

Aus dem
Deutschen Herzzentrum Berlin
Abteilung für Angeborene Herzfehler - Kinderkardiologie

DISSERTATION

Perioperative Antibiotikaprophylaxe bei angeborenen Herzfehlern

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité
der Humboldt-Universität zu Berlin

von

Anett Boschnakow
aus Karl-Marx-Stadt

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h. c. R. Felix

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. P. E. Lange
2. Prof. Dr. med. U. B. Göbel
3. Prof. Dr. med. R. Lütticken

Datum der Promotion: 19.04.2002

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|-------------|---|-----------|
| 1 | <u>Einleitung</u> | 1 |
| 1.1 | <u>Problemstellung</u> | 1 |
| 1.2 | <u>Stand der Forschung</u> | 1 |
| 1.2.1 | <u>Antibiotikaprophylaxe in der Herzchirurgie</u> | 1 |
| 1.2.2 | <u>Empfehlungen für eine Antibiotikaprophylaxe</u> | 2 |
| 1.2.3 | <u>Ziel der Antibiotikaprophylaxe</u> | 2 |
| 1.2.4 | <u>Infektionsinzidenz und Mortalität</u> | 3 |
| 1.2.5 | <u>Erregerspektrum</u> | 3 |
| 1.2.6 | <u>Infektionsquellen und Risikofaktoren</u> | 5 |
| 1.2.7 | <u>Anforderungen an eine Antibiotikaprophylaxe</u> | 6 |
| 1.2.8 | <u>Applikationsbeginn und Prophylaxedauer</u> | 6 |
| 1.2.9 | <u>Mikrobiologische Aspekte</u> | 6 |
| 1.2.10 | <u>Charakteristik der Antibiotika</u> | 7 |
| 1.3 | <u>Zielstellung dieser Arbeit</u> | 12 |
| 2 | <u>Material und Methode</u> | 14 |
| 2.1 | <u>Patientenauswahl und Gruppenbildung</u> | 14 |
| 2.2 | <u>Prophylaxedauer und Dosierung im DHZB</u> | 14 |
| 2.3 | <u>Kosten</u> | 15 |
| 2.4 | <u>Methodik: Erfassung und Beschreibung der Daten</u> | 15 |
| 2.5 | <u>Infektionskriterien</u> | 16 |
| 2.6 | <u>Laborchemische Untersuchungen</u> | 21 |
| 2.7 | <u>Perioperative Faktoren</u> | 21 |
| 2.8 | <u>Nebenwirkungen</u> | 23 |
| 2.9 | <u>Statistik</u> | 23 |
| 2.9.1 | <u>Metaanalyse</u> | 24 |
| 3 | <u>Ergebnisse</u> | 26 |
| 3.1 | <u>Darstellung der Ergebnisse</u> | 26 |
| 3.2 | <u>Gruppenmerkmale</u> | 26 |
| 3.3 | <u>Präoperative Faktoren</u> | 27 |
| 3.4 | <u>Intraoperative Faktoren</u> | 30 |
| 3.5 | <u>Postoperative Faktoren</u> | 30 |
| 3.6 | <u>Infektionen</u> | 32 |
| 3.7 | <u>Perioperative Faktoren bei Patienten mit und ohne Infektion</u> | 37 |
| 3.8 | <u>Prophylaxedauer</u> | 37 |
| 3.9 | <u>Antibiotikakombination</u> | 39 |
| 3.10 | <u>Bakteriologische Befunde</u> | 39 |
| 3.11 | <u>C-reaktives Protein und Leukozyten</u> | 41 |
| 3.12 | <u>Temperatur</u> | 44 |
| 3.13 | <u>Nebenwirkungen</u> | 46 |
| 3.14 | <u>Todesfälle</u> | 46 |
| 3.15 | <u>Metaanalyse</u> | 46 |
| 4 | <u>Diskussion</u> | 50 |

| | | |
|--------------------|--|-----------|
| <u>4.1</u> | <u>Antibiotikaprophylaxe in der Kinderherzchirurgie</u> | 50 |
| <u>4.2</u> | <u>Studiendesign und Methodenkritik</u> | 50 |
| <u>4.3</u> | <u>Gruppenmerkmale und perioperative Faktoren</u> | 53 |
| <u>4.4</u> | <u>Patientenbesonderheiten</u> | 55 |
| <u>4.5</u> | <u>Auswertung der Infektionsfälle</u> | 56 |
| <u>4.6</u> | <u>Literaturvergleich mit anderen Studien</u> | 59 |
| <u>4.7</u> | <u>Metaanalyse</u> | 63 |
| <u>4.8</u> | <u>Anforderungen an die Cefotiam-Prophylaxe</u> | 65 |
| <u>4.9</u> | <u>Vorteile der Cefotiam-Prophylaxe</u> | 67 |
| <u>4.10</u> | <u>Diagnose einer Infektion</u> | 69 |
| <u>4.11</u> | <u>Dauer der Prophylaxe</u> | 70 |
| <u>4.12</u> | <u>Konsequenzen</u> | 72 |
| <u>4.13</u> | <u>Kritische Bewertung und Schlußfolgerungen</u> | 73 |
| <u>4.14</u> | <u>Ausblick</u> | 74 |
| <u>5</u> | <u>Zusammenfassung</u> | 75 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|---|----|
| <u>TABELLE 1: TYPISCHES ERREGERSPEKTRUM IN DER HERZCHIRURGIE</u> | 4 |
| <u>TABELLE 2: BAKTERIELLES ERREGERSPEKTRUM VON DRAINAGEN- UND WUNDABSTRICHEN AUS DEM DHZB VON 1989 [58]</u> | 5 |
| <u>TABELLE 3: PHARMAKOKINETISCHE DATEN</u> | 8 |
| <u>TABELLE 4: ERREGERSPEKTRUM VON CEFOTIAM [121]</u> | 9 |
| <u>TABELLE 5: ERREGERSPEKTRUM VON CEFOTAXIM [121]</u> | 10 |
| <u>TABELLE 6: : ERREGERSPEKTRUM VON PIPERACILLIN [121]</u> | 11 |
| <u>TABELLE 7: ERREGERSPEKTRUM VON TEICOPLANIN [121]</u> | 12 |
| <u>TABELLE 8: DOSIERUNGS- UND APPLIKATIONSSCHEMA</u> | 15 |
| <u>TABELLE 9: GRUPPENMERKMALE UND PERIOPERATIVE EINFLUßFAKTOREN</u> | 21 |
| <u>TABELLE 10: BENUTZTES MATERIAL FÜR FREMDIMPLANTATE</u> | 22 |
| <u>TABELLE 11: ALTERS- UND GESCHLECHTSVERTEILUNG</u> | 27 |
| <u>TABELLE 12: KARDIOCHIRURGISCHE VOROPERATIONEN UND BEGLEITERKRANKUNGEN IN DER ANAMNESE</u> .. | 28 |
| <u>TABELLE 13: KARDIALE DIAGNOSEN</u> | 29 |
| <u>TABELLE 14: INTRAOPERATIVE FAKTOREN</u> | 30 |
| <u>TABELLE 15: POSTOPERATIVE FAKTOREN</u> | 31 |
| <u>TABELLE 16: POSTOPERATIVE INFEKTIONEN</u> | 33 |
| <u>TABELLE 17: ART UND ZEITPUNKT DER POSTOPERATIVEN INFEKTIONEN</u> | 35 |
| <u>TABELLE 18: PERIOPERATIVE FAKTOREN</u> | 37 |
| <u>TABELLE 19: ERREGERNACHWEISE BEI 3 PATIENTEN MIT INFEKTION IN DER CT-GRUPPE</u> | 40 |
| <u>TABELLE 20: ERREGERNACHWEISE BEI 5 PATIENTEN MIT INFEKTION IN DER CX/P-GRUPPE</u> | 41 |
| <u>TABELLE 21: CHARAKTERISTIKA UND RELEVANZSCORE DER BERÜCKSICHTIGTEN STUDIEN DER METAANALYSE</u> | 48 |
| <u>TABELLE 22: INFEKTIONSRATEN UND DIE ODDS RATIOS DER EINZELNEN STUDIEN DER METAANALYSE</u> | 48 |
| <u>TABELLE 23: VERGLEICHSTUDIEN ZUR PERIOPERATIVEN ANTIBIOTIKAPROPHYLAXE MIT CEPHALOSPORINEN UND PENICILLINEN IN DER ERWACHSENENHERZCHIRURGIE</u> | 62 |
| <u>TABELLE 24: VERGLEICHSTUDIEN ZUR SINGLE-SHOT-PROPHYLAXE IN DER ERWACHSENENHERZCHIRURGIE</u> | 71 |
| <u>TABELLE 25: MÄNGEL DER PERIOPERATIVEN ANTIBIOTIKAPROPHYLAXE</u> | 72 |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|----|
| <u>ABBILDUNG 1: VERTEILUNG DER PATIENTEN MIT UND OHNE INFEKTION PRO GRUPPE</u> | 32 |
| <u>ABBILDUNG 2: POSTOPERATIVE INFEKTIONSARTEN</u> | 34 |
| <u>ABBILDUNG 3: INFEKTIONSZEITPUNKTE</u> | 34 |
| <u>ABBILDUNG 4: ALTERSVERTEILUNG IN DER CEFOTIAM-GRUPPE UND CEFOTAXIM/PIPERACILLIN-GRUPPE</u> <u>CT-GRUPPE: CEFOTIAM-GRUPPE; CX/P-GRUPPE: CEFOTAXIM/PIPERACILLIN-GRUPPE; MO.: MONATE; J.:</u> <u>JAHRE</u> | 36 |
| <u>ABBILDUNG 5: ALTERSVERTEILUNG IN DER CEFOTIAM-GRUPPE UND CEFOTAXIM/PIPERACILLIN-GRUPPE</u> <u>CT-GRUPPE: CEFOTIAM-GRUPPE; CX/P-GRUPPE: CEFOTAXIM/PIPERACILLIN-GRUPPE; MO.: MONATE; J.:</u> <u>JAHRE</u> | 36 |
| <u>ABBILDUNG 6: DAUER DER ANTIBIOTIKAPROPHYLAXE IN DER CT-GRUPPE UND DER CX/P-GRUPPE</u> <u>BOXPLOT-</u> <u>DARSTELLUNG: MEDIANWERT (DICKE LINIE); 25. UND 75. PERZENTILE (GRAUE BOX); INNERE</u> <u>EINGRENZUNG (DÜNNE BEGRENZUNGSLINIEN); AUSREIßER AUßERHALB (O); AUSREIßER WEIT</u> <u>AUßERHALB (*); GRUPPE: CEFOTIAM-GRUPPE; CX/P-GRUPPE: CEFOTAXIM/PIPERACILLIN-GRUPPE</u> | 38 |
| <u>ABBILDUNG 7: VERTEILUNG DER PROPHYLAXEDAUER IN DER CT-GRUPPE UND IN DER CX/P-GRUPPE</u> | 38 |
| <u>ABBILDUNG 8:</u> | 42 |
| <u>ABBILDUNG 9: DURCHSCHNITTLICHE CRP-WERTE MIT EINFACHER STANDARDABWEICHUNG IN DER</u> <u>CEFOTIAM-GRUPPE UND DER CEFOTAXIM/PIPERACILLIN-GRUPPE</u> <u>CT-GRUPPE: CEFOTIAM-GRUPPE;</u> <u>CX/P-GRUPPE: CEFOTAXIM/PIPERACILLIN-GRUPPE; -1: PRÄOPERATIVER TAG; 0: OPERATIONSTAG;</u> <u>CRP: C-REAKTIVES PROTEIN</u> | 42 |
| <u>ABBILDUNG 10:</u> | 43 |
| <u>ABBILDUNG 11: DURCHSCHNITTLICHE LEUKOZYTENWERTE MIT EINFACHER</u> <u>STANDARDABWEICHUNG IN DER CEFOTIAM-GRUPPE UND DER CEFOTAXIM/PIPERACILLIN-GRUPPE</u> <u>CT-GRUPPE: CEFOTIAM-GRUPPE; CX/P-GRUPPE: CEFOTAXIM/PIPERACILLIN-GRUPPE; -1:</u> <u>PRÄOPERATIVER TAG; 0: OPERATIONSTAG</u> | 43 |
| <u>ABBILDUNG 12:</u> | 45 |
| <u>ABBILDUNG 13: MAXIMALE TAGESKÖRPERTEMPERATUREN (DURCHSCHNITT) MIT EINFACHER</u> <u>STANDARDABWEICHUNG IN DER CEFOTIAM-GRUPPE UND DER CEFOTAXIM/PIPERACILLIN-GRUPPE</u> <u>CT-</u> <u>GRUPPE: CEFOTIAM-GRUPPE; CX/P-GRUPPE: CEFOTAXIM/PIPERACILLIN-GRUPPE; 0: OPERATIONSTAG;</u> <u>MAX.: MAXIMALE</u> | 45 |

1 Einleitung

1.1 Problemstellung

Primäre Totalkorrekturen und Palliativeingriffe bei Säuglingen, Kleinkindern und Kindern mit angeborenen Herzfehlern gehören zum Spezialgebiet der modernen Herzchirurgie [22, 80]. Die Therapie von Patienten mit angeborenen Herzfehlern unterscheidet sich in vielen grundsätzlichen Aspekten von der üblichen kardiologisch-kardiochirurgischen Intensivmedizin [80]. Kinder, die sich einer herzchirurgischen Operation unterziehen müssen, sind wegen ihrer zum Teil komplexen angeborenen Fehlbildung des Herzens, der postoperativen Instabilität während der Adaptationsphase und des unvermeidbaren wenn auch reversiblen Traumas der Operation einem hohen Infektionsrisiko ausgesetzt [35, 68]. Die Senkung der Morbidität und Mortalität nach kardiochirurgischen Eingriffen ist auf die Verbesserung der chirurgischen Technik und der postoperativen Intensivbehandlung sowie auf die Erfahrungen der Chirurgen, Anästhesisten, Intensivmediziner und Kardiotechniker zurückzuführen [58, 105].

Dennoch zählen postoperative Infektionen, wie Endokarditis, Sternumosteomyelitis, Mediastinitis und Protheseninfektionen, weiterhin zu schwerwiegenden Komplikationen nach Operationen am Herzen. Die Folgen führen nicht nur zu einer Beeinträchtigung und Verlängerung des Krankheitsverlaufes, sondern können auch eine Invalidisierung bedeuten sowie ein lebensgefährliches Risiko für den Patienten darstellen [62, 110]. Die zu erwartende Infektionsrate ist zwar relativ niedrig, die Letalität im Falle einer postoperativen Infektion bleibt jedoch sehr hoch [58, 115].

Aus diesen Gründen ist eine perioperative Antibiotikaprophylaxe in der Kinderherzchirurgie international anerkannter Standard [41, 86, 106], obwohl auf diesem Spezialgebiet ein Informationsdefizit durch einen Mangel an Studien und wissenschaftlichen Veröffentlichungen zum Thema Antibiotikaprophylaxe bei Kindern mit angeborenen Herzerkrankungen existiert [106, 184]. Außerdem haben sich in den letzten Jahren in der Erwachsenenherzchirurgie international neue Empfehlungen für eine Antibiotikaprophylaxe durchgesetzt [172].

Diese Gründe waren Motivation für die Studie und zeigen die Notwendigkeit der Überprüfung eines Antibiotikawechsels in der Kinderherzchirurgie, um die perioperative Prophylaxe optimieren zu können.

1.2 Stand der Forschung

1.2.1 Antibiotikaprophylaxe in der Herzchirurgie

In der offenen Herzchirurgie gilt eine Antibiotikaprophylaxe als obligat und zählt seit vielen Jahren weltweit zur Krankenhausroutine [68, 102, 140, 158, 165]. Generell ergibt sich die Notwendigkeit einer Antibiotikaprophylaxe zum einen aus der Art der Operation, zum anderen aus der Höhe des Risikos einer möglichen postoperativen Infektion. Eine an 62939 Patienten durchgeführte prospektive 10jährige Studie [32] ergab bei „sauberen“

Operationswunden eine Wundinfektionsinzidenz von 1,5 %. Bei dieser niedrigen Wundinfektionsinzidenz würde sich eine vorsorgliche antibakterielle Abschirmung erübrigen.

Wenn die Prophylaxe in der Herzchirurgie dennoch zur Routine zählt [140], steht das im Zusammenhang mit den Erfahrungen von Goodmann und Mitarbeitern [69]. Diese führten die bisher einzige bekannte plazebo-kontrollierte Studie zum Thema Effektivität einer Antibiotikaprophylaxe in der Herzklappenchirurgie durch. Die Untersuchungen wurden,

nachdem zwei von den 15 Patienten der Placebogruppe eine tödliche Pneumokokkenbedingte Endokarditis entwickelten, abgebrochen. Trotz alledem zeigte die Studie keinen Vorteil für die Gruppe mit einer antimikrobiellen Prophylaxe, da dort von 57 Patienten ebenfalls fünf Patienten eine Endokarditis entwickelten, wovon vier tödlich ausgingen

Obwohl bis heute deshalb keine Studie die Effektivität einer Prophylaxe in der offenen Herzchirurgie objektiv beweisen konnte [165] sowie Operationen am Herzen per definitionem als sogenannte „saubere“ Eingriffe klassifiziert sind und die zu erwartende Infektionsrate sehr niedrig ist [58, 109], erscheint eine Antibiotikaprophylaxe in der Herzchirurgie sinnvoll und wird international empfohlen [35, 41, 158, 172].

1.2.2 Empfehlungen für eine Antibiotikaprophylaxe

Während nach dem Wissensstand von 1981 entweder ein Penicillinase-festes Penicillin oder ein Cephalosporin der I. Generation vorgeschlagen wurde [28, 165], haben sich in den letzten Jahren andere Empfehlungen durchgesetzt [167, 169].

Nach den Richtlinien der American Heart Association von 1997 und dem „Medical Letter on Drugs and Therapeutics“ von 1999 [35, 173] wird ein Cephalosporin der I. oder II. Generation zur perioperativen Prophylaxe empfohlen [184].

In Einrichtungen mit Methicillin-resistenten Staphylococcus-aureus-Stämmen oder Methicillin-resistenten koagulase-negativen Staphylokokken kann Vancomycin eingesetzt werden [169, 173]. Bei Penicillin- und Cephalosporinallergien kann Vancomycin ebenfalls alternativ gegeben werden [57, 184]. Bei einer routinemäßigen Anwendung von Glykopeptid-Antibiotika besteht jedoch die Gefahr, daß sich Vancomycin- bzw. Teicoplanin-resistente Enterokokken bilden [48]. Cephalosporine der III. Generation (z.B. Cefotaxim) und Breitspektrumpenicilline sollten nicht für eine perioperative Prophylaxe eingesetzt werden [37, 172, 173].

Im allgemeinen beziehen sich jedoch die Empfehlungen bezüglich einer perioperativen Antibiotikaprophylaxe auf die Erwachsenen- und nicht auf die Kinderherzchirurgie [52].

1.2.3 Ziel der Antibiotikaprophylaxe

Eine perioperative Antibiotikaprophylaxe ist als eine kurzfristige Antibiotikasubstitution vor einer möglichen bakteriellen Kontamination im Verlaufe einer Operation definiert [132]. Von einer prophylaktischen Antibiotikagabe wird gesprochen, wenn zum Zeitpunkt des Eingriffes keine lokale oder systemische therapiebedürftige bakterielle Infektion besteht [132].

Eine Kontamination des Operationsgebietes kann auch bei sogenannten „sauberen“ Eingriffen trotz Einhaltung antiseptischer Maßnahmen nicht vollständig verhindert werden [70, 184].

Insofern zielt eine Antibiotikaprophylaxe auf die Eradikation der kontaminierenden Erreger ab, so daß durch die direkte Abtötung oder Hemmung des Bakterienwachstums körpereigene Abwehrmechanismen unterstützt werden, um eine Wundinfektion zu verhindern [132, 184].

In der Kinder- und Erwachsenenherzchirurgie soll insbesondere eine postoperative Endokarditis, eine Protheseninfektion, eine Mediastinitis und eine Sternumosteomyelitis verhindert werden, die zur Progredienz und Verlängerung des Krankheitsverlaufes bis hin zur Lebensbedrohung führen können [94, 102, 141].

1.2.4 Infektionsinzidenz und Mortalität

Mögliche Infektionen können insbesondere das Gebiet der Operationswunde und tiefer gelegene Abschnitte, wie das Sternum, das Mediastinum oder das Herz, betreffen. Bei den meisten kardiochirurgischen Operationen werden nicht resorbierbare Fremdmaterialien, wie Nahtmaterial, Klappen und Gefäßgrafts, implantiert.

Die Angaben für die Inzidenz einer schweren Operationswundinfektion in Form einer Mediastinitis und einer Sternumosteomyelitis liegen bei 0,5 % [21, 102, 185], 1,4 % [24, 147] und 1,8 % [154]. Die Angaben über die Mortalität variieren abhängig vom Schweregrad und frühzeitiger effektiver Therapie zwischen 6 % und 70 % [20, 24, 147, 154].

Die Prävalenz einer Endokarditis ist für die ersten 5 Jahre nach Aortenklappenersatz nicht zu vernachlässigen, wobei ca. 3 % bis 5 % der operierten Patienten eine Endokarditis entwickeln [89]. Das Risiko ist 6 Wochen nach der Operation am größten, sinkt bis zum 9. Monat und bleibt dann konstant niedrig [18, 23, 89]. Trotz verbesserter antimikrobieller Therapie ist eine Endokarditis, die insbesondere bei Risikopatienten mit einer hohen Morbidität und Mortalität einhergeht [35, 39, 124, 180], noch immer mit einer Letalität von 15 % bis 37 % belastet [78, 123]. Sie kann je nach Abwehrsituation akut oder langsam progredient verlaufen, endet aber unbehandelt praktisch immer letal [4].

1.2.5 Erregerspektrum

Das Erregerreservoir stammt von der Haut und der endogenen Flora des Patienten oder aus der Krankenhausumgebung.

In der Herzchirurgie dominieren grampositive Bakterien, wobei Staphylokokken einen großen Anteil einnehmen [43, 62, 132]. Insbesondere spielen *Staphylococcus epidermidis* und *Staphylococcus aureus* eine besondere Rolle [23, 38, 58, 172]. Zum Erregerspektrum zählen weiterhin Streptokokken und gramnegative Bakterien sowie viel seltener Pilze [28, 35, 62].

In Tabelle 1 ist das typische Erregerspektrum von postoperativen Infektionen in der Herzchirurgie zusammengestellt.

Tabelle 1: Typisches Erregerspektrum in der Herzchirurgie

| Veröffentlichung von | Erreger |
|--------------------------|---|
| Fong et al. [56] | Staphylococcus aureus, gramnegative Bakterien |
| Just et al. [92] | Staphylococcus epidermidis, gramnegative Bakterien |
| Keys et al. [94] | Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis |
| The Medical Letter [173] | Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus aureus, Corynebacterium spp., gramnegative Bakterien |
| Wong [184] | Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, gramnegative Bakterien |

Eine Endokarditis nach einer Herzoperation wird am häufigsten durch Staphylococcus aureus, koagulase-negative Staphylokokken oder Streptokokken hervorgerufen [35, 78].

Staphylococcus epidermidis, welcher zu der physiologischen Flora der Haut zählt, ist der am häufigsten nachgewiesene Kontaminant in mikrobiologischem Untersuchungsmaterial [120].

Die koagulase-negativen Staphylokokken, wie Staphylococcus epidermidis, zeichnen sich durch ihre Produktion von einem Polysaccharidschleim aus, welcher bei Kontakt mit Kunststoffen einen Phagozytenschutz bietet und gleichzeitig vor dem Antibiotikum schützt [26, 120]. Staphylococcus epidermidis besiedelt Kunststoffe und ist deswegen bei Patienten mit Klappenersatz, Kunststoffpatches oder intravasalen Kathetern ein häufiger Verursacher einer Endoplastitis und Endokarditis [73, 120, 134].

Neben der Endokarditis verursacht Staphylococcus aureus auch oberflächliche Eiterungen (z.B. Pyodermien) und tiefe Eiterungen (z.B. Abszesse, Osteomyelitis) und gehört zu den häufigsten Sepsiserregern [73, 120].

Eine Zusammenstellung des Spektrums und der Häufigkeit isolierter Erreger von Wund- und Drainagenabstrichen von insgesamt 246 Isolaten aus dem Deutschen Herzzentrum Berlin (DHZB) von 1989 [58] zeigt die Tabelle 2.

Tabelle 2: Bakterielles Erregerspektrum von Drainagen- und Wundabstrichen aus dem DHZB von 1989 [58]

| Erregerspektrum | Häufigkeit in Prozent |
|--|-----------------------|
| Staphylococcus epidermidis | 40,2 % |
| Staphylococcus aureus | 19,5 % |
| Enterokokken | 21,1 % |
| gramnegative Stäbchen und andere Bakterien | 19,2 % |

1.2.6 Infektionsquellen und Risikofaktoren

Epidemiologisch werden bei Operationen am offenem Herzen generell exogene und endogene Kontaminationsquellen unterschieden. Dazu zählen der Operationsraum, das Operationsteam und der Patient selbst [8, 184]. Die Zeit der größten Kontaminationsgefahr beginnt mit dem ersten chirurgischen Schnitt und endet mit dem Verschluss der Operationswunde [184].

Ein Infektionsrisiko der Operationswunde kann aus Fehlern in der Asepsis im Operationsraum resultieren [13]. Lange Operationszeiten [50, 131, 132, 139, 181, 184], ein langer Intensivstationsaufenthalt [184], der Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine [32, 97, 112] und die Implantation von Fremdmaterial, wie Flicker, Gefäß- und Klappenprothesen, bergen ein erhöhtes Infektionsrisiko in sich [35, 70, 80, 151]. Länger dauernde künstliche Beatmung, Rethorakotomien sowie eine respiratorische Insuffizienz [42, 147, 184] steigern die Wahrscheinlichkeit einer Infektion der Sternotomiewunde. Das Vorliegen von Adipositas, Diabetes mellitus sowie eine frühere Thorakotomie und die Art der Operation sind ebenfalls beeinflussende Faktoren [149, 154, 181]. Infektionen sind beispielsweise nach operativen Verschlüssen von Vorhofseptumdefekten extrem selten [62]. Eine bestehende Mangelernährung erhöht durch verminderte Funktion des Komplementsystems und der Phagozyten die Empfänglichkeit für Infektionen. Sauerstoffmangel bzw. Hypoxie können die Funktion des Immunsystems beeinflussen [137]. Hochdosierte und lange Kortisongaben beeinträchtigen das immunologische System und können das Risiko einer Infektion erhöhen [37, 70, 137].

Nach Empfehlungen der American Heart Association sind verschiedene kardiale Situationen in hohe, mittelmäßige und geringfügige Risikokategorien für eine Endokarditis gegliedert [35]. Patienten mit künstlichen Herzklappen, einer durchgemachten Endokarditis in der Anamnese und komplexen zyanotischen kongenitalen Herzerkrankungen [78] haben ein hohes Endokarditisrisiko. Zu den mittelmäßig Gefährdeten gehören die meisten anderen angeborenen Malformationen, außer einem persistierenden Ductus arteriosus und einem Atrium- oder Ventrikelseptumdefekt. Bei einer Reoperation stellt ein vorangegangener Mitralklappenersatz oder die Verwendung von mechanischen Prothesen ein erhöhtes Risiko dar [18].

Neben dem Operationsgebiet sind arterielle und zentralvenöse Katheter, epikardiale Schrittmacherelektroden, intraoperativ eingelegte Mediastinal- und Pleuradrainagen, Blasenkatheter und Beatmungstuben, die zum Teil tagelang verweilen, weitere Eintrittspforten für Infektionserreger [58, 139, 151, 177].

1.2.7 Anforderungen an eine Antibiotikaphylaxe

Eine effektive Prophylaxe hängt davon ab, ob das Antibiotikum die am häufigsten anzutreffenden Erreger im Operationsgebiet erfaßt und gegen diese gut wirksam ist [41, 132, 141, 184]. Es ist jedoch nicht erforderlich, daß die Abschirmung das gesamte Keimspektrum betrifft [140, 169, 172]. Bereits eine Reduktion der absoluten Erregerzahl ermöglicht dem körpereigenen Immunsystem, die restlichen Infektionserreger bzw. eine klinisch manifeste Infektion zu überwinden [62, 140, 166, 167].

Neben der relativen Spezifität gegenüber dem Erregerspektrum sind ausreichend hohe Serum- und Gewebespiegel bei Operationsbeginn bis zum Verschuß der Operationswunde notwendig [132, 172]. Gemäß den aktuellen Richtlinien zur Vermeidung von postoperativen Infektionen der „Centers for Disease Control and Prevention“ wird bei langen Operationszeiten, kurzen Halbwertszeiten der Antibiotika und Eingriffen mit verstärktem Blutverlust eine zweite intraoperative Antibiotikagabe notwendig [184]. Niedrige Toxizität, insbesondere eine geringe Nephrotoxizität und kostensparende Aspekte stellen weitere Auswahlkriterien dar [132, 140].

1.2.8 Applikationsbeginn und Prophylaxedauer

Verschiedene klinische und experimentelle Studien zeigten laut „The Medical Letter“ [165], daß eine effiziente Prophylaxe nur dann gewährleistet ist, wenn während des gesamten Eingriffes bis einschließlich des Hautverschlusses eine ausreichend hohe Antibiotikakonzentration im Blut und im Gewebe vorliegt [62, 97, 140, 141, 172]. Dementsprechend ist der Beginn der Prophylaxe sehr wichtig und muß bei Narkoseeinleitung, also ca. 30 bis 60 Minuten vor Operationsbeginn [167], erfolgen. Wird ein Antibiotikum erst intraoperativ appliziert, ist die Prophylaxe nicht sicher [37]. Noch früher zu beginnen ist unnötig und ein verspäteter Einsatz erwies sich als wenig effektiv [62, 140, 159].

Die klinische Bedeutung des korrekten Zeitpunktes bewiesen Classen et al. [27] anhand einer prospektiven Untersuchung von 2847 Patienten mit sogenannten „sauberen“ und „sauber-kontaminierten“ Operationen durch eine Korrelation der Wundinfektionsraten mit dem Beginn der Antibiotikaphylaxe. Dabei zeigte sich bei einer unmittelbaren Applikation vor der Operation (innerhalb von 2 Stunden vor dem Eingriff) eine signifikant niedrige Infektionsrate mit 0,6 %. Zu frühe (2 bis 24 Stunden zuvor) oder zu späte (3 Stunden oder 3 bis 24 Stunden danach) Gaben führten zu einem 2,3 bis 6,3fachen Risikoanstieg [27].

Weiterhin erfordert eine lange Operationsdauer unter Kenntnis der jeweiligen Halbwertszeit eine intraoperative Zweitapplikation [35, 62, 172]. Besonders bei Verwendung von Antibiotika mit einer Halbwertszeit kleiner als 2 Stunden kann ein Abfall der Serumkonzentration unter die minimale Hemmkonzentration eintreten [58]. Außerdem muß der Hämodilution durch den Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine mit einem resultierenden Abfall des Serumspiegels Rechnung getragen werden [58, 92, 153].

Im Vergleich zu den Anfängen der Herzchirurgie, als eine kontinuierliche Prophylaxe über mehrere Tage üblich war [54], haben sich die Ansichten über die Applikationsdauer geändert. Die in den 80er Jahren praktizierte 4-5tägige Prophylaxe [64] ist heutzutage zunehmend durch eine 48stündige [58] und kürzere Prophylaxe verdrängt [130].

1.2.9 Mikrobiologische Aspekte

Der Einsatz von Breitspektrum- und Langzeitprophylaxen geht oft mit Veränderungen der mikrobiellen Flora einher [9, 76, 132]. Weiterhin wird die Selektion von multiresistenten Erregern im Krankenhaus gefördert [35, 48, 161, 164].

Bei den erwähnten Erregernachweisen (siehe Tab. 2) aus dem Deutschen Herzzentrum

Berlin von 1989 erwiesen sich 5,2 % der Staphylococcus-aureus- und 12 % der Staphylococcus-epidermidis-Stämme gegenüber Oxacillin resistent [58].

1996 wurden im Deutschen Herzzentrum Berlin [84] überwiegend grampositive Isolate, darunter 229 Staphylococcus aureus, 492 koagulase-negative Staphylokokken, 20 Enterokokken und 48 andere Streptokokken, nachgewiesen. Unter diesen Isolaten befanden sich 4 Vancomycin-resistente Enterokokken, 1 % Methicillin-resistente Staphylococcus-aureus-Stämme und 50 % Oxacillin-resistente koagulase-negative Staphylokokken.

Die gramnegativen Isolate (139 Escherichia coli, 77 Klebsiellen, 139 Enterobacter, 32 Citrobacter, 44 Proteus mirabilis, 56 Proteus vulgaris, 48 andere Enterobakterien, 231 Pseudomonas aeruginosa, 15 Acinetobacter, 41 andere Nonfermenter) nahmen insgesamt etwas weniger als 50 % ein. Der hohe Anteil von Pseudomonas aeruginosa erklärt sich durch das spezifische Krankengut von Patienten mit Lungentransplantation und Mukoviszidose [84].

Insgesamt zeigte die Verteilung keine wesentliche Veränderung zu den Jahren zuvor.

1.2.10 Charakteristik der Antibiotika

In diesem Kapitel werden die verwendeten Antibiotika dieser Studie näher vorgestellt.

Die Cephalosporine besitzen wie die Penicilline einen β -Laktam-Ring und gehören somit beide zu den β -Laktam-Antibiotika [158, 188]. Sie hemmen die Zellwandsynthese von Bakterien und wirken deshalb sekundär bakterizid [73, 120]

Nach dem Datum der Einführung können die Cephalosporine in drei Generationen eingeteilt werden [188]. Dabei werden die Cephalosporine der I. und II. Generation häufig als Gruppe der Basiscephalosporine zusammengefaßt [121]

Cefotiam, bekannt unter dem Handelsname Spizef®, ist ein Vertreter der Cephalosporine der sogenannten II. Generation. Cefotaxim, bekannt unter dem Handelsname Claforan®, ist ein Vertreter der Cephalosporine der sogenannten III. Generation.

Nach ihren Eigenschaften können die in dieser Studie eingesetzten Cephalosporine weiterhin in folgende Gruppen eingeteilt werden [158]:

- Cefuroxim-Gruppe (Intermediärcephalosporine)
- Cefotaxim-Gruppe (Breitspektrumcephalosporine).

Cefotiam gehört zu der Cefuroxim-Gruppe [158]

Piperacillin, bekannt unter dem Handelsname Pipril®, gehört zu den Acylaminopenicillinen und zählt zu den Breitspektrumpenicillinen [158].

Teicoplanin ist unter dem Handelsname Targocid® bekannt und gehört zu den Glykopeptid-Antibiotika. Teicoplanin wirkt sekundär bakterizid, da es eine Hemmung der Polymerisierung der Mureinstränge bewirkt [120].

1.2.10.1 Pharmakokinetik

Aus pharmakologischer Sicht interessieren insbesondere Halbwertszeit, Proteinbindung, erreichbare Antibiotikakonzentrationen im Operationsgebiet sowie die Art der Ausscheidung. Auskunft über pharmakokinetische Eigenschaften, der in dieser Studie verwendeten Antibiotika, gibt Tabelle 3

Tabelle 3: Pharmakokinetische Daten

| Pharmakokinetik | Cefotiam | Cefotaxim | Piperacillin | Teicoplanin |
|---|--------------------------|-------------------------------|--------------------------------|----------------------------|
| Serumspiegel nach 1 h [121] | 18,5 mg/l bei 1g i.v. | 12 - 20 mg/l bei 1g i.v. | 40 mg/l bei 2 g i.v. | 32 mg/l bei 400 mg i.v. |
| Serum-HWZ* [h] bei normaler Nierenfunktion | 1 | 0,9 - 1,2 | 1 | 30 - 60 |
| starker Niereninsuffizienz | 6,8 - 8 | 2,5 - 3,4 | 2 - 5 | 100 - 240 |
| Hämodialyse [121] | 1,5 - 2,6 | 1,9 - 3,4 | 1,2 - 2,4 | |
| Ausscheidung [121] | renal | 55 % renal 5 - 10 % biliär | 70 - 80 % renal 15 % biliär | vorwiegend renal |
| Dialysierbarkeit Hämodialyse | + | + | + | - |
| Peritonealdialyse [121] | + | ± | + | ± |
| Metabolisierung [121] | keine | 30 - 50 % | keine | 5 % |
| Eiweißbindung [158] | 40 % | 40 % | 20 % | 90 % |

*i.v.: intravenös; Serum-HWZ: Serum-Halbwertszeit; * bei normaler Nierenfunktion; h: Stunde; +: ja; -: nein; ±: gering*

1.2.10.2 Cefotiam

Indikationen:

Cefotiam kann bei Infektionen durch empfindliche grampositive und gramnegative Bakterien (z.B. Wundinfektionen, Osteomyelitis, Sepsis, Pneumonien) und als Initialtherapie bei nicht bekannten Erregern, wenn keine multiresistenten Hospitalkeime angenommen werden, zum Einsatz kommen [121]. Bei schweren Infektionen wird eine Kombinationstherapie empfohlen [121]. Cefotiam ist als perioperative Prophylaxe geeignet [121, 158].

