhand dieser Gegenüberstellung wurde das Auftreten von postoperativen Infektionen nach Kraniotomien analysiert.

2 Material und Methoden

2.1 Überblick über die Patientenkohorten

In unsere Studie wurden Patienten eingeschlossen, die sich im Zeitraum von März 2014 bis Mai 2016 elektiven Kraniotomien in der Neurochirurgischen Abteilung des Klinikums rechts der Isar in München unterzogen hatten. Im April 2015 wurden neue Maßnahmen eingeführt, um die postoperative Infektionsrate zu verringern („Infektionspräventions-Bündel“). Die Kontrollgruppe bildeten demnach die Patienten, die vor Einführung des Bündels vom März 2014 bis März 2015 operiert wurden (Kohorte A). Die Studiengruppe bestand aus den Patienten, die sich nach Einführung des Bündels im Zeitraum von Mai 2015 bis Mai 2016 einer Operation unterzogen hatten (Kohorte B). (Jorger et al., 2018)

2.2 Patientenzahlen

Das in der vorliegenden Arbeit eingeschlossene Patientengut setzte sich ausschließlich aus elektiven Kraniotomien zusammen; von März 2014 bis März 2015 entsprachen aus dem Gesamtkollektiv n=321 Patienten den Einschlusskriterien (Kohorte A), von Mai 2015 bis Mai 2016 wurden n=288 Patienten eingeschlossen (Kohorte B). (Jorger et al., 2018)

Hierzu siehe Abb.1.

März 2014 - März 2015

Gesamtanzahl der durchgeführten
Kraniotomien im Klinikum rechts der Isar:
n = 1195

Anteil der davon eingeschlossenen
elektiven Operationen: **n = 321**

= KOHORTE A

**Einführung des
Maßnahmenbündels zur
Infektionsprävention**

Mai 2015 - Mai 2016

Gesamtanzahl der durchgeführten
Kraniotomien im Klinikum rechts der Isar:
n = 1301

Anteil der davon eingeschlossenen
elektiven Operationen: **n = 288**

= KOHORTE B

Abb. 1 - Überblick

2.3 Infektionsraten

Untersucht und verglichen wurde die Häufigkeit von postoperativen Infektionen in beiden Patientenkohorten. In der vorliegenden Arbeit wurde eine postoperative Infektion dann als eine solche definiert, wenn sie eine chirurgische Revision als Behandlung erforderte. (Jorger et al., 2018)

Diagnostiziert wurden die Infektionen mithilfe bildgebender Verfahren, klinischer Diagnose (Rötung, Schwellung, Erwärmung, Schmerzen und Eiter im Wundgebiet, erhöhte Körpertemperatur), Laborparametern (CRP und Leukozyten) sowie Abstrichen aus der Operationswunde.

2.4 Ausschlusskriterien

Um die Ergebnisse der Studie nicht zu verfälschen, wurden bei der Untersuchung der einzelnen Fälle bestimmte Ausschlusskriterien angewandt. Eine Wundinfektion kann zahlreiche verschiedene Gründe haben, die oftmals auch mit der geschwächten Immunlage des Patienten, Verunreinigung der Wunde, Fremdmaterial und anderen Faktoren zusammenhängen kann (Bernasconi, 2000). Aus unserer Studie wurden alle Patientenfälle ausgeschlossen, die präoperativ bekannte Risikofaktoren für Wundinfektionen nach Operationen beinhalteten (Jorger et al., 2018). Ausschlusskriterien waren:

- Notfalloperationen im Allgemeinen
- Traumatisch bedingte Operationen (Frakturen, Schädelhirntraumata, Epiduralhämatome, Subduralhämatome, ...)
- Schlaganfälle
- die Anlage externer Ventrikeldrainagen
- Revisionsoperationen kürzer als 120 Tage nach der Erstoperation
- Abszesse
- Voroperationen an derselben Stelle
- Anlage einer Duisburger Hohlschraube zur intrakraniellen Entlastung durch Absaugen von Blut, Eiter, etc.

- Chemotherapie in den vergangenen 12 Monaten vor Operation
- Bestrahlung des Kopfes in den vergangenen 12 Monaten vor Operation

Des Weiteren wurden Biopsien wegen der kurzen Operationsdauer von oftmals <20 Minuten und dem damit natürlich einhergehenden verringerten Infektionsrisikos (Fang et al., 2017) aus der Studie ausgeschlossen. Ebenso wurden transnasale und transsphenoidale Operationszugänge ausgeschlossen, da wir unsere Studie auf offene Operationszugänge beschränkten.

2.5 Anlass der Operation

Die OP-Diagnosen der in der vorliegenden Arbeit eingeschlossenen Fälle waren ausschließlich elektiv. Die einzelnen Operationsdiagnosen der beiden Kohorten wurden einander gegenübergestellt. (Jorger et al., 2018)

2.6 Vergleich grundlegender Patientendaten

Gegenübergestellt und analysiert wurden nicht nur die Patientenzahlen in Studien- und Kontrollkohorte, sondern auch Risikofaktoren verglichen, die unter Umständen zu höheren Infektionsraten führen können (Jorger et al., 2018):

- Alter

Eine verminderte Abwehrlage in höherem Alter kann ein erhöhtes Risiko für Infektionen nach Operationen bedingen (Bernasconi, 2000). Deshalb wurde das durchschnittliche Patientenalter in Kohorte A und B verglichen und der Einfluss auf die Studienergebnisse diskutiert.

- Geschlecht

Der Einfluss des Geschlechtes auf postoperative Infektionsraten vor und nach Einführung des Bündels zur Infektionsprävention wurde analysiert.

- Dauer der Operation

Je länger eine Operation dauert, desto größer ist das Risiko für das Auftreten von postoperativen Infektionen (Fang et al., 2017), weshalb die Einflussnahme der Operationsdauer auf Infektionsraten untersucht wurde.

- Raucherstatus

Rauchen ist bekannter Weise mit einer verschlechterten Wundheilung nach Operationen assoziiert (Sorensen, 2012). Deshalb wurde der Raucherstatus der Patienten mit postoperativen Infektionen auch in der Datenanalyse dieser Arbeit berücksichtigt.

- Nebenerkrankungen

Anhand von vorliegenden Arztbriefen wurden die Nebenerkrankungen der Patienten mit postoperativen Infektionen in beiden Kohorten erfasst. Das Vorliegen systemschwächender Immunerkrankungen der Patienten (wie etwa Diabetes Mellitus) in beiden Kohorten wurde in dieser Arbeit verglichen.

- Versicherung

Es erfolgte die Untersuchung, ob sich die Krankenversicherungen der Patienten in beiden Kohorten signifikant unterschieden und ob sich dadurch ein möglicher Einfluss auf die Rate an postoperativen Infektionen erklären ließ.

2.7 Auswirkungen des Bündels zur Infektionsprävention auf weitere Faktoren

Die Verringerung des Auftretens von postoperativen Infektionen hat nicht nur Auswirkungen auf Infektionsraten, sondern auch auf eine Reihe weiterer Faktoren. Untersucht wurde (Jorger et al., 2018),

- ob sich die Einführung der zusätzlichen Anti-Infektionsmaßnahmen auf die im Krankenhaus verbrachten Tage der Patienten auswirkte.
- die Anzahl der Tage zwischen 1. und 2. Operation im Infektionsfall vor und nach Einführung des Bündels zur Infektionsprävention.
- die Auswirkung des Bündels auf das Keimspektrum im Infektionsfall und dem damit einhergehenden Antibiotikaverbrauch während und nach dem Krankenhausaufenthalt.

2.8 Das Maßnahmenbündel zur Infektionsprävention

Im April 2015 wurden eine Reihe zusätzlicher peri- und intraoperativer Standardmaßnahmen in der Neurochirurgischen Abteilung des Klinikums rechts der Isar eingeführt. Das Ziel war es, das Auftreten postoperativer Infektionen nach Kraniotomien zu minimieren. Diese Maßnahmen umfassten fünf Komponenten:

2.8.1 Anwendung von Octenidin Dihydrochlorid präoperativ (Jorger et al., 2018)

Ab April 2015 wurden alle Patienten, die sich einem neurochirurgischen Eingriff am Kopf unterzogen, dazu angehalten, eine Octenidin-haltige Waschlotion präoperativ auf der Kopfhaut anzuwenden.

Octenidin Dihydrochlorid ist ein wichtiger antiseptischer Wirkstoff. Im Gegensatz zu Iod als Antiseptikum, das bei topischer Anwendung oftmals Hautallergien und Hautverfärbungen hervorrufen oder sogar tief genug über die Haut eindringen kann, dass es aufgrund Iodakkumulation eine Hyperthyreose auslösen kann, hat Octenidin ein geringeres Nebenwirkungsprofil. Zur besseren Verträglichkeit können Octenidinlösungen mit Alkohol (z.B. Ethanol) und einer organischen Säure, wie beispielsweise Milchsäure, gemischt werden. (Krug B., 2007)

Octenidinlösungen sind nur topisch anwendbar. Der Wirkungsbereich des Antiseptikums

schließt neben multisensiblen Keimen, sowohl aus dem grampositiven als auch aus dem gramnegativen Bereich, Pilzen und Viren auch multiresistente Keime wie methicillinresistentem *Staphylokokkus aureus* (MRSA) ein. Zur topischen MRSA-Dekolonisation, etwa auf Haut oder Schleimhäuten, können mit Octenidin, eingemischt in flüssige Seife, eindruckliche Eradikationserfolge erzielt werden. Trotz der starken antiseptischen Wirkung sind Resistenzen gegen Octenidin - im Gegensatz zu antibiotisch wirksamen Medikamenten - kaum bekannt. Zudem hat die Anwendung von Octenidin ein bedeutend geringeres Nebenwirkungsprofil als eine topische Antibiotikabehandlung. Bei gleichzeitiger Behandlung heben sich die Wirkungen von Octenidin und Antibiotika nicht etwa auf oder werden abgeschwächt, sondern werden voneinander verstärkt. (Hubner et al., 2010)

In bereits durchgeführten Studien erwies sich die präoperative Anwendung von antiseptisch wirksamen Mitteln zur Keimreduktion auf der Haut des Operationsgebietes um vieles wirksamer als das Waschen der Haut mit Seife alleine. Verglichen mit den Kosten für die Behandlung einer postoperativen Infektion ist die Anwendung von antimikrobiellen Lösungen wie Octenidin zudem billig - trotzdem wurden diese Maßnahmen in einigen europäischen Ländern noch nicht in die klinischen Leitfäden aufgenommen. (Tanner et al., 2012)

2.8.2 Mitarbeiteraufklärung (Jorger et al., 2018)

Um die Problematik von postoperativen Infektionen effektiv eindämmen zu können, ist es essentiell, dass alle beteiligten Parteien überhaupt darüber in Kenntnis gesetzt sind. Dazu gehören die möglichst sterile Behandlung des Operationsgebietes vor und nach der Operation, sowie die richtige antiseptische präoperative Vorbereitung und der richtige Umgang mit der Wunde nach der Operation. Nicht nur der Patient selbst und die Ärzte, sondern auch das Pflegepersonal muss über die Thematik aufgeklärt sein, um nachhaltige Erfolge durch die Reduktion der postoperativen Infektionsraten erzielen zu können. Eine zusätzliche Mitarbeiteraufklärung speziell über postoperative

Infektionen wurde ab April 2015 in der Neurochirurgischen Abteilung des Klinikums rechts der Isar durchgeführt.

2.8.3 Doppelte antiseptische Behandlung des Operationsgebietes (Jorger et al., 2018)

Unabhängig von der präoperativen Behandlung der Haut mit einer Octenidin-Waschlotion, erfolgte unmittelbar vor dem ersten Operationsschnitt eine Desinfektion mit Octenidin Dihydrochlorid. Nach ausreichender Einwirkzeit wurde diese Desinfektion ein zweites Mal durchgeführt.

2.8.4 Verzicht auf präoperative Gabe von Glukokortikoiden zur Infektionsprophylaxe (Jorger et al., 2018)

Glukokortikoide gehören der Gruppe der Steroidhormone an. Ihr Grundbaustein ist Cholesterin, das in der Nebenniere zu Cortisol umgewandelt wird und anschließend seine Wirkung am ZNS, der Muskulatur, der Leber und vielen anderen Organen im Körper entfaltet. Da die Glukokortikoidrezeptoren in den Zellen im Zytoplasma liegen, entfalten die Steroidhormone ihre Wirkung intrazellulär. Der Glukokortikoidrezeptor beeinflusst durch seine Aktivierung die Gentranskription im Zellkern.

Glukokortikoide werden insbesondere als Stressantwort des Körpers ausgeschüttet und beeinflussen Protein-, Kohlenhydrat-, und Fettstoffwechsel.

Ihre Wirkung ist katabol, was bedeutet, sie greifen auf die vorhandenen Reserven des Körpers zurück, um einen erhöhten Glukosespiegel im Blut herbeizuführen. Ein hoher Cortisolspiegel wirkt sich beispielsweise auf die Fettdepots des Körpers (durch Lipolyse), auf die Proteinspeicher (durch Proteinolyse) und auf den Abbau von Knochenmasse aus.

Das physiologisch im Körper vorkommende Cortisol wird Hydrokortison genannt, das in der Leber umgebaut wird. Daneben gibt es mehrere synthetische Glukokortikoide zur medikamentösen Behandlung. Beispiele hierfür sind Dexamethason oder Prednisolon. Sie wirken vielfach stärker als Hydrokortison.

Cortisol hat eine klinisch äußerst bedeutsame antiinflammatorische und immunsuppressive Wirkung. Das Einsatzgebiet erstreckt sich von der Soforttherapie eines anaphylaktischen Schocks über diverse dermatologische Erkrankungen bis hin zur Therapie eines akuten Schubs neurologischer Autoimmunerkrankungen.

Die Wirkung von Cortisol ist oftmals so ausgeprägt, dass das Hormon zu den meistverabreichten Medikamentengruppen im klinischen Alltag zählt. (Aktories, 2013) Auch bei intravenöser Langzeitanwendung des Hormons entfaltet es eine starke entzündliche und immunsuppressive Wirkung, was bei chronisch entzündlichen Erkrankungen wie bei der Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), Erkrankungen aus dem rheumatologischen Formenkreis oder anderen Autoimmunerkrankungen essentiell für die Therapie ist.

