

Aus dem Lehrstuhl für Chirurgie  
Prof. Dr. med. Hans J. Schlitt  
der Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

**Unterdruckbehandlung verschlossener chirurgischer Wunden zur Prävention  
von Wundinfektionen in der hepato-pankreatiko-biliären Chirurgie  
- eine prospektive randomisiert-kontrollierte Studie**

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Lena Linsenmeier

2024



Aus dem Lehrstuhl für Chirurgie  
Prof. Dr. med. Hans J. Schlitt  
der Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

**Unterdruckbehandlung verschlossener chirurgischer Wunden zur Prävention  
von Wundinfektionen in der hepato-pankreatiko-biliären Chirurgie  
– eine prospektive randomisiert-kontrollierte Studie**

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Lena Linsenmeier

2024

Dekan:	Prof. Dr. Dirk Hellwig
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Stefan Brunner
2. Berichterstatter:	PD Dr. Arne Kandulski
Tag der mündlichen Prüfung:	8. Januar 2024

## Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung .....	6
2. Einleitung .....	7
2.1. Wundinfektionen.....	7
2.1.1. Epidemiologie .....	7
2.1.2. Risikofaktoren und Stratifizierung.....	7
2.1.3. Definition und Einteilung .....	8
2.1.4. Prävention .....	10
2.1.5. Therapie .....	11
2.1.6. Ökonomische Bedeutung .....	11
2.2. Definition weiterer Wundkomplikationen .....	12
2.2.1. Serom .....	12
2.2.1. Wundhämatom .....	12
2.2.2. Wundrandnekrose .....	13
2.2.3. Wunddehiszenz .....	13
2.3. Unterdruckwundtherapie .....	13
2.3.1. Bedeutung der Unterdruckwundtherapie .....	13
2.3.2. Physiologische Wundheilung .....	14
2.3.3. ciNPWT und mögliche Einflussfaktoren auf die Wundheilung .....	15
2.3.4. Studienlage .....	17
2.4. Zielsetzung und Fragestellung .....	19
3. Methodik .....	20
3.1. Studiendesign.....	20
3.1.1. Randomisierung .....	20
3.1.2. Interventionsgruppe .....	20
3.1.3. Kontrollgruppe.....	21

3.1.4.	Prüfprodukt .....	21
3.2.	Auswahlkriterien .....	22
3.2.1.	Einschlusskriterien .....	22
3.2.2.	Ausschlusskriterien .....	23
3.3.	Untersuchte Endpunkte .....	23
3.3.1.	Primärer Endpunkt .....	23
3.3.2.	Sekundäre Endpunkte .....	24
3.4.	Ablauf .....	24
3.5.	Stichprobengröße .....	27
3.6.	Monitoring/ Patientensicherheit .....	27
3.7.	Statistische Methoden und Analysen .....	28
3.7.1.	Demografie, medizinische Vorgeschichte und Operationsdaten .....	28
3.7.2.	Primärer Endpunkt .....	28
3.7.3.	Sekundäre Endpunkte .....	29
4.	Ergebnisse .....	31
4.1.	Demografische Daten .....	31
4.2.	Medizinische Vorgeschichte .....	33
4.3.	Operationsdaten .....	36
4.4.	Inzidenz postoperativer Wundinfektionen .....	41
4.4.1.	Inzidenz postoperativer Wundinfektionen nach sieben Tagen .....	41
4.4.2.	Inzidenz postoperativer Wundinfektionen nach 30 Tagen .....	41
4.5.	Inzidenz postoperativer Wundkomplikationen .....	43
4.5.1.	Inzidenz postoperativer Wundkomplikationen nach sieben Tage .....	43
4.5.2.	Inzidenz postoperativer Wundkomplikationen nach 30 Tagen .....	45
4.6.	Antibiotika-Bedarf .....	47
4.7.	Iatrogene Wundöffnung und Revisionsoperationen .....	47