Spektrum:

Das Erregerspektrum wird aus Tabelle 4 ersichtlich

Tabelle 4: Erregerspektrum von Cefotiam [121]

| Wirkung | Wirkspektrum von Cefotiam | | |
|---------|--|--|--|
| +++ | Staphylokokken MS Streptokokken Pneumokokken Gonokokken | Meningokokken Haemophilus influenzae Escherichia coli Klebsiellen | Proteus mirabilis Salmonellen Shigellen Fusobakterien |
| ++ | Prevotellen | Porphyromonas | Moraxella catarrhalis |
| + | Enterobacter Proteus vulgaris | Serratia Morganella | Bacteroides-fragilis-Gr. Providencia |
| 0 | Pseudomonas aeruginosa Enterokokken | Staphylokokken MR Acinetobacter Listerien | Chlamydien Mykoplasmen |

+++ sehr gute Wirksamkeit; ++ gute Wirksamkeit; + mäßige Wirksamkeit; 0 keine Wirksamkeit
MR/MS: Methicillin-(Oxacillin)- resistent/sensibel; Gr.: Gruppe

Besonderheiten des Wirkspektrums:

Cefotiam zeichnet sich durch eine sehr gute Wirksamkeit gegenüber Staphylokokken, Streptokokken, Neisserien (auch Penicillin-resistente Gonokokken), Haemophilus influenzae und manchen Enterobakterien aus [120].

Nebenwirkungen:

Folgende Nebenwirkungen können auftreten [121]:

Allergische Hautreaktionen, Eosinophilie, Medikamentenfieber, selten Anaphylaxie, positiver Coombs-Test, selten hämolytische Anämie, Phlebitis, Erhöhung der Transaminasen und alkalischer Phosphatase, gastrointestinale Beschwerden, Neutro- und Thrombozytopenie.

1.2.10.3 Cefotaxim

Indikationen:

Cefotaxim kann bei Infektionen durch gramnegative Bakterien, die gegenüber den Basiscephalosporinen resistent sind, eingesetzt werden [121]. Cefotaxim ist als Initialtherapie in Kombination mit Aminoglykosiden, breiter wirksamen Acylaminopenicillinen oder gegebenenfalls Metronidazol bei schweren Infektionen mit unbekanntem Erregern (z.B. Sepsis) geeignet [121, 158]. Weiterhin können Meningitis durch gramnegative Bakterien und Penicillin-resistente Pneumokokken, Neuro-Borreliose und Gonorrhoe sowie Infektionen mit Haemophilus influenzae behandelt werden [121, 158].

Spektrum:

Das Erregerspektrum wird aus Tabelle 5 ersichtlich.

Tabelle 5: Erregerspektrum von Cefotaxim [121]

| Wirkung | Wirkenspektrum von Cefotaxim | | |
|---------|---|---|--|
| +++ | Escherichia coli Klebsiellen Proteus Morganella | Providencia Haemophilus influenzae Streptokokken Moraxella catarrhalis | Pneumokokken Gonokokken Meningokokken Fusobakterien |
| ++ | Staphylokokken MS Serratia | Enterobacter Citrobacter | Prevotellen Porphyromonas |
| + | Pseudomonas aeruginosa | Acinetobacter | Bacteroides-fragilis-Gr |
| 0 | Enterokokken Staphylokokken MR Stenotrophomonas maltophilia | Legionellen Mykoplasmen | Chlamydien Listerien |

+++ sehr gute Wirksamkeit; ++ gute Wirksamkeit; + mäßige Wirksamkeit; 0 keine Wirksamkeit
MR/MS: Methicillin-(Oxacillin)-resistent/sensibel; Gr.: Gruppe

Besonderheiten des Wirkenspektrums:

Im Vergleich zu den Cephalosporinen der I. und II. Generation besitzt Cefotaxim eine schwächere in-vitro-Aktivität gegen Staphylokokken [158], dagegen eine bessere Aktivität gegen gramnegative Bakterien mit einer Spektrumerweiterung bei Enterobakterien [120, 121].

Nebenwirkungen:

Folgende Nebenwirkungen können auftreten [121]:

Allergische Hautreaktionen, selten Anaphylaxie, Phlebitis, positiver Coombs-Test, Erhöhung der Transaminasen und alkalischer Phosphatase, gastrointestinale Beschwerden, pseudomembranöse Kolitis, Neutro- und Thrombozytopenie, selten hämolytische Anämie.

1.2.10.4 Piperacillin

Indikationen:

Zum Einsatzgebiet gehören schwere Infektionen durch gramnegative Erreger, Infektionen des Urogenitaltraktes und der Gallenwege [73, 121, 158]. In Kombination mit Aminoglykosiden oder Cephalosporinen der III. Generation kann Piperacillin zur Initialtherapie bei unbekanntem Erreger sowie bei Infektionen mit Pseudomonas aeruginosa eingesetzt werden [121].

Spektrum:

Das Erregerspektrum wird aus Tabelle 6 ersichtlich.

Tabelle 6: : Erregerspektrum von Piperacillin [121]

| Wirkung | Wirkspektrum von Piperacillin | | |
|---------|---|--|---|
| +++ | Pseudomonas aeruginosa Escherichia coli Proteus mirabilis Enterococcus faecalis Pasteurella multocida | Streptokokken Pneumokokken Meningokokken Salmonellen Shigellen | β -Laktamase-neg.- Staphylokokken Haemophilus influenzae Gonokokken Moraxella catarrhalis |
| ++ | Proteus vulgaris Enterobacter Citrobacter | Serratia Providencia Morganella | Prevotellen Prophyromonas |
| + | Stenotrophomonas maltophilia | Klebsiellen | Bacteroides-fragilis-Gr. |
| 0 | Enterococcus faecium Mykoplasmen Chlamydien | β -Laktamase-pos.- Staphylokokken Haemophilus influenzae | β -Laktamase-pos.- Gonokokken |

+++ sehr gute Wirksamkeit; ++ gute Wirksamkeit; + mäßige Wirksamkeit; 0 keine Wirksamkeit MR/MS: Methicillin-(Oxacillin)-resistent/sensibel; neg.: negativ; pos.: positiv; Gr.: Gruppe

Besonderheiten des Wirkspektrums:

Piperacillin zeichnet sich im Vergleich zu Mezlocillin durch eine starke Wirksamkeit gegenüber Pseudomonas aeruginosa aus [116] und wirkt etwas schwächer gegen Enterokokken [120]. Bei Penicillinase-bildenden Staphylokokken ist Piperacillin unwirksam [158].

Nebenwirkungen:

Folgende Nebenwirkungen können auftreten [121]:
Allergische Hautreaktionen, Anaphylaxie, Erhöhung der Transaminasen, gastrointestinale Beschwerden, pseudomembranöse Kolitis, vorübergehende Neutropenie.

1.2.10.5 Teicoplanin

Indikationen:

Teicoplanin ist ein Reserveantibiotikum und zur Therapie von schweren Staphylokokken-, Enterokokken- und Streptokokken-bedingten Infektionen (z.B. Endokarditis, Sepsis) geeignet [121, 158]. Teicoplanin wird zur Therapie von Infektionen mit Oxacillin-resistenten Staphylokokken (z.B. Staphylococcus-epidermidis-bedingte Endoplastitis) oder bei Ampicillin-Mezlocillin-resistenten Enterokokken (Kombination mit einem Aminoglykosid) eingesetzt. Weiterhin wird es bei der pseudomembranösen Kolitis und bei Infektionen durch Corynebacterium jeikeium sowie als Alternative bei Penicillin- und Cephalosporinallergien verabreicht [121, 158].

Spektrum:

Das Erregerspektrum wird aus Tabelle 7 ersichtlich.

Tabelle 7: Erregerspektrum von Teicoplanin [121]

| Wirkung | Wirkspektrum von Teicoplanin | | |
|---------|--|--|--------------|
| +++ | Staphylokokken Clostridien | Streptokokken Corynebacterium diphtheriae Corynebacterium jeikeium | Pneumokokken |
| ++ | Enterokokken (inkl. Enterococcus faecium) | grampos. anerobe Kokken | Listerien |
| 0 | gramneg. Bakterien (inkl. Bacteroides-fragilis-Gr.) | Mykoplasmen | Chlamydien |

+++ sehr gute Wirksamkeit; ++ gute Wirksamkeit; 0 keine Wirksamkeit; Gr.: Gruppe; grampos.: grampositive; gramneg.: gramnegative; inkl.: inklusive

Besonderheiten des Wirkspektrums:

Teicoplanin wirkt nur gegen grampositive Bakterien und besitzt keine Wirkung gegen gramnegative Bakterien [120, 121].

Nebenwirkungen:

Folgende Nebenwirkungen können auftreten [121]:

Nephro- und Ototoxizität (bei Überdosierung und längerer Anwendung über 10 Tage), allergische Hautreaktionen, Anaphylaxie, Eosinophilie, Thrombophlebitis, Neutro- und Thrombozytopenie, vorübergehende Erhöhung der Transaminasen und alkalischer Phosphatase.

1.3 Zielstellung dieser Arbeit

In den letzten Jahren haben sich die Empfehlungen für eine Antibiotikaprophylaxe in der Herzchirurgie bezüglich Antibiotikawahl und Applikationsdauer verändert. Diese Empfehlungen beschränken sich alle auf die Erwachsenenherzchirurgie und gehen nicht speziell auf die Kinderherzchirurgie ein [52]. Im Gegensatz zu den vielen Studien zum Thema perioperative Antibiotikaprophylaxe in der Erwachsenenherzchirurgie besteht auf dem Gebiet der Kinderherzchirurgie ein Informationsdefizit.

Im Deutschen Herzzentrum Berlin wurde seit 1988 bei Operationen aufgrund angeborener Herzfehler die Kombinationsprophylaxe aus einem Penicillin und einem Cephalosporin der III. Generation angewandt. Diese Kombination erscheint in Bezug auf die neuen internationalen Empfehlungen, die entweder ein Cephalosporin der I. oder II. Generation zur antimikrobiellen Prophylaxe vorgeschlagen [35, 80, 172, 184], fragwürdig.

Obwohl die klinische Wertigkeit von Cefotiam in einer früheren Studie in der Erwachsenenherzchirurgie im DHZB gezeigt wurde [58] und Cephalosporine der I. und II. Generation schon Gegenstand vieler Untersuchungen waren, erschien die unkritische Übernahme für die Kinderherzchirurgie nicht angemessen und gab Anlaß für diese Studie.

Gegenstand dieser Arbeit ist deshalb die Fragestellung, ob eine Umstellung der bisher im DHZB üblichen Kombinationsprophylaxe mit Piperacillin und Cefotaxim auf eine Monoprohylaxe mit Cefotiam gerechtfertigt ist. Diese Studie soll den klinischen Nutzen zweier Antibiotikaprophylaxen untersuchen und prüfen, ob sie den Anforderungen einer effektiven Prophylaxe gerecht werden. Als Meßgrößen zur Einschätzung der Wirksamkeit der Antibiotikaprophylaxen dienten die postoperativen Infektionen und Infektionsraten.

Zusammenfassend sind folgende Fragen Aufgabenstellung dieser Arbeit:

- 1.) Existiert bezüglich der postoperativen Infektionsraten ein Unterschied zwischen beiden Antibiotikaprophylaxen?

Auf der Grundlage dieser Meßergebnisse soll dann folgendes überprüft werden:

- 2.) Welche Information gibt eine Metaanalyse beim Vergleich der Effektivität von Schmalspektrumprophylaxen mit einem Cephalosporin der I. oder II. Generation mit Kombinations- bzw. Breitspektrumprophylaxen?
- 3.) Entspricht Cefotiam den Anforderungen einer effektiven Antibiotikaprophylaxe für die Herzchirurgie?
- 4.) Welche Vor- und Nachteile ergeben sich bezüglich mikrobiologischer Gesichtspunkte, Patientenbelastung, Arbeitsaufwand und ökonomischer Aspekte beim Vergleich beider Prophylaxen?
- 5.) Welche Konsequenzen sind für eine Prophylaxeoptimierung aus den Erfahrungen der letzten Jahre bezüglich Antibiotikaauswahl und Prophylaxedauer zu ziehen?
- 6.) Ist eine Umstellung der bisher üblichen Prophylaxe mit Cefotaxim und Piperacillin auf Cefotiam für die Kinderherzchirurgie im DHZB zu befürworten?

2 Material und Methode

2.1 Patientenauswahl und Gruppenbildung

In diese klinische Untersuchung wurden alle Patienten einbezogen, welche im Zeitraum vom 1. März bis zum 31. August 1995 im Deutschen Herzzentrum Berlin aufgrund eines angeborenen Herzfehlers operiert wurden.

Aus der Studie ausgeschlossen wurden Patienten mit:

- präoperativ angefangener antibiotischer Behandlung;
- präoperativen Infektionen;
- Eingriffen, wie Herzkatheteruntersuchungen, Schrittmacherimplantation und Herztransplantationen;
- inkorrekt durchgeführter perioperativer Prophylaxe;
- anamnestisch bekannten Allergien gegen Cephalosporine und Penicilline.

Diese Arbeit wurde im Rahmen einer prospektiven Beobachtungsstudie angelegt. Die Patienten wurden beiden Gruppen nicht zufällig zugeteilt. Das Zuteilungsverfahren basierte auf dem monatlichen Wechsel der Antibiotikaprophylaxen. Entsprechend des Operationsdatums bekamen die Patienten, die in den Monaten März, Mai und Juli operiert wurden, Cefotiam und sind als Ct-Gruppe zusammengefaßt. Das als Cx/P-Gruppe bezeichnete Kollektiv schließt diejenigen Patienten ein, welche einen operativen Eingriff in den Monaten April, Juni und August hatten und Cefotaxim mit Piperacillin erhielten.

2.2 Prophylaxedauer und Dosierung im DHZB

Bei dieser Studie gab es kein fest definiertes Schema für die Länge bzw. Dauer der Antibiotikaprophylaxe. Die perioperative Antibiotikaprophylaxe wurde, wie in den Jahren zuvor im DHZB, individuell mit dem Ziehen aller intraoperativ gelegten Drainagen, wie Mediastinal-, Pleura- und Perikarddrainagen, Pulmonalarterien- und Linksherzkatheter sowie zentralvenöser und arterieller Zugänge, beendet.

Die Prophylaxe begann mit Einleitung der Anästhesie und erfolgte als intravenöse Infusion. Da die Halbwertszeiten von Cefotiam, Cefotaxim und Piperacillin unter 2 Stunden liegen, fand abhängig von der Operationslänge eine intraoperative Auffrischung statt.

Neben der geplanten Prophylaxe wurde zusätzlich Teicoplanin bei Patienten mit Peritonealdialyse- bzw. Peritonealkatheteranlage, offenem Thorax, Reoperation und Assistensystemen verabreicht.

Alle Patienten erhielten perioperativ zusätzlich eine orale antimykotische Prophylaxe mit Nystatin.

In Tabelle 8 sind die Applikationsintervalle und die Dosierungen der Antibiotika für diese Studie zusammengefaßt.

Tabelle 8: Dosierungs- und Applikationsschema

| Gruppe | Antibiotikum (Freiname) | Handelsname | Applikations- Intervall in Stunden | Dosis für | |
|--|----------------------------|-------------|--|---|--|
| | | | | Kinder | Erwachsene |
| Ct-Gruppe | Cefotiam | Spizef® | 12 h | 2 x 100 mg/kg | 2 x 2 g |
| Cx/P-Gruppe | Cefotaxim | Claforan® | 8 h | 3 x 100 mg/kg | 3 x 2 g |
| | Piperacillin | Pipril® | 8 h | 3 x 150 mg/kg | 3 x 4 g |
| bei zusätzlicher Antibiotika- kombination für beide Gruppen | Teicoplanin | Targocid® | 12 h* | < 2 Mo initial: 2 x 8 mg/kg dann: 8 mg/kg* > 2 Mo initial: 2 x 6 mg/kg dann 6 mg/kg* | initial: 2 x 6 mg/kg dann: 6 mg/kg* |

*: nach Serumspiegel; Mo: Monate

Die Entscheidung für Cefotiam basierte auf einer früheren Studie im DHZB [58], welche bereits den prophylaktischen Wert und die Sicherheit von Cefotiam in der Erwachsenenherzchirurgie belegte. Die Auswahl von Cefotiam orientierte sich an den neueren internationalen Empfehlungen, die ein Cephalosporin der I. oder II. Generation zur perioperativen Prophylaxe vorschlagen [35, 173].

2.3 Kosten

Der Einkaufspreis in der Apotheke des Deutschen Herzzentrums Berlin betrug zum Zeitpunkt der Studie für:

| | | |
|----------------|-----------------|----------------|
| Pipril®: | Claforan®: | Spizef®: |
| 1 g = 5,66 DM | 0,5 g = 9,61 DM | 1 g = 7,53 DM |
| 4 g = 22,67 DM | 1 g = 18,05 DM | 2 g = 13,59 DM |
| | 2 g = 32,15 DM | |

2.4 Methodik: Erfassung und Beschreibung der Daten

Neben demographischen Daten wurden Gruppenmerkmale erfasst, welche einen Einfluß auf

den postoperativen Verlauf und auf die Infektionsinzidenz haben können, um die Homogenität beider Patientenkollektive als Voraussetzung für den Vergleich der perioperativen Antibiotikaphylaxen zu belegen. Die Gruppenmerkmale des Krankengutes wurden zur besseren Übersicht in prä-, intra- und postoperative Faktoren gegliedert. Studienbegleitend wurden vorher festgelegte Merkmale und Daten aus den Krankenakten, speziell dem Anamnesebogen, dem Operations- und Anästhesieprotokoll, den Kurvenblättern und den Epikrisen, in ein Studienprotokoll aufgenommen.

2.5 Infektionskriterien

Anhand der CDC-Definitionen wurden die Infektionen diagnostiziert [126]. Unter nosokomialen Infektionen versteht man Infektionen, die während eines Krankenhausaufenthaltes auftreten, wobei ein kausaler Zusammenhang mit dem Krankenhausaufenthalt bestehen muß [73, 120, 126, 158].

Im folgenden werden ausgewählte CDC-Definitionen zitiert, welche sich auf die aufgetretenen Infektionen beziehen oder die als postoperative Komplikationen für die Herzchirurgie von Bedeutung sind [58]. Für die weiteren Infektionsdefinitionen wird auf die Literaturangabe verwiesen [126].

Operationsgebiet-Infektionen:

A 1) Oberflächliche Infektionen des Operationsschnittes:

Infektion an der Inzisionsstelle innerhalb von 30 Tagen nach der Operation, die nur Haut oder subkutanes Gewebe mit einbezieht und eines der folgenden Anzeichen tritt auf:

1. eitriges Sekretion aus der oberflächlichen Inzision;
2. kultureller Nachweis eines Mikroorganismus aus einem aseptisch entnommenen Wundsekret oder Gewebekultur von der oberflächlichen Inzision;
3. eines der folgenden Anzeichen: Schmerz oder Empfindlichkeit, lokalisierte Schwellung, Rötung oder Überwärmung und Chirurg öffnet die oberflächliche Inzision bewußt, es sei denn, es liegt eine negative Kultur vor;
4. Diagnose des Chirurgen oder begleitenden Arztes.

A 2) Tiefe Infektion des Operationsschnittes:

Infektion innerhalb von 30 Tagen nach der Operation (innerhalb von 1 Jahr, wenn Implantat¹ in situ belassen) und Infektion scheint mit der Operation in Verbindung zu stehen und erfaßt Faszien- und Muskelgewebe und eines der folgenden Anzeichen tritt auf:

1. eitriges Sekretion aus dem tiefen Einschnitt, aber nicht aus dem Organ bzw. Raum, da dies zu der Kategorie A3 gehört,

¹ Unter einem Implantat versteht man einen Fremdkörper nicht-menschlicher Herkunft, der einem Patienten während einer Operation auf Dauer eingesetzt wird und an dem nicht routinemäßig für diagnostische oder therapeutische Zwecke manipuliert wird (Hüftprothesen, Gefäßprothesen, Herzklappen (vom Schwein oder synthetische)). Menschliche Spenderorgane (Transplantate), wie Herz, Niere und Leber, sind ausgeschlossen.

2. spontan oder vom Chirurgen bewußt geöffnet, wenn der Patient mindestens eines der nachfolgenden Symptome hat: Fieber ($> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$), lokalisierter Schmerz oder Empfindlichkeit, es sei denn, es liegt eine negative Kultur vor;
3. ein Abszeß oder sonstiges Zeichen der Infektion ist bei der klinischen Untersuchung, während der erneuten Operation, bei der histopathologischen Untersuchung oder durch radiologische Untersuchungen ersichtlich;
4. Diagnose des Chirurgen oder des begleitenden Arztes.

A 3) Infektion von Räumen und Organen im Operationsgebiet:

Infektion innerhalb von 30 Tagen nach der Operation (innerhalb von 1 Jahr, wenn Implantat in situ belassen) und Infektion scheint mit der Operation in Verbindung zu stehen und erfaßt Organe oder Körperhöhlen, die während der Operation geöffnet wurden oder an denen manipuliert wurde und eines der folgenden Anzeichen tritt auf:

1. eitrige Sekretion aus einem Drain, der Zugang zu dem tiefen Organ oder Raum hat;
2. Isolation eines Mikroorganismus aus steril entnommener Flüssigkeitskultur (bzw. Wundabstrich) oder Gewebekultur aus einem tiefen Organ oder Raum;
3. ein Abszeß oder sonstiges Zeichen der Infektion ist bei der klinischen Untersuchung, während der erneuten Operation, bei der histopathologischen Untersuchung oder durch radiologische Untersuchungen ersichtlich;
4. Diagnose des Chirurgen oder des begleitenden Arztes.

Sepsis:

B 1) Durch Labor bestätigte Sepsis:

muß einem der nachfolgenden Kriterien entsprechen:

1. Mikroorganismus aus Blutkultur isoliert und Krankheitserreger nicht mit Infektion an anderer Stelle verwandt¹;
2. eines der folgenden: Fieber ($> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$), Schüttelfrost oder Hypotonie und eines der folgenden:
 - gewöhnlicher Hautkeim wurde aus zwei zu verschiedenen Zeiten entnommenen Blutkulturen isoliert und ist nicht mit einer Infektion an anderer Stelle verwandt;
 - gewöhnlicher Hautkeim wurde in Blutkulturen bei einem Patienten mit intravaskulärem Fremdkörper isoliert und Arzt beginnt entsprechende antimikrobielle Therapie;
 - positiver Antigen-Bluttest und Krankheitserreger ist mit Infektion an anderer Stelle nicht verwandt.

B 2) Klinische Sepsis:

¹ Paßt der aus der Blutkultur isolierte Mikroorganismus mit einer nosokomialen Infektion an anderer Stelle zusammen, wird die Sepsis als sekundäre Sepsis klassifiziert. Eine Ausnahme besteht bei der katheter-assoziierten Sepsis, die als primäre klassifiziert wird, unabhängig davon, ob an der Insertionsstelle Infektionszeichen bestehen.

muß einem der folgenden Kriterien entsprechen:

Fieber ($> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$) oder Hypotonie (systolischer Druck $\leq 90\text{ mmHg}$) oder Oligurie ($< 20\text{ ml/h}$) ohne sonstige erkennbare Ursache und sämtliche der folgenden Anzeichen:

1. keine Blutkultur durchgeführt oder keine Mikroorganismen oder Antigene im Blut entdeckt;
2. keine offensichtliche Infektion an anderer Stelle;
3. Arzt leitet eine Therapie wegen Sepsis ein.

Pneumonie:

C 1) Pneumonie:

muß einem der folgenden Kriterien entsprechen:

1. Rasselgeräusche bei der Auskultation oder Dämpfung bei Perkussion während der Untersuchung des Thorax und eines der folgenden Anzeichen:
 - neues Auftreten von eitrigem Sputum oder Veränderung der Charakteristika des Sputums;
 - Mikroorganismus aus der Blutkultur isoliert,
 - Krankheitserreger aus bronchoalveolärer Lavage, Bronchialabstrich, transtrachealem Aspirat oder Biopsieprobe isoliert;
2. Röntgenuntersuchung des Thorax zeigt neues oder progressives Infiltrat, Verdichtung, Kavitation oder pleuralen Erguß und eines der folgenden Anzeichen:
 - neues Auftreten von eitrigem Sputum oder Veränderung der Charakteristika des Sputums;
 - Mikroorganismus aus der Blutkultur isoliert;
 - Krankheitserreger aus bronchoalveolärer Lavage, Bronchialabstrich, transtrachealem Aspirat oder Biopsieprobe isoliert;
 - Isolierung eines Virus oder Ermittlung von viralem Antigen in Atemwegssekreten;
 - diagnostischer Einzelkörper-Titer (IgM) oder vierfacher Titeranstieg (IgG) für den Krankheitserreger in wiederholten Serumproben;
 - histopathologischer Nachweis einer Pneumonie.

C X) Zusätzliches Pneumonie-Kriterium1 :

Röntgenuntersuchung des Thorax zeigt neues oder progressives Infiltrat, Verdichtung, Kavitation oder pleuralen Erguß und

- Arzt beginnt entsprechende antimikrobielle Therapie.

Harnwegsinfektion:

² Ergänzende Falldefinition durch das Nationale Referenzzentrum für Krankenhaushygiene [126]

D 1) Symptomatische Harnwegsinfektion:

muß einem der folgenden Kriterien entsprechen:

1. eines der folgenden: Fieber ($> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$), Harndrang, Häufigkeit, Dysurie oder suprapubische Mißempfindungen und eine Urinkultur von ≥ 100000 Kolonien/ml Urin mit nicht mehr als zwei Arten von Mikroorganismen;
2. zwei der folgenden: Fieber ($> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$), Harndrang, Häufigkeit, Dysurie oder suprapubische Mißempfindungen und eines der folgenden Anzeichen:
 - Harnteststreifen für Leukozytenesterase und/oder Nitrat positiv;
 - Pyurie (≥ 10 weiße Blutkörperchen (WCB)/ml oder > 3 Leukozyten/Gesichtsfeld bei starker Vergrößerung im nicht-zentrifugierten Urin;
 - bei Gramfärbung einer nicht-zentrifugierten Urinprobe Nachweis von Mikroorganismen;
 - zwei Urinkulturen mit wiederholter Isolierung des gleichen Uropathogens mit ≥ 100 Kolonien/ml Urin im Katheterurin;
 - Urinkultur mit ≤ 100000 Kolonien/ml Urin einzelner Uropathogene bei Patienten, die mit der entsprechenden antimikrobiellen Therapie behandelt werden;
 - Diagnose des Arztes;
 - Arzt beginnt entsprechende antimikrobielle Therapie.

Infektionen des kardiovaskulären Systems:

F 2) Endokarditis:

1. der natürlichen oder künstlichen Herzklappen muß einem der folgenden Kriterien entsprechen:
2. Isolation eines Mikroorganismus aus der Kultur von Herzklappen oder Vegetationen;
 - zwei der folgenden Anzeichen, ohne andere festgestellte Ursache: Fieber ($> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$), neues oder verändertes Herzgeräusch, Hinweise auf arterielle Embolien (z.B. Hautmanifestationen), Zeichen der kardialen Dekompensation oder Herzrhythmusstörungen und Arzt beginnt entsprechende Therapie und eines der folgenden:
 - Mikroorganismus aus zwei Blutkulturen isoliert;
 - Mikroorganismus bei Gramfärbung der Herzklappe erkannt, wenn Kultur negativ ist oder nicht durchgeführt wurde;
 - Herzklappenvegetationen während einer Operation oder Autopsie festgestellt;
 - positiver Antigentest im Blut oder Urin;
 - Nachweis neuer Vegetationen im Echokardiogramm.

F 4) Mediastinitis:

muß einem der folgenden Kriterien entsprechen:

1. Isolation eines Mikroorganismus aus der Gewebekultur des Mediastinums oder aus Flüssigkeit, die während einer Operation oder einer Punktion gewonnen wurde;
2. während einer Operation oder durch histopathologische Untersuchung nachgewiesene Mediastinitis;
3. eines der folgenden Anzeichen: Fieber ($> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$), Schmerzen im Brustkorb und eines der folgenden:

- eitrige Sekretion aus dem mediastinalen Bereich;
- kultureller Nachweis eines Mikroorganismus aus der Blutkultur oder dem Sekret des mediastinalen Bereichs;
- bei radiologischer Untersuchung festgestellte Erweiterung des Mediastinums.

Bezüglich des Beobachtungszeitraumes gibt es Abweichungen von den geforderten CDC-Kriterien. Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich auf den gesamten postoperativen Klinikaufenthalt und endete mit der Entlassung aus der stationären Behandlung. Im Rahmen dieser Studie war nur eine Beobachtung der Patienten bis zur Entlassung gewährleistet, da viele Patienten zur weiteren Betreuung in andere Kliniken verlegt wurden.

Jeder einzelne Fall mit postoperativem Infektionsverdacht wurde mit dem behandelnden Arzt diskutiert.

Mit der Annahme einer Infektion ging in der Regel ein Antibiotikawechsel als unmittelbare Umstellung oder als Neuanfang mit einer mindestens eintägigen Applikationspause gegenüber der ursprünglichen Prophylaxe einher. Für den Zeitpunkt der Diagnosestellung einer Infektion wurde der Tag berücksichtigt, an dem ein Antibiotikawechsel erfolgte.

Laborchemische Parameter und die Erhöhung der Körpertemperatur wurden berücksichtigt.

Per definitionem wurde eine Leukozytose bei Säuglingen bei Leukozytenzahlen über 15000/ μ l, bei Kindern über 12000/ μ l und bei Erwachsenen über 9000/ μ l angenommen [88]. Von einer Leukozytopenie wurde bei Leukozytenwerten unter 9000/ μ l bei Säuglingen, unter 8000/ μ l bei Kindern und unter 4000/ μ l bei Erwachsenen [88] ausgegangen. Eine Thrombozytopenie wurde bei einer Thrombozytenzahl bei Neugeborenen kleiner als 100/nl und bei Kindern oder Erwachsenen kleiner 200/nl angenommen [88]. Der Normwert für das C-reaktive Protein (CRP) liegt unter 5 mg/l [88]. Die Einheiten für das CRP werden im DHZB in mg/dl angegeben.

Fieber ist als Erhöhung der Körpertemperatur über 38 °C und eine subfebrile Temperatur als eine erhöhte Temperatur bis 38 °C definiert [88]. Die Messung der Körpertemperatur erfolgte rektal und oral. Antipyretische Maßnahmen wurden nicht bei den Temperaturangaben berücksichtigt.

Um einen Infektionsverdacht zu bestätigen, wurde ausgehend von der klinischen Verdachtsdiagnose Untersuchungsmaterial gewonnen und in das mikrobiologische Labor (Institut für Infektionsmedizin der Freien Universität Berlin - Geschäftsführender Direktor und Abteilungsleiter: Prof. Dr. med. H. Hahn) zur mikrobiologischen Begutachtung versandt. Je nach Infektionsverdacht wurden z.B. Bronchial-, Tracheal- und Wundsekrete, zentralvenöse Katheterspitzen, Herzschrittmacherdrähte, Drainagenspitzen, Urinproben sowie Material von Perikard- und Pleuraerguß auf Bakterien- und Pilzwachstum untersucht. Bei Verdacht auf eine Harnwegsinfektion wurde weiterhin ein Urin-Streifentest (Combur-10-Test von Boehringer Mannheim) durchgeführt und Nitrit, Erythrozyten, Leukozyten und Protein bestimmt.

Blutkulturen wurden bei Körpertemperaturen größer als 38,5 °C abgenommen. Aerobe und anaerobe venöse Blutkulturen wurden durch transkutane Venenpunktion oder durch

liegende Katheter abgenommen³.

Bakteriologische Nachuntersuchungen nach Antibiotikawechsel wurden nicht in der Auswertung berücksichtigt.

Bronchial-, Tracheal- und Wundsekrete sowie Perikard- und Pleuraexudat wurden in flüssigen und auf festen Kulturmedien kultiviert. Die Anzuchtergebnisse enthielten eine semiquantitative Angabe über das jeweilige Isolat (+ wenig, ++ mäßig, +++ reichlich). Katheter- und Drainagenspitzen und Schrittmacherdrähte wurden in Thioglykolat-Bouillon kultiviert. Bronchiallavagen wurden quantitativ auf feste Kulturmedien (inklusive Medien zur Anzucht von Legionellen) überimpft und flüssige Medien zur Anreicherung verwendet. Mit der Urinprobe wurde unmittelbar nach Entnahme ein Objektträgerkultursystem (Uricult von Boehringer Mannheim) beimpft.

2.6 Laborchemische Untersuchungen

Für die Aufzeichnung der laborchemischen Kontrollen wurde ein zeitlich fixiertes Schema festgelegt. Die Laborwerte wurden vor dem Eingriff, unmittelbar am Operationstag und am 1., 2., 3. und 5. postoperativen Tag sowie zur Entlassung notiert. Zu den erfaßten Parametern gehörten die Leukozyten, die Thrombozyten, das C-reaktive Protein und das Serum-Kreatinin.

Bei Verdacht auf Infektionen und bei Vorliegen oder Entwicklung einer Niereninsuffizienz wurden die Laborwerte abweichend vom Schema weiter verfolgt. Im Falle eines Infektionsverdachtes wurden die Parameter bis zur Diagnosesicherung bzw. bis zum Antibiotikawechsel aufgezeichnet.

Es wurden die Serumkreatininwerte erfaßt, wobei der Normbereich bei Neugeborenen kleiner als 1,2 mg/dl, bis zum 5. Lebensjahr kleiner als 0,5 mg/dl, bis zum 10. Lebensjahr kleiner als 1,0 mg/dl und ab dann bei Kindern und Erwachsenen kleiner als 1,2 mg/dl definiert ist [88].

2.7 Perioperative Faktoren

Eine Zusammenfassung der einzelnen berücksichtigten Größen in dieser Studie zeigt Tabelle 9.

Tabelle 9: Gruppenmerkmale und perioperative Einflußfaktoren

| Gruppenmerkmale | Präoperative Faktoren | Intraoperative Faktoren | Postoperative Faktoren |
|-----------------|-----------------------|-------------------------|------------------------|
| Alter | kardiale Diagnose | Fremdimplantate | Rethorakotomie |

³ Ob die Empfehlungen zur Entnahme von Untersuchungsproben (MIQ) der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie [45] eingehalten wurden, ist nicht überprüfbar, wird aber angenommen.

| | | | |
|------------|-------------------------|----------------------|---------------------------|
| Geschlecht | kardiale Voroperation | Hypothermie | offener Thorax |
| | Begleiterkrankung | Herz-Lungen-Maschine | Intubationszeit |
| | Kreatinin* > 1,10 mg/dl | HLM-Zeit | Intensivstationszeit |
| | Operationsdringlichkeit | Operationsdauer | Liegezeit |
| | | | insulinpfl. Hyperglykämie |
| | | | Kreatinin* > 1,10 mg/dl |
| | | | Nierenersatztherapie |
| | | | Peritonealdialyse |

*HLM-Zeit: Herz-Lungen-Maschinen-Zeit; insulinpfl.: insulinpflichtige; * im Serum*

Im Rahmen des wissenschaftlichen Fortschrittes werden zunehmend multimorbide Patienten mit komplizierten Herzvitien und reduzierter kardialer Pumpleistung im fortgeschrittenen und jüngeren Lebensalter, nach vorangegangenen Herzoperationen sowie unter Notfallbedingungen operiert. Zur Einschätzung des Operationsrisikos wurden verschiedene Risiko-Score-Systeme für die Erwachsenenherzchirurgie entwickelt [174].

Da es für die Kinderherzchirurgie keine speziellen Risiko-Score-Systeme gibt [189], wurden in Anlehnung an die Risikostratifizierungsmodelle für die Erwachsenenherzchirurgie [174] prä-, intra- und postoperative Faktoren berücksichtigt, um die Vergleichbarkeit beider Gruppen zu beurteilen. Im Rahmen dieser Studie wurden bei der Auswahl insbesondere diejenigen Risikofaktoren erfaßt, welche gleichzeitig wichtige Einflußparameter für postoperative Infektionen darstellen.

Eine statistische Untersuchung der einzelnen Parameter hinsichtlich ihrer Bedeutung als Risikofaktoren für eine Infektion war nicht Aufgabe dieser Studie.

Die Diagnosen der Patienten wurden in folgende Gruppen eingeteilt:

- azyanotische Herz- und Gefäßmißbildungen ohne Shunt;
- azyanotische Herz- und Gefäßmißbildungen mit Shunt;
- zyanotische Herz- und Gefäßmißbildungen;
- isolierte Klappen- bzw. Homograftinsuffizienzen.

Das Vorliegen von extrakardialen Begleiterkrankungen, wie Trisomie 21 und Dystrophie, wurde ebenso wie anamnestisch bekannte Antibiotikaallergien im Vorfeld erfaßt. Dystrophie oder Malnutrition bezeichnet den Zustand einer leichten bis mittelschweren Unterernährung, wobei das Gewicht dieser Kinder 15 % bis 20 % unter dem Sollgewicht liegt [129].