Mit der starken Wirkung des Cortisols gehen jedoch zahlreiche Nebenwirkungen einher, weshalb besonders bei der intravenösen Anwendung große Vorsicht geboten ist. Es kann zu Knochen und Muskelatrophien bis hin zu Nekrosen, einer Umverteilung der Fettreserven bis hin zur Stammfettsucht, einer Diabeteserkrankung aufgrund des ständig erhöhten Blutglukosespiegels, einer Thrombozytose mit erhöhtem Thromboserisiko und einem erhöhten Infektionsrisiko aufgrund der immunsupprimierenden Eigenschaften von Cortisol kommen. Bei topischer Anwendung sind Hautatrophien eine bekannte Nebenwirkung. (Aktories, 2013)

Durch seine entzündungshemmende Wirkung liegt die Überlegung nahe, ob Cortisol auch präoperativ zur besseren Wundheilung verabreicht werden kann. Allerdings scheint es so, als würde bei prophylaktischer Cortisolgabe die immunsuppressive der entzündungshemmenden Wirkung des Hormons überwiegen. Mehrere Studien zeigten, dass die postoperative Infektionsrate nach Cortisolgabe sogar zunimmt. Die Wundheilung war verlangsamt, was sich in vermehrtem Auftreten sowohl von oberflächlichen als auch von tiefen Wundinfektionen zeigte. Ebenso legten die Beobachtungen nahe, dass die postoperative Mortalität durch Glukokortikoidgabe signifikant zunimmt. (Ismael et al., 2011, Iguchi et al., 2013)

2.8.5 Verwendung von chirurgischem Hautkleber zum Verschluss der Operationswunde (Jorger et al., 2018)

Die Verwendung chirurgischer Klammern zum Wundverschluss nach einem erfolgten Eingriff ist in vielen chirurgischen Disziplinen gängige Praxis. Im Gegensatz zu Nähten kann die Zeit bis zum Wundverschluss signifikant verkürzt werden. Eine Studie aus dem Jahr 2017 berichtete von einer Zeitersparnis von 24 Minuten (Reduktion von 29 Minuten auf 5 Minuten) beim Wundverschluss von Neck-Dissection Eingriffen. Zudem wurde von einer kürzeren Wundheilungsdauer, einem besseren Zusammenwachsen der Wundränder und nur geringen Schmerzen bei Klammerentfernung berichtet. (Oswal et al., 2017)

Eine andere Studie hingegen zeigte eine geringere postoperative Wundinfektionsrate bei Verwendung von Nähten zum Wundverschluss anstatt von Klammern (Tomita et al., 2018), was womöglich durch die Hautläsionen beim Einbringen und Entfernen der Klammern zu erklären ist.

Bestandteil des im April 2015 in der Neurochirurgischen Abteilung des Klinikums rechts der Isar eingeführten Anti-Infektions-Bündels ist der Verzicht auf jegliches zum Verschluss der Wunde eingebrachtes Fremdmaterial, sowohl in Form von Klammern als auch Nähten. In der Wunde belassene Fremdkörper erhöhen die Auftretenswahrscheinlichkeit postoperativer Infektionen (Bernasconi, 2000). Deshalb wurde stattdessen Hautkleber zum Wundverschluss benutzt.

Man unterscheidet Hautkleber natürlichen Ursprungs von jenen synthetischen Ursprungs.

- *Hautkleber natürlichen Ursprungs – Fibrinkleber*

Fibrinkleber besteht aus den Gerinnungsproteinen Fibrinogen, Faktor XIII und Fibronectin in einem gefrorenen Konzentrat. Mit dazu gemischt ist Thrombin, welches als Auslöser für die Blutgerinnungsreaktion fungiert. Durch die Benutzung von Fibrinkleber kann infolgedessen die physiologische Gerinnung des Körpers unterstützt

und angekurbelt werden.(Canonico, 2003)

Eine wichtige Eigenschaft von Fibrinklebern ist, dass sie aufgrund ihrer natürlichen Gerinnungseigenschaften autonom von der Zusammensetzung des Patientenblutes funktionieren und ihre Wirkung auch bei Patienten mit Gerinnungsstörungen oder unter antikoagulatorischer Medikation entfalten können (Carvalho et al., 2017).

- *Hautkleber synthetischen Ursprungs - Cyanoacrylat-Kleber*

Cyanoacrylat-Kleber ist ein Überbegriff mehrerer verschiedener Hautkleber. Gängige Stoffe sind Octylcyanoacrylat und n-butyl Cyanoacrylat (Koonce et al., 2015). Sie sind künstlich hergestellte Monomere, die bei Gewebekontakt schnell hart werden (Carvalho et al., 2017). Sie können sowohl zum Verschluss von kleineren und größeren Hautläsionen eingesetzt werden. Verglichen mit dem Einsatz von chirurgischen Klammern ist die Verwendung von Cyanoacrylat-Klebern billiger. (Shimizu et al., 2010)

Im getrockneten Zustand ist der Kleber elastisch, wasserresistent und löst sich selbst nach einer bis zwei Wochen auf. Die besten Anwendungsergebnisse können an Stellen beobachtet werden, die sich nicht in ständiger Bewegung befinden (wie etwa Gelenke). (Penoff, 1999) Die Kopfhaut eignet sich demnach gut für die Anwendung. Bei Benutzung von Octylcyanoacrylat-Kleber zum Wundverschluss nach Operationen kann eine massive Senkung von Infektionsraten nach neurochirurgischen Shuntanlagen beobachtet werden. Im Vergleich mit herkömmlichen Wundvernähungstechniken (17% postoperative Infektionen) konnte die Infektionsrate durch die Verwendung des Klebers auf eindruckliche 0% gesenkt werden. (Eymann et al., 2010)

Im direkten Vergleich legten einige Studien nahe, dass Hautkleber synthetischen Ursprungs einen stärkeren und dichteren Wundverschluss ermöglichen als Fibrinkleber (Carvalho et al., 2017, Kull et al., 2009).

Im Rahmen des eingeführten Anti-Infektions-Bündels wurde in der Neurochirurgischen Abteilung des Klinikums rechts der Isar ein Cyanoacrylat-Hautkleber verwendet.

2.9 Statistische Methoden

In unserer Studie wurden verschiedene Variablen aus Studiengruppe und Kontrollgruppe im Sinne einer Quasi-experimentellen Studie einander gegenübergestellt und verglichen. Daten auf der Nominalskala (wie Operationsdiagnosen, Geschlecht und Versicherung) wurden mithilfe eines Chi-Quadrat Tests verglichen. Das Signifikanzniveau α wurde auf 5 % ($p < 0,05$) festgelegt. Des Weiteren wurde ein T-Test für unabhängige Stichproben benutzt, um metrische Daten wie Alter und Dauer des Krankenhausaufenthaltes, einander gegenüberstellen zu können. Um die Infektionsraten beider Patientenkohorten auf ihre Unabhängigkeit überprüfen zu können, wendeten wir einen exakten Test nach Fisher an. Das Signifikanzniveau α wurde sowohl bei den T-Tests als auch bei dem exakten Test nach Fisher jeweils wieder auf 5 % ($p < 0,05$) festgelegt. (Jorger et al., 2018)

Aufgrund der kleinen Stichproben beim näheren Vergleich von Daten aus beiden Revisionsoperations-Gruppen wurde auch hier ein exakter Test nach Fisher für dichotome Variablen angewandt, für metrische Daten wurde ein Mann-Whitney-U-Test verwendet. Das Signifikanzniveau α lag auch hier bei 5 % ($p < 0,05$).

2.10 Ethische Einwilligung

Unsere Studienmethoden wurden von der Ethikkommission der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München begutachtet und bewilligt. Da die im April 2015 eingeführten Maßnahmen zur Prävention von postoperativen Infektionen eine nebenwirkungsfreie Verbesserung der Hygienebedingungen für den Patienten bedeutete, war eine Patientenaufklärung über die Maßnahmen nicht nötig. Durch die Verbesserung der Behandlungsqualität an der Neurochirurgischen Abteilung des Klinikums rechts der Isar waren im Gegensatz zum bisherigen Status quo keine Nachteile für den Patienten ersichtlich. (Jorger et al., 2018)

3 Ergebnisse

3.1 Grundlegende Patientendaten

3.1.1 Patientenalter

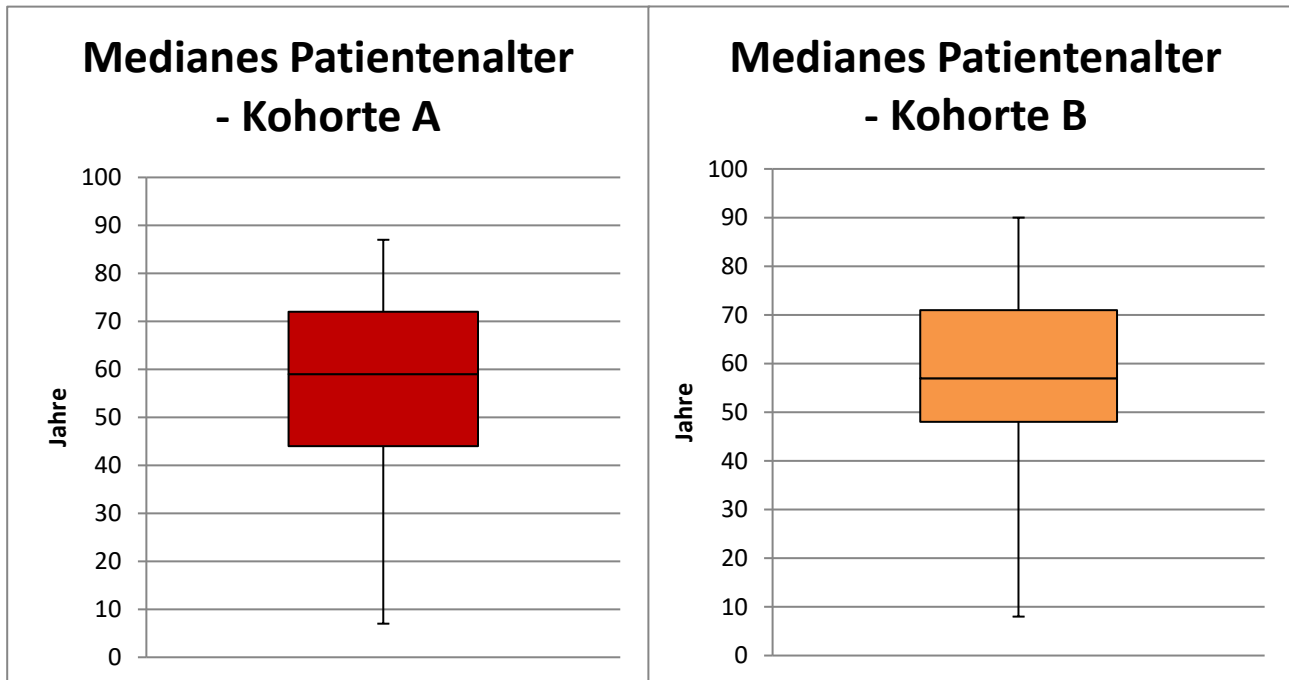


Abb. 2 – Medianes Patientenalter

In Kohorte A betrug das mediane Patientenalter 59 Jahre (Range 7 - 87 Jahre) und in Kohorte B 57 Jahre (Range 8 - 90 Jahre) (siehe Abb. 2). Beide Werte unterschieden sich mit $p = 0,7$ nicht statistisch signifikant. (Jorger et al., 2018)

3.1.2 Geschlechterverteilung

Insgesamt wurden von $n = 609$ Patienten 325 Frauen (53%) und 284 Männer (47%) operiert. In der Kontrollgruppe (Kohorte A) wurden 181 Frauen (56%) und 140 Männer (44%) operiert, in der Studiengruppe (Kohorte B) 144 Frauen (50%) und 144 Männer (50%) (siehe Abb. 3). Mit $p = 0,1$ unterschieden sich die Patientenzahlen statistisch nicht signifikant. (Jorger et al., 2018)

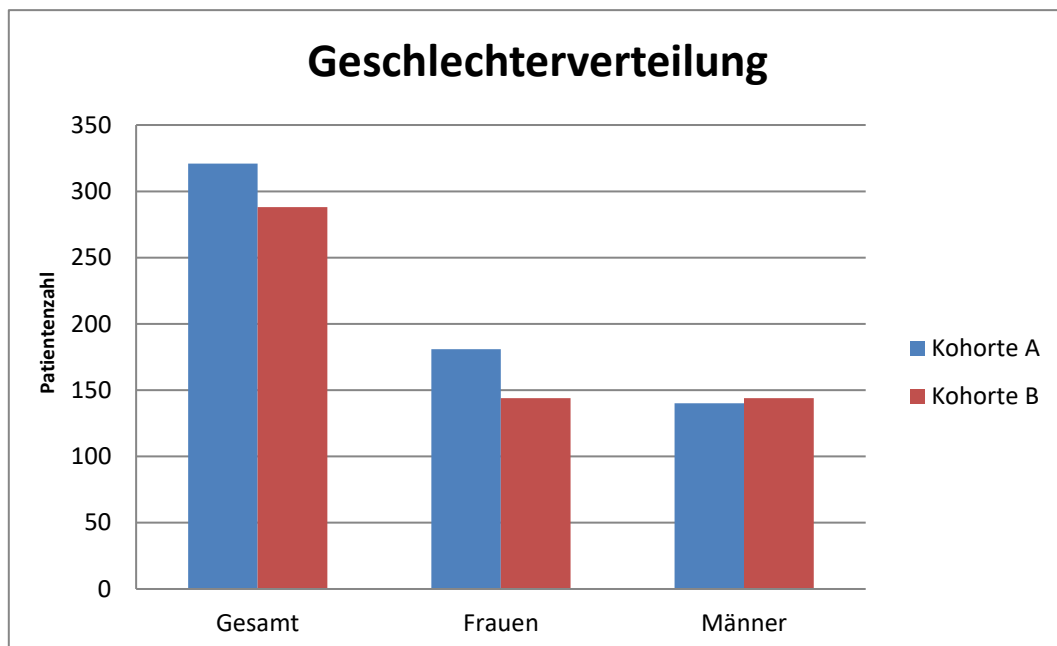


Abb. 3 - Geschlechterverteilung

3.1.3 Krankenversicherung

Insgesamt waren von $n = 609$ Patienten 450 Patienten gesetzlich krankenversichert (74%) und 159 privat versichert (26%). In Kohorte A waren von $n = 321$ Patienten 239 gesetzlich krankenversichert (74%) und 82 Patienten privatversichert (26%). Demgegenüber waren in Kohorte B von $n = 288$ Patienten 211 gesetzlich versichert (73%) und 77 privatversichert (27%) (siehe Abb.4). Der Vergleich der Patientenzahlen für die gesetzliche Krankenversicherung erbrachte einen p - Wert von 0,2 und für die private Krankenversicherung von $p = 0,5$. Damit unterschieden sich die Zahlen

statistisch nicht signifikant. (Jorger et al., 2018)