4.8.	Dauer des Krankenhausaufenthalts .....	48
4.9.	Lebensqualität .....	49
4.9.1.	EQ-5D-Index nach sieben und 30 Tagen.....	49
4.9.2.	Gesundheitsskala nach sieben und 30 Tagen.....	50
4.10.	Sicherheitsanalyse .....	51
4.11.	Zusammenfassung der Ergebnisse .....	52
5.	Diskussion.....	54
6.	Anhang.....	59
6.1.	Tabellenverzeichnis .....	59
6.2.	Abbildungsverzeichnis .....	60
6.3.	Abkürzungsverzeichnis .....	61
6.4.	Worksheet Visite 1 .....	62
6.5.	Worksheet Visite 2 .....	63
6.6.	Worksheet Visite 3 .....	64
6.7.	Worksheet Visite 4 .....	66
7.	Literatur.....	69
8.	Danksagung.....	78

### 1. Zusammenfassung

Einleitung: Postoperative Wundinfektionen (*surgical site infections, SSIs*) und Wundkomplikationen (*surgical site complications, SSCs*) zählen trotz Umsetzung zahlreicher präventiver Maßnahmen zu den häufigsten nosokomialen Infektionen im Krankenhausalltag. In der hepato-pankreatiko-biliären Chirurgie (HPB-Chirurgie) werden SSI-Raten zwischen 8,5 % und 31,5 % beobachtet. Verschiedene Studien beschreiben die wirksame Reduktion von SSIs durch prophylaktische Unterdruckwundtherapie auf verschlossenen Wunden (*closed-incision negative pressure wound therapy, ciNPWT*). Diese Doktorarbeit zeigt die Ergebnisse der NP-SSI-Studie (*NPWT on closed incisions to prevent SSI in HPB-surgery*) des Universitätsklinikums Regensburg (UKR).

Methodik: 145 Patienten in einem Alter von über 50 Jahren mit offenem Eingriff im HPB-Bereich wurden analysiert. Die Studienteilnehmer wurden ohne Stratifizierung in zwei Gruppen randomisiert. 77 Probanden erhielten NPWT für sieben Tage (Interventionsgruppe), 68 Probanden wurden mit einem konventionellen Wundverband versorgt (Kontrollgruppe). Nach sieben und 30 Tagen erfolgte die Wundkontrolle mit Erfassung der Parameter *SSI, SSC, Revisionsrate, Krankenhausaufenthaltsdauer* und *Lebensqualität nach EQ-5D-5L*.

Ergebnisse: 13,2 % der Probanden unter NPWT (9/68) und 14,3 % unter Standardtherapie (11/77) zeigten eine SSI innerhalb von 30 Tagen postoperativ. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant. Für die sekundären Endpunkte der Studie konnte ebenfalls keine relevante Reduktion durch ciNPWT erzielt werden.

Diskussion: Es konnte keine signifikante Reduktion postoperativer Wundkomplikationen im untersuchten Kollektiv gezeigt werden. In Anbetracht des geringen Benefits und der hohen Therapiekosten kann auf Grundlage dieser Daten keine Empfehlung zur breiten Anwendung der ciNPWT ausgesprochen werden.



## 2. Einleitung

### 2.1. Wundinfektionen

#### 2.1.1. Epidemiologie

Postoperative Wundinfektionen sind häufige Komplikationen im Krankenhausalltag. Im Jahr 2016 betrug ihr Anteil an nosokomialen Infektionen 22,4 % und stellte damit - nach den Infektionen der unteren Atemwege mit 24,0 % - die zweithäufigste nosokomiale Infektion in Deutschland dar (1). Jährlich werden in Deutschland 16 Millionen bis 17 Millionen Operationen durchgeführt (2), wobei die Rate an postoperativ auftretenden Wundinfektionen 2017 in Europa zwischen 0,5 % und 10 % variierte (3), abhängig vom durchgeführten Eingriff.

Das Erregerspektrum setzt sich hierbei sowohl aus pathogenen als auch apathogenen Keimen zusammen. Am häufigsten kommen *Staphylokokkus aureus*, *Escherichia coli* und *Staphylokokkus epidermidis* vor (1).