Weiterhin wurde ermittelt, ob der Patient in der Vorgeschichte bereits eine Herzoperation hatte. Die Operationen wurden als elektive und dringliche Eingriffe oder als Notfalloperationen eingestuft. Kam es zum Einsatz von Fremdimplantaten für Klappenersatz, Gefäßprothesen oder Patches wurde, wie in Tabelle 10 zusammengefaßt, folgendes biologische und nicht-biologische Material benutzt:

Tabelle 10: Benutztes Material für Fremdimplantate

| Fremdmaterial für | biologisches Material | nicht-biologisches Material |
|-------------------|--|--|
| Klappenersatz | <ul style="list-style-type: none"> - Homograft Eurotransplantat/Belgien - Medtronic Hancock Aortenklappe - Mitralklappen Bioprothese Hancock - Allograft Pulmonalis - HP Media Medtronic Pulmonalklappe | <ul style="list-style-type: none"> - AD Krauth Carbomedics Aortenklappe - Aortenklappe von St. Jude Medical |
| Patches | <ul style="list-style-type: none"> - Shiley Xenon Pferdeperikard | <ul style="list-style-type: none"> - Goretex Cardiovascular Patch - L. Gore Surgical Membrane - Meadox Weavenit |
| Gefäßprothesen | | <ul style="list-style-type: none"> - L. Gore Goretex Stretch |

2.8 Nebenwirkungen

Zur Kontrolle der Nebenwirkungen wurde die systemische Verträglichkeit bzw. Unverträglichkeit hinsichtlich des Auftretens von allergischen Reaktionen, wie Exanthem, Pruritus, Diarrhoe und anaphylaktischer Schock, beobachtet. Kam es zum Auftreten solcher Beschwerden und wurde ein Umsetzen der Antibiose notwendig, wurde die Verträglichkeit als ungenügend definiert. Im Falle der Beschwerdefreiheit wurde die Verträglichkeit als gut interpretiert. Ein Kausalzusammenhang zwischen dem jeweiligen Antibiotikum und der Nebenwirkung wurde als wahrscheinlich oder unwahrscheinlich eingestuft.

2.9 Statistik⁴

Gruppenunterschiede hinsichtlich binärer Merkmale wurden mit dem exakten Test nach Fisher berechnet. Für die Infektionsrate wurden der β -Fehler (Fehler der 2. Art) und das 95 % Konfidenzintervall für die Odds Ratio ermittelt.

⁴ Die statistische Auswertung erfolgte in Zusammenarbeit mit Dr. U. Mansmann und Dr. Dr. W. Hopfenmüller (Statistiker im Institut für medizinische Statistik und klinische Epidemiologie - FU).

Stetige Merkmale wurden mit dem Wilcoxon-rank-sum Test auf Signifikanz geprüft. Für die Charakterisierung von Merkmalsunterschieden wurde das Signifikanzniveau 0,05 benutzt.

Zur Deskription von stetigen Größen wurden die Medianwerte und die Perzentilen sowie zusätzlich die Mittelwerte und Standardabweichungen berechnet. Sämtliche prozentualen Werte wurden auf eine Stelle nach dem Komma gerundet.

2.9.1 Metaanalyse

Die Metaanalyse ist eine retrospektive statistische Methode, welche die Ergebnisse verschiedener Studien zu einer Thematik quantitativ integriert [12].

Im Rahmen dieser Metaanalyse wurden Studien berücksichtigt, die sich mit dem Vergleich der Effektivität einer Antibiotikaphylaxe mit einem Cephalosporin der I. oder II. Generation und einer Kombinations- bzw. Breitspektrumprophylaxe in der offenen Herzchirurgie beschäftigt haben und klar definierten Einschlusskriterien genügen.

Im folgenden sind die Ein- und Ausschlusskriterien für die Metaanalyse dieser Studie formuliert.

Einschlusskriterien

- offene Herzchirurgie im Kindes- und Erwachsenenalter
- Antibiotikabeginn unmittelbar präoperativ mit Einleitung der Anästhesie
- randomisierte und nicht randomisierte Studien
- doppelblinde und nicht doppelblinde Studien
- prospektive und nicht prospektive Studien
- Akzeptanz von unterschiedlicher Prophylaxedauer und Dosierung
- Akzeptanz eines postoperativen Wechsels von intravenöse auf orale/intramuskuläre Applikation innerhalb der gleichen Antibiotikagruppe
- englisch- und deutschsprachige Publikationen im Zeitraum 1970 bis 1999

Ausschlusskriterien

- Antibiotikabeginn am Vorabend der Operation
- Beginn der Antibiotikaphylaxe oder Applikation eines der Kombinationspräparate erst postoperativ
- zusätzliche Antibiotikakombinationen neben der geplanten Antibiotikaphylaxe
- Untersuchungen, die sich nur auf ausgewählte postoperative Infektionen (z.B. nur Wundinfektionen) konzentrieren
- Publikationen von gleichen Ergebnissen

Für die systematische Literaturrecherche wurden die MEDLINE und die Referenzangaben der im Literaturverzeichnis aufgeführten Publikationen genutzt.

Um Differenzen in der Ausgangslage festzustellen, wurden die Publikationen systematisch nach Unterschieden bezüglich der Planung, Durchführung, Patientencharakteristika und des Studiendesigns untersucht.

Die Qualität jeder zugrunde liegenden Studie wurde anhand eines Relevanzscores bewertet. Bei doppelblinden, randomisierten und prospektiven Studien wurden ebenso wie bei Vorliegen von Originalpublikationen, einer Beobachtungsdauer bezüglich des Auftretens einer Infektion nach stationärer Entlassung sowie keiner postoperativen Umstellung der

Prophylaxe auf eine andere Applikationsform je 2 Punkte verteilt. Beim Zutreffen des Gegenteils bzw. nicht vollständigen Angaben in den Publikationen wurde entsprechend nur 1 Punkt vergeben. Die maximale Punktzahl lag bei 12 Punkten und die minimale bei 6 Punkten.

Zunächst wurden für die Infektionsraten jeder Studie die Odds Ratio und das 95 %ige Konfidenzintervall ermittelt. Danach wurden die zusammengefaßte Odds Ratio der eingeschlossenen Studien und das entsprechende 95 %ige Konfidenzintervall berechnet.

Zur statistischen Testung wurde das fixed-effect Model nach Mantel-Haenszel benutzt.

3 Ergebnisse

3.1 Darstellung der Ergebnisse

Die Aufstellung und Analyse der ermittelten Daten erfolgt zum einen als getrennte Darstellung beider Patientenkollektive, zum anderen als Aufteilung innerhalb jeder Gruppe in Patienten mit und ohne Infektion.

Zu Beginn werden die demographischen Daten sowie die prä-, intra- und postoperativen Faktoren beider Gruppen miteinander verglichen. Damit soll festgestellt werden, ob die beiden Kollektive in ihrer Zusammenstellung homogen sind und somit die Voraussetzung für einen Vergleich erfüllen. Danach werden die Meßgrößen dieser Studie und am Ende dieses Kapitels die Ergebnisse der Metaanalyse dargestellt.

3.2 Gruppenmerkmale

Aus der Studie wurden 38 Patienten von der Ct-Gruppe (Ct-Gruppe) und 29 von der Cx/P-Gruppe (Cx/P-Gruppe) ausgeschlossen. In den Klammern werden zuerst die ausgeschlossenen Patientenzahlen der Ct-Gruppe, gefolgt von denen der Cx/P-Gruppe, aufgeführt. Zu den Gründen zählten:

präoperative antibiotische Behandlungen (3; 2); vorbestehende Infektionen (6; 4); Herzkatheteruntersuchungen, Schrittmacherimplantationen und Herztransplantation (19; 15); inkorrekt durchgeführte perioperative Antibiotikaprophylaxen (6; 5); Cephalosporin- oder Penicillinallergien (4; 3).

In dem Zeitraum vom 1. März bis 31. August 1995 wurden nach Ausschluß von oben genannten Patienten insgesamt 180 Patienten, die sich einer Operation zur Korrektur eines angeborenen Herzfehlers unterziehen mußten, in die Studie aufgenommen. Davon fielen 99 Patienten in die Cx/P-Gruppe und 81 in die Ct-Gruppe.

Wie an der großen Differenz von Median- und Mittelwert zu erkennen ist, kann bei dem Patientenalter keine Normalverteilung angenommen werden. Bezüglich des Patientenalters läßt sich ein signifikanter Unterschied ermitteln ($p = 0,002$). In beiden Gruppen lag das Alter der jüngsten Patienten bei 7 Tagen und der ältesten bei 72 (Ct-Gruppe) und 55 Jahren (Cx/P-Gruppe).

Die Geschlechtsverteilung ist in beiden Gruppen gleich ($p = 0,14$).

Eine detaillierte Alters- und Geschlechtsaufschlüsselung zeigt Tabelle 11.

Tabelle 11: Alters- und Geschlechtsverteilung

| Gruppenmerkmale | Cefotiam-Gruppe n = 81 | Cefotaxim/ Piperacillin-Gruppe n = 99 | Gesamt n = 180 | p |
|----------------------------|---------------------------|---|-------------------|-------|
| Alter | | | | |
| Median [Jahre] | 8 | 5 | | |
| 25. Perzentile | 3 | 1 | | |
| 75. Perzentile | 25 | 12 | | |
| Minimum [Tage] | 7 | 7 | | |
| Maximum [Jahre] | 72 | 55 | | |
| Durchschnitt [Jahre] ± STD | 15 ± 16 | 9 ± 12 | | 0,002 |
| ≤ 3 Monate | 4 (4,9 %) | 7 (7,1 %) | 11 (6,1 %) | |
| > 3 Monate ≤ 6 Jahre | 29 (35,8 %) | 50 (50,5 %) | 79 (43,9 %) | |
| > 6 Jahre ≤ 10 Jahre | 9 (11,1 %) | 14 (14,1 %) | 23 (12,8 %) | |
| > 10 Jahre | 39 (48,2 %) | 28 (28,3 %) | 67 (37,2 %) | |
| Geschlecht | | | | |
| weiblich | 47 (58,0 %) | 46 (46,5 %) | 93 (51,7 %) | 0,14 |
| männlich | 34 (42,0 %) | 53 (53,5 %) | 87 (48,3 %) | 0,14 |

STD: Standardabweichung

3.3 Präoperative Faktoren

Kardiochirurgische Voroperationen, extrakardiale Begleiterkrankungen, Serumkreatinin-erhöhungen und Operationsdringlichkeit sind in Tabelle 12 zusammengefaßt.

Bei der Betrachtung der präoperativen Faktoren findet sich bei der Anzahl der Voroperationen am Herzen (44,4 % und 24,2 %) ein statistischer Unterschied ($p = 0,02$) zu Gunsten der Cx/P-Gruppe.

Die extrakardialen Begleiterkrankungen sind in beiden Gruppen gering und unterscheiden sich nicht ($p = 0,16$). Dies trifft auch für den Vergleich der Operationsdringlichkeit zu, wobei sich elektive ($p = 0,52$), dringliche ($p = 0,46$) und notfallmäßige Eingriffe ($p = 1,00$) zwischen beiden Gruppen nicht unterscheiden. In der Cx/P-Gruppe befand sich ein Patient, bei dem sowohl eine Trisomie als auch eine Dystrophie vorlag.

Tabelle 12: Kardiochirurgische Voroperationen und Begleiterkrankungen in der Anamnese

| Präoperative Faktoren | Cefotiam-Gruppe | Cefotaxim/Piperacillin-Gruppe | p |
|-----------------------------------|-----------------|-------------------------------|------|
| | n = 81 | n = 99 | |
| kardiale Voroperationen gesamt | 34 (44,4 %) | 24 (24,2 %) | 0,02 |
| Begleiterkrankungen gesamt | 6 (7,4 %) | 15 (15,2 %) | 0,16 |
| Trisomie 21 | 3 (3,7 %) | 8 (8,1 %) | 0,35 |
| Dystrophie | 3 (3,7 %) | 7 (7,1 %) | 0,52 |
| Kreatinin* > 1,10 mg/dl | 5 (6,6 %) | 3 (3,0 %) | 0,47 |
| Operationsdringlichkeit | | | |
| Elektive OP | 78 (96,3 %) | 92 (92,9 %) | 0,52 |
| Dringliche OP | 2 (2,5 %) | 5 (5,1 %) | 0,46 |
| Notfall OP | 1 (1,2 %) | 2 (2,0 %) | 1,00 |

OP: Operation; * im Serum

Tabelle 17 zeigt die Häufigkeit und Verteilung der einzelnen kongenitalen Vitien der Patienten.

Beim Vergleich der kardialen Diagnosen zeigt sich nur bei den Operationen, die aufgrund azyanotischer Herz- und Gefäßmißbildungen ohne Shunt durchgeführt wurden (4 und 17), ein Unterschied ($p = 0,02$). Bei der verbleibenden Mehrzahl der Operationsindikationen, wie isolierte Klappeninsuffizienzen ($p = 1,00$), azyanotische Herz- und Gefäßmißbildungen mit Shunt ($p = 0,37$) und zyanotische Herz- und Gefäßmißbildungen ($p = 0,64$), besteht kein statistischer Unterschied.

Tabelle 13: Kardiale Diagnosen

| Diagnosen | Cefotiam-Gruppe | Cefotaxim/Piperacillin-Gruppe | p |
|---|-----------------|-------------------------------|------|
| | n = 81 | n = 99 | |
| Azyanotische Herz- und Gefäßmißbildungen ohne Shunt: | | | |
| Pulmonalstenose mit intaktem Ventrikelseptum | 1 (1,2 %) | 4 (4,0 %) | |
| Aortenstenose | 2 (2,5 %) | 5 (5,1 %) | |
| Aortenisthmusstenose | 1 (1,2 %) | 4 (4,0 %) | |
| Aortenbogenanomalien | 0 | 1 (1,0 %) | |
| Mitralstenose | 0 | 3 (3,0 %) | |
| gesamt | 4 (4,9 %) | 17 (17,1 %) | 0,02 |
| Azyanotische Herz- und Gefäßmißbildungen mit Shunt: | | | |
| Ductus arteriosus persistens | 0 | 0 | |
| Ventrikelseptumdefekt | 11 (13,5 %) | 13 (13,1 %) | |
| Vorhofseptumdefekt | 29 (35,8 %) | 22 (22,2 %) | |
| Atrioventrikulärer Septumdefekt (AV-Kanal) | 2 (2,5 %) | 10 (10,1 %) | |
| Pulmonalstenose mit Vorhofseptumdefekt II.° | 2 (2,5 %) | 1 (1,0 %) | |
| gesamt | 44 (54,3 %) | 46 (46,4 %) | 0,37 |
| Zyanotische Herz- und Gefäßmißbildungen: | | | |
| Fallotsche Tetralogie | 4 (4,9 %) | 10 (10,1 %) | |
| Transposition der großen Gefäße | 5 (6,2 %) | 9 (9,1 %) | |
| Trikuspidalatresie | 1 (1,2 %) | 4 (4,1 %) | |
| Truncus arteriosus communis | 2 (2,5 %) | 0 | |
| Ebsteinanomalie | 1 (1,2 %) | 1 (1,0 %) | |
| Cor univentriculare | 2 (2,5 %) | 2 (2,0 %) | |
| Pulmonalatresie | 10 (12,3 %) | 2 (2,0 %) | |
| Pulmonalvenenfehlöffnung | 2 (2,5 %) | 2 (2,0 %) | |
| Double outlet right ventricle | 2 (2,5 %) | 2 (2,0 %) | |
| gesamt | 29 (35,8 %) | 32 (32,3 %) | 0,64 |
| Isolierte Klappeninsuffizienzen: | | | |
| Mitralklappeninsuffizienz | 1 (1,2 %) | 2 (2,0 %) | |
| Aortenklappeninsuffizienz | 3 (3,7 %) | 2 (2,0 %) | |
| gesamt | 4 (4,9 %) | 4 (4,0 %) | 1,00 |

AV-Kanal: Atrioventrikularkanal

3.4 Intraoperative Faktoren

Die Tabelle 14 gibt Auskunft über die stattgefundenen Operationen, welche nach Häufigkeit der Implantation von Fremdmaterial, Anwendung der Hypothermie und Einsatz der Herz-Lungen-Maschine sortiert sind. Die Operations- und Herz-Lungen-Maschinen-Zeiten wurden ebenso erfaßt.

Tabelle 14: Intraoperative Faktoren

| Intraoperative Faktoren | Cefotiam-Gruppe | Cefotaxim/Piperacillin-Gruppe | p |
|--------------------------|-----------------|-------------------------------|-------|
| | n = 81 | n = 99 | |
| Fremdimplantate | 44 (54,3 %) | 60 (60,6 %) | 0,45 |
| Hypothermie | 64 (79,0 %) | 80 (80,8 %) | 0,85 |
| HLM-Einsatz | 71 (87,7 %) | 91 (91,9 %) | 0,45 |
| HLM-Zeit | | | |
| Median [min] | 56 | 71 | |
| 25. Perzentile | 31 | 41 | |
| 75. Perzentile | 128 | 130 | |
| Minimum | 12 | 15 | |
| Maximum | 253 | 382 | |
| Durchschnitt [min] ± STD | 80 ± 62 | 92 ± 64 | 0,156 |
| ≤ 90 min | 47 (58,0 %) | 49 (49,5 %) | |
| > 90 min ≤ 150 min | 11 (13,6 %) | 26 (26,3 %) | |
| > 150 min ≤ 200 min | 8 (9,9 %) | 12 (12,1 %) | |
| > 200 min | 5 (6,2 %) | 4 (4,0 %) | |
| Operationsdauer | | | |
| Median [min] | 137 | 170 | |
| 25. Perzentile | 106 | 107 | |
| 75. Perzentile | 194 | 215 | |
| Minimum | 30 | 35 | |
| Maximum | 420 | 450 | |
| Durchschnitt [min] ± STD | 164 ± 86 | 175 ± 82 | 0,223 |
| ≤ 90 min | 10 (12,3 %) | 14 (14,1 %) | |
| > 90 min ≤ 120 min | 23 (28,4 %) | 19 (19,2 %) | |
| > 120 min | 48 (59,3 %) | 66 (66,7 %) | |

STD: Standardabweichung; HLM-Zeit: Herz-Lungen-Maschinen-Zeit

Bei der Operationsdauer der Ct-Gruppe und den Herz-Lungen-Maschinen-Zeiten von beiden Gruppen liegt keine Normalverteilung vor. In ihrer Zusammensetzung bezüglich intraoperativer Faktoren, wie der Häufigkeit der Implantation von körperfremdem Material ($p = 0,45$), des Einsatzes der Herz-Lungen-Maschine ($p = 0,45$) und der intraoperativen Hypothermie ($p = 0,85$) sowie der Operations- und Herz-Lungen-Maschinen-Zeit ($p = 0,223$, $p = 0,156$), existieren keine signifikanten Unterschiede.

3.5 Postoperative Faktoren

Eine Zusammenfassung bezüglich der postoperativen Faktoren zeigt Tabelle 15.

Tabelle 15: Postoperative Faktoren

| Postoperative Faktoren | Cefotiam-Gruppe | Cefotaxim/Piperacillin-Gruppe | p |
|--|-----------------|-------------------------------|-------|
| | n = 81 | n = 99 | |
| Rethorakotomie | 14 (17,3 %) | 16 (16,2 %) | 0,84 |
| offener Thorax | 3 (3,7 %) | 11 (11,1 %) | 0,09 |
| Intubationszeit | | | |
| Median [Stunden] | 12 | 15 | |
| 25. Perzentile | 10 | 10 | |
| 75. Perzentile | 25 | 24 | |
| Minimum | 1 | 3 | |
| Maximum | 264 | 280 | |
| Durchschnitt [Stunden] ± STD | 34 ± 54 | 33 ± 47 | 0,07 |
| Intensivstationszeit | | | |
| Median [Tage] | 1 | 2 | |
| 25. Perzentile | 1 | 1 | |
| 75. Perzentile | 3 | 4 | |
| Minimum | 1 | 1 | |
| Maximum | 14 | 29 | |
| Durchschnitt [Tage] ± STD | 3 ± 3 | 4 ± 5 | 0,076 |
| Liegezeit | | | |
| Median [Tage] | 15 | 15 | |
| 25. Perzentile | 13 | 13 | |
| 75. Perzentile | 20 | 19 | |
| Minimum | 6 | 6 | |
| Maximum | 43 | 65 | |
| Durchschnitt [Tage] ± STD | 18 ± 8 | 17 ± 9 | 0,343 |
| insulinpfl. Hyperglykämie | 3 (3,7 %) | 8 (8,1 %) | 0,35 |
| Kreatininerhöhg.* > 1,10 mg/dl | 13 (16,0 %) | 13 (13,1 %) | 0,67 |
| Nierenersatztherapie | 2 (2,5 %) | 2 (2,0 %) | 1,00 |
| Peritonealdialyse | 4 (4,9 %) | 8 (8,1 %) | 0,55 |

STD: Standardabweichung; insulinpfl.: insulinpflichtige; Kreatininerhöhg.: Kreatininerhöhung;
* im Serum

Eine Rethorakotomie wurde insgesamt bei 14 (17,3 %) Patienten der Ct- und bei 16 (16,2 %) Patienten der Cx/P-Gruppe notwendig. In den Klammern werden zuerst die Patientenzahlen der Ct-Gruppe, gefolgt von denen der Cx/P-Gruppe aufgeführt. Zu den Gründen für eine Rethorakotomie zählten: postoperative Nachblutung (4; 6); sekundärer Thoraxverschuß (3; 3); Perikardtamponade (2; 1); geplante Operationskomplettierung (5; 4); Anlage einer Mediastinaldrainage (0; 2).

Bei den Intubations-, Intensivstations- und Liegezeiten besteht keine Normalverteilung. Bei Betrachtung der postoperativen Faktoren existiert in Bezug auf die Anzahl von Rethorakotomien (p = 0,84), offenem Thorax (p = 0,09), Kreatininerhöhungen (p = 0,67), Nierenersatztherapien (p = 1,00) und Peritonealdialysen (p = 0,55) kein Unterschied.

Beim Vergleich der Intubationsdauer (p = 0,07) sowie der gesamten Liege- und Intensivstationszeit (p = 0,343, p = 0,076) gibt es keinen signifikanten Unterschied.

3.6 Infektionen

Die Gesamtzahl der Patienten ohne Infektion belief sich auf 151 Fälle (83,9 %). Davon gestaltete sich der postoperative Verlauf hinsichtlich des Auftretens einer Infektion bei 69 Patienten (85,2 %) der Ct-Gruppe und 82 Patienten (82,8 %) der Cx/P-Gruppe komplikationslos.

Die Abbildung 1 gibt einen Überblick über die Verteilung der Patienten mit und ohne Infektion pro Gruppe.

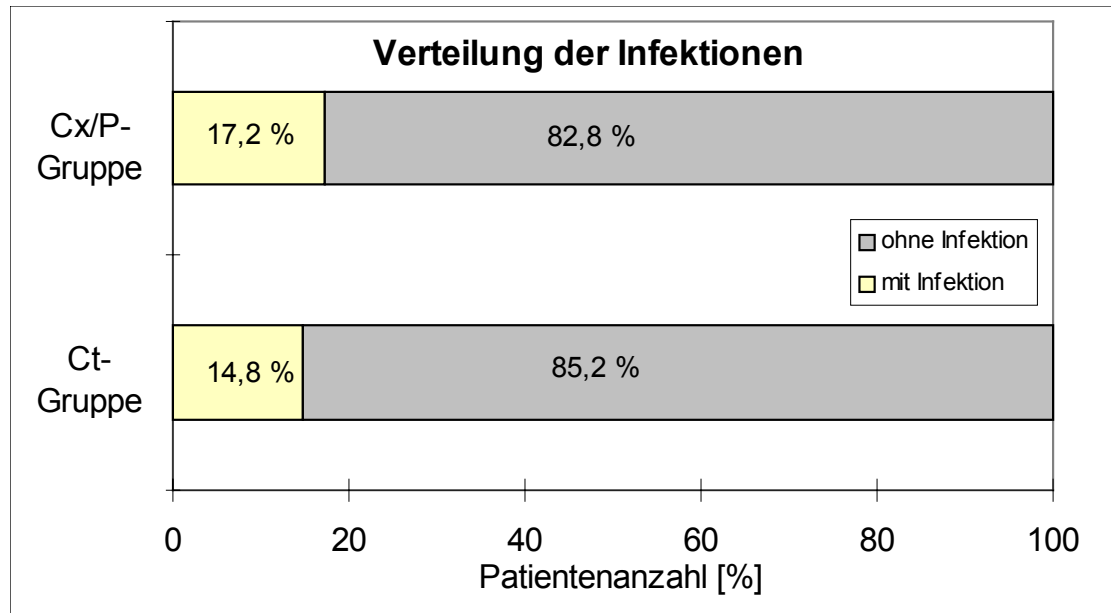


Abbildung 1: Verteilung der Patienten mit und ohne Infektion pro Gruppe
Ct-Gruppe: Cefotiam-Gruppe; Cx/P-Gruppe: Cefotaxim/Piperacillin-Gruppe

Der Anteil bakterieller Infektionen betrug bei insgesamt 180 Patienten 16,1 %, was einer Anzahl von 29 Patienten entspricht. Hierbei fielen 14,8 % (n = 12) auf die Ct-Gruppe und 17,2 % (n = 17) auf die Cx/P-Gruppe.

Zwischen beiden bestand bezüglich der Infektionshäufigkeit kein signifikanter Unterschied ($p = 0,69$; Odds Ratio 1,6; 95 % Konfidenzintervall 0,5 und 2,7).

Tabelle 16 zeigt eine Zusammenfassung der postoperativen Infektionsrate und gibt einen Überblick über die im einzelnen aufgetretenen Infektionen.

Tabelle 16: Postoperative Infektionen

| Infektion | Cefotiam-Gruppe | Cefotaxim/ Piperacillin-Gruppe | Gesamt | p |
|-----------------------------------|-----------------|-----------------------------------|--------------|------|
| | n = 81 | n = 99 | n = 180 | |
| Sepsis | 4 (4,9 %) | 8 (8,1 %) | 12 (6,7 %) | 0,55 |
| Mediastinitis | 0 | 2 (2,0 %) | 2 (1,1 %) | 0,50 |
| OP-Gebiet-Inf. (Wundinfektion) | 1 (1,2 %) | 2 (2,0 %) | 3 (1,7 %) | 1,00 |
| Pneumonie | 6 (7,4 %) | 5 (5,1 %) | 11 (6,1 %) | 0,55 |
| Harnwegsinfektion | 1 (1,2 %) | 0 | 1 (0,5 %) | 0,45 |
| Endokarditis | 0 | 0 | 0 | |
| gesamte Infektionen | 12 (14,8 %) | 17 (17,2 %) | 29 (16,1 %) | 0,69 |
| ohne Infektion | 69 (85,2 %) | 82 (82,8 %) | 151 (83,9 %) | 0,69 |

OP-Gebiet-Inf.: Operationsgebiet-Infektion

Eine Sepsis trat in der Ct-Gruppe bei 4 Patienten (4,9 %) und bei doppelt soviel Patienten in der Cx/P-Gruppe (8,1 %) auf. Dabei handelt es sich entsprechend den CDC-Definitionen um eine sogenannte „durch Labor bestätigte Sepsis“ in der Ct-Gruppe und bei allen anderen um eine sogenannte „klinische Sepsis“ (siehe Kap. 2.5.).

Eine Mediastinitis entwickelten 2 Patienten (2,0 %) der Cx/P-Gruppe. In der Ct-Gruppe trat keine Infektion des Mediastinums auf.

Die Frequenz von Operationsgebiets-bezogenen Infektionen war in beiden Gruppen - mit einem Patienten in der Ct-Gruppe (1,2 %) und 2 Patienten in der Cx/P-Gruppe (2,0 %) - nicht unterschiedlich. Dabei handelte es sich bei allen um sogenannte Infektionen von Räumen und Organen im Operationsgebiet im Sinne von Wundinfektionen an den Austrittsstellen der intraoperativ gelegten Pleuradrainagen.

Eine Pneumonie wurde insgesamt 11 mal beobachtet. In der Ct-Gruppe traten 6 (7,4 %) und in der Cx/P-Gruppe 5 (5,1 %) Atemwegsinfektionen auf.

Postoperativ wurde insgesamt eine Harnwegsinfektion in der Ct-Gruppe diagnostiziert (1,0 %).

Eine Endokarditis ist während des Beobachtungszeitraumes in keiner Gruppe aufgetreten.

Die Abbildung 2 stellt in der Übersicht die Verteilung der postoperativen Infektionsarten dar.

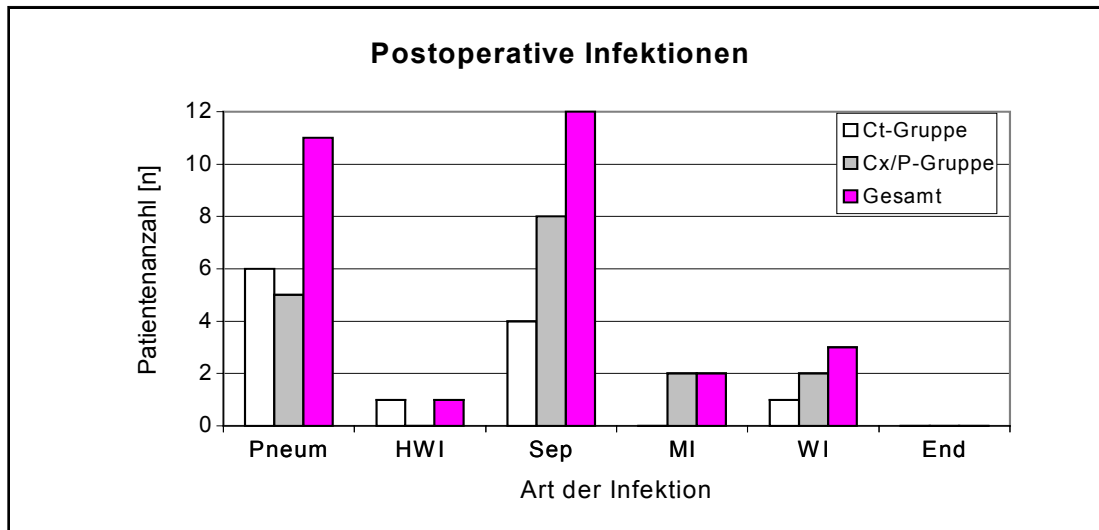


Abbildung 2: Postoperative Infektionsarten

Ct-Gruppe: Cefotiam-Gruppe; Cx/P-Gruppe: Cefotaxim/Piperacillin-Gruppe;
 Pneum: Pneumonie; HWI: Harnwegsinfektion; Sep: Sepsis; MI: Mediastinitis;
 WI: Wundinfektion (Operationsgebiet-Infektion); End: Endokarditis

Abbildung 3 zeigt eine Übersicht über den Zeitpunkt der postoperativen Infektionen für beide Gruppen.

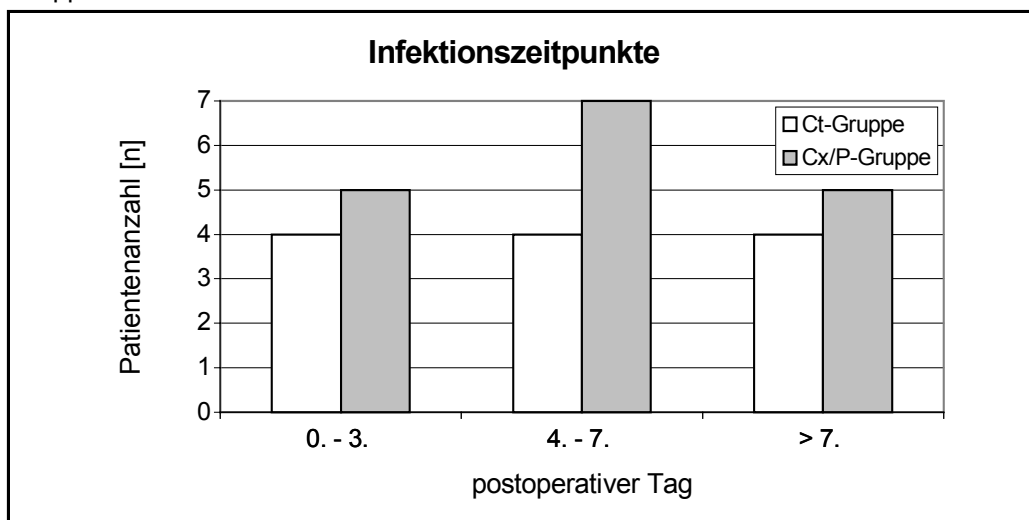


Abbildung 3: Infektionszeitpunkte

Ct-Gruppe: Cefotiam-Gruppe; Cx/P-Gruppe: Cefotaxim/Piperacillin-Gruppe

Eine Aufschlüsselung über die Art und den genauen Zeitpunkt des Auftretens der einzelnen Infektionen zeigt Tabelle 17.

Tabelle 17: Art und Zeitpunkt der postoperativen Infektionen

| p.op. Tag | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | ... | 18 | 19 |
|----------------|---|----|---|---|-----|---|----|---|----|----|----|----|-----|----|----|
| Mediastinitis | | | | | | | | | | | | | | | |
| Ct-Gruppe | | | | | | | | | | | | | | | |
| Cx/P-Gruppe | | | | | | | XX | | | | | | | | |
| Sepsis | | | | | | | | | | | | | | | |
| Ct-Gruppe | X | X | | X | X | | | | | | | | | | |
| Cx/P-Gruppe | X | XX | X | X | XXX | | | | | | | | | | |
| OP-Gebiet-Inf. | | | | | | | | | | | | | | | X |
| Ct-Gruppe | | | | | | | | | | | | | | | |
| Cx/P-Gruppe | | | | | | | | X | | | X | | | | |
| Pneumonie | | | | | | | | | | | | | | | |
| Ct-Gruppe | | X | X | X | | | | | X | | | | | X | X |
| Cx/P-Gruppe | X | | | | | | X | | XX | | | X | | | |
| Harnwegsinf. | | | | | | | | | | | | | | | |
| Ct-Gruppe | | | | | | X | | | | | | | | | |
| Cx/P-Gruppe | | | | | | | | | | | | | | | |

X: erstes Auftreten der Infektion; p.op. Tag: postoperativer Tag; Cx/P-Gruppe: Cefotaxim/Piperacillin-Gruppe; Ct-Gruppe: Cefotiam-Gruppe; OP-Gebiet-Inf.: Operationsgebiet-Infektion; Harnwegsinf.: Harnwegsinfektion

Wegen einer Infektion kam es in der Ct-Gruppe zu 9 und in der Cx/P-Gruppe zu 13 Antibiotikaaustellungen. Nachdem die perioperative Prophylaxe beendet war, begann man bei 3 Patienten in der Ct- und 2 Patienten in der Cx/P-Gruppe bei Verdacht auf Infektion ein neues Antibiotikaregime. In der Cx/P-Gruppe bekam ein Patient mit Wundinfektion neben seiner regulären Cefotaxim/Piperacillin-Prophylaxe noch zusätzlich Staphylex hinzu, wobei der andere Patient mit Wundinfektion nur lokal behandelt wurde.

Sortiert man die Infektionsfälle nach dem Patientenalter, so zeichnet sich für beide Gruppen in Abbildung 4 und Abbildung 5 eine überwiegende Verteilung in die jüngere Altersstufe ab. Bei den Neugeborenen, Säuglingen und Kindern bis 6 Jahren traten im Gegensatz zu älteren Patienten die meisten Infektionen auf.

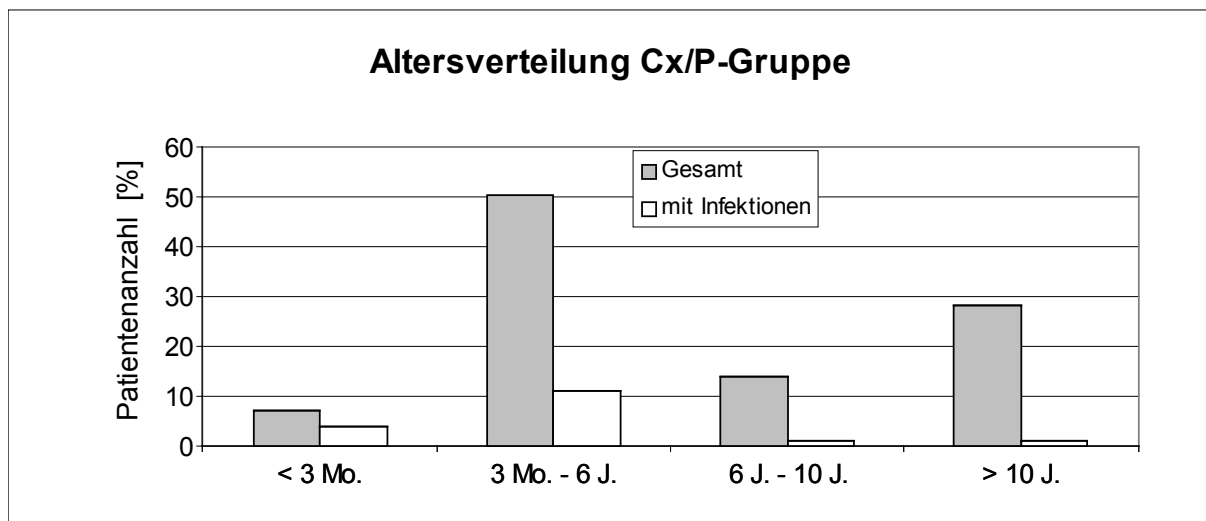
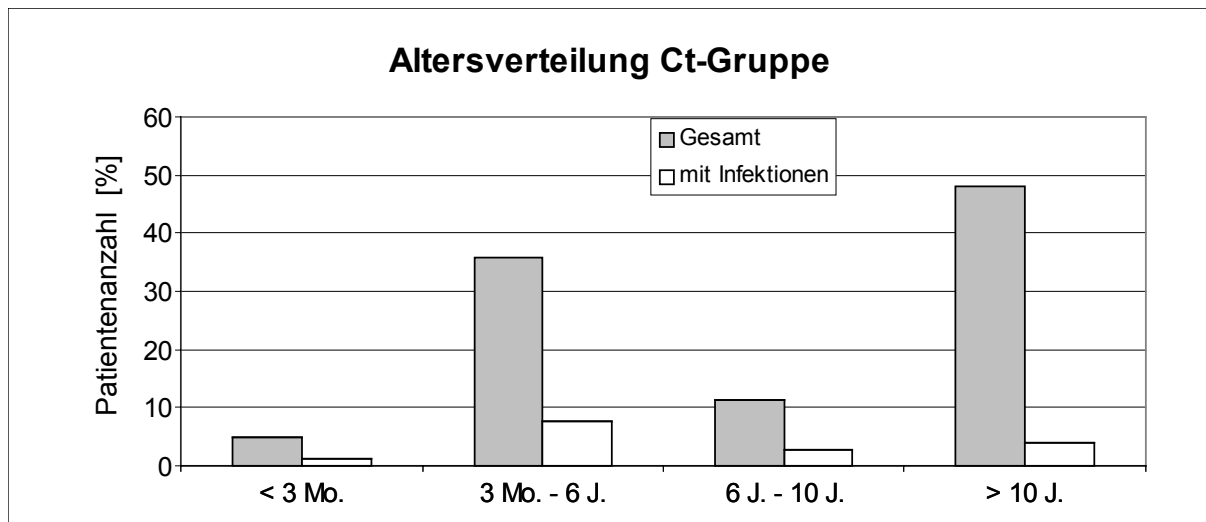


Abbildung 4: Altersverteilung in der Cefotiam-Gruppe und Cefotaxim/Piperacillin-Gruppe

Ct-Gruppe: Cefotiam-Gruppe; Cx/P-Gruppe: Cefotaxim/Piperacillin-Gruppe;
Mo.: Monate; J.: Jahre

Abbildung 5: Altersverteilung in der Cefotiam-Gruppe und Cefotaxim/Piperacillin-Gruppe

Ct-Gruppe: Cefotiam-Gruppe; Cx/P-Gruppe: Cefotaxim/Piperacillin-Gruppe;
Mo.: Monate; J.: Jahre

3.7 Perioperative Faktoren bei Patienten mit und ohne Infektion

Die Tabelle 18 zeigt eine detaillierte Verteilung der perioperativen Faktoren innerhalb der Gruppen sowie zwischen den Patienten mit und ohne Infektion.