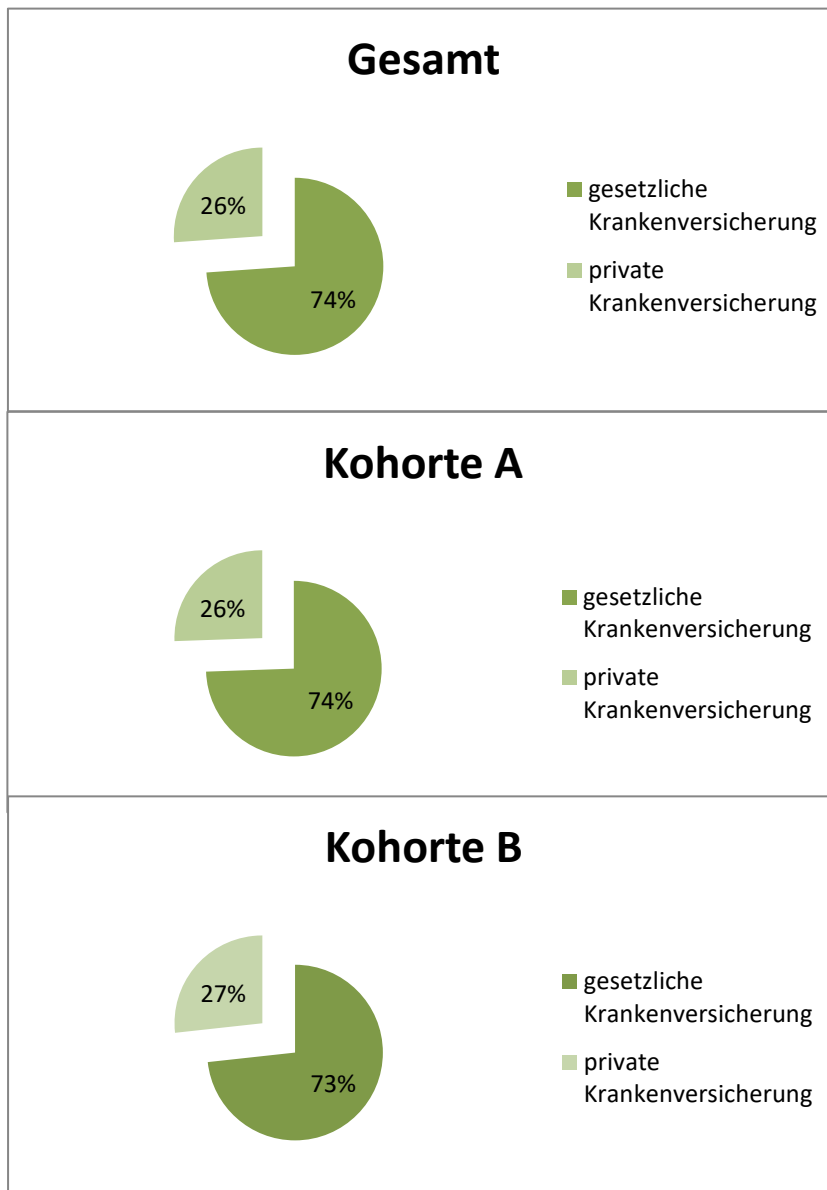


Abb. 4 - Krankenversicherung

3.2 Präoperative Risikofaktoren

3.2.1 Nebenerkrankungen

Aufgrund des Einflusses immunsuppressiver Erkrankungen auf die postoperative Wundheilung (Bernasconi, 2000), wurden diese in der vorliegenden Arbeit miterfasst. Wie auch in Abbildung 5 zu sehen, waren in Kohorte A von n = 13 Patienten mit postoperativen Infektionen 2 Patienten mit Diabetes Mellitus erkrankt (15%). Weitere immunsuppressive Nebenerkrankungen traten nicht auf.

In Kohorte B war von n = 6 Patienten 1 Patient an Diabetes Mellitus erkrankt (17%), auch hier traten keine weiteren immunsuppressiven Erkrankungen auf. Mit $p = 1$ erreichten die Ergebnisse keine statistische Signifikanz.

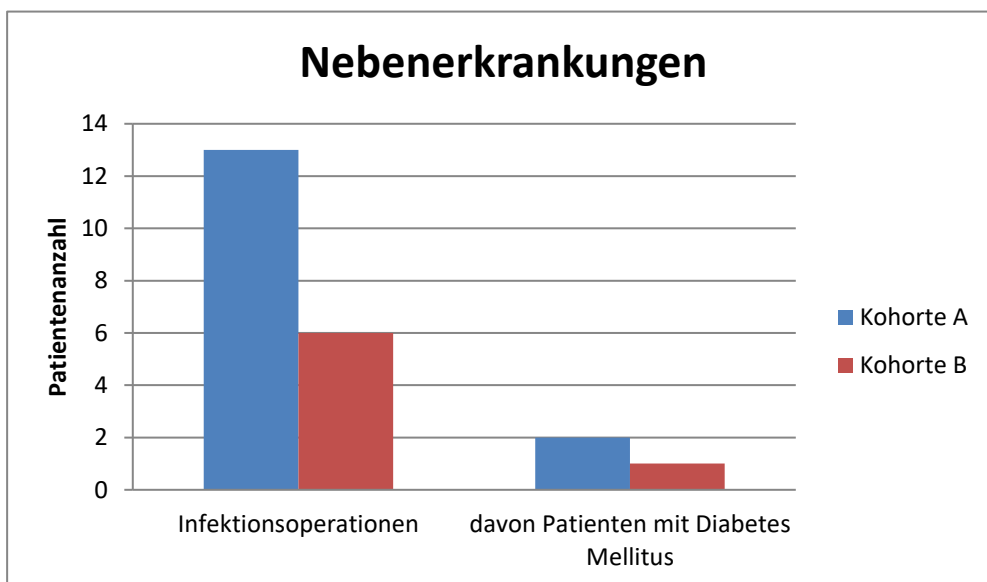


Abb. 5 - Nebenerkrankungen

3.2.2 Raucherstatus

Ebenso wie immunsupprimierende Systemerkrankungen ist auch Nikotinkonsum ein bekannter Faktor zur Risikoerhöhung postoperativer Infektionen (Sorensen, 2012). In Kohorte A waren von insgesamt n = 13 Patienten mit postoperativen Infektionen 2 der

Patienten Raucher. In Kohorte B gab es keinen Raucher (siehe Abb. 6). Mit einem p - Wert von 1 waren diese Ergebnisse nicht statistisch signifikant.

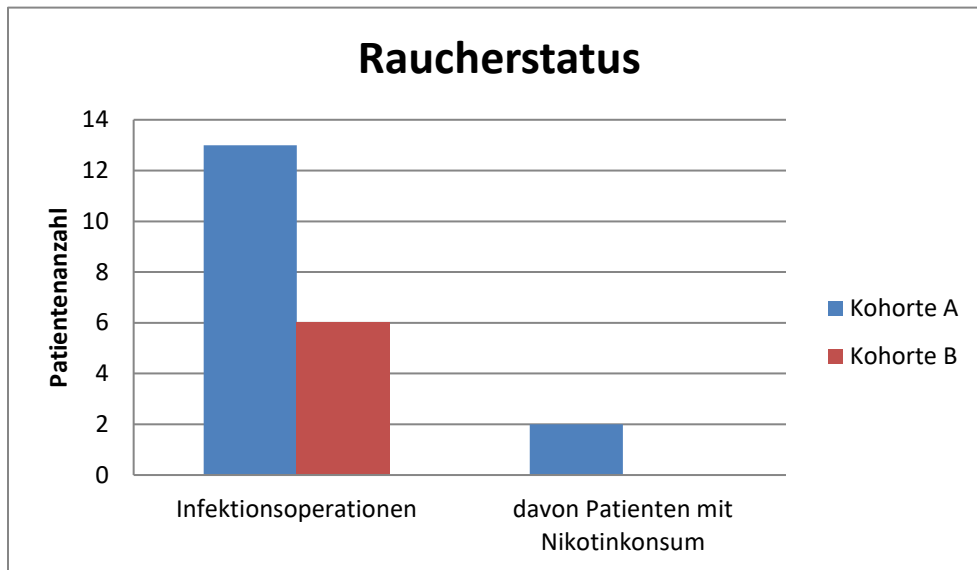


Abb. 6 - Raucherstatus

3.3 Operationsdiagnosen

In beiden Patientenkohorten wurden ausschließlich elektive Operationsdiagnosen eingeschlossen. Abbildung 7 gibt einen Überblick über die einzelnen Diagnosen. In beiden Kohorten waren Meningeomoperationen die häufigste Diagnose, mit 85 Operationen in Kohorte A (26% der gesamten eingeschlossenen Operationen) und 82 Operationen in Kohorte B (28%). Der p-Wert von 0,5 zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied in beiden Gruppen.

Am zweithäufigsten wurden in Kohorte A Gliome operiert (77 Operationen, 24%), in Kohorte B standen Metastasenoperationen an zweiter Stelle (69 Operationen, 24%). Metastasenoperationen folgten in Kohorte A an dritter Stelle mit 50 Operationen (16%), in Kohorte B standen Gliomoperationen mit 60 Operationen (21%) an dritter Stelle. Beim Vergleich der Diagnosen zeigten sich sowohl bei den Gliomoperationen mit $p = 0,1$ als auch bei den Metastasen mit $p = 0,1$ keine statistisch signifikanten Unterschiede. In beiden Kohorten bildeten die Operationsdiagnosen aufgrund gefäßbedingter Ursachen (wie etwa Aneurysmen) die vierthäufigste Operationsgruppe. In Kohorte A wurden 48 Patienten mit jener Diagnose operiert (15%), in Gruppe B waren es 33

(11%). Der p-Wert betrug 0,1.

Die letzten zwei Diagnosegruppen bildeten die Neurinom/Schwannomoperationen (13 Operationen = 4 % in Kohorte A vs. 12 Operationen = 4 % in Kohorte B mit $p = 0,8$). (Jorger et al., 2018)

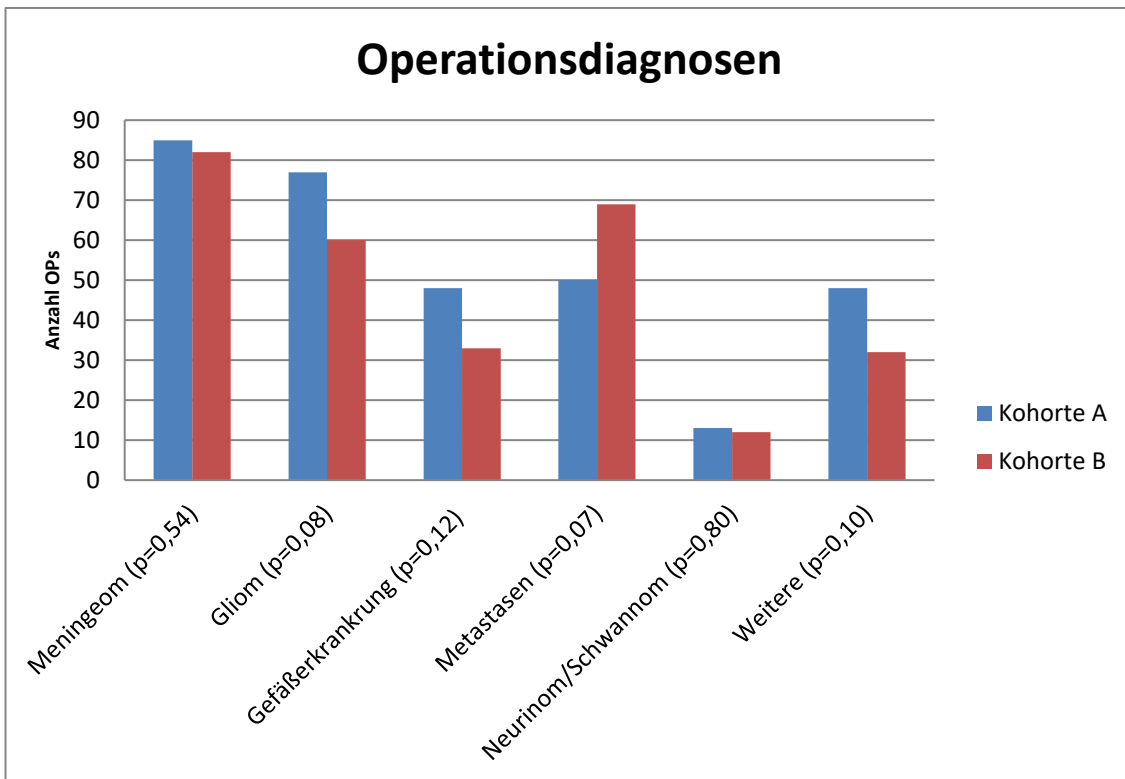


Abb. 7 - Operationsdiagnosen

3.4 Perioperative Daten

3.4.1 Operationsdauer

Wie Abbildung 8 zeigt, war die durchschnittliche Operationsdauer in Kontroll- und Studiengruppe ähnlich. In Kohorte A betrug die durchschnittliche Zeit 2 Stunden und 43 Minuten (+/- 1 Stunde und 18 Minuten), in Kohorte B 2 Stunden und 42 Minuten (+/- 1 Stunde und 13 Minuten) (siehe Abb. 8). Mit einem p - Wert von 0,7 unterschieden sich die Daten in beiden Kohorten statistisch nicht signifikant. (Jorger et al., 2018)