Die HPB-Chirurgie zählt mit einer SSI-Rate von 8,5 % bis 31,5 % zu den Eingriffen mit erhöhtem Risiko für postoperative Wundinfektionen (4).

Eine retrospektive Analyse der SSI-Rate 2015 und 2016 in der HPB-Chirurgie des Universitätsklinikums Regensburg (UKR) zeigte Wundinfektionsraten von 21 %. Dabei kristallisierte sich die Gruppe der Über-50-Jährigen als besondere Risikogruppe heraus. Hier kam es in 25 % der Fälle zu einer SSI, während sie bei den Unter-50-Jährigen nur zu 13 % auftraten (5).

#### 2.1.2. Risikofaktoren und Stratifizierung

Das individuelle Risiko des Auftretens einer SSI wird durch das Zusammenwirken von Immunkompetenz, lokalen Wundverhältnissen, Menge des bakteriellen Inokulums und Virulenz des Erregers bestimmt (6). Wichtige Einflussfaktoren hierfür sind der Gesundheitszustand des Patienten, prä- und intraoperatives Management und eingriffsspezifische Faktoren. Beispiele werden in Tabelle 1 aufgeführt.

TABELLE 1: RISIKOFAKTOREN FÜR DAS AUFTRETEN POSTOPERATIVER WUNDINFEKTIONEN  
(MODIFIZIERT NACH (7, 8))

---

<b>Patientenbezogene Faktoren</b>	hohes Alter, Unterernährung, Adipositas, Hypoxämie, Diabetes mellitus, vorbestehende offene Wunden, vorbestehende Infektionen, chronische Infektionen, Therapie mit Corticosteroiden, frühere lokale Bestrahlung, Chemotherapie und Immunsuppression, AIDS
<b>Präoperative Faktoren</b>	präoperativer Krankenhausaufenthalt von mehr als 12 Stunden, vorangegangene antibiotische Therapie
<b>Intraoperative Faktoren</b>	ausgiebige Anwendung der monopolaren Elektrokoagulation, Wunddrainage, ungenügende Hämostase, Injektion von Vasokonstriktoren in die Wundumgebung, massive Transfusion, intraoperative Hypertension
<b>Eingriffsspezifische Faktoren</b>	Kontaminationsgrad des Operationsgebiets, Implantation von Fremdkörpern, lange Operationsdauer

---

Die *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) nutzen zur Abschätzung des individuellen Risikos einen Score, der sich aus der ASA-Klassifikation (9), dem Kontaminationsgrad der chirurgischen Wunde (6, 10) und der Eingriffsdauer zusammensetzt (11).

Die Klassifizierung chirurgischer Wunden nach dem Kontaminationsgrad wurde 1976 beschrieben und seitdem wiederholt modifiziert. Hierbei erfolgt eine Einteilung in die Kategorien aseptisch, bedingt aseptisch, kontaminiert und infiziert. Operationen mit kontrollierter Eröffnung des Gastrointestinaltrakts werden dabei in die Kategorie *bedingt aseptisch* eingeordnet. Hierzu werden die meisten Eingriffe der HPB-Chirurgie gezählt (6, 10).

### 2.1.3. Definition und Einteilung

1988 veröffentlichte die CDC Definitionen, um die systematische, kontinuierliche Überwachung nosokomialer Infektionen zu verbessern (12). Darunter findet sich auch die

Definition der SSI, welche 1992 modifiziert wurde und seitdem international Anwendung findet (13).

SSIs werden in *incisional SSIs*, die die operativ bedingte Inzision betreffen, und *organ/space SSIs* untergliedert.

In dieser Arbeit stehen die *incisional SSIs* im Vordergrund. Diese werden in oberflächliche (*superficial incisional SSI*, siSSI) und tiefe (*deep incisional SSI*, diSSI) Infektionen unterschieden.