Tabelle 18: Perioperative Faktoren

| Perioperative Faktoren | Cefotiam-Patienten: | | Cefotaxim / Piperacillin-Patienten: | |
|------------------------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------------------|--------------------------|
| | mit Infektion n = 12 | ohne Infektion n = 69 | mit Infektion n = 17 | ohne Infektion n = 82 |
| azyan. Herzfehler o. Shunt | - | 4,9 % | 1,0 % | 16,2 % |
| azyan. Herzfehler m. Shunt | 3,7 % | 50,6 % | 6,1 % | 40,4 % |
| zyan. Herzfehler | 11,1 % | 24,7 % | 10,1 % | 22,2 % |
| Herzklappeninsuffizienzen | - | 4,9 % | - | 4,0 % |
| Voroperationen | 7,4 % | 37,0 % | 8,1 % | 16,2 % |
| Trisomie 21 | - | 3,7 % | 4,0 % | 4,0 % |
| Dystrophie | - | 3,7 % | 5,0 % | 2,0 % |
| Fremdimplantate | 13,6 % | 40,7 % | 13,1 % | 47,5 % |
| Hypothermie | 7,4 % | 71,6 % | 15,1 % | 65,7 % |
| HLM-Einsatz | 9,9 % | 77,8 % | 16,2 % | 75,7 % |
| Rethorakotomie | 7,4 % | 9,9 % | 9,1 % | 7,1 % |
| offener Thorax | 1,2 % | 2,5 % | 5,0 % | 7,1 % |
| p.op. insulinpfl. Hyperglyk. | 2,5 % | 1,2 % | 3,0 % | 5,1 % |
| | | | | |
| OP Dauer* (min) | 194 | 158 | 230 | 162 |
| Intubationszeit* (h) | 91 | 25 | 174 | 27 |
| Intensivstationszeit* (Tage) | 7 | 2 | 8 | 3 |
| Liegezeit insg.* (Tage) | 25 | 16 | 26 | 15 |

*azyan. Herzfehler o. Shunt: azyanotische Herzfehler ohne Shunt; azyan. Herzfehler m. Shunt: azyanotische Herzfehler mit Shunt; zyan. Herzfehler: zyanotische Herzfehler; p.op. insulinpfl. Hyperglyk.: postoperative insulinpflichtige Hyperglykämie; OP: Operation; insg.: insgesamt; HLM: Herz-Lungen-Maschine; * Zeitangaben im Durchschnitt*

3.8 Prophylaxedauer

Die perioperative Monoprophylaxe wurde im Durchschnitt 103 Stunden verabreicht. Das entspricht einer Länge von 4,3 Tagen mit einer Standardabweichung von $\pm 0,27$ und einem Medianwert von 4,3.

Bei der Kombinationsprophylaxe wurden die Antibiotika durchschnittlich 110 Stunden gegeben. Das entspricht einer Länge von 4,6 Tagen mit einer Standardabweichung von $\pm 0,31$ und einem Medianwert von 4,6.

Bezüglich der durchschnittlichen Prophylaxedauer gab es zwischen beiden Gruppen keinen statistisch signifikanten Unterschied ($p = 0,49$).

Die Abbildung 6 gibt eine Übersicht über die Dauer der perioperativen Antibiotikaphylaxe.

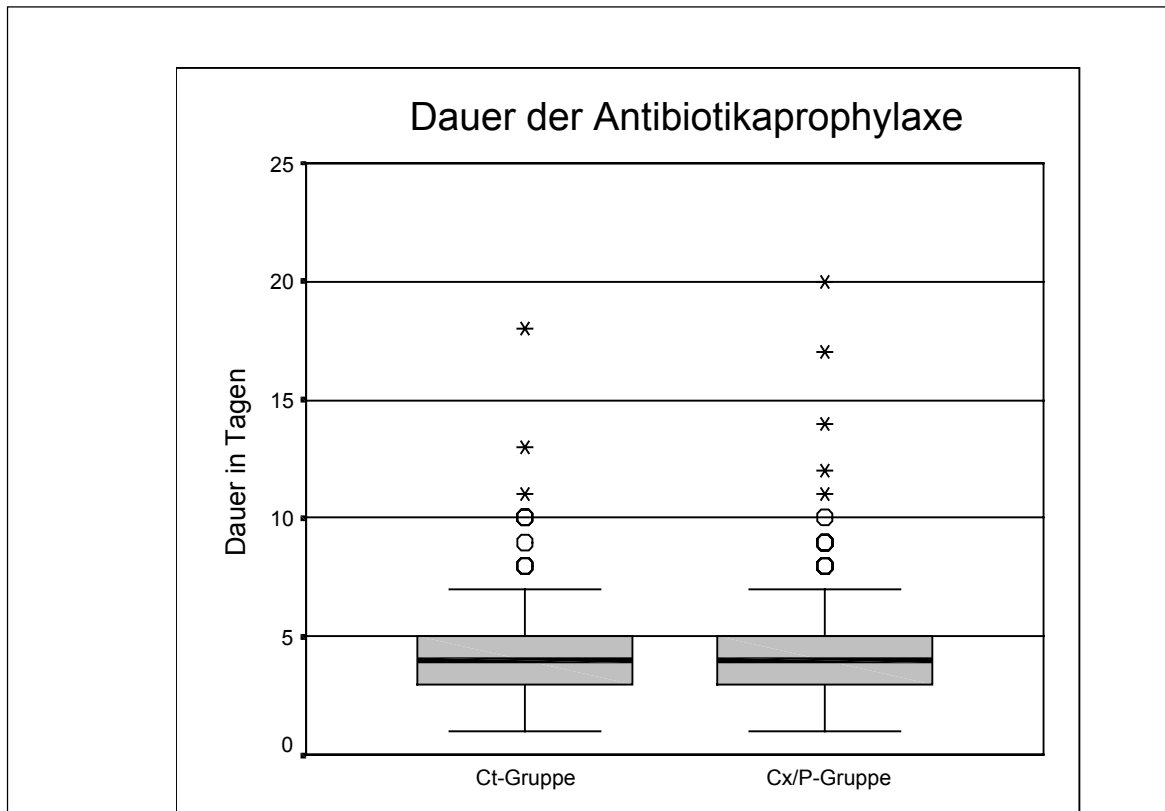


Abbildung 6: Dauer der Antibiotikaphylaxe in der Ct-Gruppe und der Cx/P-Gruppe
 Boxplot-Darstellung: Medianwert (dicke Linie); 25. und 75. Perzentile (graue Box); innere Eingrenzung (dünne Begrenzungslinien); Ausreißer außerhalb (o); Ausreißer weit außerhalb (*);
 Gruppe: Cefotiam-Gruppe; Cx/P-Gruppe: Cefotaxim/Piperacillin-Gruppe

Die Abbildung 7 zeigt die Verteilung der Prophylaxedauer in beiden Gruppen.

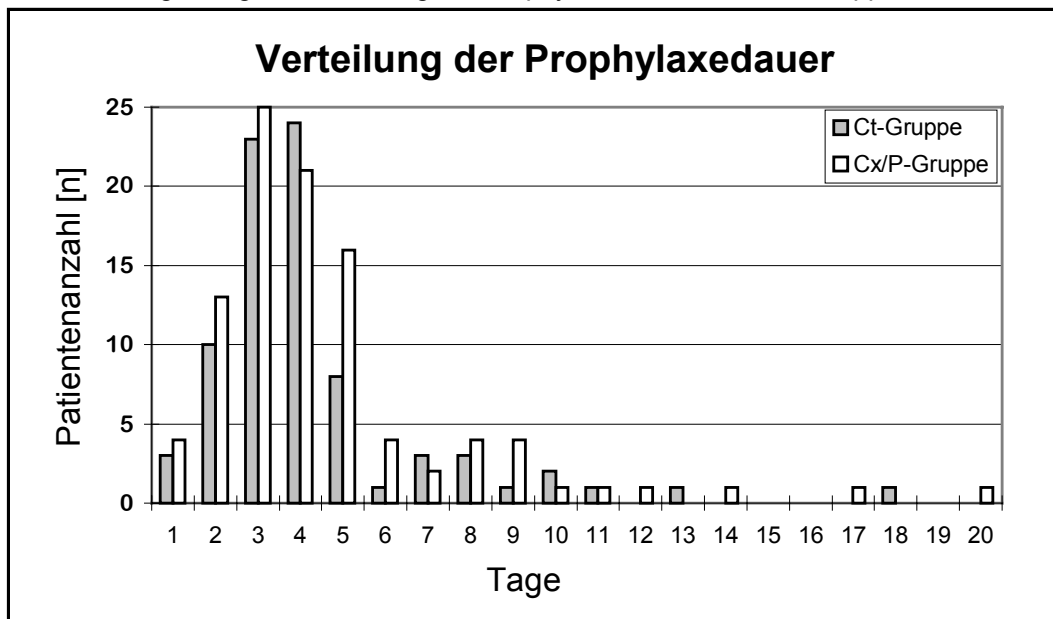


Abbildung 7: Verteilung der Prophylaxedauer in der Ct-Gruppe und in der Cx/P-Gruppe

3.9 Antibiotikakombination

Insgesamt erhielten in der Ct-Gruppe 11,1 % und in der Cx/P-Gruppe 12,1 % der Patienten seit dem Operationstag zusätzlich Teicoplanin. Bezüglich der Häufigkeit einer Antibiotikakombination besteht zwischen beiden Gruppen kein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 1,00$).

Als Kombination zu Cefotiam wurde neunmal das Glykopeptid-Antibiotikum Teicoplanin verabreicht. Gründe dafür ergaben sich aus einer zusätzlichen Abschirmung bei Peritonealdialyse bzw. Peritonealkatheter-Anlage (4 x), offenem Thorax (3 x) und Reoperation (2 x).

Neben der Cefotaxim/Piperacillin-Prophylaxe erhielten 12 Patienten zusätzlich Teicoplanin. Begründet wurde dies als Prophylaxe bei Peritonealdialyse bzw. Peritonealkatheter-Anlage (7 x) oder offenem Thorax (10 x). Fünf Patienten mit einem Peritonealdialysekatheter hatten gleichzeitig einen offenen Thorax. Ein Patient mit offenem Thorax der Cx/P-Gruppe wurde bei erhöhten Serumkreatininwerten und Einnierigkeit nicht zusätzlich abgeschirmt.

3.10 Bakteriologische Befunde

Nachfolgend werden die Erregernachweise von den Patienten mit Infektion dargestellt. Nachweise anderer Isolate, die sich mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht als Erreger für die Infektionen zuordnen ließen, werden nicht erwähnt.

Bei drei Patienten mit Infektion der Ct-Gruppe wurden Bakterien in dem Untersuchungsmaterial nachgewiesen. Bei 9 Patienten der Ct-Gruppe mit postoperativer Infektion waren bis zur Antibiotikaeinstellung keine Erreger nachweisbar. In der Tabelle 19 sind die nachgewiesenen Bakterien und deren ermittelte in-vitro-Empfindlichkeit gegenüber Cefotiam, Cefotaxim und Piperacillin sowie die Qualität der mikrobiologischen Probe zusammengefaßt.

Tabelle 19: Erregernachweise bei 3 Patienten mit Infektion in der Ct-Gruppe

| Infektionen | Isolierte Bakterien | Untersg.-material | Mikroskopie | Keimkonztr. 1. semiquan. 2. KBE/ml | RG für Ct | RG für Cx | RG für P |
|---------------------------|-----------------------------------|-------------------|--|--|-----------|-----------|----------|
| Sepsis | Serratia marcescens (2x) | Blutkultur (2x) | n. b. | | R | M | M |
| | Serratia marcescens | ZVK-Spitze* | n. b. | | R | M | M |
| OP-Gebiet-Inf. (Wundinf.) | koagulase-negative Staphylokokken | Wundabstrich | Zelldetr + Poly.Lz ++ Erythroz 0 Hefezell 0 Stb.gneg + Stb.gpos + Kok.gneg 0 Kok.gpos 0 | 1. ++ 2. - | G | G | R |
| Pneumonie | Pneumokokken | Bronchialsekret** | - | 1. - 2. > 1000/ml | - | - | - |

Untersg. material: Untersuchungsmaterial; Keimkonztr.: Keimkonzentration; KBE/ml: Kolonie-bildende Einheiten/ml; semiquan.: semiquantitativ; RG: Resitogramm; M: mäßig empfindlich; R: resistent; G: gut empfindlich; Ct: Cefotiam; Cx: Cefotaxim; P: Piperacillin; -: lag nicht vor; Zelldetr: Zelldetritus; Poly.Lz: polymorphkernige Leukozyten; Erythroz: Erythrozyten; Hefezell: Hefezellen; Stb.gneg: gramnegative Stäbchen; Stb.gpos: grampositive Stäbchen; Kok.gneg: gramnegative Kokken; Kok.gpos: grampositive Kokken; *: V. jugularis interna; **: Bronchiallavage; n.b.: nicht bestimmt; 0: keine; +: wenig; ++: mäßig

Die bakteriologischen Befunde und in-vitro-Empfindlichkeiten unter der Kombinationsprophylaxe Cefotaxim und Piperacillin sind in Tabelle 20 dargestellt. Bei fünf Patienten mit Infektion wurden aus dem Untersuchungsmaterial Bakterien angezüchtet. Für die verbleibenden 12 postoperativen Infektionen konnten vor einer Antibiotikäumstellung keine Erregernachweise erbracht werden.

Tabelle 20: Erregernachweise bei 5 Patienten mit Infektion in der Cx/P-Gruppe

| Infektionen | Isolierte Bakterien | Untersg.-material | Mikroskopie | Keimkonztr. 1. semiquan. 2. KBE/ml | RG für Ct | RG für Cx | RG für P |
|---------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|---|--|-----------|-----------|----------|
| Mediastinitis | Enterobacter cloacae (2 x) | Media-stinum-abstrich (2 x) | Zell detr +/+* Poly.Lz 0/++* Erythrozyt 0/0* Hefezell 0/0* Stb.gneg +/+* Stb.gpos 0/0* Kok.gneg 0/0* Kok.gpos 0/0* | 1. +/+++* 2. - | R/ R* | R/ M* | R/ R* |
| Mediastinitis | koagulase-negative Staphylokokken | Media-stinum-abstrich | Zell detr + Poly.Lz 0 Erythrozyt 0 Hefezell 0 Stb.gneg 0 Stb.gpos 0 Kok.gneg 0 Kok.gpos 0 | 1. + 2. - | R | R | R |
| OP-Gebiet-Inf. (Wundinf.) | Streptokokken (vergrünende) | Wund-abstrich** | Zell detr + Poly.Lz + Erythrozyt 0 Hefezell 0 Stb.gneg 0 Stb.gpos 0 Kok.gneg 0 Kok.gpos ++ | n.b. | E | E | E |
| OP-Gebiet-Inf. (Wundinf.) | Streptokokken (vergrünende) | Wund-abstrich** | Zell detr + Poly.Lz + Erythrozyt 0 Hefezell 0 Stb.gneg 0 Stb.gpos 0 Kok.gneg 0 Kok.gpos 0 | 1. + 2. - | E | E | E |
| Pneumonie | Enterobacter cloacae | Bronchial-sekret *** | n.b. | 1. +++ 2. - | R | R | R |

Untersg. material: Untersuchungsmaterial; Keimkonztr.: Keimkonzentration; KBE/ml: Kolonie-bildende Einheiten/ml; semiquan.: semiquantitativ; RG: Resistogramm; E: empfindlich; M: mäßig empfindlich; R: resistent; Ct: Cefotiam; Cx: Cefotaxim; P: Piperacillin; -: lag nicht vor; Zell detr: Zelldetritus; Poly.Lz: polymorphkernige Leukozyten; Erythrozyt: Erythrozyten; Hefezell: Hefezellen; Stb.gneg: gramnegative Stäbchen; Stb.gpos: grampositive Stäbchen; Kok.gneg: gramnegative Kokken; Kok.gpos: grampositive Kokken; *: Ergebnis vom 2. Abstrich; **: Wundabstrich an der Eintrittsstelle der Pleuradrainage; ***: über Tubus gewonnen; n.b.: nicht bestimmt; 0: keine; +: wenig; ++: mäßig; +++: reichlich

3.11 C-reaktives Protein und Leukozyten

Die Abbildungen Abbildung 8 und Abbildung 9 zeigen den Verlauf der täglichen CRP-

Mittelwerte mit der einfachen Standardabweichung, welche für beide Kollektive präoperativ, am Operationstag (0. p.op. Tag) und am 1., 2. und 5. postoperativen Tag ermittelt wurden.

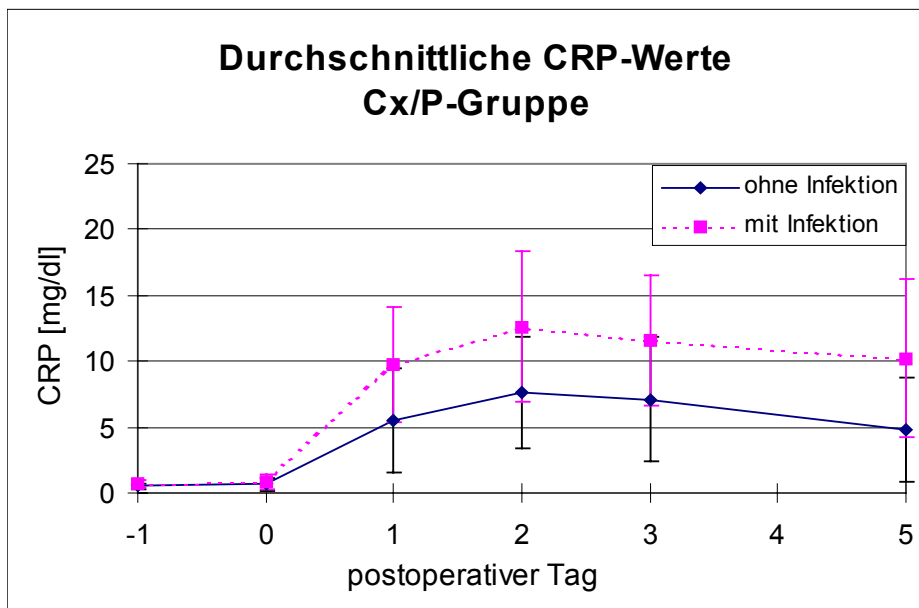
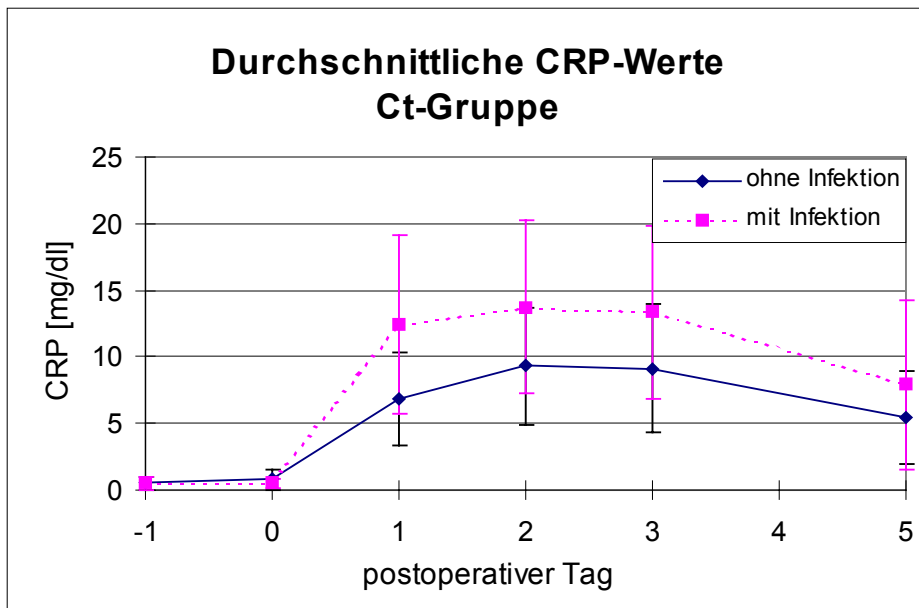


Abbildung 8: Durchschnittliche CRP-Werte mit einfacher Standardabweichung in der Cefotiam-Gruppe und der Cefotaxim/Piperacillin-Gruppe
Ct-Gruppe: Cefotiam-Gruppe; Cx/P-Gruppe: Cefotaxim/Piperacillin-Gruppe; -1: präoperativer Tag; 0: Operationstag; CRP: C-reaktives Protein

Abbildung 9: Durchschnittliche CRP-Werte mit einfacher Standardabweichung in der Cefotiam-Gruppe und der Cefotaxim/Piperacillin-Gruppe
Ct-Gruppe: Cefotiam-Gruppe; Cx/P-Gruppe: Cefotaxim/Piperacillin-Gruppe; -1: präoperativer Tag; 0: Operationstag; CRP: C-reaktives Protein

In den Abbildungen Abbildung 10 und Abbildung 11 erfolgt die Darstellung für den Verlauf der täglichen Leukozytenmittelwerte mit den einfachen Standardabweichungen.

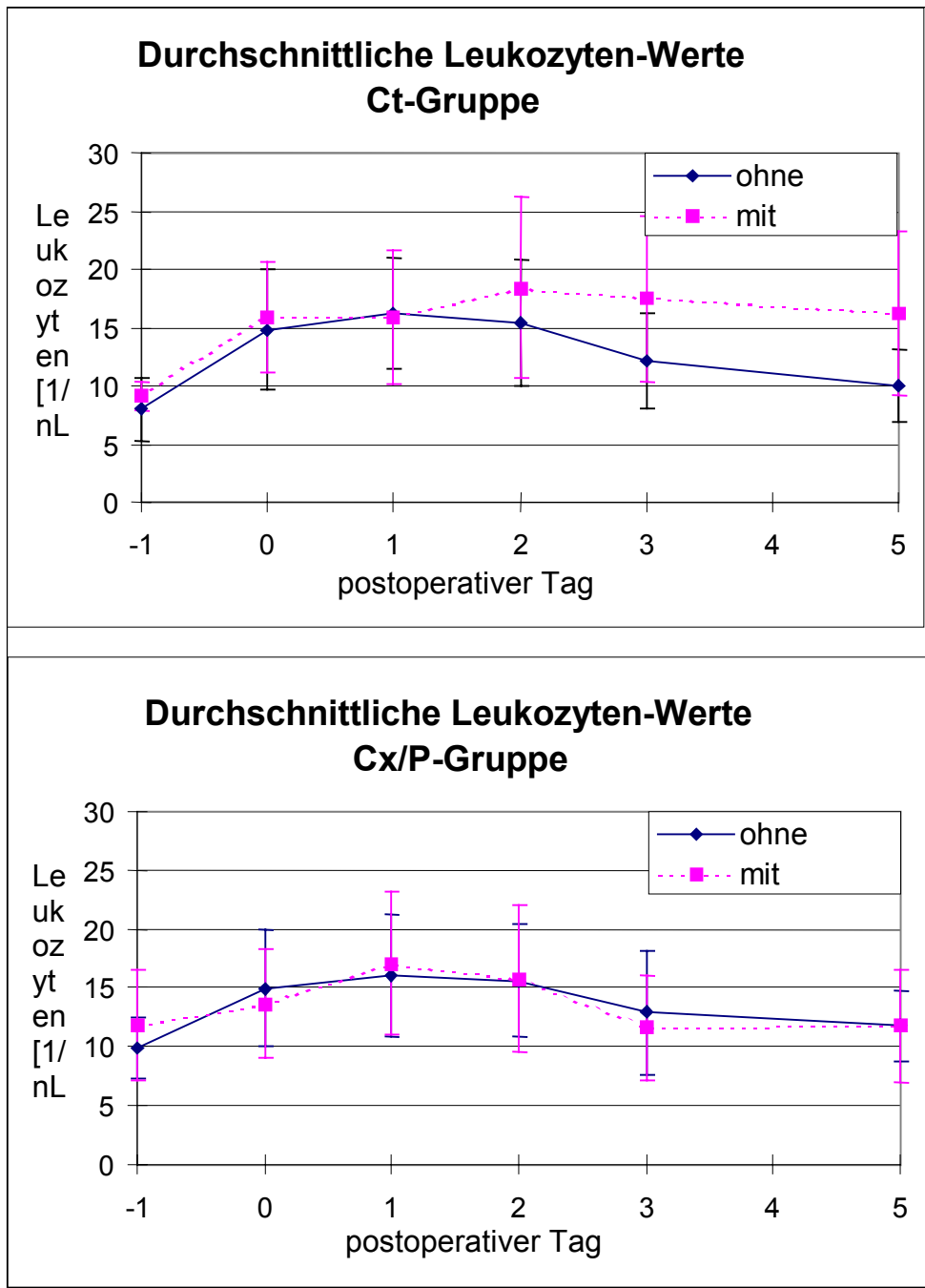


Abbildung 10: Durchschnittliche Leukozytenwerte mit einfacher Standardabweichung in der Cefotiam-Gruppe und der Cefotaxim/Piperacillin-Gruppe
 Ct-Gruppe: Cefotiam-Gruppe;
 Cx/P-Gruppe: Cefotaxim/Piperacillin-Gruppe;
 -1: präoperativer Tag; 0: Operationstag

Abbildung 11: Durchschnittliche Leukozytenwerte mit einfacher Standardabweichung in der Cefotiam-Gruppe und der Cefotaxim/Piperacillin-Gruppe
 Ct-Gruppe: Cefotiam-Gruppe;
 Cx/P-Gruppe: Cefotaxim/Piperacillin-Gruppe;
 -1: präoperativer Tag; 0: Operationstag

Der Vergleich der CRP-Mittelwerte mit den Medianwerten zeigte, daß diese Werte annähernd identisch waren. Bei den Leukozyten ergab der Vergleich der Mittelwerte mit den Medianwerten ebenfalls eine annähernde Übereinstimmung. Es kann bei beiden von einer Normalverteilung ausgegangen werden, so daß die Medianwerte nicht zusätzlich aufgeführt

werden.

Ein deutlicher CRP-Anstieg über den Normbereich zeigte sich erst nach dem Operationstag. Am 2. postoperativen Tag wurden, unabhängig von der Antibiotikaprophylaxe und dem Auftreten einer Infektion, die höchsten durchschnittlichen CRP-Anstiege verzeichnet. Wie in Abb. 8 und 9 zu sehen ist, ergab sich für beide Gruppen bei Patienten mit und ohne Infektion zwischen dem 1. und 3. postoperativen Tag eine CRP-Differenz von ca. 4 bis 5 mg/dl.

In keiner Gruppe normalisierten sich die CRP-Werte bis zum 5. postoperativen Tag. Bei allen Patienten mit Infektion kam es zu einer postoperativen Erhöhung der durchschnittlichen CRP-Werte über 0,5 mg/dl. Bei Patienten ohne Infektion lagen sämtliche durchschnittlichen CRP-Werte ab dem 1. postoperativen Tag ebenfalls über dem Normbereich.

In beiden Gruppen lagen alle durchschnittlichen Leukozytenzahlen unmittelbar ab dem Operationstag bis zum 5. postoperativen Tag über 9000/ μ l. Im Gegensatz zu den CRP-Anstiegen begannen die Leukozytenwerte unmittelbar vom Operationstag anzusteigen. Ein wesentlicher Unterschied war bei den durchschnittlichen Leukozytenwerten zwischen Patienten mit und ohne Infektion nicht zu erkennen, da die Patienten mit Infektion nur teilweise höhere Werte erreichten.

3.12 Temperatur

Die Abbildungen Abbildung 12 und Abbildung 13 zeigen den Körpertemperaturverlauf der durchschnittlichen Tagesmaximalwerte mit den einfachen Standardabweichungen.

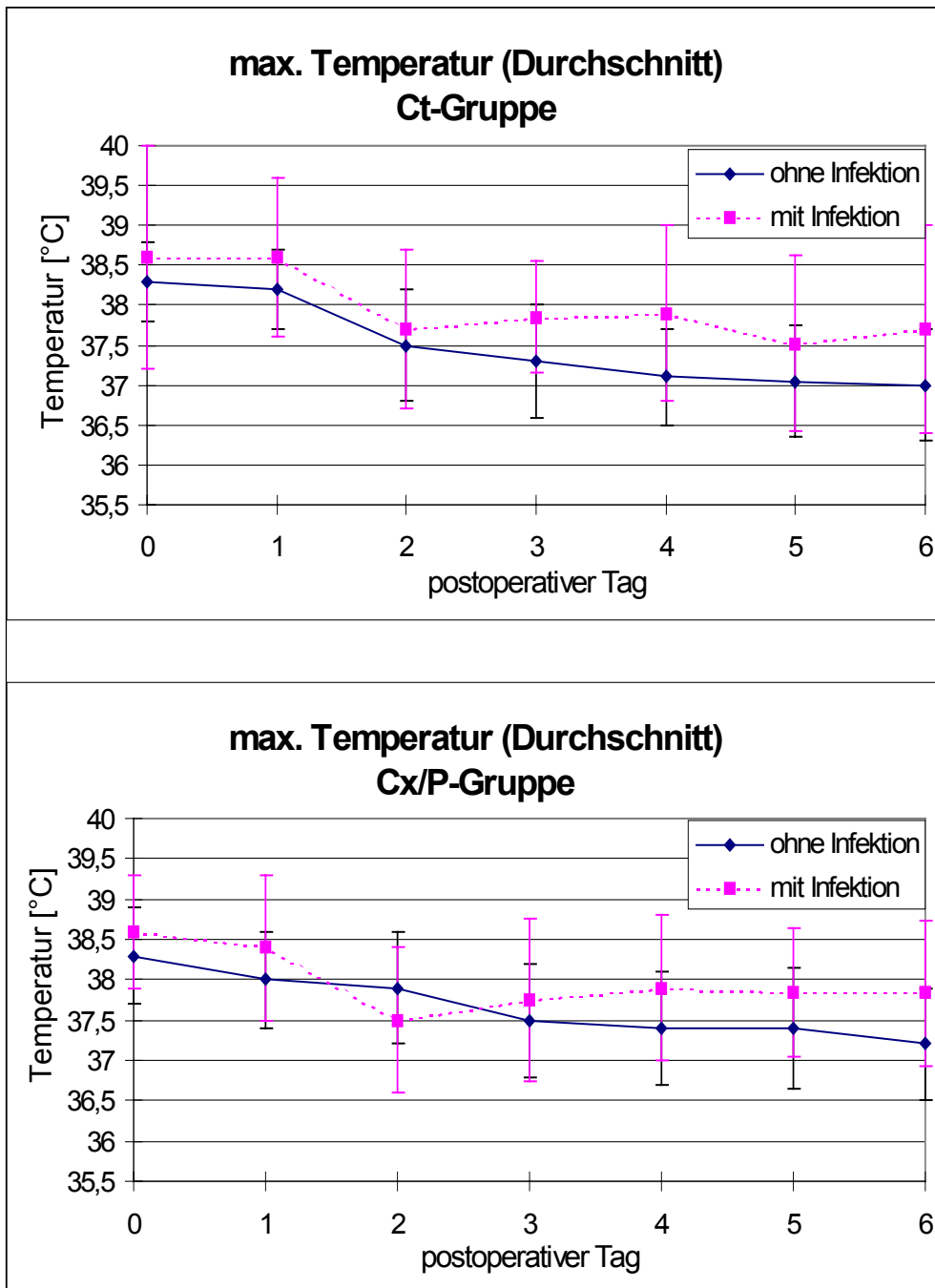


Abbildung 12: Maximale Tageskörpertemperaturen (Durchschnitt) mit einfacher Standardabweichung in der Cefotiam-Gruppe und der Cefotaxim/Piperacillin-Gruppe
 Ct-Gruppe: Cefotiam-Gruppe; Cx/P-Gruppe: Cefotaxim/Piperacillin-Gruppe;
 0: Operationstag; max.: maximale

Abbildung 13: Maximale Tageskörpertemperaturen (Durchschnitt) mit einfacher Standardabweichung in der Cefotiam-Gruppe und der Cefotaxim/Piperacillin-Gruppe
 Ct-Gruppe: Cefotiam-Gruppe; Cx/P-Gruppe: Cefotaxim/Piperacillin-Gruppe;
 0: Operationstag; max.: maximale

Bei den Temperaturwerten zeigt sich eine Normalverteilung. Der Vergleich der Mittelwerte mit den Medianwerten ergab, daß die Werte annähernd identisch sind. Aus diesem Grund werden nur die Mittelwerte aufgeführt und dargestellt.

Wie in den Abbildungen 12 und 13 ersichtlich wird, zeigten die Patienten mit und ohne Infektion am Operationstag und am 1. postoperativen Tag durchschnittliche Temperaturmaxima über 38 °C bzw. 38 °C am 1. postoperativen Tag in der Cx/P-Gruppe. Dabei betragen die Temperaturdifferenzen in beiden Gruppen zwischen Patienten mit und ohne Infektion 0,3 °C bzw. 0,4 °C. Ab dem 2. postoperativen Tag kam es für die Patienten ohne Infektion zu einer langsamen Temperaturabnahme.

3.13 Nebenwirkungen

Die systemische Verträglichkeit von Cefotiam wurde bei 100 % aller behandelten Patienten als gut eingestuft. Dem Antibiotikum Cefotiam anzulastende Nebenwirkungen im Sinne von allergischen Reaktionen wurden nicht beobachtet. Bei einer Patientin trat unter der Antibiose eine lokale Pilzinfektion im Rahmen einer Candida vaginitis auf.

Für Cefotaxim und Piperacillin wurde die systemische Verträglichkeit in 97 % der Fälle als gut beschrieben. Klinisch unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen, die im Zusammenhang mit der Kombination Cefotaxim und Piperacillin als wahrscheinlich erschienen, wurden bei 3 % (3 von 99) der Patienten beobachtet. Die systemische Verträglichkeit wurde bei diesen drei Patienten als ungenügend bewertet. Es kam zur Ausbildung von Exanthenen am gesamten Körper, Urtikaria, Pruritus und Diarrhoe. Wegen der allergischen Reaktionen wurde die Antibiotikaphylaxe abgesetzt und kurzzeitig Glukokortikoide verabreicht.

Bisher nicht bekannte schwere oder außergewöhnliche Nebenwirkungen wurden in keiner Gruppe beobachtet.

3.14 Todesfälle

Die Letalität betrug im Untersuchungszeitraum 2,2 %. Von insgesamt 4 Patienten entfielen 3 (3,3 %) auf die Cx/P-Gruppe und ein Patient (1,2 %) auf die Ct-Gruppe.

Ein Patient der Ct-Gruppe mit Sepsis verstarb am 6. postoperativen Tag während einer Notfall-Reoperation bei fulminanter hämodynamischer Kreislaufinstabilität und progredienter biventrikulärer Herzinsuffizienz.

Ein Patienten mit einer Atemwegsinfektion der Cx/P-Gruppe starb wegen eines progredienten und therapieresistenten Linksherzversagens am 3. postoperativen Tag. Die übrigen 2 Patienten verstarben am 2. und 4. postoperativen Tag an einem Linksherzversagen.

Bei den Todesursachen handelte es sich in allen Fällen um Folgen der Grunderkrankung im Sinne eines kardialen Versagens.

3.15 Metaanalyse

Nach Durcharbeiten der ermittelten 14 Studien wurden 4 wegen folgender Ausschlusskriterien nicht in der Metaanalyse berücksichtigt:

Beginn der Antibiotikaphylaxe einen Abend vor der Operation [114, 125], Beginn der Antibiotikaphylaxe oder eines der geplanten Kombinationspräparate erst postoperativ [128], Einbeziehung von Patienten mit Eingriffen am geschlossenen Herzen [114], Publikation gleicher Studienergebnisse [63] wie bei der berücksichtigten Studie von Recker et al. [140].