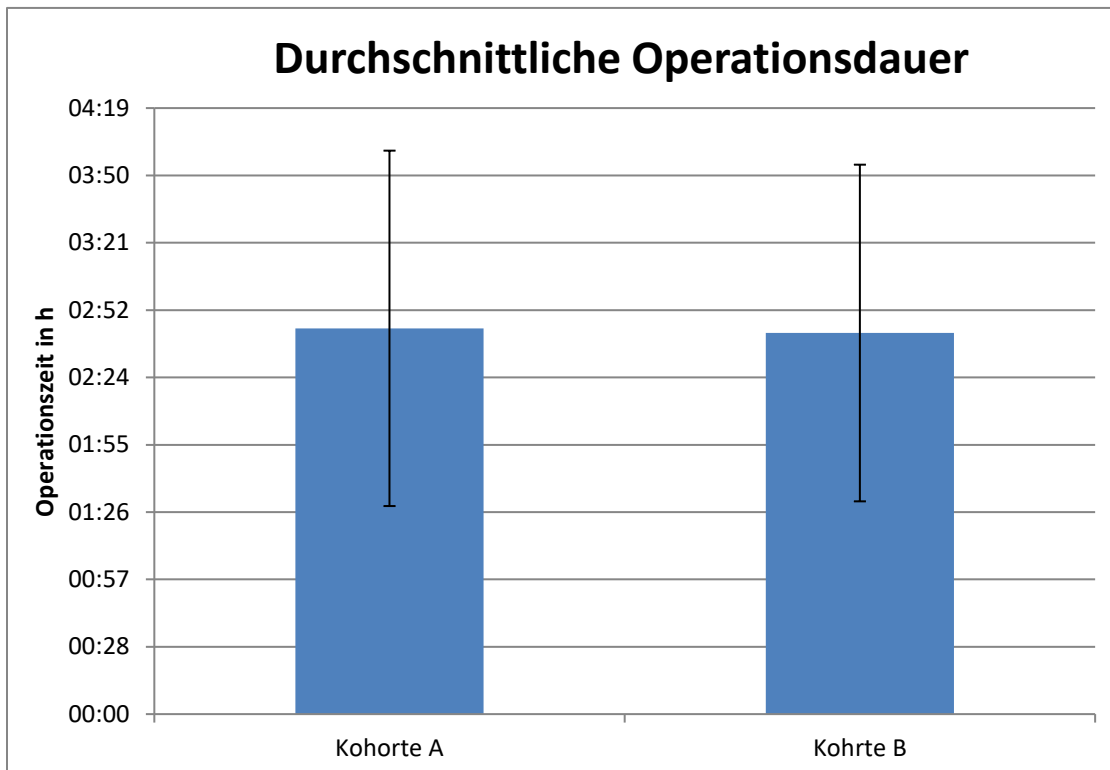


Abb. 8 - Operationsdauer

3.4.2 Dauer des Krankenhausaufenthaltes

Abbildung 9 gibt einen Überblick über die Dauer des Krankenhausaufenthaltes der Patienten. Im Median verblieben die $n = 321$ Patienten aus der Kontrollgruppe 15,8 Tage (Minimum: 1 Tag, Maximum: 379 Tage) im Krankenhaus. Nach Einführung des Anti-Infektions-Bündels verkürzten sich diese Krankenhaustage in der Studiengruppe um 4,3 Tage auf 11,5 Tage (Minimum: 1 Tag, Maximum 114 Tage). Der p -Wert von 0,5 zeigte keine statistische Signifikanz dieses Ergebnisses. (Jorger et al., 2018)

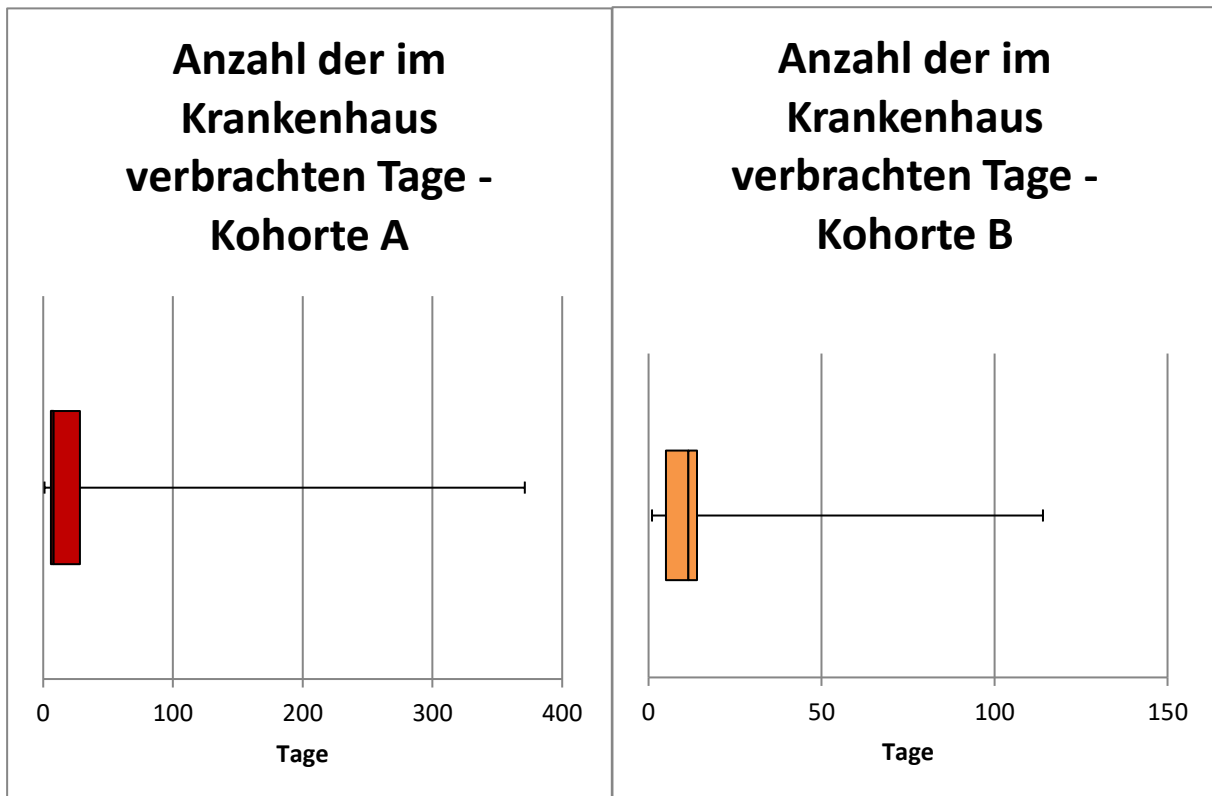


Abb. 9 – Dauer des Krankenhausaufenthaltes

3.4.3 Anzahl der Tage zwischen Erst-Operation und Revisionsoperation

Wie in Abbildung 10 zu sehen, betrug in Kohorte A der Median der Tage zwischen der Erstoperation und der Revisionsoperation von $n = 13$ Patienten 35 Tage mit einem Interquartilsabstand von 20,0 – 81,0 Tagen. In Kohorte B betrug der Median 32,5 Tage mit einem Interquartilsabstand von 11,8 - 85,3 (siehe Abb. 10). (Jorger et al., 2018) Der p – Wert betrug 0,8 und erreichte damit statistisch keine Relevanz.



Abb. 10 - Tage bis Reoperation (Daten entnommen aus Fig. 1, „The implementation of an infection prevention bundle reduces surgical site infections following cranial surgery“, *Acta Neurochirurgica* (Jorger et al., 2018))

3.5 Postoperative Wundinfektionen

3.5.1 Infektionsraten

In der Patientenkohorte A entwickelten 13 von 321 Patienten eine postoperative Infektion, die einen operativen Zweiteingriff zur Wundrevision erforderlich machte. Nach Einführung des Infektionspräventions-Bündels entwickelten in der Patientenkohorte B 6 von 288 Patienten eine Infektion. Diese Zahlen zeigen eine Senkung der Rate von postoperativen Infektionen von 4 % in Kohorte A auf 2 % in Kohorte B (Abb. 11). In der

statistischen Analyse durch den zweiseitigen Test zeigte sich mit $p = 0,2$ kein statistisch signifikanter Unterschied betreffend des Auftretens von postoperativen Infektionen in beiden Kohorten. (Jorger et al., 2018)

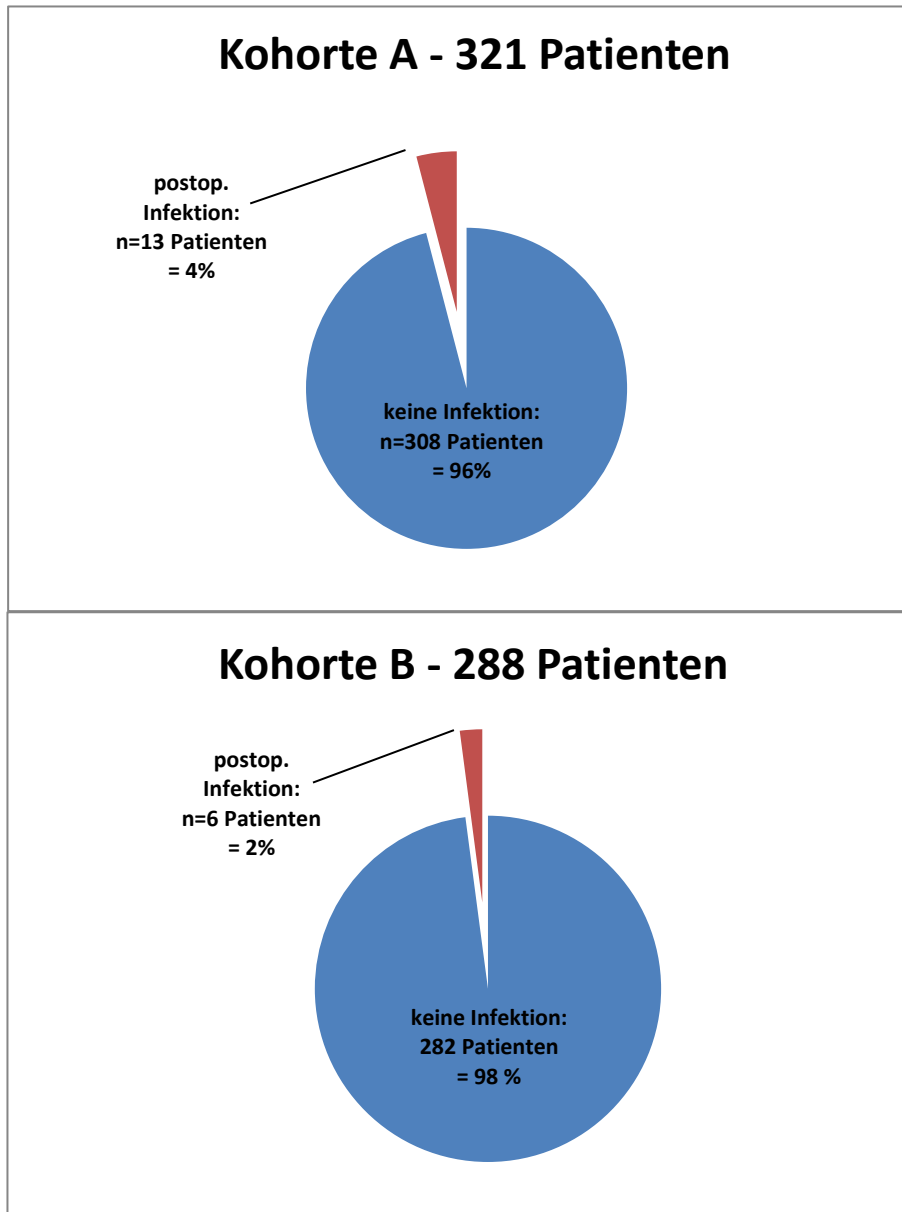


Abb. 11 - Infektionsraten

3.5.2 Anzahl verschiedener Keime in der Operationswunde

Von 13 Patienten mit postoperativer Infektion in Kohorte A konnte bei 8 Patienten das Vorhandensein pathogener Erreger in der Operationswunde gesichert werden. Bei 4 der Patienten konnte ein einzelner Keim gefunden werden, bei 3 der Patienten 2 unterschiedliche Keime, bei einem Patienten drei unterschiedliche Keime.

In Patientenkohorte B wiesen von 6 Patienten mit postoperativer Infektion 5 Patienten Keime in der Operationswunde auf. Bei vier Patienten konnte ein einzelner Keim nachgewiesen werden, bei einem Patienten 2 Keime. In Kohorte B war die Wunde keines einzigen Patienten mit drei unterschiedlichen Keimen besiedelt. (Jorger et al., 2018)

Der p - Wert für diese Ergebnisse zeigte sich mit 0,9 nicht statistisch signifikant. Siehe hierzu Abb.12.

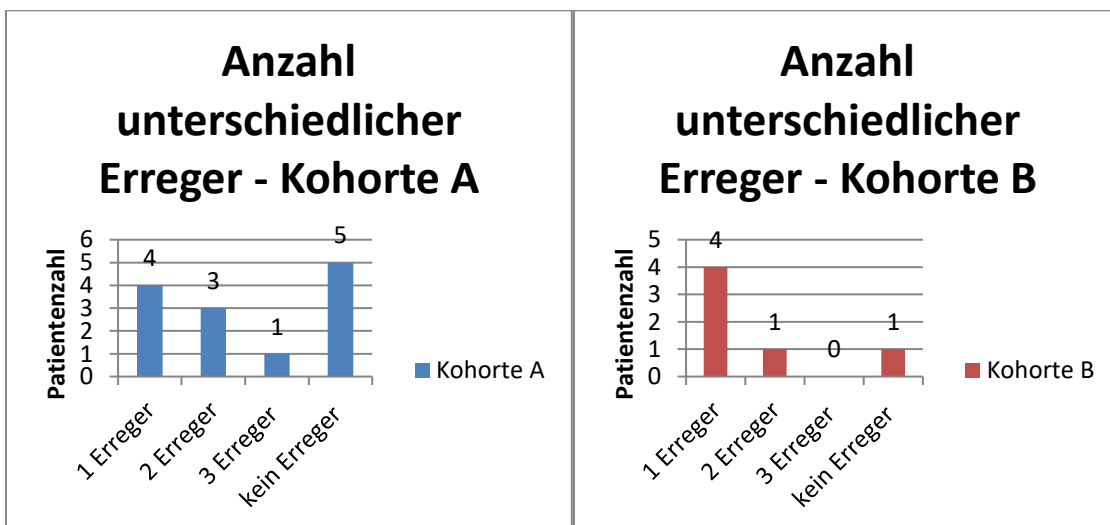


Abb. 12 - Erregeranzahl in Operationswunde (Daten entnommen aus Fig. 3, „The implementation of an infection prevention bundle reduces surgical site infections following cranial surgery“, Acta Neurochirurgica (Jorger et al., 2018))

3.5.3 Keimspektrum

In Kohorte A als auch in Kohorte B war *Staphylokokkus aureus* der am häufigsten nachgewiesene Erreger bei Revisionsoperationen (6 Nachweise in Kohorte A, 4 Nachweise in Kohorte B). In Kohorte A folgt darauf an Häufigkeit der *Staphylokokkus epidermidis* mit 3 Nachweisen, 2 Mal konnte ein *Streptokokkus anginosus* nachgewiesen werden. Mit jeweils einem einzelnen Nachweis folgen in Kohorte A daraufhin *Pseudomonas aeruginosa* und *Stenotrophomonas maltophilia*. Bei fünf Patienten wurden keine pathogenen Keime festgestellt.

In Kohorte B traten alle anderen Keime nur jeweils ein weiteres Mal auf. Diese waren *Staphylokokkus epidermidis* und *Escherichia coli*. Nur bei einem Patienten wurden hier keine Keime festgestellt. (Jorger et al., 2018)

Die p - Werte der Ergebnisse erreichten in keinem durchgeführten Vergleich das mit $p < 0,05$ festgelegte Signifikanzniveau α . Siehe hierzu Abbildung 13.