Die siSSI tritt definitionsgemäß innerhalb von 30 Tagen postoperativ auf und betrifft die Haut oder das subkutane Fettgewebe. Mindestens eines der folgenden Kriterien liegt obligat vor:

1. Eitrige Sekretion
2. Kultureller Erregernachweis aus einem aseptisch entnommenen Wundabstrich
3. Entzündungszeichen (u. a. Rubor, Dolor, Tumor, Calor, Fieber > 38°C, Abszess) und bewusste Wundöffnung durch den Chirurgen respektive Wunddehiszenz  
Ausnahme: Die Definition ist nicht erfüllt bei gleichzeitig vorliegendem negativen Wundabstrich
4. Diagnose des behandelnden Arztes

Die diSSI hingegen betrifft Faszien- und Muskelgewebe. Sie tritt innerhalb von 30 Tagen postoperativ auf und ist mit hoher Wahrscheinlichkeit mit der Operation assoziiert. Hinzu kommt mindestens eines der klinischen Kriterien, die bereits bei der Definition der siSSI aufgelistet wurden. (13)

Hiervon abzugrenzen ist die Infektion von Organen und Körperhöhlen im Operationsgebiet. Diese tritt innerhalb von 30 Tagen postoperativ auf, scheint mit der Operation in Verbindung zu stehen und betrifft Organe oder Körperhöhlen, die in die Operation einbezogen waren. Zusätzlich trifft mindestens eines der oben genannten klinischen Kriterien zu. (13)

Abbildung 1 auf Seite 10 zeigt die Gewebeschichten und die assoziierte Klassifikation der SSIs.

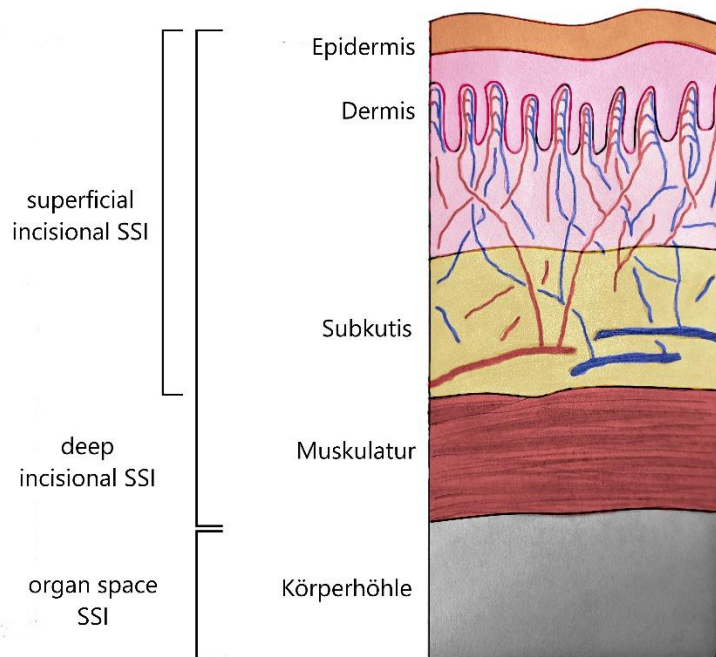


ABBILDUNG 1: ANATOMIE VON SSI, DISSI UND ORGAN/ SPACE SSI  
(EIGENE DARSTELLUNG)

### 2.1.4. Prävention

Um das Risiko postoperativer Wundinfektionen zu reduzieren, werden verschiedene prä- und intraoperative Maßnahmen empfohlen (14–16).

Bereits vor der Operation kann der Patient durch eine gründliche Körperreinigung die Bakteriendichte im Operationsbereich reduzieren (17, 18). Bei nasaler Kolonisation mit *Staphylokokkus aureus* kann eine perioperative intranasale Applikation von Mupirocain 2 % erwogen werden (19). Liegt eine Indikation zur perioperativen antibiotischen Prophylaxe vor, so sollte die Einnahme derart erfolgen, dass während der Operation ein bakterizider Medikamentenspiegel erreicht wird. Eine Verlängerung der antibiotischen Prophylaxe über den Zeitraum der Operation hinaus wird nicht empfohlen (20). Nicht praktiziert werden sollte das präoperative Rasieren des Patienten; Haare sollten entweder belassen oder lediglich mit einer elektrischen Haarschneidemaschine gekürzt werden (21).