Um den Ausschlusskriterien gerecht zu werden, wurden die Patienten dieser Studie, die

zusätzlich Teicoplanin erhielten, von der Metaanalyse ausgeschlossen.

Von 9 Patienten der Ct-Gruppe und 12 Patienten der Cx/P-Gruppe mit zusätzlicher Teicoplanin-Substitution entwickelten in der ersten Gruppe 3 und in der anderen Gruppe 6 Patienten eine Infektion. Somit ergibt sich eine theoretische Infektionsrate von 12,5 % für die Ct-Gruppe (9/72) und 12,6 % für die Cx/P-Gruppe (11/87).

Eine Zusammenfassung der berücksichtigten Studien bezüglich des Studiendesigns, der Infektionsraten und der errechneten Odds Ratios zeigen die Tabellen 21 und 22.

Bei der Mehrzahl der Studien wurden Patienten ab dem 16. Lebensjahr berücksichtigt. Das Durchschnittsalter lag bei 50 bis 60 Jahren [14, 31, 66, 85, 100, 140, 160]. Mit Ausnahme einer Studie waren alle anderen nicht doppelblind angelegt.

Unter den angesetzten Kriterien im Rahmen des Relevanzscores besteht eine relative Homogenität in der Studienqualität, wobei die Studie von Cooper et al. [31] mit 7 Punkten die niedrigste und Beam et al. [14] die maximal erreichbare Punktzahl erzielten (siehe Kap. 2.9.1.).

Die Infektionsraten der aufgenommenen 11 Studien schwankten zwischen 1,7 % und 22,7 %.

Der durchgeführte Test auf Homogenität der Odds Ratios zwischen den Studien sprach nicht gegen die Homogenität ($p = 0,11$). Die ermittelte gesamte Odds Ratio beträgt 0,96 bei einer unteren und oberen 95 %igen Konfidenzintervallsgrenze von 0,75 und 1,24 ($p = 0,77$).

Tabelle 21: Charakteristika und Relevanzscore der berücksichtigten Studien der Metaanalyse

| Studie | Antibiotika | Pat. zahl | App. zeit [Tag] | Doppelblind | Randomisierg. | Prospektiv | keine p.op. Umst. | Originalpubl. | Kontrollen. Entlsg. | Relevanzscore |
|---------------------------|--------------------------------|-----------|-----------------|-------------|---------------|------------|-------------------|---------------|---------------------|---------------|
| Hill 1975 [85] | Cefalothin | 66 | 5 | — | √ | ? | √ | √ | — | 9 |
| | Ampicillin Cloxacillin | 63 | 5 | | | | | | | |
| Cooper 1980 [31] | Cefazolin | 61 | 5 | — | — | ? | — | √ | — | 7 |
| | Penicillin | 57 | 5 | | | | | | | |
| | Flucloxacillin Streptomycin | | | | | | | | | |
| Ghoneim 1982 [66] | Cefamandol | 58 | 2 | — | √ | √ | √ | √ | — | 10 |
| | Ampicillin Cloxacillin | 51 | 2 | | | | | | | |
| Beam 1984 [14] | Cefazolin | 43 | 2 | √ | √ | √ | √ | √ | √ | 12 |
| | Ceftriaxon | 48 | sS | | | | | | | |
| Geroulanos 1985 [61] | Cefuroxim | 258 | 2 | — | √ | √ | √ | √ | — | 10 |
| | Ceftriaxon | 254 | 2 | | | | | | | |
| Hansen 1986 [77] | Cefalothin | 233 | 2 | — | — | √ | √ | √ | — | 9 |
| | Methicillin Penicillin | 176 | 2 | | | | | | | |
| Recker 1987 [140] | Cefazolin | 272 | 1 | — | √ | √ | √ | √ | — | 10 |
| | Ceftriaxon | 269 | sS | | | | | | | |
| Soteriou 1989 [160] | Cefazolin | 439 | 1 | — | √ | √ | √ | √ | — | 10 |
| | Ceftriaxon | 444 | sS | | | | | | | |
| Friedel 1991 [58] | Cefotiam | 112 | 1 | — | √ | √ | √ | √ | — | 10 |
| | Mezlocillin | 105 | 1 | | | | | | | |
| | Oxacillin | | | | | | | | | |
| Kriaras 1997 [100] | Cefuroxim | 501 | sS | — | √ | √ | √ | √ | √ | 11 |
| | Amoxicillin Netilmicin | 508 | 1 | | | | | | | |
| Boschnakow (diese Arbeit) | Cefotiam | 72* | 4** | — | — | √ | √ | √ | — | 9 |
| | Cefotaxim | 87* | 5** | | | | | | | |
| | Piperacillin | | | | | | | | | |

Pat.zahl: Patientenzahl; App.zeit: Applikationszeit; Randomisierg.: Randomisierung; p.op. Umst.: postoperative Umstellung; Originalpubl.: Originalpublikation; n. Entlsg.: nach Entlassung; ?: nicht in Studie erwähnt; sS: single Shot; *: Ausschluß der Patienten mit zusätzlichen Antibiotika neben der geplanten Prophylaxe; **: Durchschnittsangabe; √ = 2 Punkte; — = 1 Punkt; ? = 1 Punkt (siehe Kap. 2.9.1.)

Tabelle 22: Infektionsraten und die Odds Ratios der einzelnen Studien der Metaanalyse

| Jahr | Autor et al. | Pat. zahl | Gruppe 1 | Inf. Rate [%] | Gruppe 2 | Inf. Rate [%] | Odds Ratio | 95 % exaktes KI |
|------|---------------------------|-----------|------------|---------------|--|---------------|------------|-----------------|
| 1975 | Hill [85] | 129 | Cefalothin | 22,7 | Cloxacillin Gentamycin | 11,1 | 0,42 | 0,14 - 1,22 |
| 1980 | Cooper [31] | 118 | Cefazolin | 8,2 | Penicillin Flucloxacillin Streptomycin | 10,5 | 1,32 | 0,31 - 5,80 |
| 1982 | Ghonheim [66] | 109 | Cefamandol | 1,7 | Ampicillin Cloxacillin | 13,7 | 9,00 | 1,08 - 415,70 |
| 1984 | Beam [14] | 91 | Cefazolin | 18,6 | Ceftriaxon | 16,6 | 0,88 | 0,26 - 2,99 |
| 1985 | Geroulanos [61] | 512 | Cefuroxim | 4,7 | Ceftriaxon | 4,7 | 1,02 | 0,41 - 2,53 |
| 1986 | Hansen [77] | 409 | Cefalothin | 8,5 | Methicillin | 3,9 | 0,44 | 0,15 - 1,12 |
| 1987 | Recker [140] | 541 | Cefazolin | 4,6 | Ceftriaxon | 4,8 | 1,02 | 0,42 - 2,43 |
| 1989 | Soteriou [160] | 883 | Cefazolin | 5,0 | Ceftriaxon | 4,5 | 0,89 | 0,46 - 1,75 |
| 1991 | Friedel [58] | 217 | Cefotiam | 3,6 | Mezlocillin Oxacillin | 9,5 | 2,84 | 0,78 - 12,77 |
| 1997 | Kriaras [100] | 1009 | Cefuroxim | 5,6 | Amoxicillin Netilmicin | 5,7 | 1,02 | 0,58 - 1,81 |
| 1999 | Boschnakow (diese Arbeit) | 159* | Cefotiam | 12,5* | Cefotaxim Piperacillin | 12,6* | 1,01 | 0,36 - 2,96 |

*Pat. zahl: Patientenzahl; Inf. Rate: Infektionsrate; KI: Konfidenzintervall; * Ausschluß der Patienten mit zusätzlichen Antibiotika neben der geplanten Prophylaxe; Gruppe 1: Schmalspektrum-Prophylaxe; Gruppe 2: Kombinations- bzw. Breitspektrumprophylaxe*

4 Diskussion

4.1 Antibiotikaprophylaxe in der Kinderherzchirurgie

Eine perioperative Antibiotikaprophylaxe kann eine Infektion nicht völlig verhindern. Sie kann weder eine gute Chirurgie noch ein strenges aseptisches Vorgehen ersetzen.

Trotz vieler Studien zum Thema Antibiotikaprophylaxe, die in der Regel nur in der Erwachsenen- und nicht in der Kinderherzchirurgie durchgeführt wurden, bleibt die korrekte Anwendung eine Herausforderung [70]. Deshalb ist es für jede Klinik wichtig, immer wieder neue Ansatzpunkte für eine Optimierung zu suchen und die Antibiotikaprophylaxe unter Berücksichtigung der jeweiligen Klinik- und Patientenbesonderheiten dem aktuellen Stand der Wissenschaft anzupassen.

Die Notwendigkeit einer perioperativen Antibiotikaprophylaxe bei Operationen von Kindern mit angeborenen Herzfehlern ist unbestritten [80], wenngleich die Empfehlungen nicht speziell auf die Kinderherzchirurgie eingehen [52]. Die Wahl des Antibiotikums und die Applikationsdauer sind nicht einheitlich [80], da keine entsprechenden Studien bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern vorliegen.

Der Wechsel von einem bewährten Regime - jedoch im Vergleich mit aktuellen Empfehlungen in Bezug auf Antibiotikawahl, Dauer, Nebenwirkung, Resistenzbildung und Kosten nicht mehr optimalen Regime - auf ein anderes ist ohne eine Überprüfung der Daten bei der hohen postoperativen Instabilität dieser Patientengruppe nicht zu befürworten.

Obwohl in einer früheren Studie von 1991 im DHZB die klinische Wertigkeit von Cefotiam gegenüber einer Breitspektrumprophylaxe in der Erwachsenenherzchirurgie gezeigt wurde, begründen die Besonderheiten und die Therapieunterschiede bei komplexen angeborenen Herzfehlern die Notwendigkeit und Bedeutung der hier vorgelegten Studie.

4.2 Studiendesign und Methodenkritik

In diesem Kapitel wird auf postoperative Besonderheiten bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern eingegangen, welche die Schwierigkeiten bei der Durchführung von Studien und auch den generellen Mangel an Studien bei dieser Patientengruppe [79] erklären.

Obwohl Studien vorzugsweise prospektiv, randomisiert und doppelblind angelegt sein sollen [44, 184], ist ein ideales Studiendesign unter klinischen Bedingungen bei der postoperativen Betreuung nach Operationen am offenem Herzen auf einer pädiatrischen Intensivstation schwer umzusetzen.

Die perioperative Prophylaxe wurde durch die Anästhesisten im Operationsraum bei Narkoseeinleitung begonnen, später auf der Intensivstation und danach auf der postoperativen Station fortgeführt. Die Zusammenarbeit mit der Abteilung für Anästhesie und die postoperative Verlegung der Patienten auf verschiedene Stationen waren der Grund, weshalb keine vom statistischen Gesichtspunkt her korrekte Randomisierung der Patienten erfolgen konnte. Um den reibungsfreien Arbeitsablauf zu gewährleisten wurden die Patienten einer Prophylaxe nicht zufällig zugeteilt, sondern das Zuteilungsverfahren basierte auf einem monatlichen Wechsel der Antibiotikaprophylaxen.

Zur Einschätzung der realen Wertigkeit und der Bedeutung zweier Antibiotikaprophylaxen unter Routinebedingungen im Klinikalltag wurde diese prospektive Studie im Rahmen einer vergleichenden Beobachtungsstudie angelegt.

Zudem vertreten einige Autoren die Ansicht, daß randomisierte klinische Studien oder Doppelblind-Studien nur zum Teil Informationen über die Realität unter klinischen

Routinebedingungen liefern können [27, 41, 81, 146]. Deshalb wurde die Studie unter laufendem Klinikbetrieb durchgeführt, damit die Ergebnisse im Sinne einer Qualitätskontrolle der bisher üblichen Prophylaxe zur Verbesserung der Patientenversorgung im Deutschen Herzzentrum Berlin beitragen und damit die Grundlage für eine eventuelle zukünftige Umstellung bilden.

Die Sicherstellung der medizinischen Betreuung der schwerkranken und zum Teil sehr jungen Patienten mit kongenitalen Herzfehlern über mehrere Stationen hinweg wäre im Rahmen einer Doppelblind-Studie mit verdeckten Antibiotikaflaschen bei schichtbedingtem Personalwechsel nicht gewährleistet und damit nicht vertretbar gewesen.

Abgesehen von wenigen Untersuchungen [90, 93, 95, 133, 175] sind die Mehrzahl der internationalen Studien, die sich mit dem Vergleich verschiedener Antibiotikaphylaxen in der offenen Herzchirurgie beschäftigt haben, ebenfalls nicht doppelblind angelegt [27, 33, 60, 63, 66, 100, 117, 118, 128, 159, 178] und wurden bisher nur in der Erwachsenenherzchirurgie durchgeführt.

Wegen der schweren Folgen einer möglichen Infektion war eine Placebogruppe als Kontrollgruppe nicht zulässig. Die einzige placebo-kontrollierte Studie von Goodman et al. [69], welche die Effektivität einer Antibiotikaphylaxe in der Herzklappenchirurgie untersuchte, wurde wegen zwei letaler Pneumokokken-bedingter Endokarditiden in der Placebogruppe abgebrochen. Daher ist aufgrund des Infektionsrisikos eine Kontrollgruppe mit Placebomedikation nicht vertretbar.

Das erklärt zum einen die resultierende Schwierigkeit bei der objektiven Beurteilung der Wertigkeit und des Nutzens einer Antibiotikaphylaxe in der offenen Herzchirurgie und zum anderen die Vielzahl der vergleichenden Studien mit unterschiedlichen Empfehlungen bezüglich der Antibiotikawahl und Applikationsdauer.

Aus statistischer Sicht ist die Notwendigkeit einer großen Patientenzahl gegeben, um Unterschiede zu belegen. Der damit verbundene finanzielle, organisatorische und personelle Aufwand machen eine optimale Durchführung problematisch [27].

Um zwischen einer 14,8 % Infektionsrate der Ct-Gruppe und 17,2 % Infektionsrate der Cx/P-Gruppe einen statistischen Unterschied zu zeigen, wären bei einem Signifikanzniveau mit α 0,05 und einer statistischen Schärfe (Power) von 80 % mindestens 500 Patienten pro Gruppe erforderlich. Um diese Patientenzahl zu erreichen, wäre eine Studiendauer von mehr als 2,5 Jahren notwendig gewesen.

Da die Betreuung der Patienten im normalen Routinebetrieb durch wechselnde Ärzte verschiedener Abteilungen des Deutschen Herzzentrums erfolgt, wurde der organisatorische Aufwand, welcher sich durch den monatlichen Wechsel der Antibiotikaregime ergab, bei der Studienplanung auf einen Zeitraum von 6 Monaten begrenzt.

Bei der Auswertung der bis dahin gewonnenen Ergebnisse ließen sich keine auffälligen Unterschiede bezüglich der Infektionshäufigkeit feststellen.

Auch Studien mit großen Patientenzahlen und langen Untersuchungszeiträumen konnten beim Vergleich verschiedener Antibiotika in der offenen Herzchirurgie bei Erwachsenen keinen Unterschied zwischen den Infektionsraten [135, 175] zeigen.

Im Vergleich mit der üblichen kardiologisch-kardiologischen Intensivmedizin bei Erwachsenen unterscheiden sich viele Diagnostik- und Therapiekonzepte bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern [80].

Seit Geburt besteht bei diesen Patienten eine Fehlbelastung des Herzens, so daß von individuellen pathologisch-anatomischen Abweichungen am Herzen ausgegangen werden muß. Aufgrund der großen hämodynamischen und pathologischen Variabilität bei jedem Herzfehler, wobei die komplexen Fehlbildungen oft kombiniert auftreten, erfolgt die operative Korrektur entsprechend unterschiedlich. Eine Standardisierung der operativen Methoden ist

deshalb nicht möglich.

Weiterhin muß das Ausmaß der postoperativen Überwachung für jeden Patienten mit angeborenem Herzfehler individuell festgelegt werden [80]. Zur postoperativen Einschätzung des Schweregrades der Erkrankung für Neugeborene, Säuglinge und Kinder nach Operationen am offenen Herzen gibt es im Gegensatz zu der Erwachsenenherzchirurgie [15, 174] keine Risikostratifizierungsmodelle (Score-Systeme) [189].

Postoperativ kommt es hämodynamisch zu einer Anpassungsphase, da sich das Herz-Kreislauf-System an die veränderte und vorerst unphysiologische Belastung oder auch Mehrbelastung adaptieren muß. Diese Adaptationsphase ist durch eine große Instabilität der Patienten gekennzeichnet. Da jede Störung der Homöostase während der postoperativen Adaptationsphase zur potentiellen Dekompensation mit letalen Folgen führen kann, muß bei einem Infektionsverdacht entsprechend dem individuellen Keim- und Resistenzspektrum der Intensivstation eine kalkulierte antibiotische Therapie eingeleitet werden [80].

Die Erkennung einer postoperativen Infektion wird durch den Einfluß der Herz-Lungen-Maschine auf die Infektionsparameter (Leukozyten, CRP, Temperatur) und die mikrobiologische Diagnosesicherung durch die bestehende Antibiotikaphylaxe erschwert [80].

Die diskutierten Patientenbesonderheiten verdeutlichen, weshalb in der Kinderherzchirurgie die von Wong [184] und Evans et al. [51] geforderten idealen Studienbedingungen in der Praxis nicht erfüllt werden können. Hierbei sei erwähnt, daß sich die Untersuchungen und die kritischen Einschätzungen von Evans et al. [51] auf Studien über Wundinfektionen nach abdominal-chirurgischen Eingriffen beziehen.

Insgesamt müssen auch einige Studien, die sich mit der Antibiotikaphylaxe bei einem einfacheren Krankengut in der Erwachsenenherzchirurgie beschäftigt haben, kritisch interpretiert werden, da Schwächen im Studiendesign zu finden sind [51, 99, 175, 184].

Ein Großteil dieser Studien, welche die Effektivität verschiedener perioperativer Antibiotikaphylaxen in der Herzchirurgie untersuchten, weisen den Mangel an kleinen Fallzahlen [14, 29, 31, 95, 133, 178] mit resultierender niedriger Schärfe und weiten Konfidenzintervallen auf.

In einem Artikel von Altman et al. [5] wird beispielsweise erwähnt, daß nur 30 % von insgesamt 71 Publikationen im „New England Journal of Medicine“ mit einem $p > 0,1$ in einem einjährigen Beobachtungszeitraum genügend große Fallzahlen aufwiesen, um mit einer 90 %igen Wahrscheinlichkeit einen 50 %igen Unterschied in der Effektivität von Therapien belegen zu können.

Aufgrund der erwarteten niedrigen Infektionsrate bei den als „sauber“ klassifizierten Operationen am offenen Herzen und den großen Gefäßen mangelt es deshalb vielen Studien an einer ausreichenden Patientenzahl, um einen signifikanten Unterschied zwischen verschiedenen Antibiotikaphylaxen zeigen zu können. Durch die statistische Nichtsignifikanz der Ergebnisse haben solche Studien oft nur einen eingeschränkten Erkenntniswert.

Eine Lösung für das Problem, daß Studien mit großen Patientenzahlen in der klinischen Praxis nicht immer durchführbar sind, ist der statistische Test auf Nichtunterlegenheit.

Mit diesem Testverfahren kann durch Vergleich der Infektionsraten geprüft werden, ob eine Prophylaxe der anderen nicht unterlegen ist. Für die vorliegende Studie wären bei einer 10 % Schranke ca. 160 Patienten pro Gruppe notwendig gewesen, um gegebenenfalls zu belegen, daß Cefotiam der bisher üblichen Kombinationsprophylaxe nicht unterlegen ist. Nach Prüfung der Vor- und Nachteile beider Antibiotikaphylaxen könnte man daraufhin die unvorteilhafte durch die vorteilhafte Prophylaxe ersetzen. Jedoch ist eine 10 % Schranke bezüglich der Infektionsraten zu grob, so daß auch bei dem Test auf Nichtunterlegenheit mehr Patienten einbezogen werden müssen.

Die Metaanalyse, auf die im Kapitel 4.7. näher eingegangen wird, ist eine weitere statistische Methode, um die Ergebnisse verschiedener Studien zum gleichen Thema zusammenzufassen. Die Metaanalyse ist dann sinnvoll, wenn die Patientenzahl zu klein ist oder große Studien nicht durchführbar sind [12, 99].

Die Aussage, daß zwischen den Infektionsraten der Ct-Gruppe und der Cx/P-Gruppe kein signifikanter Unterschied besteht, muß aus statistischer Sicht kritisch betrachtet werden. Bei der Analyse der Infektionsraten ergab sich eine Odds Ratio von 1,6 mit einer unteren und oberen 95 %igen Konfidenzintervallsgrenze von 0,5 und 2,7. Diese große Schwankung ist für die gegebene klinische Problematik zu ungenau. Unbefriedigend ist auch der relativ hohe Wert des Fehlers der 2. Art, welcher bei über 90 % liegt. Dies ist ein genereller Mangel aller Studien mit geringen Patientenzahlen, die keinen signifikanten Unterschied zwischen verschiedenen Therapien finden konnten [27].

Das sollte jedoch nicht dazu führen, nicht signifikante Resultate grundsätzlich zu ignorieren und gar nicht erst zu veröffentlichen. Ansonsten würde unter den publizierten Ergebnissen der Anteil fälschlich verworfener Nullhypothesen größer sein, als aufgrund der vorgegebenen Irrtumswahrscheinlichkeit zu erwarten wäre [81].

Es ist eine falsche Auslegung, wenn man annimmt, daß Ergebnisse mehr an Bedeutung gewinnen, je kleiner die obere Schranke des Signifikanzniveaus ist. Das Signifikanzniveau ist nicht Maß für die Bedeutung der Ergebnisse. Ein signifikantes Studienergebnis ist ein Hinweis darauf, daß der gefundene Effekt nicht auf Zufall allein beruht. Die Signifikanz hat nur eine Signalfunktion [1].

Es ist nicht gesagt, daß eine getroffene statistische Aussage in jedem Falle von medizinischer Bedeutung sein muß. Der Nachweis der statistischen Signifikanz ist keinesfalls eine Voraussetzung für die unmittelbare Relevanz von Studienergebnissen für den Patienten [104]. Einerseits können Studien mit großen Fallzahlen und daraus resultierender hoher statistischer Schärfe Unterschiede ohne jede klinische Relevanz belegen. Andererseits können medizinisch bedeutende Zusammenhänge wegen geringer Fallzahlen nicht erkannt werden, da sie als statistisch nicht signifikant eingeordnet werden.

Randomisierte klinische Studien, die keinen signifikanten Unterschied zwischen zwei Therapien oder Prophylaxen nachweisen konnten, können fälschlich den Eindruck erwecken, daß kein Unterschied existiert. Dabei bedeutet dies hingegen nur, daß der Beweis für einen Unterschied nicht erbracht werden konnte [5].

Es ist falsch, solche Studien als Beweis für die Ineffektivität von neuen Therapien oder Prophylaxen zu interpretieren. Eine neues oder besseres Medikament wird aber in der Regel erst dann akzeptiert, wenn ein Beweis für die Effektivität erbracht ist. Hier ist die Frage berechtigt, ob das Fehlen eines Beweises die Annahme der Ineffektivität rechtfertigt.

Somit hat die vorliegende Studie nur dahingehend versagt, einen statistischen Beweis für einen Unterschied in Bezug auf die Infektionsrate zu erbringen.

Dafür ist es in den Kapiteln 4.8. und 4.9 gelungen, die Vorteile der Monoprophylaxe mit Cefotiam zu zeigen und zu verdeutlichen, daß Cefotiam im Gegensatz zu der Cefotaxim-Piperacillin-Kombination den Anforderungen einer effektiven Prophylaxe gerecht wird.

4.3 Gruppenmerkmale und perioperative Faktoren

In diesem Kapitel wird zunächst auf die perioperativen Faktoren und im folgenden Kapitel auf die Patientenbesonderheiten in dieser Studie eingegangen.

Als Folge des wissenschaftlichen Fortschrittes ist eine beträchtliche Ausweitung der Indikationen zur Herzoperation und eine Reduktion von Kontraindikationen in großen Herzzentren zu verzeichnen. Nach der gegenwärtigen Literatur werden im Rahmen einer

Risikostratifizierung verschiedene Score-Systeme für die Erwachsenenherzchirurgie empfohlen, um das Operationsrisiko zu beurteilen [15, 174]. Insgesamt gibt es weder einen Konsens darüber, welche Faktoren zur Risikoeinschätzung routinemäßig erfaßt werden sollen, noch existiert ein spezielles Modell für die Kinderherzchirurgie [174, 189].

Deshalb prüften Zobel et al. [189] die Aussagefähigkeit von pädiatrischen Score-Systemen hinsichtlich der Klassifizierung der Erkrankungsschwere und Prädiktion der Letalität bei Kindern mit kardiopulmonaler Insuffizienz nach offener Herzoperation. Diese Untersuchungen ergaben, daß die Score-Systeme - Acute Physiologic Score for Children (APSC), Pediatric Risk of Mortality (PRISM) und Therapeutic Intervention Scoring System (TISS) - den Schweregrad der Erkrankung bei Kindern mit kardiopulmonaler Insuffizienz nach Herzoperationen einschätzen konnten und identifizierten diese Patienten bezüglich der Letalität als Risikogruppe.

Da es zum Zeitpunkt der Studie keine spezielle Risikostratifizierung für die Kinderherzchirurgie gab, wurden in Anlehnung an die Risiko-Scores für die Erwachsenenherzchirurgie häufig zugrunde liegende Parameter genutzt, die auch von den pädiatrischen Score-Systemen verwendet werden, um die Vergleichbarkeit der Gruppen zu prüfen.

Der Vergleich der demographischen Daten sowie der prä-, intra- und postoperativen Faktoren im Ergebnisteil zeigt, daß bis auf einen Unterschied im Durchschnittsalter, der Anzahl der Voroperationen und bei den azyanotischen Herzfehlern ohne Shunt eine relative Gleichheit beider Gruppen angenommen werden kann. Im folgenden wird auf die erwähnten Gruppenunterschiede näher eingegangen.

Obwohl die Intensivmedizin bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern zum Gebiet der pädiatrischen Intensivmedizin gehört und hauptsächlich die Versorgung von Patienten im Kindesalter betrifft, ist eine zunehmende medizinische Betreuung von Erwachsenen erforderlich [80]. Aus diesem Grund wurden in diese Studie auch Patienten im Erwachsenenalter, die wegen eines angeborenen Herzfehlers operiert wurden, in die Auswertung aufgenommen. Das führt zu dieser Altersschwankung und wirkt sich auf die Gruppenvergleichbarkeit ungünstig aus.

In der Altersstufe unter 3 Monaten kam es nur unter der Cx/P-Prophylaxe bei 4 Patienten zu Infektionen. Um dem hohen Infektionsrisiko der Neugeborenen- bzw. Säuglingsperiode [96, 151] gerecht zu werden, würde sich auch dann kein signifikanter Infektionsunterschied ergeben, wenn wir die 4 jüngsten Patienten der Ct-Gruppe als theoretische Infektionsfälle berechnen würden.

Wie im Kapitel 4.2. diskutiert wurde, ist eine Standardisierung der operativen Methoden unrealistisch, da angeborene Herzfehler in ihrer anatomischen Ausprägung und im Schweregrad (z.B. Zyanose, pulmonale Hypertonie, Dauer der vitium-bedingten Belastung) unterschiedlich sind und entsprechend den Erfahrungen des Operateurs nach modifizierten und verschiedenen Methoden korrigiert werden [80].

Um zu untersuchen, ob die Operationen dennoch in beiden Gruppen gleich verteilt sind, wurden die Diagnosen und die mit der Operation verbundenen intraoperativen Faktoren erfaßt.

Beim Vergleich der Mehrheit der Operationsindikationen, wie Operationen aufgrund azyanotischer Herzfehler mit Shunt und zyanotischer Herzfehler, die mit einem größeren Endokarditisrisiko einhergehen [18,78], wurde kein signifikanter Unterschied ermittelt.

Nur bei Patienten, die aufgrund azyanotischer Herz- und Gefäßmißbildungen ohne Shunt operiert wurden, zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied.

Für die Anzahl der Voroperationen am Herzen, welche im Zusammenhang mit einem erhöhten Infektionsrisiko stehen [18], wurde ein statistischer Unterschied zu Gunsten der Cx/P-Gruppe ermittelt, obwohl in der Ct-Gruppe weniger Infektionen auftraten.

Für weitere Studien auf diesem Gebiet ist eine Altersbegrenzung empfehlenswert, damit große Altersschwankungen vermieden werden. Dadurch können wiederum längere Studienzeiten notwendig werden, um genügend große Patientengruppen zu gewährleisten.

4.4 Patientenbesonderheiten

Bei Kindern unter 5 Jahren besteht ein größeres Infektionsrisiko als bei älteren [184], was sich in dieser Studie bestätigte. Patienten mit zyanotischen kongenitalen Herzerkrankungen gehören zu einer hohen Risikogruppe für bakterielle Infektionen des Herzens, insbesondere für eine Endokarditis [35, 115]. Kinder im Alter unter einem Jahr zeigten bei sogenannten „sauberen“ Eingriffen, zu denen auch die herzchirurgischen Operationen zählen, höhere postoperative Infektionsraten [184]. Auswertungen bakterieller Herzerkrankungen im Kindesalter belegten, daß 24 von insgesamt 32 Patienten mit einer Endokarditis als Grunderkrankung einen angeborenen Herzfehler aufwiesen [115]. Am häufigsten waren dort Fallotsche Tetralogien, Ventrikelseptumdefekte und Aortenstenosen präsent.

Bei dem Patientengut dieser Studie handelt es sich zum großen Teil um Kinder, Säuglinge und Neugeborene mit einem breiten Spektrum an zum Teil sehr komplexen angeborenen Herzfehlern und zwangsläufig komplizierten Operationen am offenen Herzen. Über 30 % der Patienten wurden wegen zyanotischer Herzvitien operiert. Darunter befanden sich 4 Cor univentriculare, 14 Fallotsche Tetralogien und ebenso viele Transpositionen der großen Gefäße. Bei den Patienten mit zyanotischen Herzfehlern wurden die meisten Infektionen verzeichnet.

Hinzu kommt ein erhöhtes Infektionsrisiko bei Herzklappenersatz sowie bei Implantation von intravaskulärem und intrakardialem Material [35, 43]. Bei 104 von 180 Patienten kam es im Verlauf dieser Studie zur Implantation von Fremdmaterial.

Neben der Komplexität der Operationen bei zyanotischen Vitien erhöht eine Rethorakotomie das Risiko einer postoperativen Infektion [53, 96, 147]. In beiden Gruppen lag die Häufigkeit einer Rethorakotomie bei ca. 16 %.

Untersuchungen haben gezeigt, daß die Infektionsraten bei Operationen mit einer Herz-Lungen-Maschine im Vergleich zu Eingriffen ohne extrakorporale Zirkulation deutlich höher liegen [114]. In dieser Studie kam es in der Ct- und Cx/P-Gruppe bei fast 90 % aller Operationen zum Einsatz der Herz-Lungen-Maschine.

Zu den Veränderungen des Immunsystems durch den Einfluß der extrakorporalen Zirkulation, wie die Aktivierung und den Verbrauch an Komplementfaktoren, die abnehmende Immunglobulinkonzentration und die Suppression der zellvermittelten Immunität [4, 6, 112] und die operationstechnisch bedingte Unterbrechung der physiologischen Barrieren der Haut und Schleimhäute, kommen die Besonderheiten des Immunsystems beim Neugeborenen hinzu. Neugeborene besitzen ein intaktes aber unreifes Immunsystem, das mit normalen Anforderungen fertig wird, jedoch nicht mit einer übermäßigen Bakterieninvasion. Die Menge an Serumkomplement entspricht nur der Hälfte bis einem Drittel eines Erwachsenen. Die Funktion der Lymphozyten und Makrophagen ist relativ normal, aber sehr empfindlich gegenüber Hypoxie und Mangelernährung [83].

Insgesamt zählen zu den Besonderheiten dieser Studie die hohe Operationszahl aufgrund zyanotischer Herzfehler, der häufige Einsatz von Fremdimplantaten sowie der Verteilungsschwerpunkt in das jüngere Lebensalter.

Diese Faktoren zeigen, daß diese Patienten zu einer hohen Risikogruppe gehören. Dies muß beim Vergleich der Infektionsinzidenzen mit anderen Studien im Erwachsenenalter berücksichtigt werden.

4.5 Auswertung der Infektionsfälle

In diesem Kapitel soll die Frage 1 der Zielstellung (siehe Kap. 1.3.) beantwortet werden. In den folgenden Ausführungen werden zunächst die Ergebnisse bezüglich der Infektionsart und Infektionsrate besprochen. Dabei erfolgt bei der Auswertung der entsprechenden mikrobiologischen Befunde eine kritische Bewertung der Anzuchtsergebnisse hinsichtlich der Einordnung der Isolate als Infektionserreger.

Anschließend wird in den nachfolgenden beiden Kapiteln (siehe Kap. 4.6. Literaturvergleich mit anderen Studien und Kap. 4.7. Metaanalyse) die Infektionsrate dieser Studie mit denjenigen anderer Zentren in Beziehung gesetzt und diskutiert.

Eine Sepsis trat in der Cx/P-Gruppe doppelt so oft auf wie in der Ct-Gruppe. Bei allen 12 operierten Kindern wurde die perioperative Prophylaxe entsprechend den aktuellen Empfehlungen des DHZB bezüglich einer kalkulierten antibiotischen Therapie [84] umgestellt.

Bei einem Patienten der Ct-Gruppe mit Sepsis konnte *Serratia marcescens* in zwei Blutkulturen und an einer ZVK-Spitze nachgewiesen werden. Die Antibiotogramme sind sehr ähnlich, so daß die Isolate identisch sein können. Eine genaue Stammtypisierung wurde jedoch nicht durchgeführt. Es besteht die Möglichkeit, daß der Katheter der Ausgangsherd der Sepsis war. Ein endgültiger Beweis wurde aber nicht geführt. *Serratia marcescens* ist als ein möglicher Infektionserreger der Sepsis einzuschätzen [120].

Die Entscheidung, ob sich tatsächlich bei verdächtigen klinischen Zeichen eine Sepsis entwickelt, ist bei Kindern schwierig [17]. Die Anwendung der CDC-Falldefinitionen, die vor allem auf praktischem und klinischem Vorgehen beruhen, rechtfertigt sich durch die Notwendigkeit einer zügigen Therapieeinleitung [19, 168] schon allein bei Verdacht auf ein septisches Geschehen, besonders bei dem erhöhten Infektionsrisiko in der Kinderherzchirurgie [35, 96].

Sechs der Patienten mit Sepsis erhielten seit der Operation zusätzlich Teicoplanin (1 Patient der Ct-Gruppe und 5 Patienten der Cx/P-Gruppe). Desweiteren waren alle Patienten im Rahmen der perioperativen Prophylaxe antibiotisch vorbehandelt, was die mikrobiologische Diagnosesicherung beeinflussen bzw. verzögern kann [123].

Insgesamt konnten in beiden Gruppen bei 8 Patienten mit Verdacht auf Infektion Erregernachweise erbracht werden. Das erscheint im Verhältnis zur Gesamtzahl der Infektionen wenig. Zum einen liegt das daran, daß nur die mikrobiologischen Befunde in der Auswertung vermerkt sind, die vor einer Antibiotikäumstellung gewonnen wurden. Nachgewiesene Isolate, die mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht als Infektionserreger in Frage kamen, wurden nicht angeführt. Zum anderen standen alle Patienten seit der Operation unter einer Antibiose mit Cefotiam oder Cefotaxim und Piperacillin, wobei insgesamt 9 Patienten, die eine Infektion entwickelten, zusätzlich mit Teicoplanin abgeschirmt waren.

Eine Mediastinitis trat in der Cx/P-Gruppe zweimal auf. Vor dem sekundären Thoraxverschluß ließen sich bei beiden Patienten am 7. postoperativen Tag aus dem intraoperativ entnommenen Mediastinumabstrich Isolate nachweisen.

Bei dem einen Patienten ließen sich zweimal *Enterobacter cloacae* nachweisen. Der Nachweis von *Enterobacter cloacae* (reichlich) in einem eitrigen (polymorphkernige Leukozyten) Wundsekret und die Wiederholbarkeit dieser Anzucht in einer weiteren Probe legen nahe, daß das Isolat tatsächlich der Erreger der Mediastinitis ist.

Bei dem anderen Patienten wurden koagulase-negative Staphylokokken im Mediastinumabstrich nachgewiesen. Aufgrund der Daten (kein Nachweis von polymorphkernigen Leukozyten oder grampositiven Bakterien; wenig Wachstum in der semiquantitativen Kontrolle) lassen sich die koagulase-negativen Staphylokokken nicht sicher als Erreger der Mediastinitis zuordnen. Die Qualität der Probe kann z.B. durch einen verzögerten Transport ins Labor beeinflusst werden. Es ist nicht auszuschließen, daß bei

dem Abstrich Kontakt zu den Wundrändern bestand, und daß der Nachweis von koagulase-negativen Staphylokokken nur als Kontamination des mikrobiologischen Untersuchungsmaterials durch Hautflora zu interpretieren ist. Da koagulase-negative Staphylokokken Kunststoffe besiedeln und zu einer Endoplastitis führen können [120], kommen die Mediastinaldrainagen wiederum als Eingangspforte in Frage.