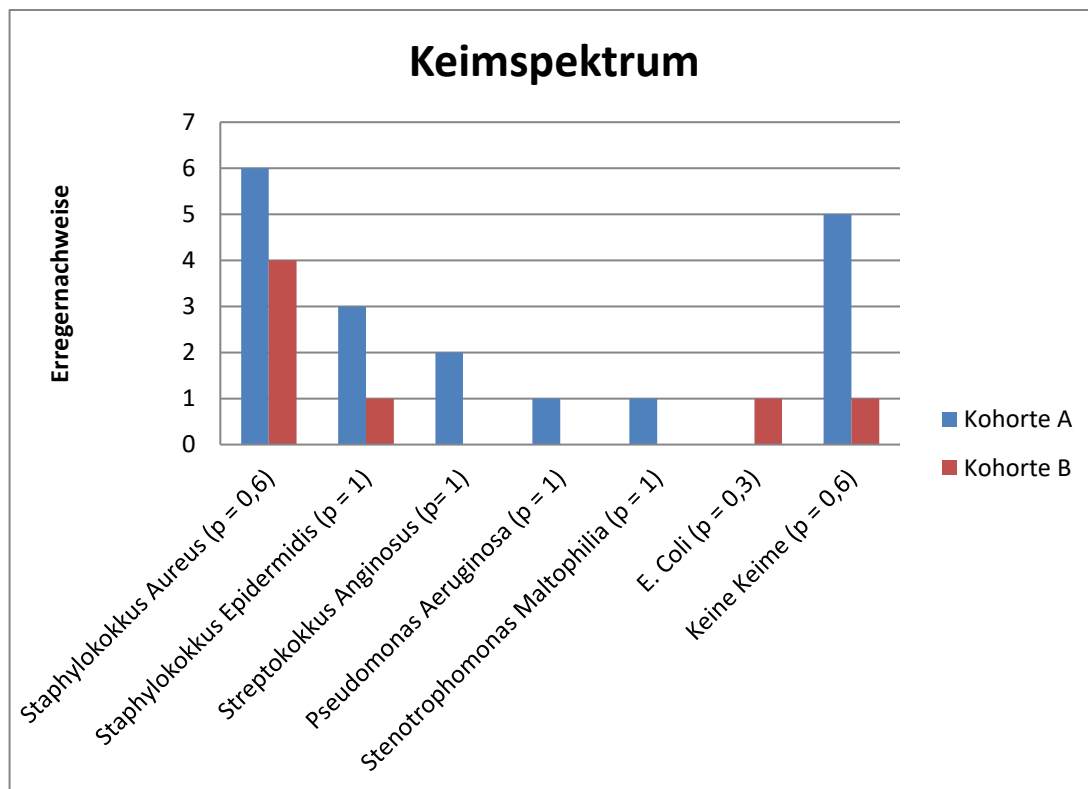


Abb. 13 - Keimspektrum (Daten z.T. entnommen aus Fig. 2, „The implementation of an infection prevention bundle reduces surgical site infections following cranial surgery“, Acta Neurochirurgica (Jorger et al., 2018))

3.5.4 Resistenzlage

Weder in Kohorte A noch in Kohorte B konnte ein methicillinresistenter *Staphylokokkus aureus* (MRSA) nachgewiesen werden. In Kohorte A trat ein multiresistenter *Staphylokokkus epidermidis* sowie ein multiresistenter *Stenotrophomonas maltophilia* auf. In Kohorte B konnten keine Resistenzen der Infektion-verursachenden Keime nachgewiesen werden (Abb. 14). Der p-Wert erreichte mit $p = 1$ keine statistische Relevanz.

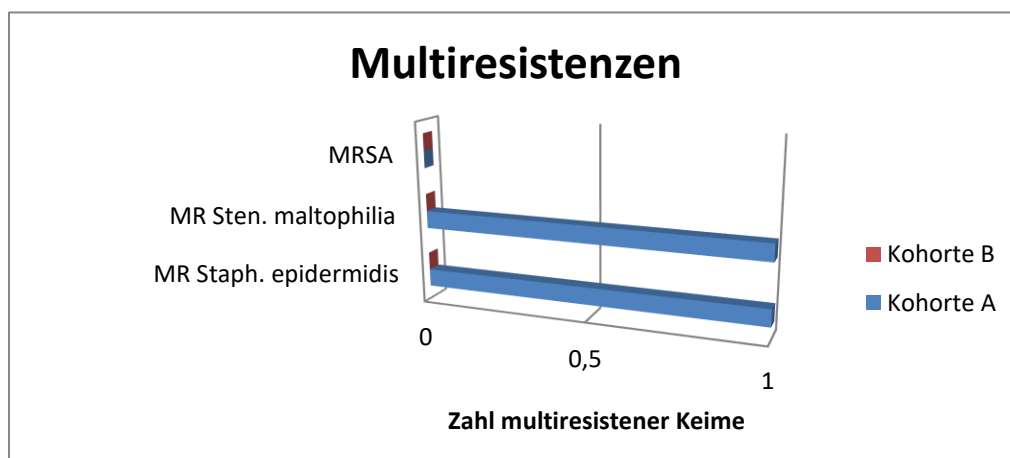


Abb. 14 - Resistenzlage

3.6 Antibiotische Therapie

3.6.1 Antibiotische Behandlung - Überblick

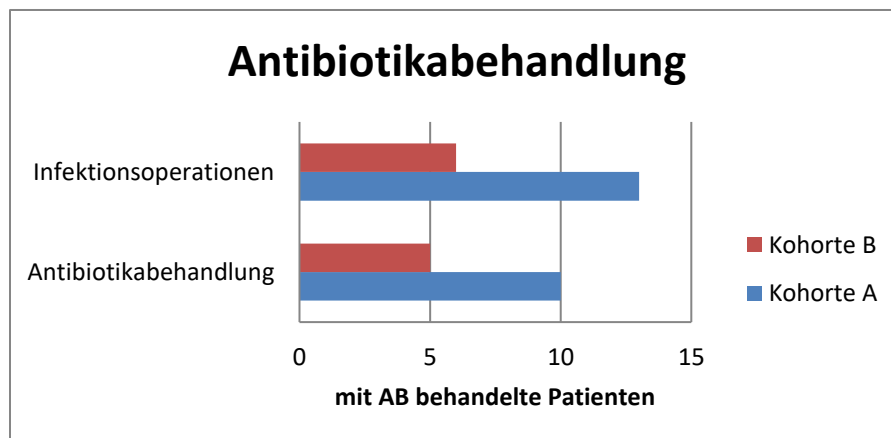


Abb. 15 – Antibiotische Behandlung

In Kohorte A wurden von $n = 13$ Patienten mit postoperativen Infektionen $n = 10$ Patienten zusätzlich zur operativen Wundrevision antibiotisch behandelt. In Kohorte B wurden von $n = 6$ Patienten mit Wundinfektion $n = 5$ Patienten zusätzlich antibiotisch behandelt (siehe Abb. 15). Der errechnete p – Wert war mit $p = 1$ nicht statistisch signifikant.

3.6.2 Anzahl unterschiedlicher Antibiotika

In Kohorte A erhielten von $n = 13$ Patienten 3 Patienten keine antibiotische Therapie, 4 Patienten eine Therapie mit einem einzelnen Antibiotikum. 2 Patienten wurden durch eine duale Antibiotikatherapie behandelt, 4 Patienten mit drei oder mehr unterschiedlichen Antibiotikamedikamenten.

In Kohorte B erhielt von $n = 6$ Patienten nur ein einzelner Patient keine Antibiotikatherapie. $N = 5$ Patienten erhielten drei oder mehrere Antibiotika als Therapie (siehe Abb. 16). Die Ergebnisse waren mit $p = 0,1$ nicht statistisch signifikant.

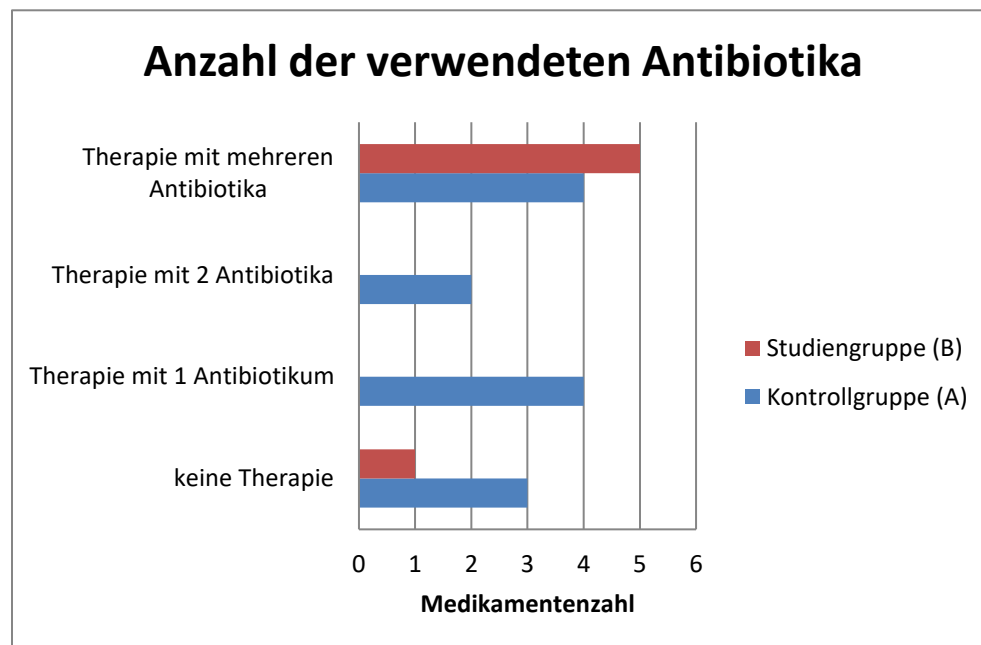


Abb. 16 – Anzahl eingesetzter Antibiotika

3.6.3 Antibiotische Arzneimittel

Die am häufigsten verabreichten Antibiotika in Kohorte A waren Clindamycin, Flucloxacillin, Vancomycin und Meropenem, die bei $n = 13$ Patienten jeweils 3 Mal zum Einsatz kamen. Cephalosporine der 2. und 3. Generation wurden jeweils 2 Mal eingesetzt, dahinter folgen Metronidazol, Ciprofloxacin, Cotrimoxazol, Rifampicin, Sultamicillin und Linezolid mit jeweils 1 Verabreichung.

In Kohorte B wurde Flucloxacillin mit 4 Verabreichungen am häufigsten eingesetzt. Clindamycin, Vancomycin und Meropenem wurden jeweils 3 Mal verabreicht, 2 Mal wurden Cephalosporine der 2. Generation verabreicht, 3. Generation Cephalosporine, Metronidazol, Ciprofloxacin und Linezolid jeweils 1 Mal.

Die p -Werte der Ergebnisse erreichten in keinem durchgeführten Vergleich das mit $p < 0,05$ festgelegte Signifikanzniveau α . Siehe hierzu Abbildung 17.

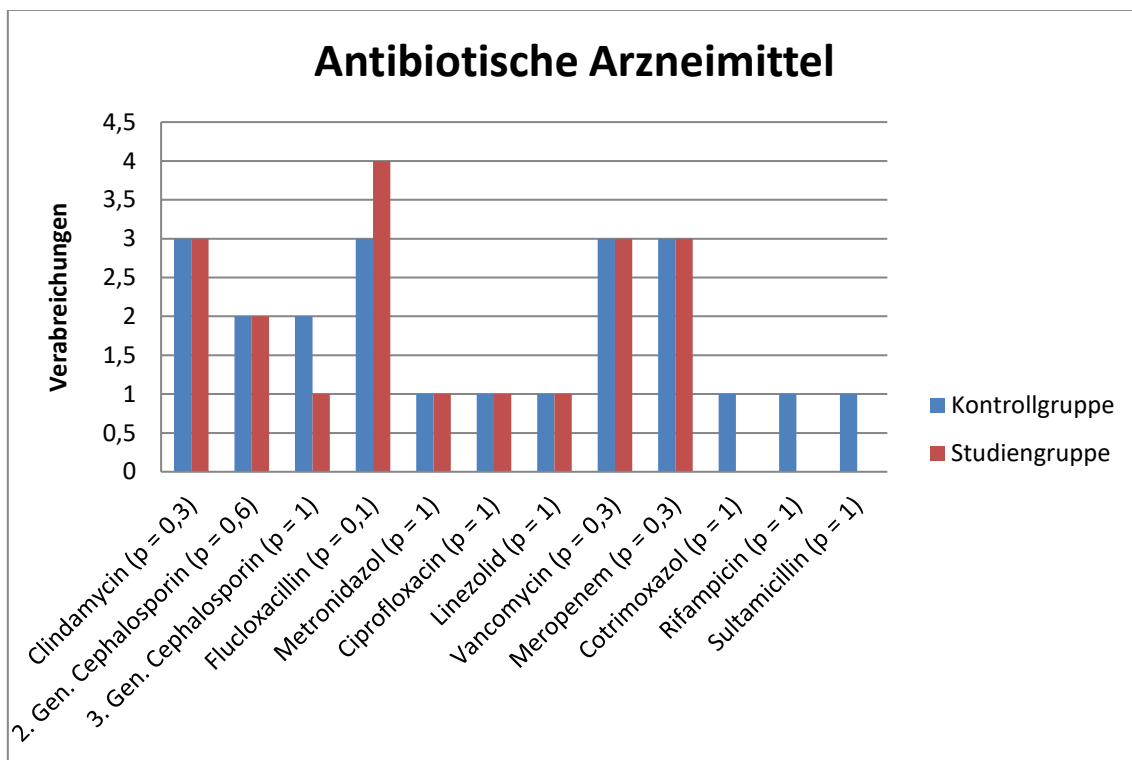


Abb. 17 – Antibiotische Arzneimittel

3.6.4 Dauer der antibiotischen Therapie insgesamt

In Kohorte A erhielten $n = 13$ Patienten mit postoperativer Infektion eine antibiotische Therapie mit der medianen Dauer von 28 Tagen mit einem Interquartilsabstand von 0 - 31. In Kohorte B betrug der Median der Anzahl an Tagen mit Antibiotikabehandlung von $n = 6$ Patienten mit postoperativer Infektion 25 Tage mit einem Interquartilsabstand von 20,75 - 31,5 (Abb. 18). Mit $p = 0,7$ waren diese Ergebnisse nicht statistisch signifikant.