Die Vorbereitung des Operationsgebiets erfolgt empfehlungsgemäß mit antiseptischen Lösungen, auf strenge Hygienemaßnahmen im Operationssaal ist zu achten. Dazu

zählt das Tragen von bakterienarmer Bereichskleidung sowie eines sterilen Kittels, steriler Handschuhe und eines Mund-Nasen-Schutzes und außerdem die Durchführung einer sorgfältigen chirurgischen Händedesinfektion.

Perioperativ sollte die Normothermie, Normovolämie, sowie die Normoglykämie des Patienten sichergestellt sein. Bei untergewichtigen Patienten kann eine Nährstoffsubstitution während der Operation indiziert sein. Bei Allgemeinanästhesie wird eine Hyperoxygenierung mit einer  $F_iO_2$  von 80 % perioperativ und 2-6h postoperativ empfohlen (15).

Hochrisikowunden können eine besondere Wundversorgung nötig machen. Hier wird unter anderem die Anwendung einer prophylaktischen Unterdruckwundtherapie auf der geschlossenen Wunde empfohlen (14, 16).

#### 2.1.5. Therapie

Wird eine SSI vermutet, so ist der erste Schritt die iatrogene Eröffnung der Operationsnaht und die mechanische Reinigung der Wunde. Eine sekundäre Wundheilung wird eingeleitet.

Bei oberflächlichen Infektionen ist die Entlastung oft ausreichend. Der Patient zeigt klinisch kaum Symptome.

Bei tiefen Infektionen sind Wund-Débridement sowie zunächst kalkulierte, später gezielte antibiotische Therapie indiziert. Patienten mit tiefer iSSI zeigen klinisch einen reduzierten Allgemeinzustand, schnelles Handeln ist wichtig. Bei sehr großen Gewebdefekten kann zudem eine Unterdruckwundtherapie erwogen werden. (22–24)

#### 2.1.6. Ökonomische Bedeutung

Eine SSI verursacht neben einer transienten Verschlechterung der Lebensqualität des Patienten (25) auch eine ökonomische Belastung für das Gesundheitssystem. Genaue Aussagen über die globale Belastung lassen sich kaum treffen, da sie nicht von der *World Health Organisation* (WHO) geschätzt werden (14, 16). Der finanzielle Mehraufwand setzt sich hauptsächlich aus dem verlängerten Krankenhausaufenthalt und den damit verbundenen täglichen Kosten zusammen. Im Durchschnitt verbringen Patienten nach Operationen 6,2 Tage im Krankenhaus (26). Durch Infektionen muss

mit sieben bis 14 zusätzlichen Tagen Aufenthalt gerechnet werden (27). Bei täglichen Kosten von etwa 325 € für ein Krankenhausbett (27) muss mit 2275 € bis 4550 € Mehrkosten pro auftretender postoperativer Wundinfektion gerechnet werden.

In der HPB-Chirurgie des UKR verlängerte sich der stationäre Aufenthalt durch SSIs durchschnittlich um 19 Tage, wodurch Mehrkosten von 7000 € pro Fall entstanden (28).

Die ökonomische Belastung durch SSIs in Europa wird auf 1,47 – 19,1 Milliarden Euro (27) geschätzt, in den USA wird mit zusätzlichen Kosten von 3,2 – 10 Milliarden Dollar kalkuliert (29).

Postoperative Wundinfektionen stellen daher eine volkswirtschaftlich bedeutende Komplikation dar.

### 2.2. Definition weiterer Wundkomplikationen

Neben der Wundinfektion können auch andere postoperative Komplikationen auftreten, die Prädispositionen für eine bakterielle Superinfektion darstellen. Dazu zählen Serome, Hämatome, Wundrandnekrosen und Wunddehiszenzen (7, 8). Im Rahmen dieser Arbeit werden sie als *surgical site complications* (SSC) zusammengefasst.