Bei beiden Patienten wurde eine Saug-Spül-Drainage angelegt und die Antibiotika nach dem Resistogramm umgesetzt.

Beide Infektionen entwickelten sich trotz der erweiterten antibiotischen Prophylaxe mit Teicoplanin, welche entsprechend den Richtlinien des DHZB [84] generell bei Patienten mit Hämodialyse, Peritonealdialysekatheter, Assistsystemen und wie in diesem Fall bei offenem Thorax unmittelbar nach der Operation eingeleitet wurde.

Da fast die Hälfte der eben besprochenen 14 Patienten trotz der zusätzlichen Gabe von Teicoplanin eine Mediastinitis oder ein Sepsis entwickelten, wird die Effektivität einer erweiterten Antibiose neben der eigentlichen perioperativen Prophylaxe in Frage gestellt. Dies könnte damit zusammenhängen, daß ein ausreichender Schutz nur dann gewährleistet ist, wenn das Chemotherapeutikum zum Zeitpunkt der maximalen Kontamination [41, 172] verabreicht wird. Das war bei Teicoplanin durch den postoperativen Beginn nicht mehr der Fall.

In der Cx/P-Gruppe traten Operationsgebiets-Infektionen doppelt so häufig wie in der Ct-Gruppe auf. Im Speziellen handelte es sich hierbei um oberflächliche Wundinfektionen mit purulenter Sekretion an den Austrittsstellen der intraoperativ gelegten Pleuradrainagen.

Die nachgewiesenen Streptokokken (2x vergrünende Streptokokken) gehören zum Erregerspektrum von eitrigen Lokalinfektionen [120]. Sie kommen als Erreger der beiden Wundinfektionen in der Cx/P-Gruppe in Betracht. Der Nachweis von polymorphkernigen Leukozyten in den mikroskopischen Qualitätskontrollen sowie der semiquantitative Nachweis von Streptokokken (bei einem Patienten mit Wundinfektion) sprechen für einen Entzündungsprozeß.

In der Ct-Gruppe wurden bei einem Patienten koagulase-negative Staphylokokken aus dem Wundabstrich isoliert. Ihr Nachweis in mikrobiologischem Untersuchungsmaterial muß kritisch beurteilt werden. Es ist möglich, daß es sich hierbei um eine Kontamination durch die physiologische Hautflora handelt. Obwohl die isolierten koagulase-negativen Staphylokokken auch semiquantitativ (mäßiges Wachstum) in einem eitrigem Wundsekret (polymorphkernige Leukozyten) nachgewiesen wurden, kommen sie eher nicht als Erreger der Wundinfektion in Frage. Das mikroskopische Ergebnis (Nachweis von grampositiven- und gramnegativen Stäbchen) läßt sich z.B. durch einen verzögerten Transport zum Labor erklären. Dadurch können empfindliche Isolate absterben und es kann zu einer Überwucherung durch andere Bakterien der physiologischen Hautflora kommen.

In der Ct-Gruppe kam es bei einem Patienten erst am 19. postoperativen Tag und damit 10 Tage nach Beendigung der Cefotiam-Prophylaxe zu einer Pleuradrainagen-Wundinfektion.

Zeitlich betrachtet können diese Infektion und andere sehr spät aufgetretenen Infektionen nicht unbedingt als direkte Versager der perioperativen Prophylaxe angesehen werden, da eine Prophylaxe das Operationsgebiet nur während des Zeitpunktes der größten Kontamination abschirmen soll [165].

In der Cx/P-Gruppe traten die Wundinfektionen am 8. und 11. postoperativen Tag auf. Bei einer der durch Streptokokken hervorgerufenen Wundinfektionen in der Cx/P-Gruppe ist auffällig, daß die Infektion unter der Gabe von Cefotaxim und Piperacillin auftrat, obwohl die isolierten Bakterien nach Aussage des Resistogramms gegenüber beiden Antibiotika empfindlich waren.

Postoperative Wundinfektionen werden nicht grundsätzlich durch Erreger hervorgerufen, die gegenüber den verabreichten Antibiotika resistent sind [70]. Das zeigen die Ergebnisse von

Classen et al. [27], wo ca. 35 % der Erreger von Wundinfektionen gegenüber der verwendeten Antibiotikaprophylaxe sensibel waren. Somit sind resistente Isolate nicht immer der Grund für ein Versagen der Antibiotikaprophylaxe, sondern können beispielsweise durch nicht zeitgerechte Applikation der Antibiotika bedingt sein.

In der Ct-Gruppe entwickelten 6 Patienten und in der Cx/P-Gruppe 5 Patienten eine Pneumonie. Es liegt die Vermutung nahe, daß Kinder mit präoperativ bestehender kardialer und respiratorischer Insuffizienz besonders bei zyanotischen Vitien [35, 151] für eine Atemwegsinfektion prädisponiert sind. Mit Ausnahme von drei Patienten handelte es sich bei den Atemwegsinfektionen ausschließlich um Patienten mit zyanotischen Herzfehlern. Bei 66,7 % der Ct- und 60 % der Cx/P-Patienten mit einer Atemwegsinfektion lag als Grunddiagnose eine Pulmonalatresie bzw. bei einem Patienten in der Cx/P-Gruppe eine Fallotsche Tetralogie mit valvulärer Pulmonalstenose und hypoplastischer Pulmonalarterie vor. Wahrscheinlich resultiert die postoperative Infektionshäufigkeit aus der plötzlich gesteigerten Lungendurchblutung, welche mit einer relativen Hyperämie mit vermehrtem Ödem einhergeht. Schon geringe Schleimhautschwellungen können bei schlechten Sekret drainagen im kleinen Bronchialsystem zu erheblichen Obstruktionen führen, was die Neigung zu Atemwegsinfektionen bei Kindern erklären kann. Die häufigen Atemwegsinfektionen sind auch Resultat einer Immunsuppression, welche durch das operative Trauma, die Anästhesie und die extrakorporale Zirkulation zu einer Schwäche der antibakteriellen Abwehr der Lunge führt [148].

Bei einem Patienten wurden aus der bronchoalveolären Lavageflüssigkeit Pneumokokken isoliert. Allerdings sind bei ca. 50 % der Menschen im Rachen Pneumokokken nachweisbar [120]. Bei der Untersuchung des Respirationstraktsekretes wurde für die Erreger eine Konzentration größer als 1000/ml ermittelt. Aufgrund dieser grenzwertigen Konzentration ist eine Abgrenzung von der Kolonisationsflora des oberen Respirationstraktes nicht sicher möglich. Somit kann nicht festgelegt werden, ob die Pneumokokken als Erreger der Pneumonie angesehen werden können.

Die semiquantitative Anzüchtung von *Enterobacter cloacae* aus dem über den Tubus gewonnenen Trachealsekret gelang in reichlicher Menge. Daraus läßt sich, wenn auch eingeschränkt, schlußfolgern, daß bei diesem Isolat von Erregern ausgegangen werden kann.

In der Ct-Gruppe traten am 18. und 19. postoperativen Tag und damit 4 bzw. 8 Tage nach Beendigung der perioperativen Prophylaxe zwei Pneumonien auf. Damit sind die beiden Infektionen ebenfalls nicht als primäre Prophylaxeversager zu betrachten. Im Gegensatz dazu kam es noch unter laufender perioperativer Prophylaxe mit Cefotaxim und Piperacillin bei einem Patienten am 12. postoperativen Tag zu einer Atemwegsinfektion.

Eine Harnwegsinfektion bestand bei einem Patienten in der Ct-Gruppe. Am 6. postoperativen Tag ergab der Harnstreifentest einen positiven Nitrit- und Leukozytenbefund, worauf die Antibiotika umgestellt wurden. Bei demselben Patienten wurde aufgrund von eitrigem Sekret an der Harnröhre am 2. postoperativen Tag ein Abstrich vom Penis entnommen. Im Abstrichmaterial wurden *Pseudomonas aeruginosa* und Enterokokken isoliert. Diese können typischerweise in der Ersatzflora von oberflächlichen Haut- und Schleimhautregionen unter Antibiotikagabe vorkommen [120]. Aufgrund der Befunde (kein Nachweis von polymorphkernigen Leukozyten in der Mikroskopie) scheint es sich um Kolonisationsflora zu handeln. Aus diesem Grund sind diese Isolate auch nicht im Kapitel 3.10. bei den bakteriologischen Ergebnissen erwähnt. Ein Harnblasenkatheter lag zum Zeitpunkt der Materialgewinnung nicht mehr vor.

Auf der Basis der gegebenen Studienbedingungen, auf die im Kapitel 4.2. eingegangen wurde, konnte bezüglich der prozentualen Infektionsraten im postoperativen Verlauf kein wesentlicher Unterschied (14,8 % und 17,2 %) verzeichnet werden. Bei der Betrachtung der absoluten Zahlen erscheinen in der Cx/P-Gruppe jedoch die schweren Infektionen, wie Mediastinitis und Sepsis, zu dominieren.

Da aus diesen Ergebnissen aufgrund geringer Fallzahlen keine weiteren Schlußfolgerung möglich sind, werden die ermittelten Infektionsraten im Kapitel 4.7. im Rahmen der

Metaanalyse gemeinsam mit anderen Infektionsraten ausgewertet und diskutiert.

4.6 Literaturvergleich mit anderen Studien

Im Vergleich mit anderen chirurgischen Gebieten werden in der kardiovaskulären Chirurgie sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern die meisten postoperativen Infektionen verzeichnet [184]. In der offenen Herzchirurgie schwanken die Angaben zur postoperativen Infektionsrate hauptsächlich im Bereich zwischen 4 % und 14 %. Zum Teil werden niedrigere Infektionsraten angegeben, wobei sich die Untersuchungen oft auf Operationsgebiet-bezogene Infektionen - wie Mediastinitis, Sternumosteomyelitis oder Endokarditis - beschränken [93, 135, 147]. Andere Studien berücksichtigen wiederum verschiedene Infektionsarten - wie beispielsweise Atemwegs- und Harnwegsinfektionen - und beschreiben wesentlich höhere Infektionsraten bis ca. 27 % [90, 114, 117, 118, 125]. Bei einer hohen Risikogruppe an ausgewählten Patienten, die aufgrund einer niedrigen postoperativen Herzauswurfsleistung eine intraaortale Ballonpulsation benötigten, wurden sogar Infektionsraten bis 50 % beschrieben [128].

Die Gesamtzahl der Infektionen in dieser Untersuchung liegt für beide Gruppen an der oberen Grenze der angegebenen durchschnittlichen Infektionsraten der meisten international durchgeführten Studien im Erwachsenenalter. Eine Übersicht gibt Tabelle 23. Dafür gibt es einige mögliche Erklärungen.

Zu den Gründen gehört die Verwendung von unterschiedlichen Falldefinitionen für postoperative Infektionen, wodurch bei Studien unterschiedliche Ergebnisse zustande kommen. In einigen Studien wurde eine Sepsis [10, 47, 65, 140, 143, 160] beispielsweise nur bei Vorhandensein von mindestens einer positiven Blutkultur diagnostiziert.

Dagegen wurden in dieser Studie auch diejenigen Fälle mit klinischem Verdacht auf ein septisches Geschehen zu den Infektionsraten gezählt. Hierbei stützte sich die Diagnosestellung auf die CDC-Definitionen sowie auf klinische und laborchemische Befunde, da ein Erregernachweis nicht immer erbracht werden konnte.

Die Sensitivität - welche die Wahrscheinlichkeit, mit der ein diagnostisches Verfahren bei einem infizierten Patienten positiv ausfällt, definiert - liegt bei Blutkulturen zwischen 30 % und 90 % und ist insbesondere bei einer Pilz-bedingten Sepsis niedrig [120]. Aus diesem Grund schließt ein negatives Ergebnis der Blutkultur eine Sepsis nicht aus [120].

Im Rahmen einer Sepsis sind Keime nicht immer in der Blutkultur nachweisbar [6, 19, 35, 71, 82, 110], insbesondere wenn die Patienten antibiotisch vorbehandelt sind [80, 123]. Ein Vergleich von antibiotisch vorbehandelten mit nicht vorbehandelten Patienten ergab, daß eine vorausgehende Antibiotikatherapie die Diagnosenstellung einer Endokarditis, welche den Sonderfall einer Sepsis darstellt [120], um 20 Tage verzögert [123]. Bei 10 % der Patienten mit Endokarditis gelingt in den Blutkulturen kein Erregernachweis [80].

Da die Patienten in dieser Studie alle unter einer Antibiotikaprophylaxe standen, kann dies die wenigen positiven Erregernachweise erklären.

Ferner wurden Patienten, die neben der perioperativen Antibiotikaprophylaxe zusätzlich eine weitere Antibiose mit Teicoplanin zum Schutz bei offenem Thorax, Peritonealdialyse oder Reoperation erhielten, im Gegensatz zu oben genannten und anderen [30, 130, 141] Studien mit in die Auswertung aufgenommen.

Die in Tabelle 23 ausgewiesene Studie von Roberts et al. [143] beschreibt Infektionsraten von 4,1 % (5 Infektionen von 123 Patienten) und 14,0 % (12 Infektionen von 86 Patienten). Getrennt davon zählt er die Patienten, die aufgrund von postoperativem Fieber ein zusätzliches Antibiotikum neben der geplanten Prophylaxe erhielten. Das sind 16 weitere Infektionen von 81 Patienten in der ersten Gruppe und 23 Infektionen von noch 112 Patienten in der zweiten Gruppe. Beim Einschluß derjenigen Patienten mit zusätzlicher Antibiose neben der geplanten Prophylaxe ergeben sich wesentlich höhere Infektionsraten

mit 10,3 % für die erste Gruppe (21 Infektionen von 204 Patienten) und 17,7 % für die zweite Gruppe (35 Infektionen von 198 Patienten), welche mit den ermittelten Infektionsraten der vorliegenden Studie vergleichbar sind.

In der Ct-Gruppe bekamen 9 Patienten zusätzlich Teicoplanin, wovon 3 eine Infektion entwickelten. In der Cx/P-Gruppe hatten 12 Patienten eine zusätzliche Teicoplanin-Substitution, davon einschließlich sechs mit Infektion. Subtrahiert man die Teicoplanin-Empfänger, um einen Vergleich mit anderen Studien zu ermöglichen, bleiben in der Ct-Gruppe 9 Infektionsfälle von insgesamt 72 Patienten und in der Cx/P-Gruppe 11 Infektionen von insgesamt 87 Patienten.

Schließt man weiter diejenigen Patienten mit Sepsis ohne Erregernachweis in der Blutkultur aus, sofern sie nicht im Rahmen der Teicoplanin-Ergänzung berücksichtigt wurden, ergeben sich in der Ct-Gruppe 7 Infektionen von insgesamt 72 Patienten und in der Cx/P-Gruppe 6 Infektionsfälle von 87 Patienten. Das entspricht einer theoretischen Infektionsinzidenz von 9,7 % für die Ct-Gruppe (7/72) und 6,9 % für die Cx/P-Gruppe (6/87), welche mit den Ergebnissen anderer Studien vergleichbar ist [58, 74, 143]. Auch bei diesen Infektionsraten von 9,7 % und 6,9 % findet sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Ergänzend zu Kapitel 4.3. erhielten die 4 Patienten der Cx/P-Gruppe, die jünger als 3 Monate waren und später eine Infektion entwickelten, unmittelbar postoperativ zusätzlich Teicoplanin. Würde man diese Patienten mit Teicoplanin-Ergänzung, wie eben diskutiert, von der Studie ausschließen, ergäbe sich in beiden Altersgruppen unter 3 Monaten ein Gleichgewicht (4 und 3).

Die Mediastinitisinzidenz von 2 % in der Cx/P-Gruppe entspricht im wesentlichen den Angaben internationaler Studien, welche sich mit der Mediastinitishäufigkeit nach herzchirurgischen Eingriffen beschäftigen [42, 149, 154].

Atemwegsinfektionen traten, wie auch in anderen Untersuchungen in der Kinderherzchirurgie [111, 148], insgesamt häufig auf.

Bei Betrachtung der Infektionszeitpunkte, die in Tabelle 17 aufgeschlüsselt sind, fällt auf, daß alle Wundinfektionen an den Drainagenaustrittsstellen und über die Hälfte der Pneumonien erst nach einer Woche nach dem chirurgischen Eingriff auftraten. Diese Infektionen stehen nicht mehr im Zusammenhang mit der perioperativen Prophylaxe, sondern lassen sich mit den langen Beatmungszeiten und Liegezeiten auf der Intensivstation erklären.

Zumindest können zwei Atemwegsinfektionen (18. und 19. postoperativer Tag) und eine Wundinfektion (19. postoperativer Tag), welche erst nach mehrtägigem Absetzen der Cefotiam-Prophylaxe auftraten, nicht unmittelbar mit der Operation und der perioperativen Prophylaxe in Verbindung gebracht werden. Da der Patient mit Wundinfektion schon durch die Teicoplanin-Ergänzung berücksichtigt wurde, würde sich die Infektionsrate unter Ausschluß dieser Atemwegsinfektionen in der Ct-Gruppe ebenfalls auf 6,9 % reduzieren (5/72).

In der Herzchirurgie entspricht das Vorbeugen von Atemwegs- und Harnwegsinfektionen nicht dem ursprünglichen Ziel einer perioperativen Antibiotikaprophylaxe [37, 141].

Generell war die Effektivität von antimikrobiellen Prophylaxen bei Operationen am offenen Herzen schon Gegenstand vieler Untersuchungen in der Erwachsenenherzchirurgie.

Die Schwierigkeit eines aussagekräftigen Ergebnisses beim Vergleich verschiedener Prophylaxen bei Operationen am offenem Herzen besteht darin, daß wegen der schweren Folgen einer möglichen Infektion eine Placebogruppe als Kontrollgruppe nicht vertretbar ist. Der Vergleich und die Bewertung wird weiterhin durch verschiedene Antibiotikagruppen, Dosierungsschemata und Applikationsintervalle erschwert. Zusätzlich beschränken sich einige Studien nur auf die Untersuchungen von bestimmten postoperativen Infektionsarten [74, 130, 135].

Einen Rückblick auf Vergleichsstudien zwischen einzelnen Vertretern innerhalb der Cephalosporingruppen und zwischen Cephalosporinen und Penicilline zeigt Tabelle 23 .

Tabelle 23: Vergleichsstudien zur perioperativen Antibiotikaphylaxe mit Cephalosporinen und Penicillinen in der Erwachsenenherzchirurgie

| Autor | Pat. zahl | Antibiotikum | Antibiotikum-Gruppe | Dauer [Tage] | Signifi-kanz | Infekti-onsrate [%] |
|-----------------------------|-----------|-----------------------------|--|--------------|--------------|---------------------|
| Ghoneim et al. [66] 1982 | 58 | Cefamandol | II. Generation | 2 | p<0,05 | 1,7 |
| | 51 | Ampicillin + Cloxacillin | Aminopenicillin + Isoxazolympenicillin | 2 | | 13,7 |
| Slama et al. [159] 1986 | 97 | Cefazolin | I. Generation | 2 | n.s. | 9,0 |
| | 109 | Cefamandol | II. Generation | 2 | | 6,0 |
| Roberts et al. [143] 1988 | 123 | Cefotaxim | III. Generation | 2 | p<0,05 | 4,1 |
| | 86 | Penicillin G + Cloxacillin | Benzylpenicillin + Isoxazolympenicillin | 3 | | 14,0 |
| Soteriou et al. [160] 1989 | 439 | Cefazolin | I. Generation | 1 | n.s. | 5,0 |
| | 444 | Ceftriaxon | III. Generation | s. Shot | | 4,5 |
| Doebbeling et al. [47] 1990 | 104 | Cefazolin | I. Generation | 2 | n.s. | 13,5 |
| | 109 | Cefuroxim | II. Generation | 2 | | 16,6 |
| Friedel et al. [58] 1991 | 112 | Cefotiam | II. Generation | 1 | n.s. | 3,6 |
| | 105 | Mezlocillin + Oxacillin | Acylaminopenicillin + Isoxazolympenicillin | 1 | | 9,5 |
| Curtis et al. [33] 1993 | 425 | Cefazolin | I. Generation | 2 | n.s. | 9,4 |
| | 277 | Cefuroxim | II. Generation | 2 | | 9,2 |
| Townsend et al. [175] 1993 | 549 | Cefamandol | II. Generation | 2,5 | n.s. | 8,4 |
| | 547 | Cefazolin | II. Generation | 2,5 | | 8,4 |
| | 545 | Cefuroxim | II. Generation | 2,5 | | 9,0 |
| Hall et al.* [74] 1993 | 515 | Ceftriaxon | III. Generation | s. Shot | n.s. | 5,8 |
| | 516 | Flucloxacillin + Gentamicin | Isoxazolympenicillin + Aminoglykosid | 2 | | 5,6 |
| Wellens et al. [178] 1995 | 189 | Cefuroxim | II. Generation | 1 | n.s. | 16,9 |
| | 196 | Cefazolin | I. Generation | 1 | | 20,9 |
| Kriaras et al. [100] 1997 | 501 | Cefuroxim | II. Generation | s. Shot | n.s. | 5,6 |
| | 508 | Amoxicillin + Netilmicin | Aminopenicillin + Aminoglykosid | 4 | | 5,7 |

*: die Studie und Infektionsinzidenzen beschränken sich nur auf Wundinfektionen;
Pat.zahl: Patientenzahl; s.Shot: single-Shot; n.s.: nicht signifikant

Obwohl in der offenen Herzchirurgie viele Studien zum Thema Antibiotikaphylaxe existieren, konnte nach Erkenntnissen von Townsend et al. [175] keine Studie die eindeutig bessere Effektivität einer Prophylaxe anhand der postoperativen Infektionen sicher belegen. Wie Townsend et al. [175] und Evans et al. [51] kritisch bemerkten, weisen viele Veröffentlichungen zur antimikrobiellen Prophylaxe Schwächen im Studiendesign auf.

Unter Berücksichtigung aller möglichen Fehlerquellen in der Studienplanung und im

Studienablauf führten Townsend et al. von 1987 bis 1990 eine randomisierte und doppelblinde Studie in der Herzchirurgie durch [175]. Von 2759 erwachsenen Patienten, die sich einer medianen Sternotomie unterziehen mußten, wurden 1641 Patienten in die Studie eingeschlossen. Ziel war die Überprüfung, ob sich nachweisen läßt, daß ein Antibiotikaregime effektiver ist als das andere. Wie in Tabelle 23 ersichtlich wird, konnte diese Schlüsselarbeit keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Effektivität bezüglich der Vermeidung postoperativer Infektionen demonstrieren.

Auch Kriaras et al. [100] bestätigten durch eine große, randomisierte und prospektive Studie mit 1009 Patienten, daß sich die Infektionsrate zwischen einer Single-Shot-Prophylaxe mit einem Cephalosporin der II. Generation nicht von einer 4tägigen Kombinationsprophylaxe mit einem Penicillin unterschied.

Studienergebnisse von Friedel et al. [58] zeigten ebenfalls bezüglich Infektionsinzidenz und -art zwischen Breitspektrumpenicillinen aus der Kombination eines Acylaminopenicillins und einem β -Laktamase-stabilen Penicillins - Mezlocillin mit Oxacillin - und dem Cephalosporin Cefotiam keinen Unterschied. Dies entspricht den vorgelegten Ergebnissen dieser Studie.

Dagegen beschrieben Ghoneim et al. [66] einen signifikanten Unterschied beim Vergleich von einem Cephalosporin der II. Generation und einer Breitspektrumprophylaxe. Bei den insgesamt nur 109 Patienten kam es zu einer großen Differenz der Infektionsraten zugunsten der Gruppe mit der Cefamandol-Prophylaxe.

In der Studie von Roberts et al. [143] erwies sich die Infektionsrate unter Verwendung von Cefotaxim mit 4,1 % im Vergleich zu 14,0 % bei der Penicillin-G-Cloxacillin-Kombination als niedriger ($p < 0,05$). Wie oben erwähnt, kam die große Differenz der Infektionsraten dadurch zustande, daß Patienten, die aufgrund von Fieber neben der geplanten Prophylaxe ein zusätzliches Antibiotikum erhielten, getrennt ausgewertet wurden. Bei Berücksichtigung der Patienten mit zusätzlicher Antibiotikagabe ergibt sich eine Infektionsrate von 10,3 % für die Cefotaxim- und 17,7 % für die Kombinationsprophylaxe, wodurch sich der Unterschied zwischen beiden Gruppen verringert.

Veröffentlichungen und Studien zur Thematik Antibiotikaprophylaxe und postoperative Infektionen gibt es im Gegensatz zum Erwachsenenalter in der Kinderherzchirurgie nur wenige [52, 106, 156, 163, 184]. So werden beispielsweise Kinder aus Studien im Rahmen der Infektionskontrolle der „Centers for Disease Control and Prevention“ in den USA generell ausgeschlossen [184].

Da die Empfehlungen bezüglich einer Antibiotikaprophylaxe in der Herzchirurgie nicht ausdrücklich auf die Kinderherzchirurgie eingehen, zeigte Faden [52] durch eine Befragung von 31 kinderherzchirurgischen Zentren, daß die eingesetzten Prophylaxen in der Kinderherzchirurgie den damaligen allgemeinen Empfehlungen entsprachen. 1980 setzten 74 % ein Cephalosporin zur perioperativen Prophylaxe bei pädiatrischen kardiochirurgischen Operationen ein. Die verbleibenden 26 % benutzten eine Kombination aus einem Penicillin und einem Aminoglykosid.

1995 wurden erneut 43 nordamerikanische Kliniken über ihre Standardprophylaxe und die Prophylaxedauer bei kardiovaskulären Operationen bei Kindern befragt, um eine einheitliche Empfehlung für die Kinderherzchirurgie zu finden [106]. 91 % der Befragten verwendeten eine Monoprophylaxe, wobei zu 97 % ein Cephalosporin der I. oder II. Generation und nur einmal Vancomycin zum Einsatz kam. Nur 9 % benutzten zwei verschiedene Antibiotikaregime.

Diese Umfrage verdeutlicht, daß sich in den 90er Jahren in der Kinderherzchirurgie eine Monoprophylaxe mit einem Cephalosporin der I. oder II. Generation durchgesetzt hat.

4.7 Metaanalyse

Das Ziel dieser Metaanalyse ist eine kritische Aufarbeitung von Studien, die den im Kapitel

2.9.1. genannten Kriterien entsprechen, um die Effektivität verschiedener Antibiotika-prophylaxen in Bezug auf die Infektionsverhütung zu vergleichen.

Anhand der Ergebnisse dieser Metaanalyse soll die Frage 2 aus der Zielstellung (siehe Kap. 1.3.) beantwortet werden, ob eine perioperative Schmalspektrumprophylaxe mit einem Cephalosporin der I. oder II. Generation als genauso effektiv einzuschätzen ist, wie eine Kombinations- bzw. Breitspektrumprophylaxe.

Da die Durchführung großer randomisierter Studien oft zeitlich und organisatorisch aufwendig sowie kostspielig ist, kann mit Hilfe der Metaanalyse, welche eine retrospektive statistische Methode darstellt, aus bisher durchgeführten Studien ein Maximum an Information gewonnen werden [12].

Wie diese Studie weisen auch viele andere Publikationen einen Mangel aufgrund geringer Rekrutierung von Patienten auf [99], was die Wahrscheinlichkeit eines falsch negativen Ergebnisses vergrößert. Aus statistischer Sicht liegt der Vorteil der Metaanalyse darin, daß durch die größere Anzahl der Patienten die statistische Schärfe (Power) der Untersuchung angehoben wird [49, 12]. Im Rahmen der Metaanalyse können Daten mehrerer Studien ausgewertet werden, wodurch die Möglichkeit geschaffen wird, tatsächlich bestehende Unterschiede mit größerer Wahrscheinlichkeit zu erkennen. Zum einen können dadurch klinisch relevante neue Erkenntnisse schneller in die medizinische Praxis eingeführt werden [49]. Zum anderen kann die Metaanalyse zu einer einheitlichen Entscheidungsfindung beitragen.

Im Vergleich mit einer einzelnen randomisierten Studie besteht ein weiterer Vorteil der Metaanalyse darin, daß sich durch die Zusammenfassung mehrerer Untersuchungen, die meistens in verschiedenen geographischen Regionen und unter unterschiedlichen klinischen Bedingungen durchgeführt worden sind, die Variabilität der Daten erhöht. Dadurch können Rückschlüsse auf die Generalisierbarkeit der Ergebnisse gezogen werden. Die Metaanalyse verschafft durch die effiziente und objektive Zusammenfassung einen Überblick über den aktuellen medizinischen Wissensstand [12].

Das Ergebnis einer Metaanalyse wird durch die Qualität der verwendeten Studien und den sogenannten „Publication Bias“ beeinflusst [12, 34]. Unter „Publication Bias“ ist eine Auswahlverzerrung zu verstehen, die dadurch zustande kommt, daß Studien mit auffälligen Ergebnissen eher publiziert werden als solche mit negativen Ergebnissen [1]. Das verdeutlicht die Notwendigkeit, auch unauffällige Resultate zu veröffentlichen.

Im Rahmen dieser Metaanalyse zeigte der Vergleich der Infektionsraten von insgesamt 4177 Patienten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen einer Schmalspektrumprophylaxe und einer Kombinations- bzw. Breitspektrumprophylaxe.

Die Tatsache, daß mindestens 500 bis 1000 Patienten benötigt werden, um einen Unterschied zwischen zwei Antibiotikaprophylaxen zu zeigen, deutet darauf hin, daß es keinen großen Unterschied geben kann [175]. Wahrscheinlich existiert beim Vergleich von oben genannten Breitspektrum- und Schmalspektrumprophylaxen bezüglich der Infektionsraten kein signifikanter Unterschied oder der Unterschied ist so gering, daß er sich nicht statistisch nachweisen läßt. Letztendlich ist der Nachweis einer statistischen Signifikanz von Studienergebnissen zwar notwendig, aber nicht immer gleichzusetzen mit der unmittelbaren klinischen Relevanz für die Patienten [104].

Da sich bezüglich der Infektionsverhütung kein Unterschied zwischen einer Schmalspektrumprophylaxe und einer Kombinations- bzw. Breitspektrumprophylaxe gezeigt hat, läßt sich daraus schlußfolgern, daß bei der Wahl der Prophylaxe vorrangig mikrobiologische Aspekte und Patientenvorteile berücksichtigt werden sollten. Weiterhin muß darauf geachtet werden, daß die Anforderungen an eine effektive Antibiotikaprophylaxe erfüllt werden.

4.8 Anforderungen an die Cefotiam-Prophylaxe

Nachfolgend wird die Frage 3 aus dem Kapitel 1.3. geklärt, ob Cefotiam die Anforderungen einer effektiven und somit erfolgreichen Chemoprophylaxe erfüllt.

Zu den Anforderungen einer effektiven Prophylaxe zählt, daß das Antibiotikum gegen die am häufigsten zu erwartenden Erreger wirksam ist, bzw. daß die Erreger gegenüber dem Antibiotikum empfindlich sind [70]. Weiterhin ist eine ausreichend hohe Antibiotikakonzentration zum Zeitpunkt der maximalen Kontamination, also während der Operation selbst, zur Infektionsverhütung erforderlich [41, 172]. Nach den aktuellen Richtlinien zur Vermeidung von postoperativen Infektionen (Guideline for prevention of surgical site infection) der „Centers for Disease Control and Prevention“ wird bei langen Operationszeiten, kurzen Halbwertszeiten der Antibiotika und Eingriffen mit starkem Blutverlust eine weitere intraoperative Antibiotikaapplikation empfohlen [184]. Da der optimale Applikationsbeginn kurz vor der Operation liegt [37, 109, 162, 167, 173], erfolgte die erste Cefotiam- bzw. Cefotaxim- und Piperacillin-Applikation mit der Narkoseeinleitung ca. 30 Minuten vor dem Eingriff.

Nach den Empfehlungen der American Heart Association soll sich die perioperative Prophylaxe bei Herzoperationen vor allem gegen Staphylokokken richten [35].

Die Stärke von Cefotiam als Vertreter der Cephalosporine der II. Generation liegt im grampositiven Bereich und besitzt im Gegensatz zu den Vertretern der III. Generation - Cefotaxim - eine sehr gute Wirksamkeit gegen Staphylokokken auch bei β -Laktamase-bildenden Stämmen [55, 73]. Im Vergleich zu Substanzen der älteren I. Generation verfügt Cefotiam über eine gute Aktivität gegen gramnegative Erreger [3, 55, 72, 179].

Für die Wirkung am Infektionsort sind Pharmakokinetik und -dynamik ausschlaggebend [59]. Durch die Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration (MHK) kann die antibakterielle Wirksamkeit von Antibiotika auf einen Bakterienstamm beurteilt werden [73]. Die MHK ist die niedrigste Konzentration eines Antibiotikums, welche die Vermehrung eines Bakterienstammes verhindert [120]. Für die klinische Wirksamkeit sind die am Infektionsort erreichbaren Antibiotikakonzentrationen und deren zeitliche Verläufe, die sich durch die pharmakokinetischen Eigenschaften einer Substanz ergeben, entscheidend.

Eine Studie, die sich mit dem Vergleich der in-vitro-Aktivität von 13 Cephalosporinen beschäftigte, bestimmte die MHK90 (die MHK die 90 % einer Spezies hemmt) von *Staphylococcus aureus* und *Staphylococcus epidermidis* für Cefotiam mit 1 $\mu\text{g/ml}$ [55], was eine hohe antimikrobielle Aktivität gegenüber Staphylokokken belegt. Im Vergleich dazu war die ermittelte MHK90 von *Staphylococcus aureus* und *Staphylococcus epidermidis* für Cefotaxim mit 4 $\mu\text{g/ml}$ deutlich höher, was für eine schlechtere Wirksamkeit spricht.

Diese Werte wurden auch durch eine andere Untersuchung [144] bestätigt, wo anhand der minimalen Hemmkonzentration die Aktivität von Cefotiam und Cefotaxim verglichen wurde. Aus dieser Untersuchung geht weiter hervor, daß selbst bei Oxacillin-resistenten β -Laktamase-positiven *Staphylococcus-aureus*-Stämmen eine 85 %ige Hemmung mit 4 mg/l Cefotiam erreicht wurde. Bei Cefotaxim wurde eine 90 %ige Hemmung erst bei 32 mg/l festgestellt. Für die Oxacillin-resistenten β -Laktamase-negativen *Staphylococcus-aureus*-Stämme ergab sich eine deutlich schlechtere Wirksamkeit für Cefotaxim, da diese durch Cefotiam schon bei einer Konzentration von 2 mg/l und bei Cefotaxim erst bei 64 mg/l zu 100 % gehemmt wurden.

Unverständlich erscheint deshalb der Einsatz von Cephalosporinen der III. Generation, welche eine bewiesene geringere Wirksamkeit gegen Staphylokokken besitzen als die älteren Generationen [37, 55, 107, 122]. Außerdem schließt deren breites Spektrum auch selten vorkommende Bakterien ein [172]. Auch zählen Infektionen durch gramnegative Erreger, die auf ältere Cephalosporine empfindlich sind, nicht zu der gezielten Therapie mit Cefotaxim [121]. Anders ist es bei lebensbedrohlichen und schweren Infektionen, wie Sepsis oder Meningitis, wo Cefotaxim aufgrund seiner stärkeren Aktivität bessere Therapieerfolge verspricht [121, 145, 150, 168, 171]. Cefotaxim ist also der Reservetherapie auf

Intensivstationen vorbehalten und ist somit als perioperative Prophylaxe ungeeignet [46, 103].

Penicilline sind wegen ihrer β -Laktamase-Instabilität gegen β -Laktamase-positive Staphylokokken unwirksam [158] und damit zur Prävention in der Herzchirurgie allein nicht geeignet [37]. Das Einsatzgebiet von Piperacillin entspricht mehr den Infektionen durch gramnegative Bakterien, insbesondere bei Verdacht auf *Pseudomonas aeruginosa* [73, 170].

Angesichts zunehmender Antibiotikaresistenzen muß die Indikation von Teicoplanin als zusätzliche Antibiotikagabe überprüft werden. Zum einen ist ein Anstieg von Resistenzen gegenüber Glykopeptid-Antibiotika bei Enterokokken zu verzeichnen. Die Resistenzgene sind oft zwischen den Enterokokken übertragbar und in vitro konnte die Übertragung auf *Staphylococcus aureus* demonstriert werden [48]. Zum anderen sind einige Methicillin-resistente *Staphylococcus-aureus*-Stämme gegenüber allen Antibiotika mit Ausnahme der Glykopeptid-Antibiotika resistent. Entsprechend aktuellen Empfehlungen soll Vancomycin und Teicoplanin nur bei schweren Infektionen eingesetzt werden, um einer Selektion und Ausbreitung von Methicillin-resistenten *Staphylococcus-aureus*-Stämmen entgegenzuwirken [48]. Aufgrund guter Gewebespiegel im Herzklappen-, Muskel- und Subkutangewebe kann Teicoplanin oder Vancomycin bei Penicillin- und Cephalosporinallergien zur perioperativen Prophylaxe verabreicht werden [57, 94].

Für die Wahl des Antibiotikums ist das zu erwartende Erregerspektrum entscheidend. Da sich eine wirksame Prophylaxe nur gegen die Mikroorganismen richten soll, die in erster Linie als Infektionserreger in Frage kommen, ist es nicht notwendig, auf Medikamente zurückzugreifen, die gegen jeden in Frage kommenden Erreger wirksam sind [165, 173]. Da das zu erwartende Erregerspektrum vorwiegend den Staphylokokken entspricht [184], genügen ältere Cephalosporine und machen Penicilline zur perioperativen Prophylaxe abkömmlich.