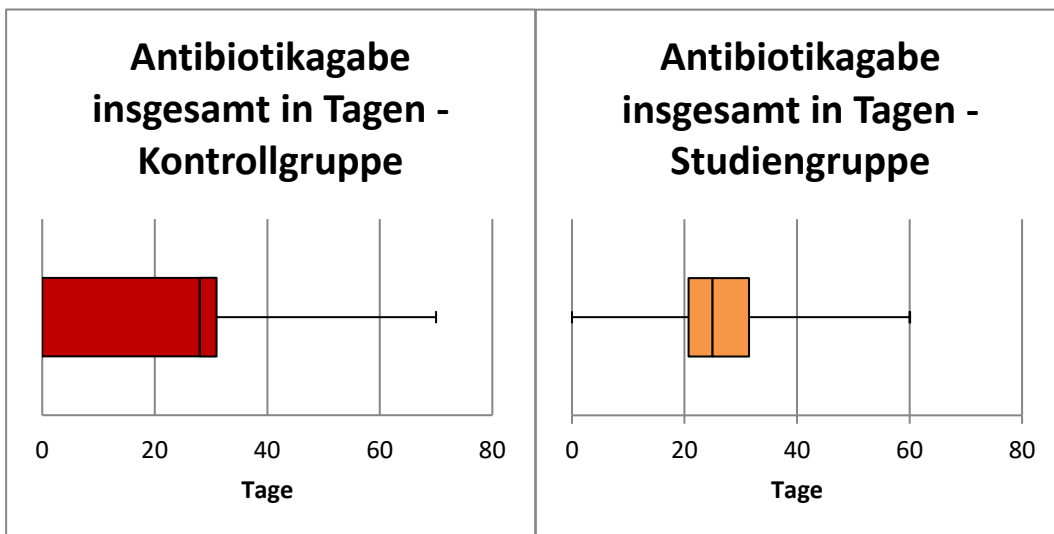


Abb. 18 – Dauer der antibiotischen Therapie insgesamt

3.6.5 Dauer der antibiotischen Therapie im Krankenhaus

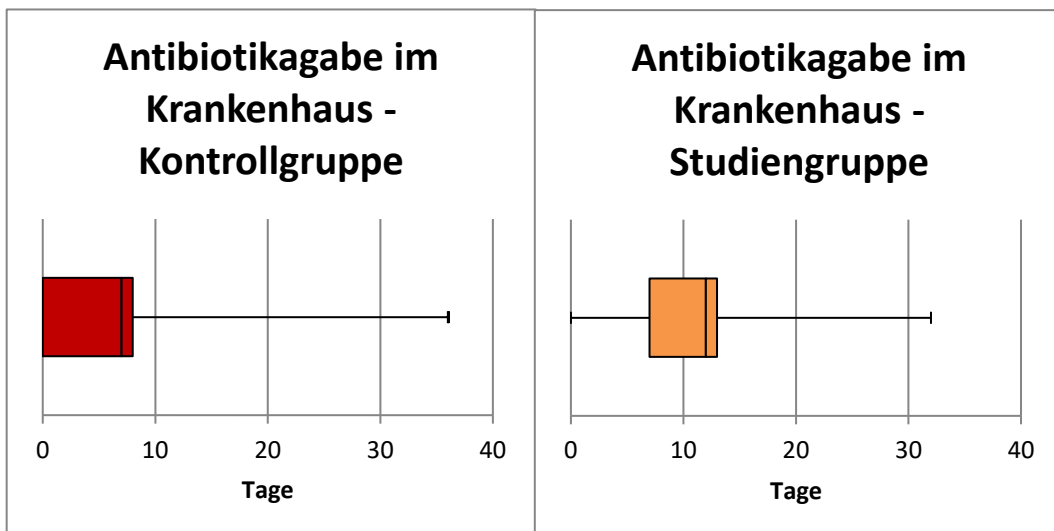


Abb. 19 - Dauer der antibiotischen Therapie im Krankenhaus

Wie in Abb. 19 zu sehen, betrug der Median der Tage unter antibiotischer Therapie im Krankenhaus in Kohorte A 7 Tage, der Interquartilsabstand erstreckte sich von 0 - 8. In Kohorte B waren es 12 Tage, mit einem Interquartilsabstand von 7 - 13. Der p - Wert betrug 0,5 und war damit nicht statistisch signifikant.

3.6.6 Dauer der antibiotischen Therapie nach Entlassung

In Kohorte A betrug der Median der Tage unter antibiotischer Therapie nach Entlassung aus dem Krankenhaus 14 Tage mit einem Interquartilsabstand von 0 - 28. In Kohorte B betrug der Median ebenso 14 Tage, der Interquartilsabstand erstreckte sich hier von 8,75 - 24,5 (siehe Abb. 20). Der p - Wert zeigte mit 0,6 keine statistische Relevanz der Ergebnisse.

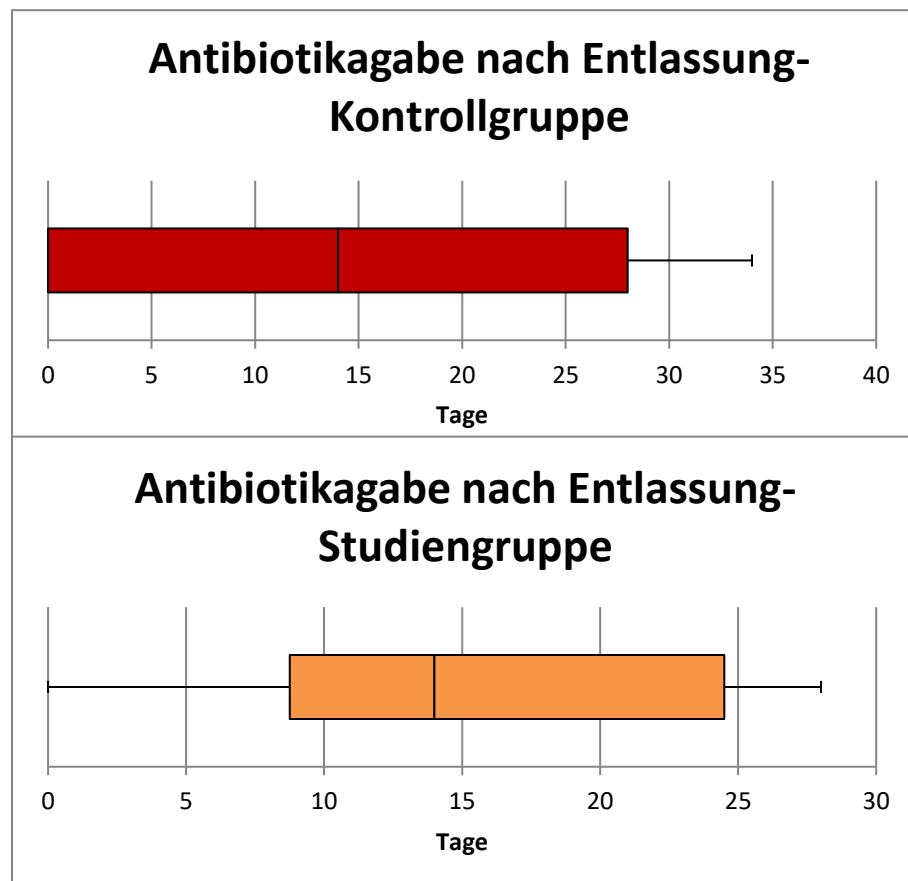


Abb. 20 – Antibiotische Therapie nach Entlassung

4 Diskussion

4.1 Studienziele

Ziel unserer Studie war die Reduktion der postoperativen Infektionsrate durch die Einführung zusätzlicher Maßnahmen zur Infektionsprävention. Eindrucksvolle Ergebnisse in dieser Hinsicht konnten bereits in zahlreichen Studien beschrieben werden (Liu et al., 2017, Anderson et al., 2017, Le et al., 2014, Yamada et al., 2018, Keenan et al., 2014, Featherall et al., 2016, Ravikumar et al., 2017). Ein fester Bestandteil der Infektionspräventions-Bündel anderer neurochirurgischer Studien ist der Einsatz von Antibiotika, wie zum Beispiel die intraoperative Anwendung von Vancomycinpulver (Featherall et al., 2016, Ravikumar et al., 2017, Le et al., 2014, Mallela et al., 2017, Yamada et al., 2018). Die zusätzliche Antibiotikagabe war kein Bestandteil unserer Studie. Stattdessen legten wir unseren Fokus auf zusätzliche antiseptische Behandlung des Operationsgebietes, zusätzliche Mitarbeiteraufklärung, Verzicht auf präoperative Cortisolgabe und die Verwendung von Hautkleber statt Klammern zum Wundverschluss. (Jorger et al., 2018)

4.2 Ergebnisdiskussion

In unserer Studie konnte eine Reduktion der postoperativen Infektionsrate nach Einführung des Bündels zur Infektionsreduktion um 50 % beobachtet werden (4 % von 321 Patienten in Kohorte A vs. 2 % von 288 Patienten in Kohorte B). Mit $p = 0,2$ konnte mit diesem Ergebnis zwar kein statistisch signifikanter Unterschied vor und nach Einführung der zusätzlichen Anti-Infektionsmaßnahmen nachgewiesen werden – der von uns beobachtete Trend zu einer Infektionsreduktion von 50 % ist im klinischen Alltag jedoch sehr wohl relevant. (Jorger et al., 2018)

4.3 Vergleiche mit anderen Studien

Vor der Einführung des Anti-Infektions-Bündels betrug die Rate an postoperativen Infektionen in der Kontrollgruppe 4 % (Jorger et al., 2018). Diese Zahl deckt sich mit mehreren kürzlich veröffentlichten Studien, in denen das Auftreten postoperativer Infektionen in der Neurochirurgie mit einer Häufigkeit von 2,2 % (Ravikumar et al., 2017) bis zu 6 % (Mallela et al., 2017) auftritt.

Mehrere aktuelle neurochirurgische Studien beschreiben eine statistisch signifikante Reduktion der aufgetretenen postoperativen Infektionen durch die Einführung zusätzlicher Maßnahmen zur Infektionsprävention, jedoch unterscheiden sich die einzelnen Bestandteile der Maßnahmenbündel zum Teil stark von unseren (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1 – Überblick bisher veröffentlichter Studien über die Einführung von Anti-Infektions-Maßnahmenbündel

Arbeitsgruppe	Jahr	Titel	Bündelbestandteile	Outcome
Le et al.	2014	« <i>Lower complication rates for cranioplasty with peri-operative bundle</i> » (Le et al., 2014)	(1) Peri-operativer Vancomycin – Gebrauch (2) zusätzlicher Gebrauch von Chlorhexidin zur postoperativen antiseptischen Behandlung	Infektionsreduktion von 23.8% auf 2.8%, p=0.02
Ravikumar et al.	2015	« <i>The Use of Vancomycin Powder for Surgical Prophylaxis Following Craniotomy</i> » (Ravikumar et al., 2017)	Intraoperativer Vancomycin-Gebrauch	Infektionsreduktion von 2,2 % auf 0%, p<0.05
Featherall et al.	2016	« <i>Implementation of an Infection Prevention Bundle to Reduce Surgical Site Infections and Cost Following Spine Surgery</i> » (Featherall et al., 2016)	(1) Staph. Aureus Nasenkolonisationsscreening und Dekolonisation mit Mupirocin (2) Vorbereitung in Chlorhexidin-Gluconat Bad (3) Vorbereitung mit Chlorhexidin-Gluconat Tüchern (4) Optimierung der Lagerungsbedingungen von Operationsbesteck (5) Präoperative Antibiotikagabe (6) zusätzliche Mitarbeiteraufklärung über Povidon-Iod Gebrauch (7) Intraoperativer Vancomycingebrauch (8) frühe postoperative Mobilisierung (9) Wundcheckes 2 und 6 Wochen postoperativ	Infektionsreduktion um 50 %, p=0.01

Davies et al.	2016	« <i>Implementation of a care bundle and evaluation of risk factors for surgical site infection in cranial neurosurgery</i> » (Davies et al., 2016)	(1) Antibiotikaverabreichung 1 h vor Operation (2) Erhaltung des intraoperativen Blutzuckerlevels auf <11mmol und der Temperatur auf >36°C	Keine signifikante Infektionsreduktion
Mallela et al.	2017	« <i>Topical Vancomycin Reduces Surgical-Site Infections After Craniotomy: A Prospective, Controlled Study</i> » (Mallela et al., 2017)	Gebrauch von 1 g topischem Vancomycinpulver intraoperativ	Infektionsreduktion von 6 % auf 0.49%, p=0.02
Uzuka et al.	2017	« <i>Surgical Site Infection after Malignant Brain Tumor Resection: A Multicenter Study for Induction of a Basic Care Bundle</i> » (Uzuka et al., 2017)	(1) Anwendung von Haarshampoo präop (nicht antiseptisch) (2) keine präop Haarrasur (3) Antibiotikagebrauch 1h vor OP (4) Ausreichende Einwirkzeit von antiseptischen Mitteln vor OP Schnitt (5) Ausreichende Spülung vor Wundschluss	Keine signifikante Infektionsreduktion
Liu et al.	2017	« <i>Reduction of Surgical Site Infections After Cranioplasty With Perioperative Bundle</i> » (Liu et al., 2017)	Einführung eines Teams zur Kontrolle und Überwachung perioperativer Maßnahmen	Infektionsreduktion von 10,5 % auf 1,8 %, p=0.01
Yamada et al.	2018	« <i>Evidence-based care bundles for preventing surgical site infections in spinal instrumentation surgery</i> » (Yamada et al., 2018)	(1) Vancomycinprophylaxe (2) zusätzliche Behandlung mit Povidon-Iod zur antiseptischen Behandlung (3) Dekolonisation von Keimen an Prädilektionsstellen	Infektionsreduktion von 3.8% auf 0.7%, p<0.01

In einigen dieser Studien wurden – so wie auch in der vorliegenden Arbeit beschrieben - Änderungen in mehreren Ebenen eingeführt. Die 2016 von Featherall et. al über Wirbelsäulenoperation und die 2017 von Uzuka et. al über Infektionen nach Operationen am Kopf durchgeführten Studien beinhalteten sowohl prä– als auch intraoperative Maßnahmen. Bestandteil beider Studien war der prophylaktische Antibiotikaeinsatz. (Uzuka et al., 2017, Featherall et al., 2016)

Uzuka et al. bezogen sich in ihrer Studie zudem ausschließlich auf Tumoroperationen – ungefähr die Hälfte der in die Studie eingeschlossenen Patienten erhielt eine Chemo- und mehr als zwei Drittel erhielten eine Strahlentherapie nach der Operation.

(Uzuka et al., 2017)

Tumorleiden gehen oft mit einer Reihe von immunsuppressiven Begleiterscheinungen einher, die zum Teil durch die Tumoreigenschaften selbst oder Mangelernährungszustand, aber durch die Auswirkungen von Chemotherapie und/oder Bestrahlung bedingt sein können.

In unserer Studie schlossen wir Tumorerkrankungen zwar ein, jedoch nur dann, wenn in den 12 Monaten zuvor weder eine Chemotherapie noch eine Bestrahlung erfolgt war (Jorger et al., 2018).