Wichtig ist, daß jede Klinik fortlaufend Art und Empfindlichkeit der auftretenden Erreger verfolgt [152].

Pharmakokinetikstudien bei kardiochirurgischen Operationen zeigen [91, 92], daß die erreichten Serumspiegel nach intravenöser Cefotiam-Gabe zu Gewebespiegel mit ausreichender bis guter Aktivität führen. Dabei wurden bereits 30 Minuten nach intravenöser Applikation von Cefotiam wirksame Konzentrationen in Muskel- und Subkutangewebe erreicht, die mehr als 2 Stunden anhielten. Eine andere Studie bei kardiochirurgischen Operationen zeigte beispielsweise [91], daß nach Applikation von 2 g Cefotiam die Konzentration in Herzklappen nach 1 Stunde bei 22 mg/kg lag und bis zur 2. Stunde auf 12,9 mg/kg und nach 5 Stunden auf Werte von 4 mg/kg abfiel. Damit lagen die gemessenen Konzentrationen von Cefotiam im Herzklappen- und Herzmuskelgewebe sowie im Serum auch 5 Stunden noch über den durchschnittlichen minimalen Hemmkonzentrationswerten der häufigsten Erreger postoperativer Wundinfektionen und Endokarditiden mit Ausnahme von *Pseudomonas aeruginosa* und Enterokokken. Vergleichbare Ergebnisse wurden von Adler et al. [4] ermittelt, in dessen Untersuchung die erreichte Konzentration von Cefotiam im Myokard, Perikard und Subkutangewebe sowie in Herzklappen und Perikardflüssigkeit zur Hemmung bzw. Abtötung der häufigsten bakteriellen Erreger der Endokarditis ausreichend war.

Zu berücksichtigen ist, daß beim Einsatz der Herz-Lungen-Maschine infolge der resultierenden Hämodilution, bei Verwendung von Antibiotika mit einer Halbwertszeit kleiner als 2 Stunden und bei länger dauernden Operationen [41, 172] die Serumkonzentration unter die minimale Hemmkonzentration absinken kann. Deshalb wurde eine zweite intraoperative Auffrischung mit Cefotiam bei eben genannten Situationen zur Sicherstellung ausreichender Wirkspiegel notwendig. Dadurch wurden erforderliche Voraussetzungen für eine effektive Prophylaxe eingehalten, um niedrige Bereiche von Serumkonzentrationen zu vermeiden.

Cefotiam besitzt wie die meisten Vertreter der II. Generation eine geringe Toxizität, insbesondere eine geringe Nephrotoxizität gegenüber anderen Antibiotika [64, 135]. Die Nebenwirkungsrate und der Einfluß auf die Labordaten ist gering [98]. Cefotiam ist weiterhin

gut verträglich [3, 98], was sich in der Ct-Gruppe bestätigte.

Schlußfolgernd kann man sagen, daß Cefotiam durch eine hohe in-vitro-Aktivität gegen die häufigsten Infektionserreger in der Herzchirurgie (Staphylococcus aureus und Staphylococcus epidermidis) sehr gut wirksam ist. Damit erfüllt Cefotiam im Gegensatz zu den Vertretern der III. Generation die Anforderung einer relativen Spezifität für das typische Erregerspektrum. Ferner zeichnet sich Cefotiam durch ausreichende Serum- und Gewebespiegel während der Operation aus [4, 58], weist eine geringe Toxizität auf und erfüllt somit weitere Kriterien für eine effektive Antibiotikaprophylaxe in der Herzchirurgie. Damit ist Cefotiam für die perioperative Prophylaxe gut geeignet.

Breitspektrumpenicilline - wie Piperacillin - und Cephalosporine der III. Generation - wie Cefotaxim - sind weder für die Routinebehandlung und schon gar nicht für die perioperative Prophylaxe einzusetzen [37, 70, 103, 172, 173].

Aus oben diskutierten Gründen erscheint deshalb die Kombination von Piperacillin und Cefotaxim als Prophylaxe in der Herzchirurgie ungeeignet.

4.9 Vorteile der Cefotiam-Prophylaxe

Im folgenden soll auf die Frage 4 aus der Zielstellung (siehe Kap. 1.3.) eingegangen werden.

Bezugnehmend auf Studien, die sich mit dem Einsatz von Cefotiam in der Herzchirurgie beschäftigt haben, bietet eine Prophylaxe mit Cefotiam einen sicheren Patientenschutz [4, 75, 57, 144, 148, 186, 187]. Zudem können durch Verringerung des Medikamentenverbrauches durch Wegfall eines Antibiotikums Patientenbelastung, Nebenwirkungen und Kosten reduziert werden. Weitere Vorteile der Cefotiam-Prophylaxe ergeben sich aus der täglichen Applikationshäufigkeit mit einer zweimaligen Substitution im 12-Stunden-Intervall gegenüber einer dreimaligen Substitution im 8-Stunden-Intervall bei einer Cefotaxim/Piperacillin-Prophylaxe. Das wiederum erspart dem Patienten eine intravenöse Applikation, die Manipulation am Gefäßzugang mit Minimierung der möglichen Keiminvasion und senkt den Arbeitsaufwand der Schwestern und Ärzte.

Für die Herzchirurgie stellen die koagulase-negativen Staphylokokken durch ihre steigende Pathogenität ein Problem dar [155] und sind oft gegen Antibiotika multiresistent [161]. Eine Studie [9] zeigte, daß vor kardiochirurgischen Operationen 4 % der Patienten Methicillin-resistente Staphylococcus-epidermidis-Stämme auf der Haut im Bereich des Brustkorbes aufwiesen. Nach einer 2-3tägigen antimikrobiellen Prophylaxe erwiesen sich diese im Wundabstrich isolierten Staphylokokken in 54 % als Methicillin-resistent und teilweise auch multiresistent. Eine weitere Studie [7] fand unter den aus infizierten Klappenprothesen isolierten Staphylococcus-epidermidis-Stämmen eine 63 %ige Methicillin-Resistenz.

Die nasale Kolonisation mit Staphylococcus aureus zählt zu den Risikofaktoren für eine postoperative Wundinfektion [70]. Nasale Abstriche vom Personal einer Intensivstation erbrachten den Nachweis, daß 15 bis 30 % Träger von multiresistenten Staphylokokken waren [77]. Während bei Patienten präoperativ und unmittelbar postoperativ fast alle isolierten nasalen Staphylokokken gegen die untersuchten Antibiotika empfindlich waren, kam es 2 Tage postoperativ bei 79 % der Patienten zu einer Selektion von multiresistenten Stämmen [9, 76]. Es konnte gezeigt werden, daß mit Reduzierung der Antibiotika eine Verminderung der Kolonisation mit multiresistenten Staphylokokken einhergeht [75]. Daraus folgt: Je länger eine Prophylaxe und ein hoher antimikrobieller Konsum auf einer Abteilung betrieben wird, desto größer ist die Gefahr der Bildung von resistenten Bakterien beim Personal und Patienten.

Bei Verwendung von Breitspektrumprophylaxen kommt es lediglich zu einer Verminderung von postoperativen Atemwegsinfektionen und Harnwegsinfektionen [183]. Das rechtfertigt jedoch nicht eine generelle Prophylaxe mit Breitspektrumantibiotika, da eine Atem- oder Harnwegsinfektion besser fallspezifisch [183] therapiert werden kann und somit nicht von vornherein eine resistente Situation hervorgerufen wird.

Ein weiterer Vorteil der Cefotiam-Prophylaxe gegenüber der Cefotaxim-Piperacillin-Kombination ergibt sich im Kostenvergleich. Für den Vergleich ist im nachfolgenden Rechenbeispiel der Kostenaufwand für einen Patienten pro Gruppe verdeutlicht. Angenommen, ein Mädchen im Alter von 10 Jahren mit einem Normalgewicht von 32 kg erhält eine Antibiotikaprophylaxe vom 0. bis zum 4. postoperativen Tag. Im Beispiel A sind die Kosten einer Cefotiam- und im Beispiel B einer Cefotaxim-Piperacillin-Prophylaxe berechnet.

| | | | |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| gegeben: | | | |
| Geschlecht: | weiblich | | |
| Alter: | 10 Jahre | | |
| Gewicht: | 32 kg | | |
| Beispiel: | A | B | B |
| Prophylaxe mit: | Cefotiam | Cefotaxim | und Piperacillin |
| Applikation u. Dosis: | 2 x 2 g / Tag | 3 x 2 g / Tag | 3 x 4 g / Tag |
| Preis*: | 2 g = 13,59 DM | 2 g = 32,15 DM | 4 g = 22,67 DM |
| Dauer: | 5 Tage | 5 Tag | 5 Tag |
| Rechnung: | | | |
| Preis pro Tag: | 2 x 13,59 = 27,18 DM | 3 x 32,15 = 96,45 DM | 3 x 22,67 = 68,01 DM |
| insgesamt: | = 27,18 DM | = 164,36 DM | |
| Preis für 5 Tage: | 27,18 x 5 = 135,90 DM | 96,45 x 5 = 482,25 DM | 67,91 x 5 = 340,05 DM |
| insgesamt: | = 135,90 DM | = 822,30 DM | |
| Ergebnis: | | | |
| Eine eintägige Prophylaxe mit Cefotiam kostet 27,18 DM. Der tägliche Kostenaufwand der Kombinationsprophylaxe beträgt 164,46 DM. Die Kosten einer fünftägigen Prophylaxe mit Cefotiam betragen insgesamt 135,90 DM bzw. 822,30 DM, wenn Cefotaxim und Piperacillin verabreicht werden | | | |
| Differenzen: | | | |
| pro Tag: | 164,46 - 27,18 | = | 137,28 DM |
| für 5 Tage: | 822,30 - 135,90 | = | 686,40 DM |
| Die Tageskosten für Cefotiam betragen 16,5 % der Cefotaxim- und Piperacillin-Kosten. Entscheidet man sich für eine Cefotiam-Prophylaxe, spart das Krankenhaus täglich 137,28 DM und bei einer durchschnittlichen Dauer von fünf Tagen im Vergleich zur Kombinationsprophylaxe eine Summe von 686,40 DM pro Patient. | | | |

* aktuelle Preise zum Zeitpunkt der Studie

Zusammenfassend ergeben sich folgende Vorteile für die Monoprohylaxe mit Cefotiam im Vergleich zur Kombinationsprophylaxe mit Cefotaxim und Piperacillin durch den Wegfall eines Antibiotikums:

- Senkung der Selektion resistenter Bakterien;
- Reduzierung von Nebenwirkungen und Medikamentenbelastungen auf den Organismus;
- Reduzierung der Manipulationen am Gefäßzugang mit Minimierung von Keiminvansion und Venenschonung;
- Einschränkung der Applikationshäufigkeit durch das Applikationsintervall von 12 Stunden;
- Reduzierung von Arbeitsaufwand der Schwestern und Ärzte;
- tägliche Kosteneinsparung von 137,00 DM pro Patient (unter Berücksichtigung der Antibiotikapreise zum Zeitpunkt der Studie).

Diese Vorteile sprechen für eine perioperative Prophylaxe mit Cefotiam.

4.10 Diagnose einer Infektion

Eine wichtige Voraussetzung für eine einheitliche Beurteilung von Studienergebnissen bezüglich postoperativer Wundinfektionen sind standardisierte Einteilungen und Definitionen.

Aus diesem Grund gewannen die sich in letzter Zeit zunehmend international durchsetzenden Kriterien der „Centers for Disease Control“ - CDC - an Bedeutung [70]. Hiernach werden sogenannte „surgical site infections“ definiert, um auch postoperative Infektionen von tieferen Strukturen und Organen weit von der ursprünglichen Inzisionsstelle zu erfassen [70].

Die Einschätzung und Beurteilung der postoperativen Infektionssituation ist besonders bei Neugeborenen und Säuglingen aufgrund der unspezifischen Symptome schwierig [68, 123]. Verschiedene Studien haben sich mit der Signifikanz von Fieber und einer Leukozytose für die Diagnosenstellung postoperativer Infektionen befaßt. Einige Autoren sehen diese Entzündungsparameter als zuverlässige (zumindest ab dem 3. postoperativen Tag) [136], andere als unzuverlässige Parameter an [6, 16, 40, 108, 119].

Die Erhöhung der Körpertemperatur erwies sich in dieser Studie zur Beurteilung eines Infektionsgeschehens als nicht optimal, da es bei Patienten mit und ohne Infektion unmittelbar postoperativ zu durchschnittlichen Tagesmaximalwerten über 38 °C kam.

Die Frühdiagnose einer Infektion nach Herzoperationen wird erschwert, weil postoperative Temperaturen bis 38 °C eine Reaktion auf den Einsatz der Herz-Lungen-Maschine darstellen können und somit keinen sicheren Schluß auf das Vorliegen einer Infektion zulassen [182]. Auch andere Studien belegen, daß bei Patienten mit komplikationslosen Verläufen meistens bis zum 4. und 5. postoperativen Tag febrile Temperaturen bestehen und bei einigen noch bis zu zwei Wochen und länger anhalten können [16, 40, 108]. Für diese postoperativen Temperaturerhöhungen wird der kardiopulmonale Bypass mittels der Herz-Lungen-Maschine verantwortlich gemacht [2, 176, 182].

Differentialdiagnostisch ist an das Medikamentenfieber zu denken, welches häufig unter einer Applikation von Penicillinen und Cephalosporinen auftritt [37] und nach Absetzen innerhalb von 24 bis 48 Stunden zur Entfieberung führt. Für das Medikamentenfieber ist charakteristisch, daß es septisch verlaufen kann und sich die Patienten subjektiv relativ wohl fühlen können [37]. Differentialdiagnostisch muß ebenfalls das sogenannte „Wundfieber“ abgegrenzt werden. Dabei kommt es nach Operationen, die in Hypothermie durchgeführt wurden, am Operationstag und am 1. postoperativen Tag, ohne daß eine Infektion vorliegt, zu Fieber. Dies läßt sich durch die Resorption von Toxinen durch die intrathorakalen Wundflächen, Flüssigkeitsverschiebungen und zentrale Dysregulation erklären [80]. Weiterhin kommt es bei Kindern und Kleinkindern durch eine therapeutisch erwünschte relative Dehydratation zu dem sogenannten „Durstfieber“, welches durch eine adäquate Flüssigkeitszufuhr beseitigt werden kann [80].

Neben der Temperatur werden nach Operationen unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine auch die Leukozyten beeinflusst. Bei den Patienten kam es unabhängig vom Auftreten einer Infektion in den ersten fünf postoperativen Tagen zu durchschnittlichen Leukozyten-Werten über 9000/µl. Der Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Infektion war eher marginal. Aus der Literatur ist bekannt, daß sich während des kardiopulmonalen Bypasses initial eine leichte Leukozytopenie entwickelt, um bald darauf wieder die Ausgangswerte zu erreichen [101]. Am Ende der Bypasszeit kommt es dann bis ca. 24 Stunden postoperativ zu einer Leukozytose mit Maximalwerten von 12000 bis 24000/µl [138, 142]. Die Mehrzahl der operierten Patienten wies ebenfalls einen Tag nach dem Eingriff ihr Leukozytenmaximum auf.

Ebenso lagen alle durchschnittlichen CRP-Werte in den postoperativen Tagen über dem Normwert. Die Tagesdurchschnittswerte unterschieden sich ab dem 1. postoperativen Tag

bei Patienten mit und ohne Infektion um ca. 4 bis 5 mg/dl.

Auf der Basis dieser Erkenntnisse müssen diese Parameter kritisch im klinischen Zusammenhang bei Verdacht auf Infektion bewertet werden.

Aus den Ergebnissen läßt sich schlußfolgern, daß die Leukozyten, das C-reaktive Protein und Temperaturerhöhungen in den ersten postoperativen Tagen insensitive und nicht spezifische Infektionszeichen nach Herzoperationen sind.

Differentialdiagnostisch kommen für Fieber und Leukozyten-Erhöhungen neben einer Infektion auch andere oben genannte Ursachen in Betracht. Die Normalisierung des CRP-Wertes nach einer Herzoperation sollte kein Entscheidungskriterium für die Dauer einer perioperativen Antibiotikaphylaxe sein. Nur der tendenzielle Verlauf des C-reaktiven Proteins kann eine eingeschränkte Auskunft über die Entwicklung der Infektionssituation geben [87, 157].

Die Bestimmung von Entzündungsmediatoren, wie Komplementfaktor C3a oder Elastase, stellen neue und interessante Aspekte für die Diagnose von Infektionen insbesondere der Sepsis dar. Es konnte gezeigt werden, daß höhere Konzentrationen von Elastase und Komplementfaktor C3a mit dem Auftreten einer Infektion korrelieren. Damit können der Verlauf und die Prognose besser abgeschätzt werden [6].

Um die Vergleichbarkeit von Infektion mit anderen Studien zu gewährleisten, ist es bei der Diagnosestellung notwendig, standardisierte Infektionskriterien zu nutzen.

4.11 Dauer der Prophylaxe

Bisher gibt es keine Einigung über die Dauer der Antibiotikaphylaxe und bleibt somit weiterhin Diskussionsthema [41, 74, 80].

Während in der Koronarchirurgie eine kurze perioperative Prophylaxe mit 3 Einzeldosen ausreicht, ist bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern eine längere Infektionsprophylaxe sinnvoll, weil bei diesen Patienten ein erhöhtes Endokarditisrisiko besteht [80]. Durch den ungestörten Übertritt von Keimen aus dem venösen Blutkreislauf in den Systemkreislauf sind Patienten mit zyanotischen Herzfehlern und einem rechts-links-Shunt besonderes gefährdet, weil jede Bakteriämie einen Hirnabszeß oder disseminierte hämatogene Absiedlungen verursachen kann [80].

Nach dem Literaturvergleich wird in anderen Kliniken bei operierten Neugeborenen und Kindern sowohl auf eine generelle antibiotische Abschirmung wegen Trachealtuben, Pleuradrainagen oder Venen- und Arterienkatheter verzichtet [36], als auch eine verlängerte Antibiotikagabe bei intravenösen Kathetern oder Drainagen praktiziert [80, 106, 163].

Eine Befragung von 31 kinderherzchirurgischen Zentren in den 80er Jahren ergab, daß 33 % 12 bis 24 Stunden vor dem Eingriff mit der Prophylaxe begannen. Bei 43 % wurde die Prophylaxe 3 Tage und bei 52 % 5 Tage lang verabreicht [52].

Eine spätere Umfrage bei 43 kinderherzchirurgischen Kliniken im Jahre 1995 zeigte [106], daß bei 95 % (41 von 43) die Prophylaxe unmittelbar präoperativ begonnen wurde. Ca. 68 % der Zentren (25 von 37) beendeten die Prophylaxe innerhalb von 2 Tagen, was im Zusammenhang mit dem Ziehen von Drainagen und zentralvenösen Zugängen stand. Eine längere Prophylaxedauer wurde mit dem längeren Einsatz von Thorakotomiedrainagen (29 von 43), Mediastinaldrainagen (31 von 43), arteriellen (9 von 43) oder zentralvenösen Kathetern (13 von 43), temporären Herzschrittmacherdrähten (6 von 43) sowie Intubationstuben (6 von 43) begründet.

Hausdorf [80], welcher in dem aktuellen Buch „Intensivtherapie angeborener Herzfehler“ zum Thema perioperative Infektionsprophylaxe Stellung nimmt, empfiehlt eine Prophylaxe

für mindestens zwei Tage bzw. bis zum Entfernen der zentralen Katheter. Nur bei operativen Korrekturen von Vorhof- und Ventrikelseptumdefekten oder der Ligatur eines persistierenden Ductus arteriosus Botalli ist eine kürzere Prophylaxe nötig, da die Patienten in der Regel nach 12 Stunden extubiert und die zentralen Katheter nach 24 Stunden entfernt werden.

Im DHZB wurde die perioperative Prophylaxe mit Cefotiam im Durchschnitt 103 Stunden (4,3 Tage) durchgeführt. Die Kombinationsprophylaxe mit Cefotaxim und Piperacillin wurde im Durchschnitt 110 Stunden (4,6 Tage) verabreicht. Im Vergleich mit anderen kinderherzchirurgischen Zentren wurde die Prophylaxe in dieser Studie und auch in den Jahren davor im DHZB länger verabreicht. Das stand im Zusammenhang mit der Liegedauer der zentralen Zugänge und Drainagen.

Die aktuelle Empfehlung von Hausdorf [80] und die oben zusammengefaßte übliche Vorgehensweise in der Kinderherzchirurgie [106] stehen im Widerspruch zu der allgemeinen Auffassung, daß eine antibiotische Prophylaxe keineswegs bis zum endgültigen Entfernen aller Katheter und Drainagen fortgesetzt werden soll [37, 41].

Durch die postoperative Antibiotikasubstitution handelt es sich nicht mehr um eine perioperative Prophylaxe, sondern vielmehr um eine antibiotische Weiterbehandlung im Rahmen einer postoperativen Risikoprävention [132]. Eine postoperative Risikoprävention ohne manifeste Infektion ist nur bei besonders gefährdeten Patienten indiziert [132] und rechtfertigt deshalb das Vorgehen in der Kinderherzchirurgie.

Es gibt mehrere Gründe, die für eine zukünftige kürzere perioperative Prophylaxe bei Operationen von angeborenen Herzfehlern im Deutschen Herzzentrum Berlin sprechen.

Zum einen ist seit vielen Jahren bekannt, daß die routinemäßige Anwendung einer Antibiotikaprophylaxe in der Herzchirurgie von einer steigenden Infektionsinzidenz begleitet ist [28, 68, 70, 79]. Sicher ist auch, daß bei zu langer Antibiotikagabe immer die Gefahr der Selektierung resistenter Stämme besteht [48, 127, 161]. Zum anderen belegen Ergebnisse von 1991 in der Erwachsenenherzchirurgie am Deutschen Herzzentrum Berlin [58], daß eine 24stündige Antibiotikaprophylaxe mit Cefotiam als genauso sicher einzuschätzen ist, wie die doppelte Applikationsdauer von 48 Stunden. Bezüglich der Infektionsinzidenz von 3,6 % und 9,5 % zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

In der Erwachsenenherzchirurgie gibt es im Gegensatz zur Kinderherzchirurgie viele Studien über die Länge einer Infektionsprophylaxe, welche insgesamt keinen signifikanten Unterschied zwischen einer kurzzeitigen und einer längerdauernden Prophylaxe festgestellt haben [74, 130].

Die Tendenz zur Kurzzeitprophylaxe ist erkennbar [173]. Studienergebnisse zeigten, daß sowohl eine 4tägige Cefazolin-Prophylaxe einer 2tägigen Cefuroxim-Prophylaxe als auch eine 2tägige Cefuroxim-Prophylaxe wiederum einer 2maligen Applikation von Ceftriaxon ebenbürtig war [61, 62, 64, 65]. Mit der Frage einer Single-Shot-Prophylaxe beschäftigte sich eine weitere Züricher Studie. Der Vergleich einer einmaligen Gabe von Ceftriaxon mit einer eintägigen Applikation von Cefazolin ergab zwischen dem Cephalosporin der III. und I. Generation keinen signifikanten Infektionsunterschied [140].

Niederhauser et al. [128], welche die Effektivität einer verlängerten Prophylaxe und einer zusätzlichen Antibiotikakombination mit Vancomycin bei einer Risikogruppe kardiochirurgischer Patienten untersuchten, konnten keine Verminderung von Infektionen oder von Besiedlungen intravaskulärer Katheter feststellen.

In Tabelle 24 sind die Ergebnisse einiger Studien bezüglich einer Single-Shot-Prophylaxe zusammengefaßt.

Tabelle 24: Vergleichsstudien zur Single-Shot-Prophylaxe in der Erwachsenenherzchirurgie

| Autor | Dosis | Antibiotikum | Signifi- kanz |
|----------------------|-------------------------------------|---|------------------|
| Conte 1972 [30] | Einzel-dosis Multidosis - 4 Tage | Cefalothin | n.s. |
| Recker 1987 [140] | Einzel-dosis Multidosis - 1 Tag | Ceftriaxon Cefazolin | n.s. |
| Hall 1993 [74] | Einzel-dosis Multidosis - 2 Tage | Ceftriaxon Flucloxacillin + Gentamycin | n.s. |
| Nooyen 1994 [130] | Einzel-dosis Multidosis - 3 Tage | Cefuroxim | n.s. |

n.s.: nicht signifikant

Wie die oben angesprochenen Studien in der Erwachsenenherzchirurgie zeigen, ist es möglich, die Prophylaxedauer ohne Risiko für Patienten zu reduzieren. Die Prophylaxedauer sollte bei Operationen am offenem Herzen 48 Stunden nicht überschreiten [11, 86, 113]. Andere Autoren befürworten sogar eine 24 Stunden-Prophylaxe, welche den gleichen Prophylaxe-effekt gewährleisten soll [37]. Auch die jüngsten Richtlinien der American Heart Association sprechen sich gegen eine Prophylaxe länger als 24 Stunden aus [35]. Eine Single-Shot-Prophylaxe erscheint bei ausreichend hohen Serum- und Gewebespiegeln genauso effektiv wie die Gabe von mehreren Dosen [37, 74, 130, 169].

Wie erwähnt, beziehen sich diese Empfehlungen alle auf die Erwachsenenherzchirurgie und entsprechen nicht dem derzeitigen praktischen Vorgehen in der Kinderherzchirurgie.

4.12 Konsequenzen

In diesem Kapitel soll der Frage 5 aus der Zielstellung (siehe Kap. 1.3.) nachgegangen werden.

Nur durch Einhaltung und Beachtung der vorangehend diskutierten Prinzipien, wie Antibiotikawahl und Prophylaxedauer, kann die Selektion resistenter Bakterien durch die perioperative Antibiotikaphylaxe verringert werden.

In Tabelle 25 sind die Mängel der bisherigen perioperativen Antibiotikaphylaxe mit Cefotaxim und Piperacillin im DHZB sowie die sich daraus ergebenden Konsequenzen für eine Optimierung zusammengestellt.

Tabelle 25: Mängel der perioperativen Antibiotikaphylaxe

| Mängel | Kommentar | Konsequenzen |
|----------|---|---|
| zu breit | Wahl richtet sich nach dem erwarteten Erregerspektrum (Staphylokokken); | kein Einsatz von Breit-spektrumprophylaxen; |

| | | |
|-----------------|---|--|
| | nicht alle in Frage kommenden pathogenen Erreger müssen erfaßt werden | Einsatz von Schmalspektrum-prophylaxen |
| zu lang | in der Kinderherzchirurgie ist eine Dauer von mindestens zwei postoperativen Tagen bzw. bis zum Entfernen von zentralen Kathetern üblich | Prophylaxedauer verkürzen |
| falsche Auswahl | Mittel der I. Wahl sind Cephalosporine der I. und II. Generation; kein Einsatz von Cephalosporinen der III. Generation oder Breitspektrum-penicillinen | Absetzen der Prophylaxe mit Cefotaxim und Piperacillin; Umstellung auf Cefotiam möglich |

4.13 Kritische Bewertung und Schlußfolgerungen

Das Besondere dieser Arbeit besteht darin, daß erstmalig im Rahmen einer Studie zum Thema perioperative Antibiotikaprophylaxe in der Kinderherzchirurgie Stellung genommen wurde.

Die Schwäche der Studie liegt in der zu geringen Patientenzahl. Daraus resultiert eine niedrige statistische Schärfe. Somit muß die im Ergebnisteil getroffene Aussage, daß zwischen beiden Gruppen bezüglich der postoperativen Infektionsraten kein statistisch signifikanter Unterschied besteht, kritisch bewertet werden. Zum einen können Untersuchungen, die keinen signifikanten Unterschied nachweisen, fälschlich zur Annahme führen, daß kein Unterschied existiert. Richtig interpretiert bedeutet dies jedoch, daß kein Beweis für einen Unterschied zwischen zwei Prophylaxen erbracht werden konnte. Deshalb ist es wichtig, auch nicht signifikante Ergebnisse zu veröffentlichen. Zum anderen ist nicht jede statistische Aussage mit der klinischen Bedeutung gleichzusetzen, und das Fehlen eines statistischen Beweises rechtfertigt nicht immer die Annahme der Ineffektivität.

Um die statistische Schärfe anzuheben und bestehende Unterschiede mit einer größeren Wahrscheinlichkeit aufzudecken, wurden im Rahmen einer Metaanalyse die postoperativen Infektionsraten von 11 verschiedenen Studien, die klar definierten Einschlusskriterien entsprachen, ausgewertet. Bei insgesamt 4177 Patienten zeigte sich bezüglich der Effektivität zwischen einer Schmalspektrumprophylaxe und einer Kombinations- bzw. Breitspektrum-prophylaxe kein statistisch signifikanter Unterschied.

Es ist gelungen, die klinische Bedeutung von Cefotiam in der Herzchirurgie zu zeigen. Aus den theoretischen Überlegungen leitet sich ab, daß Cefotiam den Anforderungen einer effektiven Antibiotikaprophylaxe in der Herzchirurgie gerecht wird. Neben Patientenkomfort und ökonomischen Vorteilen, welche keineswegs zu Lasten der therapeutischen Wirksamkeit gehen, rechnen auch weitere epidemiologische Gesichtspunkte, wie Einschränkung der Keimselektion und Resistenzinduktion, zu den Argumenten für den Einsatz von Cefotiam.

Zur Antibiotikaprophylaxe sollten grundsätzlich keine Breitspektrumpenicilline - wie Piperacillin - oder Cephalosporine der III. Generation - wie Cefotaxim - eingesetzt werden. Mittel der Wahl sind Cephalosporine der I. und II. Generation.

Damit ist abschließend die letzte Frage aus Kapitel 1.3., ob eine Umstellung zu befürworten ist, beantwortet. Diese Punkte sprechen für eine perioperative Prophylaxe mit Cefotiam und geben Anlaß, das bisher im DHZB praktizierte Kombinationsregime zu verlassen. Der Austausch der unvorteilhaften Prophylaxe mit Cefotaxim und Piperacillin durch die vorteilhafte Prophylaxe mit Cefotiam ist gerechtfertigt.

Diese Studie hat eine Umstellung und eine Verkürzung der perioperativen Prophylaxe im DHZB bei Operationen aufgrund von angeborenen Herzfehler bewirkt. Es erfolgte ein Wechsel von Cefotaxim und Pipril auf Cefazolin, welches zu den Cephalosporinen der I. Generation gehört [84]. Die Monoprophylaxe wird jetzt bis zum 3. postoperativen Tag durchgeführt [84].

4.14 Ausblick

Überlegungen hinsichtlich einer weiteren Verkürzung der Prophylaxe sind in der Kinderherzchirurgie durchaus angebracht und bedürfen einer weiteren Prüfung im DHZB.

Um aus den Ergebnissen dieser Studie die richtigen Schlußfolgerungen zu ziehen, sollte bei weiteren Studien auf diesem Gebiet für eine Randomisierung und deren Durchführbarkeit, für eine Altersbegrenzung nach oben sowie für ausreichende Patientenzahlen gesorgt werden.

5 Zusammenfassung

Seit 1988 wird im DHBZ bei Operationen aufgrund angeborener Herzfehler eine Antibiotikaprophylaxe mit Cefotaxim und Piperacillin verabreicht. Die Empfehlungen hinsichtlich einer Prophylaxe haben sich in den letzten Jahren geändert und gehen nicht speziell auf die Kinderherzchirurgie ein.

Daraus ergibt sich das Hauptanliegen dieser prospektiven Beobachtungsstudie, welche sich erstmalig mit dem Vergleich von perioperativen Antibiotikaprophylaxen in der Kinderherzchirurgie beschäftigt. Es wird die Fragestellung aufgegriffen, ob eine Umstellung der bisher praktizierten Kombinationsprophylaxe auf ein Cephalosporin der II. Generation entsprechend internationalen Empfehlungen zu befürworten ist. Als Meßgröße zur Beurteilung der Wirksamkeit der jeweiligen Prophylaxen diente das Auftreten postoperativer Infektionen. Weiterhin war es Aufgabe dieser Arbeit, die Vor- und Nachteile beider Antibiotikaregime zu untersuchen und zu prüfen, ob sie den Anforderungen, die an eine effektive Prophylaxe gestellt sind, gerecht werden.

Im Zeitraum vom 1. März 1995 bis 31. August 1995 wurden insgesamt 180 Patienten mit Operationen am offenen Herzen in die Studie eingeschlossen. 99 Patienten erhielten die bisher im DHZB etablierte Kombinationsprophylaxe mit Cefotaxim und Piperacillin (Cx/P-Gruppe). 81 Patienten bekamen eine Monoprohylaxe mit Cefotiam (Ct-Gruppe).

Ergebnisse

Zwischen beiden Gruppen bestand bezüglich aller perioperativer Einflußfaktoren (Ausnahmen: Durchschnittsalter, Anzahl der Voroperationen, azyanotische Herzfehler ohne Shunt) kein statistisch signifikanter Unterschied.

Die postoperative Infektionsrate betrug in der Ct-Gruppe 14,8 % und in der Cx/P-Gruppe 17,2 %.

Die perioperative Prophylaxe erfolgte für beide Gruppen durchschnittlich 103 Stunden (4,3 Tage) bzw. 110 Stunden (4,6 Tage).

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Studie aufgrund der geringen Patientenzahl aus statistischer Sicht kein Beweis für einen Unterschied zwischen beiden Antibiotikaprophylaxen erbringen konnte. Dafür konnte die Metaanalyse durch Vergleich der Infektionsraten von 11 Studien zeigen, daß auch bei einer großen Patientenzahl (4177) kein statistischer Unterschied zwischen einer Schmalspektrum- und einer Kombinations- bzw. Breitspektrum-prophylaxe besteht. Weiterhin wurde gezeigt, daß Cefotiam den Anforderungen einer effektiven perioperativen Prophylaxe gerecht wird (Erfassung des zu erwartenden Erregerspektrums, sehr gute Wirksamkeit gegen Staphylokokken, gute Gewebe- und Serumspiegel während der Operation, geringe Toxizität) und Vorteile gegenüber der Kombinationsprophylaxe aufweist (Senkung von Patientenbelastung, Medikamenten-nebenwirkungen, Arbeitsaufwand und Kosten, Einschränkung der Selektion von resistenten Bakterien).

Diese Voraussetzungen befürworten einen Austausch der unvorteilhaften Prophylaxe mit Cefotaxim und Piperacillin durch die vorteilhafte Prophylaxe mit Cefotiam. Letztendlich hat die Studie dazu beigetragen, daß seit 1996 im DHZB bei Operationen von angeborenen Herzfehlern eine Monoprohylaxe mit einem Cephalosporin der I. Generation - Cefazolin - durchgeführt wird. Diese Studie hat weiterhin eine Verkürzung der Prophylaxedauer bewirkt.

6. Literaturverzeichnis

- [1] Abel U. „Statistisch signifikant“ - eine Überschätzung des Erkenntniswerts? *Med Klin* 1999;94:21-22
- [2] Ad hoc Committee of the Committee on Trauma, Division of Medical Sciences, National Academy of Sciences National Research Council. Postoperative wound infections: The influence of ultraviolet irradiation of the operating room and of various other factors. *Ann Surg* 1964;160(Suppl 2):1-192
- [3] Adam D. Hrsg. Cefotiam: Erfahrungen nach fünf Jahren klinischer Anwendung. Fortschritte der antimikrobiellen, antineoplastischen Chemotherapie. München: Futuramed, 1987;6:7-9
- [4] Adler E, Minale C, Messmer BJ. Gewebe- und Serumkonzentration von Cefotiam bei perioperativer Antibiotikaphylaxe bei kardiochirurgischen Eingriffen. *Zeitschrift für antimikrobielle, antineoplastische Chemotherapie* 1988;6:87-90
- [5] Altman DG, Bland JM. Absence of evidence is not evidence of absence. *BMJ* 1995; 311:485
- [6] Andresen B, Loebe M, Friedel N, Harke C, Ullman H, Hetzer R. Verlauf von Elastase, Komplementfaktor C3a und Endotoxin bei Patienten mit mechanischen extrakorporalen Kreislaufunterstützungssystemen Typ Berlin Heart. *Z Herz Thorax Gefäßchir* 1997;11:100-107
- [7] Archer GL. Antimicrobial susceptibility and selection of resistance among staphylococcus epidermidis isolates recovered from patients with infections of indwelling foreign devices. *Antimicrob Agents Chemother* 1978;14:353-359
- [8] Archer GL, Armstrong BC. Alteration of staphylococcal flora in cardiac surgery patients receiving antibiotic prophylaxis. *J Infect Dis* 1983;147:642-649
- [9] Archer GL, Tenenbaum MJ. Antibiotic-resistant staphylococcus epidermidis in patients undergoing cardiac surgery. *Antimicrob Agents Chemother* 1980;17:269-272
- [10] Ariano RE, Zhanel GG. Antimicrobial prophylaxis in coronary bypass surgery: A critical appraisal. *Ann Pharmacother* 1991;25:478-484
- [11] Bailey JS, Percival HG. Cefamandole as prophylactic in cardiac surgery. *Scand J Infect Dis* 1980;25:112-117
- [12] Baumann M. Metaanalyse klinischer Studien: Stein der Weisen oder des Anstoßes? *Med Klin* 1999;94:17-20
- [13] Beam TR. Perioperative prevention of infection in cardiac surgery. *Antibiot Chemother* 1985;33:114-139
- [14] Beam TR, Raab TA, Spooner JA, Bladerman SC, Aldridge J, Bahyana J. Comparison of ceftriaxone and cefazolin prophylaxis against infection in open heart surgery. *Am J Surg* 1984; 148:8-14
- [15] Becker RB, Zimmerman JE, Knaus WA, Wagner DP, Seneff MG, Draper EA, Higgins TL, Estafanous FG, Loop FD. The use of APACHE III to evaluate ICU length of stay, resource use, and mortality after coronary artery bypass surgery. *J Cardiovasc Surg* 1995;36:1-11

- [16] Bell DM, Goldmann DA, Hopkins CC, Karchmer AW, Moellering RC. Unreliability of fever and leucocytosis in the diagnosis of infection after cardiac valve surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987;75:87-90
- [17] Belohradsky BH, Ross R, Marget W. Gegenwärtiger Stand und Grenzen der Behandlung bakterieller Infektionen bei operierten Neugeborenen. In: Sauer H, Kurz R, Höllwarth M. Hrsg. Infektionsprobleme in der Neugeborenenchirurgie. Stuttgart, New York: Thieme, 1980: 73-79
- [18] Blackstone EH, Kirklin JW. Death and other time-related events after valve replacement. *Circulation* 1985;72:753-767
- [19] Bone RC. Important new findings in sepsis. *JAMA* 1997;278:249
- [20] Bor DH, Rose RM, Modlin JF, Weintraub R, Friedland GH. Mediastinitis after cardiovascular surgery. *Rev Infect Dis* 1983;5:885-897
- [21] Breyer RH, Mills SA, Hudspeth AS, Johnson FR, Cordell AR. A prospective study of sternal wound complications. *Ann Thorac Surg* 1984;37:412-416
- [22] Bruckenberg E. Herzchirurgie in Deutschland 1992. *Z Herz Thorax Gefässchir* 1993; 7:207-212
- [23] Chastre J, Trouillet JL. Early infective endocarditis on prosthetic valves. *Eur Heart J* 1995;16(Suppl B):32-38
- [24] Cheung EH, Craver JM, Jones EL, Murphy DA, Hatcher CR, Cuyton RA. Mediastinitis after cardiac valve operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985;90:517-522
- [25] Chiara O, Giomarelli PP, Biagioli B, Rosi R, Gattinoni L. Hypermetabolic response after hypothermic cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med* 1987;15:995-1000
- [26] Christensen GD, Simpson WA, Bisno AL, Beachey EH. Adherence of slime-producing strains of staphylococcus epidermidis to smooth surfaces. *Infect Immun* 1982;37:318-326
- [27] Classen DC, Evans RS, Pestotnik SL, Horn SD, Menlove RL, Burke JP. The timing prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical wound infection. *New Engl J Med* 1992;326:281-286
- [28] Committee on rheumatic fever and bacterial endocarditis of the council of cardiovascular diseases in the young. Prevention of bacterial endocarditis. *Pediatrics* 1985;75:603-607
- [29] Conklin CM, Gray RJ, Neilson D, Wong P, Tomita DK, Matloff JM. Determinants of wound infection incidence after isolated coronary artery bypass surgery in patients randomized to receive prophylactic cefuroxime or cefazolin. *Ann Thorac Surg* 1988; 46:172-177
- [30] Conte JE, Cohen SN, Roe BB, Elashoff RM. Antibiotic prophylaxis and cardiac surgery: a prospective double-blind comparison of single-dose versus multiple-dose regimens. *Ann Intern Med* 1972;76:943-949
- [31] Cooper DK, Norton R, Mobin MA, Cleland WP, Bentall HH, Darrell JH. A comparison of two antibiotic regimens for open-heart surgery. *J Cardiovasc Surg* ,1980;21:279-286
- [32] Cruse PJ, Foord R. The epidemiology of wound infection. *Surg Clin North Am* 1980;60:27-40

- [33] Curtis J, Boley TM, Walls JT, Hamory B, Schmaltz RA. Randomized, prospective comparison of first- and second-generation cephalosporins as infection prophylaxis for cardiac surgery. *Am J Surg* 1993;166:734-737
- [34] Da Costa A, Kirkorian G, Cucherat M, Delahaye F, Chevalier P, Cerisier A, Isaaz K, Touboul P. Antibiotic prophylaxis for permanent pacemaker implantation - a meta analysis. *Circulation* 1998;97:1796-1801
- [35] Dajani AS, Taubert KA, Wilson W, Bolger AF, Bayer A, Ferrieri P, Gewitz MH, Shulman ST, Nouri S, Newburger JW, Hutto C, Pallasch TJ, Gage TW, Levison ME, Peter G, Zuccaro G. Prevention of bacterial endocarditis - Recommendations by the American Heart Association. *JAMA* 1997;277:1794-1801
- [36] Dangel P. Infektionsverhütung in der Kinderchirurgie. In: Sauer H, Kurz R, Höllwarth M. Hrsg. Infektionsprobleme in der Neugeborenenchirurgie. Stuttgart, New York: Thieme, 1980: 10-18
- [37] Daschner F. Antibiotika in der Chirurgie: sinnvolle und weniger sinnvolle Anwendungen. *Tägliche Praxis* 1987;28:559-564
- [38] Daschner FD, Just M, Spillner G, Schlosser V. Penetration of piperacillin into cardiac valves, subcutaneous and muscle tissue of patients undergoing open-heart surgery. *J Antimicrob Chemother* 1982;9:489-492
- [39] David TE. The surgical treatment of patients with prosthetic valve endocarditis. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1995;7:47-53
- [40] De Villota ED, Barat G, Astorqui F, Damaso D, Avello F. Pyrexia following open heart surgery. *Anesthesia* 1974;29:529-536
- [41] Dellinger EP, Gross PA, Barrett TL, Krause PJ, Martone WJ, McGowan JE, Sweet RL, Wenzel RP. Quality standard for antimicrobial prophylaxis in surgical procedures. *Clin Infect Dis* 1994;18:422-427
- [42] Demmy TL, Park SB, Liebler GA, Burkholder JA, Maher TD, Benckart DH, Magovern GJ. Recent experiments with major sternal wound complications. *Ann Thorac Surg* 1990; 49:458-462
- [43] Der Arzneimittelbrief. Prophylaxe der bakteriellen Endokarditis mit Antibiotika. 1997; 8:58-59
- [44] Der Arzneimittelbrief. Was lehren uns große Studien? 1999;33:25-27
- [45] Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie. MiQ - Qualitätsstandards der mikrobiologisch-infektiologischen Diagnostik. Stuttgart, Jena, Lübeck, Ulm: Gustav Fischer, 1997
- [46] DiPiro JT, Record KE, Bivins BA. Evaluation of new cephalosporins for prophylaxis of surgical infection. *Clin Pharm* 1982;1:135-140
- [47] Doebbeling BN, Pfaller MA, Kuhns KR, Massanari RM, Behrendt DM, Wenzel RP. Cardiovascular surgery prophylaxis. A randomized, controlled comparison of cefazolin and cefuroxime. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;99:981-989
- [48] Drug and Therapeutics Bulletin. Tackling antimicrobial resistance. 1999;37:9-16
- [49] Egger M, Smith GD. Meta-analysis: potentials and promise. *BMJ* 1997;315:1371-1374

- [50] Engelmann RM, Williams CD, Gouge TH, Chase RM, Falk EA, Boyd AD, Reed GE. Mediastinitis following open-heart surgery. Review of two years experience. Arch Surg 1973; 107:772-778
- [51] Evans M, Pollock A. Trials on trials - A review of trials of antibiotic prophylaxis. Arch Surg 1984;119:109-112
- [52] Faden H. Prophylactic antibiotics in pediatric cardio-vascular surgery: current practices. Ann Thorac Surg 1981;31:211-213
- [53] Ferrazzi P, Allen R, Crupi G, Reyes I, Parenzan L, Maisonnnet M. Reduction of infection after cardiac surgery: a clinical trial. Ann Thorac Surg 1986;42:321-325
- [54] Firor WB. Infection following open heart surgery with special reference to the role of prophylactic antibiotics. J Thorac Cardiovasc Surg 1967;53:371-378
- [55] Fock RE, Thormählen B, Laufs R. In-vitro activity of 13 cephalosporin antibiotics against the most frequent species isolated from blood cultures. Drugs Exp Clin Res 1983;9:639-646
- [56] Fong IW, Baker CB, McKee DC. The value of prophylactic antibiotics in aorto-coronary bypass operations. J Thorac Cardiovasc Surg 1979;78:908-913
- [57] Frank UK, Schmidt-Eisenlohr E, Schindler M, Hoh A, Beyersdorf F, Daschner FD. Penetration of teicoplanin into heart valves and subcutaneous and muscle tissues of patients undergoing open-heart surgery. Antimicrob Agents Chemother 1997;41:2559-2561
- [58] Friedel N, Steffen P, Hahn H, Hetzer R. Antibiotika-Prophylaxe in der Herzchirurgie. In: Häring R. Hrsg. Infektionsverhütung in der Chirurgie. Berlin: Blackwell Wissenschaft, 1991:383-389
- [59] Gabler-Sandberger. Behandlungsprinzipien in einer Umgebung mit Resistenzproblemen. Medizinisches Forum 1999;94:1-4
- [60] Gentry LO, Zeluff BJ, Cooley DA. Antibiotic prophylaxis in open-heart surgery: a comparison of cefamandole, cefuroxime and cefazolin. Ann Thorac Surg 1988;46:167-171
- [61] Geroulanos S, Donfried B, Schumacher F, Turina M. Cefuroxime versus ceftriaxone prophylaxis in cardiovascular surgery. Drugs Exp Clin Res 1985;11:201-205
- [62] Geroulanos S, Lüthy R, Turina M, Largiader F, Senning A. Antibiotikaprophylaxe in der Chirurgie. Helv Chir Acta 1985;52:149-158
- [63] Geroulanos S, Oxelbark S, Donfried B, Recker F, Turina M. Antimicrobial prophylaxis in cardiovascular surgery. Thorac Cardiovasc Surg 1987;35:199-203
- [64] Geroulanos S, Oxelbark S, Turina M. Eine prospektive, randomisierte vergleichende Studie zwischen Cefazolin und Cefuroxim als perioperative Antibiotika-Prophylaxe in der Herz- und Gefäßchirurgie. Schweiz Med Wochenschr 1984;114:297-303
- [65] Geroulanos S, Oxelbark S, Turina M. Perioperative antimicrobial prophylaxis in cardiovascular surgery. J Cardiovasc Surg 1986;27:300-306
- [66] Ghoneim TM, Path RC, Tandon AP, Ionescu MI. Comparative study of cefamandole versus ampicillin plus cloxacillin: prophylactic antibiotics in cardiac surgery. Ann Thorac Surg 1982;33:152-158

- [67] Giroto M, Comoglio C, Donegani E, Di-Summa M. Antibiotic prophylaxis in cardiovascular surgery: comparison of sulbactam, ampicillin and cefuroxime. *Riv Eur Sci Med Farmacol* 1993;15:43-46
- [68] Gnehm HE. Antibiotikaprophylaxe beim Neugeborenen. In: Sauer H, Kurz R, Höllwarth M. Hrsg. Infektionsprobleme in der Neugeborenenchirurgie. Stuttgart, New York: Thieme, 1980:144-147
- [69] Goodman JS, Schaffner W, Collins HA, Battersby EJ, Koenig MG. Infection after cardiovascular surgery. *N Engl J Med* 1968;278:117-123
- [70] Graber P, Zimmerli W. Antibiotikaprophylaxe in der Chirurgie. *Schweizerische Ärztezeitung* 1999;80:2921-2926
- [71] Gramm HJ. Symptome und Befunde zur Frühdiagnose des Sepsissyndroms. In: Reinhart K, Eyrich K. Sepsis. Berlin: Springer, 1989:53-65
- [72] Grimm H. Aktuelle Resistenz gegen Cefotiam und andere Cephalosporine bei Isolaten von stationären und ambulanten Patienten. In: Adam D. Hrsg. Fortschritte der antimikrobiellen, antineoplastischen Chemotherapie. München: Futuramed, 1987;6:583-593
- [73] Hahn H, Falke D, Klein P. Hrsg. Medizinische Mikrobiologie. Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo, Hong Kong, Barcelona, Budapest: Springer, 1991
- [74] Hall JC, Christiansen K, Carter MJ, Edwards MG, Hodge AJ, Newman MA, Nicholls TT, Hall J. Antibiotic prophylaxis in cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1993;56:916-922
- [75] Hamann H. Wie effektiv ist die Low-Dose Single-Shot-Prophylaxe mit Cefotiam? *Krankenhaus Arzt* 1996;11:2-4
- [76] Hansen BG. The occurrence of staphylococcus epidermidis in a department of thoracic and cardiovascular surgery. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1982;16:269-274
- [77] Hansen BG. Perioperative antibiotic treatment in cardiovascular surgery: the influence of methicillin versus cephalothin on post-operative infections and bacterial colonization. *J Hospital Infect* 1986;8:184-192
- [78] Hansen D, Schmiegelow K, Jacobsen JR. Bacterial endocarditis in children: Trends in its diagnosis, course, and prognosis. *Pediatr Cardiol* 1992;13:198-203
- [79] Harris AS. Pediatric nosocomial infections: Children are not little adults. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997;18:739-742
- [80] Hausdorf G. Intensivmedizin angeborener Herzfehler. Darmstadt: Steinkopff, 2000
- [81] Heinecke A, Hutsch E, Repges R. Medizinische Biometrie, Biomathematik und Statistik. Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo, Hong Kong, Barcelona, Budapest: Springer, 1992
- [82] Heizmann W, Lenz G. Rolle der Blutkultur in der Sepsisdiagnostik: Definition, Abnahmetechnik und mikrobiologische Methoden. *Anesthesiol Intensivmed* 1987;28:176-180
- [83] Hess MW, Liechti J, Keller HU, Cottier H. Die Immunitätslage des Neugeborenen. In: Sauer H, Kurz R, Höllwarth M. Hrsg. Infektionsprobleme in der Neugeborenenchirurgie. Stuttgart, New York: Thieme, 1980:97-101

- [84] Hetzer R, Hummel M, Dähnert I. Erregerstatistik und Resistogramme der Isolate aus dem DHZB 1996. (Hauseigenes Handbuch und Empfehlungen für das DHZB) 1998
- [85] Hill DG, Yates AK. Prophylactic antibiotics in open heart surgery. *N Z Med J* 1975; *81*:414-417
- [86] Hirschmann JV, Inui TS. Antimicrobial prophylaxis: A critique of recent trials. *Rev Infect Dis* 1980;*2*:1-23
- [87] Höffler D. Antibakterielle Therapie nosokomialer Infektionen. 5. Aufl. Basel: Aesopus, 1992
- [88] Illing S, Spranger S. Hrsg. Klinikleitfaden Pädiatrie: Untersuchung, Diagnostik, Therapie, Notfall. 1. Aufl. Neckersulm, Stuttgart: Jungjohann Verlagsgesellschaft, 1992
- [89] Ivert TSA, Dismukes WE, Cobbs CG, Blackstone EH, Kirklin JW, Bergdahl LA. Prosthetic valve endocarditis. *Circulation* 1984;*69*:223-232
- [90] Joyce FS, Szczepanski KP. A double-blind comparative study of prophylactic antibiotic therapy in open heart surgery: penicillin G versus vancomycin. *Thorac Cardiovasc Surg* 1986;*34*:100-103
- [91] Just HM, Daschner FD. Cefotiam - In-vitro-Wirksamkeit, Pharmakokinetik, Gewebespiegel und Wirksamkeitsbeeinflussung durch Faktoren der körpereigenen Abwehr. In: Adam D. Hrsg. Fortschritte der antimikrobiellen, antineoplastischen Chemotherapie. München: Futuramed, 1987;*6*:623-635
- [92] Just HM, Schlosser V, Spillner G, Schlürmann D, Daschner F. Konzentration von Cefotiam in Serum, Herzklappen, Muskel- und Fettgewebe während herzchirurgischer Eingriffe. *Arzneimittelforschung* 1983;*33*:578-579
- [93] Kaiser A, Petracek M, Lea J, Kernodle D, Roach A, Alford W, Burrus G, Glasford D, Thomas C, Stoney W. Efficacy of cefazolin, cefamandole and gentamicin as prophylactic agents in cardiac surgery. *Ann Surg* 1987;*206*:791-797
- [94] Keys TF. Antimicrobial prophylaxis for patients with congenital or valvular heart disease. *Mayo Clin Proc* 1982;*57*:171-175
- [95] Kini PM, Fernandez J, Causay RS, Lemole GM. Double-blind comparison of cefazolin and cephalothin in open-heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978;*76*:506-509
- [96] Klein JO. Postoperative Infektionen bei Neugeborenen. In: Sauer H, Kurz R, Höllwarth M. Hrsg. Infektionsprobleme in der Neugeborenenchirurgie. Stuttgart, New York: Thieme, 1980:66-69
- [97] Klepetko W, Georgopoulos A, Graninger W, Miholic J, Sandtner W. Perioperative Cefamandol-Prophylaxe bei aortocoronaren Bypass-Operationen: Serumkonzentrationsverlauf während der extrakorporalen Zirkulation. *Langenbecks Arch Chir* 1984;*362*:237-243
- [98] Klienle E, Müller K, von Arnim B. Klinische Erfahrungen mit Cefotiam - Ergebnisse einer multizentrischen Studie bei respiratorischen, Urogenital-, Abdominal-, postoperativen sowie anderen Infektionen. In: Adam D. Hrsg. Fortschritte der antimikrobiellen, antineoplastischen Chemotherapie. München: Futuramed, 1987;*6*:639-649
- [99] Kreter B, Woods M. Antibiotic prophylaxis for cardiothoracic operations. Meta-analysis of thirty years of clinical trials. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;*104*:590-599

- [100] Kriaras I, Michalopoulos A, Michalis A, Palatianos G, Economopoulos G, Anagnostopoulos C, Geroulanos S. Antibiotic prophylaxis in cardiac surgery. *J Cardiovasc Surg* 1997;38:605-610
- [101] Kusserow BK, Larrow R, Nichols J. Perfusion- and surface-induced injury in leucocytes. *Fed Proc* 1971;30:1516-1520
- [102] Kutsal A, Ibrsim E, Catav Z, Tasdemir O, Bayazit K. Mediastinitis after open heart surgery. Analysis of risk factors and management. *J Cardiovasc Surg* 1991;32:38-40
- [103] Lang E. Antibiotika-Tabellen. 7. Aufl. Wien: 1984
- [104] Lange S. Statistisch signifikant - auch relevant für den Patienten? *Med Klin* 1999;94:22-24
- [105] Lange PE, Berger F, Gorenflo M, Schulze-Neick I, Kampmann C, Hausdorf G, Alexi Meskhishvili V, Weng Y, Loebe M, Hetzer R, Vogel M, Bein G, Uhlemann F. Pulmonale Hypertension bei angeborenen Herzfehlern. *Z Herz Thorax Gefäßschir* 1994;8:231-239
- [106] Lee KR, Ring JC, Leggiadro RJ. Prophylactic antibiotic use in pediatric cardiovascular surgery: a survey of current practice. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:267-269
- [107] Lehr L. Kalkulierte Initialtherapie postoperativer Infektionen. *Kliniker* 1993;1:3-7
- [108] Livelli FD, Johnson RA, Enany MT, Sherman E, Newell J, Block PC, DeSantis RW. Unexplained in-hospital fever following cardiac surgery. *Circulation* 1978;57:968-975
- [109] Lode H. Allgemeine Richtlinien zur Antibiotikaphylaxe. In: Häring R. Hrsg. Infektionsverhütung in der Chirurgie. Berlin: Blackwell Wissenschaft, 1991:374-375
- [110] Mansur AJ, Grinberg M, Luz PL, Bellotti G. The complications of infective endocarditis. *Arch Intern Med* 1992;152:2428-2432
- [111] Marget W. Faktoren für nosokomiale Infektionen in der Neugeborenenchirurgie. In: Sauer H, Kurz R, Höllwarth M. Hrsg. Infektionsprobleme in der Neugeborenenchirurgie. Stuttgart, New York: Thieme, 1980:56-63
- [112] Markewitz A, Faist E, Niesel T, Lang S, Uhlig A, Kreuzer E, Reichart B. Veränderungen des zellvermittelten Immunsystems nach extrakorporaler Zirkulation und mögliche Therapie. *Z Herz Thorax Gefäßschir* 1992;6:106-111
- [113] Mayer E, Oelert H. Postoperative Behandlung des herzchirurgischen Patienten. In: Borst HG, Klinner W, Oelert H. Hrsg. Herzchirurgie: die Eingriffe am Herzen und an den herznahen Gefäßen. 2. Aufl. Berlin: Springer, 1991:561-579
- [114] Mehta G, Khanna SK, Trehan H, Gupta V. Postoperative infection in cardiac surgery: the influence of a change in prophylactic antibiotic regimes. *J Hosp Infect* 1990;15:353-362
- [115] Meister EM, Handrick W, Spencker FB. Bakterielle Herzerkrankungen im Kindesalter. *Kinderärztl Prax* 1990;58:227-232
- [116] Messerschmidt W. Resistenzsituation von 1990 bis 1993 bei wichtigen Antibiotika und Chemotherapeutika. *Krankenhauspharmazie* 1993;14:563-567
- [117] Meszaros R, Windisch M, Koltai C, Lukacs L. Comparative study of cefamandole versus cephalothin as antibiotic prophylaxis for open heart surgery. *Cor Vasa* 1986;

- [118] Miedzinski LJ, Callaghan JC, Fanning EA, Gelfand ET, Goldsand G, Modry D, Penkoske P, Preiksaitis J, Sheehan G, Sterns L, Taylor GD, Tyrrell LJ. Antimicrobial prophylaxis for open heart operations. *Ann Thorac Surg* 1990;50:800-807
- [119] Miholic J, Hiertz H, Hudec M, Laczkovics A, Domaning E. Fever, leucocytosis and infection after open heart surgery. *Thorac cardiovasc Surg* 1984;32:45-48
- [120] Miksits K, Hahn H. Basiswissen medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. 2. Aufl. Berlin, Heidelberg, New York, Barcelona, Hong Kong, London, Mailand, Paris, Singapur, Tokyo: Springer, 1999
- [121] Milatovic D, Braveny I. Infektionen: Praktische Hinweise zur antimikrobiellen Therapie und Diagnostik. 6. Aufl. München: MMV Medizin, 1997
- [122] Milatovic D, Voss A, Machka K, Braveny I. Beurteilung der sogenannten Basiscephalosporine anhand des Serumbakterizidietests. *Medizinische Klinik* 1992;87:58-62
- [123] Misteli M, Conen D. Die infektiöse Endokarditis: Gründe für eine verspätete Diagnosestellung. *Schweiz Med Wochenschr* 1991;121:826-831
- [124] Moore-Gillon J, Eykyn SJ, Phillips I. Prosthetic valve endocarditis. *BMJ* 1983;287:739-741
- [125] Myerowitz PD, Caswell K, Lindsay WG, Nicoloff DM. Antibiotic prophylaxis for open-heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1977;73:625-629
- [126] Nationales Referenzzentrum für Krankenhaushygiene (NRZ). Hrsg. Definitionen nosokomialer Infektionen. Robert-Koch-Institut, Berlin 1997
- [127] Neu HC. Emerging trends in antimicrobial resistance in surgical infections. A Review. *Eur J Surg* 1994;573:7-18
- [128] Niederhauser U, Vogt M, Vogt P, Genoni M, Künzli A, Turina M. Cardiac surgery in a high-risk group of patients: is prolonged postoperative antibiotic prophylaxis effective? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;114:162-168
- [129] Niessen KH. Hrsg. Pädiatrie. 2. Aufl. Weinheim, New York: Edition Medizin, 1989
- [130] Nooyen SMH, Overbeek BP, Brutel de la Riviere A, Storm AJ, Langemeyer JM. Prospective randomised comparison of single-dose versus multiple-dose cefuroxime for prophylaxis in coronary artery bypass grafting. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994;13:1033-1037
- [131] Ortia H, Shimanuki T, Fukasawa M, Inui K, Goto S, Washio M, Horikawa H. A clinical study of postoperative infections following open-heart surgery: occurrence and microbiological findings in 782 cases. *Surg Today* 1992;22:207-212
- [132] Panknin HT, Schwemmler K. Antibiotika in der operativen Medizin. *Medizin im Dialog* 2000;1:1-4
- [133] Parr VS, Aber RC. Comparative efficacy and tolerance of cefamandole and cephalothin as prophylaxis for open heart surgery: a randomized double-blind study. *J Cardiovasc Surg* 1982;23:305-308
- [134] Peters G. Problematik der Kunststoffinfektionen durch koagulasepositive und -

- negative Staphylokokken. In: Häring R. Hrsg. Infektionsverhütung in der Chirurgie. Berlin: Blackwell Wissenschaft, 1991:349-353
- [135] Peterson CD, Lake KD, Arom KV, Love KR. Antibiotic prophylaxis in open-heart surgery patients: Comparison of cefamandole and cefuroxime. *Drug Intellig Clin Pharm* 1987;21:728-732
- [136] Pien FD, Ho PWL, Ferguson DJ. Fever and infection after cardiac operation. *Ann Thorac Surg* 1981;33:382-384
- [137] Quie PP. Die Anfälligkeit für primäre und sekundäre Infektionen im Rahmen der Neugeborenenchirurgie In: Sauer H, Kurz R, Höllwarth M. Hrsg. Infektionsprobleme in der Neugeborenenchirurgie. Stuttgart, New York: Thieme, 1980:63-65
- [138] Quiroga MM, Miyagishima R, Haendschen LC, Glovsky M, Martin BA, Hogg JC. The effect of the body temperature on leucocyte kinetics during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985;90:91-96
- [139] Rebollo MH, Bernal JM, Lorrca J, Rabasa JM, Revuelta JM. Nosocomial infections in patients having cardiovascular operations: a multivariate analysis of risk factors. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:908-913
- [140] Recker F, Geroulanos S, Turina M. Perioperative Antibiotika-Prophylaxe in der Herz- und Gefäßchirurgie. *Dtsch Med Wochenschr* 1987;112:135-138
- [141] Reichart B, Klinner W, Adam D. Antibiotika-Prophylaxe in der Herzchirurgie mit Cephalosporinen. *Fortschr Med* 1981;112:1159-1162
- [142] Riegel W, Spillner G, Schlosser V, Horl WH. Plasma levels of main granulocyte components during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988;95:1041-1049
- [143] Roberts DG, Roberts BM, Peterson LE, Al-Khaja NM. Comparison between cefotaxime and a combination of benzylpenicillin and cloxacillin as an antibiotic prophylaxis in cardiac surgery with cardio-pulmonary bypass. *J Cardiovasc Surg* 1988;29:650-657
- [144] Ruckdeschel G. Vergleichende Untersuchungen zur antibakteriellen Wirkung der sogenannten Basiscephalosporine. *Med Klinik* 1988;24:825-831
- [145] Ruckdeschel G. Cephalosporine der dritten Generation. *Krankenhausarzt* 1990;63:1-8
- [146] Russell J. Evaluating new surgical procedures. Needs collaboration between surgeons and trialists. *BMJ* 1995;311:1243-1244
- [147] Rutledge R, Applebaum RE, Kim BJ. Mediastinal infection after open heart surgery. *Surgery* 1985;97:88-92
- [148] Sablotzki A, Meister T, Hehrlein FW, Zickmann B, Füssle R. Clinical comparison of cefotiam and cefamandole in the prophylaxis of respiratory tract infections following open-heart surgery. *Acta Therapeutica* 1995;21:93-100
- [149] Sarr MG, Gott VL, Townsend TR. Mediastinal infection after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 1984;38:415-423
- [150] Schaad UB. Pro und Contra der neuen Betalaktamantibiotika in der Pädiatrie. In: Adam D, Knothe H, von Loewenich V. Hrsg. Therapie bakterieller Infektionen in der Kinderklinik. Fortschritte der antimikrobiellen, antineoplastischen Chemotherapie. München: Futuramed, 1990;9:323-329

- [151] Schmid FX, Oelert H. Postoperative Intensivbehandlung von Säuglingen und Kleinkindern. In: Borst HG, Klinner W, Oelert H. Hrsg. Herzchirurgie: die Eingriffe am Herzen und an den herznahen Gefäßen. 2. Aufl. Berlin: Springer, 1991:582-588
- [152] Scholz H, Müller W. Antimikrobiotika im Kindesalter. 3. Aufl. Berlin: Ullstein Mosby, 1992
- [153] Schumacher F, Geroulanos S, Turina M. Pharmakokinetik von Ceftriaxon bei Operationen mit der Herz-Lungen-Maschine. Z Herz Thorax Gefäßchir 1988;2:25-31
- [154] Serry C, Bleck PC, Javid H, Hunter JA, Goldin MD, DeLaria GA, Najafi H. Sternal wound complications. J Thorac Cardiovasc Surg 1980;80:861-867
- [155] Sewell CM, Clarridge JE, Young EJ, Guthrie PK. Clinical significance of coagulase negative staphylococci. J Clin Microbiol 1982;39:236-239
- [156] Simon C. Fortschritte der Antibiotikatherapie in der Pädiatrie. Infection 1991;19:61-64
- [157] Simon C, Schröder H, Beyer C, Zerbst T. Fruchtwasserinfektionen und Sepsishäufigkeit bei intensivbehandelten Früh- und Neugeborenen. In: Adam D, Knothe H, von Loewenich V. Hrsg. Therapie bakterieller Infektionen in der Kinderklinik. Fortschritte der antimikrobiellen, antineoplastischen Chemotherapie. München: Futuramed, 1990;9:277-284
- [158] Simon C, Stille W. Antibiotika-Therapie in Klinik und Praxis. 10. Aufl. Stuttgart, New York: Schattauer, 2000
- [159] Slama TG, Sklar SJ, Misinski J, Fess SW. Randomized comparison of cefamandole, cefazolin and cefuroxime prophylaxis in open heart surgery. Antimicrob Agents Chemother 1986;29:744-747
- [160] Soteriou M, Recker F, Geroulanos S, Turina M. Perioperative antibiotic prophylaxis in cardiovascular surgery: a prospective randomized comparative trial of cefazolin versus ceftriaxone. World J Surg 1989;13:798-802
- [161] Speller DCE, Johnson AP, James D, Marples RR, Charlett A, George RC. Resistance to methicillin and other antibiotics in isolates of staphylococcus aureus from blood and cerebrospinal fluid, England and Wales, 1989-95. Lancet 1997;350:323-325
- [162] Stone HH, Haney BB, Kolb LD, Geheber CE, Hoopen CA. Prophylactic and preventive antibiotic therapy: timing, duration and economics. Ann Surg 1979;189:691-699
- [163] Sueblinvong V, Sanpradit M. Ceftriaxone prophylaxis in cardiovascular surgery in children. J Med Assoc Thai 1989;72:218-222
- [164] Swartz MN. Use of antimicrobial agents and drug resistance. N Engl J Med 1997;337:491-492
- [165] The Medical Letter on Drugs and Therapeutics. Antimicrobial prophylaxis for surgery. 1981;23:77-80
- [166] The Medical Letter on Drugs and Therapeutics. Antimicrobial prophylaxis for surgery. 1985;27:105-108
- [167] The Medical Letter on Drugs and Therapeutics. The choice of antibacterial drugs. 1992;34:5-8
- [168] The Medical Letter on Drugs and Therapeutics. The choice of antibacterial drugs.

1992;34:49-56

- [169] The Medical Letter on Drugs and Therapeutics. Antimicrobial prophylaxis for surgery. 1993;35:91-94
- [170] The Medical Letter on Drugs and Therapeutics. Piperacillin/Tazobactam. 1994;36:7-10
- [171] The Medical Letter on Drugs and Therapeutics. Antimicrobial prophylaxis for surgery. 1994;36:53-60
- [172] The Medical Letter on Drugs and Therapeutics. Antimicrobial prophylaxis for surgery. 1995;37:79-82
- [173] The Medical Letter on Drugs and Therapeutics. Antimicrobial prophylaxis for surgery. 1999;41:75-80
- [174] Tjan TD, Kondruweit M, Scheld HH, Asfour B, Berendes E, Dengs MC. Risikostratifizierung in der Herzchirurgie. *Z Herz Thorax Gefäßschir* 1999;13:57-66
- [175] Townsend TR, Reitz BA, Bilker WB, Bartlett JG. Clinical trial of cefamandole, cefazolin and cefuroxime for antibiotic prophylaxis in cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;106:664-670
- [176] Tulla H, Tkala J, Alhava E, Huttunen H, Kari A. Hypermetabolism after coronary artery bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;101:598-600
- [177] Veenstra DL, Saint S, Sullivan SD. Cost-effectiveness of antiseptic-impregnated central venous catheters for the prevention of catheter-related bloodstream infection. *JAMA* 1999;282:554-560
- [178] Wellens F, Pirlet M, Larbuisson R, De Meireleire F, De Somer P. Prophylaxis in cardiac surgery - a controlled randomized comparison between cefazolin and cefuroxime. *Eur J Cardiothorac Surg* 1995;9:325-329
- [179] Wiedemann B, Peter K. Der Einfluß von Betalaktamasen auf die antibakterielle Wirkung von Cefotiam. In: Adam D. Hrsg. Fortschritte der antimikrobiellen, antineoplastischen Chemotherapie. München: Futuramed, 1987;6:595-606
- [180] Wilson WR, Danielson GK, Giuliani ER, Geraci JE. Prosthetic valve endocarditis. *Mayo Clin Proc* 1982;57:155-161
- [181] Wilson APR, Livesey SA, Treasure T, Grüneberg RN, Sturridge MF. Factors predisposing to wound infection in cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 1987;1:158-164
- [182] Wilson APR, Treasure T, Grüneberg RN, Sturridge MF, Burrige J. Should the temperature chart influence management in cardiac operations? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988;96:518-523
- [183] Wilson APR, Treasure T, Sturridge MF, Grüneberg RN. Antibiotic prophylaxis in cardiothoracic surgery in the United Kingdom: current practice. *Thorax* 1986;41:396-400
- [184] Wong ES. Surgical site infections. In: Mayhall CG. Ed. Hospital epidemiology and infection control. 2nd Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999:189-210
- [185] Zacharias A, Habib RH. Delayed primary closure of deep sternal wound infections. *Tex Heart Inst J* 1996;23:211-216

- [186] Zeplin HE, Minale C, Bardos P, Messmer BJ. Infektionsrate bei Operationen am Herzen und großen Gefäßen - die Wirksamkeit der perioperativen Gabe von Cephalosporinen. Zeitschrift für antimikrobielle, antineoplastische Chemotherapie 1984;2:231-237
- [187] Zeplin HE, Minale C, Bardos P, Messmer BJ. Perioperative Infektionsprophylaxe in der Herzchirurgie. Klinik Arzt 1985;13:2-11
- [188] Zimmermanns M, Wiedemann B. Index Infektionen, Erreger, Antibiotika. Steinen: Zett, 1989
- [189] Zobel G, Rödl S, Rigler B, Metzler H, Dacar D, Grubbauer HM, Beitzke A. Prospective evaluation of clinical scoring systems in infants and children with cardiopulmonary insufficiency after cardiac surgery. J Cardiovasc Surg 1993;34:333-337

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-------------|-------------------------------|
| Abb. | Abbildung |
| bzw. | beziehungsweise |
| ca. | circa |
| CRP | C-reaktives Protein |
| Ct-Gruppe | Cefotiam-Gruppe |
| Cx/P-Gruppe | Cefotaxim/Piperacillin-Gruppe |
| DHZB | Deutsches Herzzentrum Berlin |
| ggf. | gegebenenfalls |
| Kap. | Kapitel |
| MHK | minimale Hemmkonzentration |
| p.op. Tag | postoperativer Tag |
| STD | Standardabweichung |
| Tab. | Tabelle |
| z.B. | zum Beispiel |

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Peter E. Lange - Chefarzt der Abteilung für Angeborene Herzfehler/Kinderkardiologie - danke ich für die Themenstellung und die damit verbundene Möglichkeit zur Durchführung dieser Arbeit. Seiner Unterstützung konnte ich mir immer gewiß sein.

Mein Dank gilt auch meinem Betreuer Dr. med. Peter Ewert, Facharzt für Kinderkardiologie, der mich zu jeder Zeit mit Engagement und Anregungen unterstützt hat.

Herrn Prof. Dr. med. Helmut Hahn - Direktor des Institutes für Infektionsmedizin/Abteilung für Medizinische Mikrobiologie und Infektionsimmunologie (FU) - danke ich herzlich für die Zusammenarbeit und die freundliche Unterstützung bei der Ausarbeitung der Studie.

Mein besonderer Dank für sein persönliches und fachliches Engagement gilt Dr. med. Klaus Miksits, Oberarzt der Abteilung für Medizinische Mikrobiologie und Infektionsimmunologie. Seine kritische Durchsicht der Korrekturarbeit war mir eine wertvolle Hilfe.

Zu großem Dank bin ich auch Herrn Dr. Ulrich Mansmann und Dr. Dr. Werner Hopfenmüller - Statistiker im Institut für medizinische Statistik und klinische Epidemiologie (FU) - verpflichtet, die mich während meiner Korrektur in biometrischen Fragen kompetent beraten haben.

Meinem Gutachter Herrn Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Ulf B. Göbel - Direktor des Institutes für Mikrobiologie und Hygiene - verdanke ich durch seine konstruktive Kritik, die ich in dieser überarbeiteten Dissertation umgesetzt habe, meine wissenschaftliche Weiterentwicklung.

Selbstständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich Anett Boschnakow, geb. am 15.08.1969, das ich die vorliegende Dissertation selbstständig und ohne fremde Hilfe angefertigt habe.

Berlin, den 03.06.2002