Trotz der prophylaktischen Antibiotikagabe 1h vor Operation konnten Uzuka et. al keinen statistisch signifikanten Unterschied vor und nach Einführung ihres Anti-Infektions-Bündels nachweisen (Infektionsraten von 4,3% davor vs. 4,4% danach) (Uzuka et al., 2017). Davies et. al. gelangten im Jahr 2016 zu ähnlichen Ergebnissen. Das Infektionspräventions-Bündel dieser Studie beinhaltete ebenso eine prophylaktische Antibiotikagabe 1h vor Operation sowie eine Erhaltung des intraoperativen Blutzuckerlevels auf <11mmol und der Körpertemperatur auf über 36°C. (Davies et al., 2016)

Ob die Ergebnisse beider Studien mit dem Verzicht auf intraoperativem Vancomygingebrauch zusammenhängen, bedarf weiterer Untersuchung. In mehreren anderen Studien konnte eine signifikante Reduktion des Infektionsrisikos erreicht werden – wobei der intraoperative Gebrauch von Vancomycinpulver in den meisten dieser Studien Bestandteil des jeweils eingeführten Anti-Infektions-Bündels war. (Le et al., 2014, Ravikumar et al., 2017, Featherall et al., 2016, Mallela et al., 2017, Yamada et al., 2018)

Die Ergebnisse unserer Studie mit einer Infektionsreduktion von 50 % nach Einführung des Maßnahmenbündels zur Infektionsprävention decken sich mit den Ergebnissen von Featherall et al. In dieser Studie wurde ein Infektionspräventions-Bündel eingeführt, dass unter anderem aus präoperativem *Staphylokokkus aureus* Nasenkolonisationsscreening und anschließender Dekolonisation mit Mupirocin, zusätzlichen antiseptischer Desinfektionsmaßnahmen, präoperativer Antibiotikagabe sowie intraoperativer Vancomygingebrauch und postoperative Wundchecks 2 und 6

Wochen nach Operation bestand. Die Studie wurde im Bereich der Wirbelsäulenchirurgie durchgeführt. (Featherall et al., 2016)

Einige Studien beschäftigten sich explizit mit der Infektionsreduktion nach Kranioplastik-Operationen, die ein hohes Risiko an postoperativen Wundinfektionen aufweisen. Le et al. beschrieben im Jahr 2014 eine Infektionsreduktion von 23,8% auf 2,8% nach Einführung eines Anti-Infektions-Bündels (Le et al., 2014), Liu et al. beobachteten 2017 eine Infektionsreduktion von 10,5 % auf 1,8 % (Liu et al., 2017). Kranioplastiken stellen jedoch heikle Eingriffe dar, die mit einem erhöhten Infektionsrisiko aufgrund von Fremdkörperimplantation einhergehen. Infektionsraten können hier bei 24 % oder mehr beobachtet werden. (Rosseto et al., 2015)

Nach erfolgter Operation werden viele der Patienten auf die Intensivstation (ICU) verlegt. Das Infektionspräventions-Bündel in der Studie von Le et al. beinhaltete neben dem Gebrauch von perioperativem Vancomycin den zusätzlichen Gebrauch von Chlorhexidin zur antiseptischen Behandlung nach erfolgter Operation (Le et al., 2014). Die postoperative Wundbehandlung kann auf der Intensivstation oft sehr viel regelmäßiger und strenger erfolgen als auf Normalstationen, was bei diesem Studienergebnis bedacht werden muss.

In dem in der vorliegenden Arbeit beschriebenen Infektionspräventions-Bündel beschränkte sich die zusätzliche antiseptische Behandlung auf prä- und intraoperative Anwendungen und ist damit für alle elektiven Kraniotomien mit gleicher Effektivität umsetzbar. (Jorger et al., 2018)

4.4 Diskussion perioperativer Daten

4.4.1 Tage zwischen Erst- und Revisionsoperation

In der Kontrollgruppe betrug die mediane Anzahl der Tage zwischen Erstoperation und Revisionsoperation 35,0 Tage mit einem Interquartilsabstand von 20,0 – 81,0 Tagen. In der Studiengruppe betrug der Median 32,5 Tage und der Interquartilsabstand 11,8 – 85,3 Tage. (Jorger et al., 2018)

Der p – Wert unserer Studie zeigte mit 0,8 keine statistische Signifikanz – jedoch konnte ein ähnlich großer Interquartilsabstand auch von Uzuka et al. beobachtet werden. Hier wurde ein Abstand von 9 bis 78 Tagen zwischen den Operationen beschrieben. (Uzuka et al., 2017)

Nach den Ergebnissen dieser und unserer Studie kann in Betracht gezogen werden, die Wundkontrolle nach erfolgter Operation auf bis zu 10 Wochen auszuweiten (Jorger et al., 2018).

4.4.2 Anzahl der im Krankenhaus verbrachten Tage

In der Studiengruppe betrug die mediane Dauer des Krankenhausaufenthaltes 15,80 Tage, in der Kontrollgruppe waren es 11,49 Tage ($p = 0,48$). Dies entspricht einer Reduktion der im Krankenhaus verbrachten Tage von mehr als 4 Tagen. Zwar ist das Ergebnis nicht statistisch signifikant, aber tatsächlich ist ein um mehrere Tage reduzierter Krankenhausaufenthalt klinisch sehr wohl von Relevanz. (Jorger et al., 2018)

Ein längerer Krankenhausaufenthalt begünstigt die Kolonisation von Keimen im Operationsgebiet (Bernasconi, 2000) und geht damit mit erhöhten Kosten für das Gesundheitssystem einher (Featherall et al., 2016).

4.4.3 Keimspektrum und Multiresistenzen

In beiden Kohorten war *Staphylokokkus aureus* der am häufigsten nachgewiesene Keim (6 Nachweise in Kohorte A, 4 Nachweise in Kohorte B) (Jorger et al., 2018). Dieses Ergebnis deckt sich mit einer groß angelegten und im Jahr 2016 von Weiner et al. veröffentlichten Studie, in der USA-weit gesammelte Daten über postoperative Infektionen über vier Jahre ausgewertet wurden. Es wurde gezeigt, dass *Staphylokokkus aureus* für die meisten postoperativen Infektionen in allen chirurgischen Disziplinen verantwortlich ist. Bezogen auf postoperative Infektionen in der Neurochirurgie folgen danach an häufigsten Erregern Koagulase-negative Staphylokokken (u.a. *Staph. epidermidis*), *Enterobacter spp.*, *Pseudomonas*

aeruginosa, *Klebsiella spp*, *Serratia spp* und *E. coli*. (Weiner et al., 2016)

Auch diese Ergebnisse decken sich mit jenen aus unserer Studie, in der *Staphylokokkus epidermidis* in beiden Kohorten, Pseudomonaden in Kohorte A und *E. coli* in Kohorte B nachgewiesen werden konnte.

Weitere in unserer Studie nachgewiesene Keime waren *Streptokokkus anginosus* und *Stenotrophomonas maltophilia* in Kohorte A. (Jorger et al., 2018)

Des Weiteren wurden in der Studiengruppe im Gegensatz zur Kontrollgruppe (hier traten ein multiresistenter *Staphylokokkus epidermidis* sowie ein multiresistenter *Stenotrophomonas maltophilia* auf) keine multiresistente Bakterien nachgewiesen.

Zusammenfassend konnte ein Trend zu einem kleineren Keimspektrum sowie weniger multiresistenten Bakterien in der Studiengruppe festgestellt werden (Jorger et al., 2018) - allerdings ist die Patientenzahl zu klein, um signifikante Aussagen treffen zu können.

4.4.4 Antibiotische Therapie

Es konnte ein Trend zu einer Verkürzung der Antibiotikagabe in der Studiengruppe (mediane Dauer 25 Tage) gegenüber der Kontrollgruppe (mediane Dauer 28 Tage) festgestellt werden ($p = 0,7$). Zudem wurden in Summe in der Studiengruppe weniger unterschiedliche Antibiotikaklassen als in der Kontrollgruppe verabreicht ($p = 0,1$), was mit dem kleineren Keimspektrum und geringer ausgeprägter Keim-Multiresistenz in Kohorte B zusammenhängen könnte (siehe oben). Erneut ist die Patientenzahl jedoch zu gering, um sichere Aussagen treffen zu können.

4.4.5 Nebenerkrankungen und Raucherstatus

Es wurde gezeigt, dass von 13 Patienten mit postoperativer Infektion in Kohorte A 2 Patienten an Diabetes erkrankt und 2 Patienten Raucher waren. In Kohorte B gab es hingegen nur einen Diabetiker, keinen Raucher. Dass Rauchen und immunsupprimierende Systemerkrankungen wie Diabetes das Risiko für

postoperative Infektionen erhöhen, konnte in Studien gezeigt werden (Bernasconi, 2000, Pesenti et al., 2018). Allerdings war das Patientenkollektiv zu klein, um aus diesen Ergebnissen aus unserer Studie signifikante Schlüsse ziehen zu können ($p = 1$).

4.5 Studienlimitationen

Unsere Studie wurde retrospektiv durchgeführt und konnte nicht randomisiert erfolgen. Die Auswahlkriterien wurden von uns festgelegt, ein gewisser Selektionsbias kann bei der Überprüfung der Patientendaten nicht ausgeschlossen werden.

Das Ergebnis erreichte bei einer Reduzierung der Infektionsrate um 50 % mit $p = 0,2$ keine statistische Signifikanz (Jorger et al., 2018). Es ist möglich, dass bei der Analyse größerer Patientenkohorten statistische Signifikanz erreicht werden könnte.

Des Weiteren wurden Arztbriefe im SAP-System des Klinikums rechts der Isar sowie handgeschriebene Akten der Neurochirurgischen Abteilung zur Datenerhebung benutzt, was bedeutet, bestimmte Patientendaten (wie zum Beispiel Nebenerkrankungen) konnten nur von uns erhoben werden, sofern sie im System/ in den Akten nachzulesen waren. Daten, die nicht vermerkt waren, fielen demnach durch unser Raster.

Hinzu kommt, dass es schwer beurteilbar ist, welchen Einfluss die Maßnahmen isoliert gehabt hätten. Alleine die zusätzliche Desinfektion mit einer Octenidin-Waschlotion könnte eine Reduktion der Infektionen bedingt haben. Selbiges gilt auch für die anderen eingeführten Maßnahmen.

4.6 Zusammenfassung

Unsere Studie mag zu keinem statistisch signifikanten Ergebnis bezüglich der Reduktion der Infektionsraten nach der Einführung zusätzlicher Maßnahmen zur Infektionsprävention gelangt sein - möglich, dass dies wegen einer zu kleinen Patientenzahl in unserer Studie oder einem zu kurz angesetzten Studienzeitraum von jeweils einem Jahr pro Kohorte der Fall war. Klinisch wäre eine Infektionsreduktion um

50 % jedoch von großer Relevanz.

Zusammenfassend kann aus unserer Studie schlussfolgert werden, dass bei Einführung eines Maßnahmenbündels zur Infektionsprävention, bestehend aus zusätzlicher antiseptischer Behandlung, zusätzlicher Mitarbeiteraufklärung, dem Verzicht auf präoperative Cortisolgabe und der Verwendung von Hautkleber statt chirurgischen Klammern der Trend zu einer klinisch relevanten Reduktion von postoperativen Infektionen beobachtet werden kann. (Jorger et al., 2018)

Eine geringere Infektionsrate geht nicht nur mit verringerten Kosten für das Gesundheitssystem aufgrund weniger Reoperationen und kürzeren Krankenhausaufenthalten einher – auch das Patientenwohl kann dadurch drastisch gesteigert werden.

5 Abkürzungsverzeichnis

AB	Antibiotika
Bündel	infektionspräventives Maßnahmenbündel
CRP	C-reaktives Protein
°C	Grad Celsius
et al.	(lat. <i>et alii, aliae, alia</i>) „und andere“
etc.	(lat. <i>et cetera</i>) „und weiteres“
E. coli	Escherichia Coli
Fig.	(engl. <i>figure</i>) hier: Abbildung
g	Gramm
h	Stunde
MRSA	methicillinresistenter (=multiresistenter) <i>Staphylokokkus aureus</i>
p	p-Wert
postop	postoperativ
präop	präoperativ
u.a.	hier: „unter anderem“
vs.	(lat. <i>versus</i>) „gegenübergestellt“
spp	Subspezies
z.T.	zum Teil

6 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 - Überblick	14
Abb. 2 – Medianes Patientenalter.....	25
Abb. 3 - Geschlechterverteilung	26
Abb. 4 - Krankenversicherung	27
Abb. 5 - Nebenerkrankungen.....	28
Abb. 6 - Raucherstatus	29
Abb. 7 - Operationsdiagnosen	30
Abb. 8 - Operationsdauer	31
Abb. 9 – Dauer des Krankenhausaufenthaltes	32
Abb. 10 - Tage bis Reoperation.....	33
Abb. 11 - Infektionsraten.....	34
Abb. 12 - Erregeranzahl in Operationswunde.....	35
Abb. 13 - Keimspektrum	36
Abb. 14 - Resistenzlage.....	37
Abb. 15 – Antibiotische Behandlung.....	37
Abb. 16 – Anzahl eingesetzter Antibiotika	38
Abb. 17 – Antibiotische Arzneimittel	39
Abb. 18 – Dauer der antibiotischen Therapie insgesamt	40
Abb. 19 - Dauer der antibiotischen Therapie im Krankenhaus	40
Abb. 20 – Antibiotische Therapie nach Entlassung	41

7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 – Überblick bisher veröffentlichter Studien über die Einführung von Anti-Infektions-Maßnahmenbündel	43
---	----

8 Literaturverweise

Aktories, K., Förstermann, U., Hofmann, F., Starke, K. 2013. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, München, Elsevier GmbH- Urban & Fischer. S.631ff

Alexander, J. W. 1985. The contributions of infection control to a century of surgical progress. *Annals of Surgery*, 201, 423-8.

Anderson, P. A., Savage, J. W., Vaccaro, A. R., Radcliff, K., Arnold, P. M., Lawrence, B. D. & Shamji, M. F. 2017. Prevention of Surgical Site Infection in Spine Surgery. *Neurosurgery*, 80, S114-s123.

Berche, P. 2012. Louis Pasteur, from crystals of life to vaccination. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 18 Suppl 5, 1-6.

Bernasconi, E., Francioli P. 2000. *Empfehlungen zur perioperativen Antibiotikaphylaxe* [Online]. Available:

https://www.swissnoso.ch/fileadmin/swissnoso/Dokumente/6_Publikationen/Bulletin_Artikel_D/v7_2_2000-06_Swissnoso_Bulletin_de.pdf [Accessed Jul 9th 2019].

Brooke, J. S. 2012. *Stenotrophomonas maltophilia*: an emerging global opportunistic pathogen. *Clinical Microbiology Reviews*, 25, 2-41.

Bundesinstitut_Für_Risikobewertung. 2018. *Enterobacter* [Online]. Available: <https://www.bfr.bund.de/de/enterobacter-54354.html> [Accessed 21.6. 2018].

Canonico, S. 2003. The use of human fibrin glue in the surgical operations. *Acta Bio Medica Atenei Parmensis*, 74 Suppl 2, 21-5.

Carvalho, M. V. H., Marchi, E. & Lourenco, E. A. 2017. Comparison of Arterial Repair through the Suture, Suture with Fibrin or Cyanoacrylate Adhesive in Ex-Vivo Porcine Aortic Segment. *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*, 32, 487-491.

Cushing, Harvey 1915. CONCERNING THE RESULTS OF OPERATIONS FOR BRAIN TUMOR. *Journal of the American Medical Association*, LXIV, 189-195.

- Davies, B. M., Jones, A. & Patel, H. C. 2016. Implementation of a care bundle and evaluation of risk factors for surgical site infection in cranial neurosurgery. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 144, 121-5.
- Eymann, R. & Kiefer, M. 2010. Glue instead of stitches: a minor change of the operative technique with a serious impact on the shunt infection rate. *Acta neurochirurgica. Supplement*, 106, 87-9.
- Fang, C., Zhu, T., Zhang, P., Xia, L. & Sun, C. 2017. Risk factors of neurosurgical site infection after craniotomy: A systematic review and meta-analysis. *American Journal of Infection Control*, 45, e123-e134.
- Featherall, J., Miller, J. A., Bennett, E. E., Lubelski, D., Wang, H., Khalaf, T. & Krishnaney, A. A. 2016. Implementation of an Infection Prevention Bundle to Reduce Surgical Site Infections and Cost Following Spine Surgery. *JAMA Surgery*, 151, 988-990.
- Fleming, A. 2001. On the antibacterial action of cultures of a penicillium, with special reference to their use in the isolation of B. influenzae. 1929. *Bulletin of the World Health Organization*, 79, 780-90.
- Hof, H., Dörries, R. 2014a. *Duale Reihe - Medizinische Mikrobiologie*, Stuttgart, Georg Thieme Verlag KG., S. 339
- Hof, H., Dörries, R. 2014b. *Duale Reihe - Medizinische Mikrobiologie*, Stuttgart, Georg Thieme Verlag KG. S. 385ff
- Hof, H., Dörries, R. 2014c. *Duale Reihe - Medizinische Mikrobiologie*, Stuttgart, Georg Thieme Verlag KG. S. 320ff
- Hof, H., Dörries, R. 2014d. *Duale Reihe - Medizinische Mikrobiologie*, Stuttgart, Georg Thieme Verlag KG. S.400ff
- Hubner, N. O., Siebert, J. & Kramer, A. 2010. Octenidine dihydrochloride, a modern antiseptic for skin, mucous membranes and wounds. *Skin Pharmacology and Physiology*, 23, 244-58.

Iguchi, T., Shirabe, K., Inoue, K., Ito, S., Ohga, T., Nozoe, T., Ezaki, T., Yoshizumi, T., Uchiyama, H., Soejima, Y., Ikegami, T., Yamashita, Y., Kawanaka, H., Ikeda, T., Saeki, H., Morita, M. & Maehara, Y. 2013. Impact of high preoperative steroid doses on postoperative complications among patients on prolonged preoperative steroid therapy. *Fukuoka Igaku Zasshi = Hukuoka acta medica* 104, 499-506.

Ismael, H., Horst, M., Farooq, M., Jordon, J., Patton, J. H. & Rubinfeld, I. S. 2011. Adverse effects of preoperative steroid use on surgical outcomes. *American Journal of Surgery*, 201, 305-8; discussion 308-9.

Jorger, A. K., Wimmer, N., Lange, N., Wagner, A., Janssen, I., Krieg, S., Meyer, B. & Shiban, E. 2018. The implementation of an infection prevention bundle reduces surgical site infections following cranial surgery. *Acta Neurochirurgica (Wien)*, 160, 2307-2312.

Kardos, N. & Demain, A. L. 2013. Ernst Chain: a great man of science. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 97, 6613-22.

Keenan, J. E., Speicher, P. J., Thacker, J. K., Walter, M., Kuchibhatla, M. & Mantyh, C. R. 2014. The preventive surgical site infection bundle in colorectal surgery: an effective approach to surgical site infection reduction and health care cost savings. *JAMA Surgery*, 149, 1045-52.

Koonce, S. L., Eck, D. L., Shaddix, K. K. & Perdakis, G. 2015. A prospective randomized controlled trial comparing N-butyl-2 cyanoacrylate (Histoacryl), octyl cyanoacrylate (Dermabond), and subcuticular suture for closure of surgical incisions. *Annals of Plastic Surgery*, 74, 107-10.

Krug B., D. S., Müller Km., Rudolf M., Pietsch H., Ostermeyer C. 2007 Wund- und Schleimhautdesinfektionsmittel. In: Patentamt, E. (ed.). *Europäisches Patentamt Gazette*

Kull, S., Martinelli, I., Briganti, E., Losi, P., Spiller, D., Tonlorenzi, S. & Soldani, G. 2009. Glubran2 surgical glue: in vitro evaluation of adhesive and mechanical properties. *The Journal of Surgical Research*, 157, e15-21.

Larry M. Bush, M., Maria T. Perez, Md. 2018. Klebsiella -, Enterobacter - und Serratia - infektionen [Online]. Available: <https://www.msmanuals.com/de-de/profi/infektionskrankheiten/173-gramnegative-st%C3%A4bchen/klebsiella,-enterobacter-und-serratia-infektionen> [Accessed 21.07. 2018].

Le, C., Guppy, K. H., Axelrod, Y. V., Hawk, M. W., Silverthorn, J., Inacio, M. C. & Akins, P. T. 2014. Lower complication rates for cranioplasty with peri-operative bundle. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 120, 41-4.

Levy, P. Y., Ollivier, M., Drancourt, M., Raoult, D. & Argenson, J. N. 2013. Relation between nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and surgical site infection in orthopedic surgery: the role of nasal contamination. A systematic literature review and meta-analysis. *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research : OTSR*, 99, 645-51.

Lister, J. 1867. On the Antiseptic Principle in the Practice of Surgery. *British Medical Journal*, 2, 246-8.

Liu, H., Dong, X., Yin, Y., Chen, Z. & Zhang, J. 2017. Reduction of Surgical Site Infections After Cranioplasty With Perioperative Bundle. *The Journal of Craniofacial Surgery*, 28, 1408-1412.

Mallela, A. N., Abdullah, K. G., Brandon, C., Richardson, A. G. & Lucas, T. H. 2017. Topical Vancomycin Reduces Surgical-Site Infections After Craniotomy: A Prospective, Controlled Study. *Neurosurgery*.

Mcclelland, S., 3rd 2008. Postoperative intracranial neurosurgery infection rates in North America versus Europe: a systematic analysis. *American Journal of Infection Control*, 36, 570-3.

Mccutcheon, B. A., Ubl, D. S., Babu, M., Maloney, P., Murphy, M., Kerezoudis, P., Bydon, M., Habermann, E. B. & Parney, I. 2016. Predictors of Surgical Site Infection Following Craniotomy for Intracranial Neoplasms: An Analysis of Prospectively Collected Data in the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program Database. *World Neurosurgery*, 88, 350-8.

- Melese, Z. T., Mwalili, S. M. & Orwa, G. O. 2018. Threshold dynamics of the Transmission of Antibiotic-Resistant Infections. *Bio Systems*.
- Miller, J. T., Rahimi, S. Y. & Lee, M. 2005. History of infection control and its contributions to the development and success of brain tumor operations. *Neurosurgical Focus*, 18, e4.
- Oswal, S., Borle, R., Bholra, N., Jadhav, A., Surana, S. & Oswal, R. 2017. Surgical Staples: A Superior Alternative to Sutures for Skin Closure After Neck Dissection-A Single-Blinded Prospective Randomized Clinical Study. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 75, 2707.e1-2707.e6.
- Penoff, J. 1999. Skin closures using cyanoacrylate tissue adhesives. *Plastic Surgery Educational Foundation DATA Committee. Device and Technique Assessment. Plastic and Reconstructive Surgery*, 103, 730-1.
- Pesenti, S., Pannu, T., Andres-Bergos, J., Lafage, R., Smith, J. S., Glassman, S., De Kleuver, M., Pellise, F., Schwab, F. & Lafage, V. 2018. What are the risk factors for surgical site infection after spinal fusion? A meta-analysis. *European Spine Journal : official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society*.
- Ravikumar, V., Ho, A. L., Pendhakar, A. V., Sussman, E. S., Kwong-Hon Chow, K. & Li, G. 2017. The Use of Vancomycin Powder for Surgical Prophylaxis Following Craniotomy. *Neurosurgery*, 80, 754-758.
- Robert-Koch-Institut. 2017. Serratien [Online]. Available: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Antibiotikaresistenz/Uebersichtsbeitraege/nosokomiale_Erreger/Serratien.html [Accessed 21.7. 2018].
- Rosseto, R. S., Giannetti, A. V., De Souza Filho, L. D. & Faleiro, R. M. 2015. Risk Factors for Graft Infection After Cranioplasty in Patients with Large Hemicranial Bony Defects. *World Neurosurgery*, 84, 431-7.

Rovit, R. L. & Couldwell, W. T. 2002. A man for all seasons: W.W. Keen. *Neurosurgery*, 50, 181-90.

Schipmann, S., Akalin, E., Doods, J., Ewelt, C., Stummer, W. & Suero Molina, E. 2016. When the Infection Hits the Wound: Matched Case-Control Study in a Neurosurgical Patient Collective Including Systematic Literature Review and Risk Factors Analysis. *World Neurosurgery*, 95, 178-189.

Schweizer, M. L., Cullen, J. J., Perencevich, E. N. & Vaughan Sarrazin, M. S. 2014. Costs Associated With Surgical Site Infections in Veterans Affairs Hospitals. *JAMA Surgery*, 149, 575-81.

Shimizu, T., Masumori, N., Hirobe, M., Hashimoto, K., Maeda, T., Fukuta, F., Tanaka, T. & Tsukamoto, T. 2010. [Use of 2-octylcyanoacrylate tissue glue for skin closure in radical retropubic prostatectomy]. *Hinyokika Kyo. Acta urologica Japonica*, 56, 495-8.

Sorensen, L. T. 2012. Wound healing and infection in surgery. The clinical impact of smoking and smoking cessation: a systematic review and meta-analysis. *Archives of Surgery (Chicago, Ill. : 1960)*, 147, 373-83.

Stone, J. L. 1985. W. W. Keen: America's pioneer neurological surgeon. *Neurosurgery*, 17, 997-1010.

Tanner, J., Gould, D., Jenkins, P., Hilliam, R., Mistry, N. & Walsh, S. 2012. A fresh look at preoperative body washing. *Journal of Infection Prevention*, 13, 11-15.

Tomita, K., Chiba, N., Ochiai, S., Yokozuka, K., Gunji, T., Hikita, K., Ozawa, Y., Okihara, M., Sano, T., Tsutsui, R., Shimazu, M. & Kawachi, S. 2018. Superficial Surgical Site Infection in Hepatobiliary-Pancreatic Surgery: Subcuticular Suture Versus Skin Staples. *Journal of Gastrointestinal Surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*.

Uzuka, T., Takahashi, H., Nakasu, Y., Okuda, T., Mitsuya, K., Hayashi, N., Hirose, T. & Kurai, H. 2017. Surgical Site Infection after Malignant Brain Tumor Resection: A Multicenter Study for Induction of a Basic Care Bundle. *Neurologia Medico-Chirurgica (Tokyo)*, 57, 542-547.

Weiner, L. M., Webb, A. K., Limbago, B., Dudeck, M. A., Patel, J., Kallen, A. J., Edwards, J. R. & Sievert, D. M. 2016. Antimicrobial-Resistant Pathogens Associated With Healthcare-Associated Infections: Summary of Data Reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2011-2014. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 37, 1288-1301.

Yamada, K., Abe, H., Higashikawa, A., Tonosu, J., Kuniya, T., Nakajima, K., Fujii, H., Niwa, K., Shinozaki, T., Watanabe, K., Sakae, T. & Okazaki, H. 2018. Evidence-based care bundles for preventing surgical site infections in spinal instrumentation surgery. *Spine (Phila Pa 1976)*.

9 Vorveröffentlichungen

Teile der vorliegenden Arbeiten wurden bereits veröffentlicht:

Jörger AK, Wimmer N, Lange N, Wagner A, Janssen I, Krieg S, Meyer B, Shiban E - ***“The implementation of an infection prevention bundle reduces surgical site infections following cranial surgery”*** , Acta Neurochirurgica (Wien), 2018. 160(12): p. 2307-2312.

Autorenbeiträge: Wimmer N und Shiban E führten die Datensammlung durch. Meyer B, Shiban E, und Krieg S ermöglichten die Finanzierung des Projekts und stellten Hilfsmittel wie Computer zur Verfügung. Jörger AK, Wimmer N, Shiban E, Meyer B, Lange N, Wagner A, Janssen I und Krieg S arbeiteten an der Verfassung und der Veröffentlichung des Papers.

Nikolaus Wimmer, Insa Janssen, Jens Lehmborg, Bernhard Meyer, Ehab Shiban - ***“Implementation of an Infection Prevention Bundle to Reduce Surgical Site Infections Following Brain Surgery”***, EANS2017, 17th European Congress of Neurosurgery, Venice, Italy, October 1-5, 2017

10 Danksagung

Ich danke meinem Betreuer, Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Bernhard Meyer, durch den diese Arbeit überhaupt erst möglich geworden ist.

Vielen Dank an meinen Mentor, Herrn PD Dr. med. Ehab Shiban, der mir beim gesamten Prozess der Datenfindung und des Schreibvorgangs jederzeit mit seinem Rat und seiner fachlichen Expertise zur Seite gestanden hat.

Mit Hilfe von Frau Dr. med. Ann-Kathrin Jörger, Insa Janssen, Dr. med. Arthur Wagner, Dr. med. Nicole Lange und PD Dr. med. Sandro Krieg wurden die gesammelten Daten zu einem Paper zusammengefasst – vielen Dank für die Unterstützung und auch die ersten Verbesserungshinweise für diese Arbeit.

Besondern Dank gilt auch allen MitarbeiterInnen der Neurochirurgischen Abteilung des Klinikums rechts der Isar, die mich im Schaffungsprozess der vorliegenden Arbeit (wie z.B. bei der Datenauswertung, in der Patientenaktenbereitstellung und in der IT) beraten haben.

Bei meinen Freunden und Kollegen, Frau Manuela Burggraf und Herrn Dr. med. univ. Benjamin Reumann bedanke ich mich für zusätzliches Korrekturlesen dieser Arbeit. Selbstverständlich möchte ich mich auch bei meiner Familie für die Unterstützung während des gesamten Studiums bedanken.