#### 2.2.1. Serom

Durch offene Lymphbahnen oder angeschnittene Lymphknoten bilden sich Ansammlungen von serösem Sekret im Wundbereich. Auch Reiz- und Spannungszustände sowie Eiweißmangel können eine Entstehung begünstigen.

Therapeutisch ist die Punktion des Seroms meist suffizient. Bei großen Seromen kann eine Wundrevision nötig werden. (7, 8)

#### 2.2.1. Wundhämatom

Grund der Entstehung eines Hämatoms ist eine mangelhafte Blutstillung, eine unzureichende Drainage oder eine verstärkte Blutungsneigung des Patienten.

Größere Hämatome sollten operativ ausgeräumt werden, da sie das Risiko einer bakteriellen Infektion bergen. (7, 8)

### 2.2.2. Wundrandnekrose

Wundrandnekrosen entstehen bei insuffizienter Perfusion der vernähten Hautränder. Mögliche Auslöser sind mangelhafte Nahttechnik, starke Traumatisierung oder inadäquate Schnittführung sowie Stoffwechselstörungen wie ein Diabetes mellitus.

Therapeutisch sollten die Wundränder bis zur Verfärbung trocken gehalten werden. Im Anschluss erfolgt die Abtragung. (7, 8)

### 2.2.3. Wunddehiszenz

Erhöhte laterale Zugkräfte im Gewebe verursacht durch Serome, Hämatome oder eine intraabdominelle Druckerhöhung können die Dehiszenz vernähter Wundränder hervorrufen. (7, 8)

Nach den betroffenen Schichten lassen sich verschiedene Grade einteilen.

Grad I beschreibt eine Deshiszenz von Haut und Subkutis.

Als Grad II wird die inkomplette Wundruptur mit entweder intakter Haut oder intaktem Peritoneum klassifiziert und Grad III bezeichnet die komplette Wundruptur. Dieser Grad der Komplikation ist sehr selten und benötigt eine chirurgische Revision mit der Anlage von Entlastungsnähten. (8)

## 2.3. Unterdruckwundtherapie

### 2.3.1. Bedeutung der Unterdruckwundtherapie

Die Unterdruckwundtherapie ist heute ein wichtiger Bestandteil der Behandlung komplizierter Wunden. In Deutschland wurde die Nutzung erstmals 1993 durch Fleischmann *et al.* beschrieben. Dieser zeigte an 15 Patienten mit offenen Frakturen einen deutlichen Rückgang der Infektionsrate durch Einsatz der Unterdruckbehandlung (30).

Beinahe zeitgleich entwickelten Argentas und Morykwas das erste System zur Anwendung der NPWT (31).

Während die Unterdrucksysteme zuerst vor allem zur Therapie von offenen, sekundär heilenden oder kontaminierten Wunden genutzt wurden, zeigt sich heute ein weitaus breiteres Anwendungsgebiet. Sie wird zur Versorgung offener Laparotomien mit Sekundärheilung (32) und bei Frakturen (33) genutzt. Außerdem dient sie der Therapie von Verbrennungswunden (34) sowie chronischer Wunden mit geringer Heilungstendenz (35–37).

In den letzten Jahren hat sich die Anwendung der Unterdruckwundtherapie zudem auf die prophylaktische Versorgung geschlossener Wunden, die ciNPWT ausgedehnt.

Verschiedene Studien und Metaanalysen (38, 39) haben bereits versucht, die Evidenzlage der ciNPWT zu klären, doch die Ergebnisse sind weiterhin unklar.

Trotz der umstrittenen Studienlage empfiehlt die *WHO* die Unterdruckwundtherapie aktuell zur SSI-Prävention von Hochrisiko-Wunden (14, 16).

Mit der Entwicklung von mobilen Systemen wird die Bedeutung der Unterdruckwundtherapie in Zukunft voraussichtlich weiter wachsen (40).

Systeme mit der Möglichkeit zur Instillation ermöglichen eine noch bessere Kontrolle offener chirurgischer Problemwunden (41).

### 2.3.2. Physiologische Wundheilung

Unterschieden werden Regeneration und Reparatur.

Eine regenerative Heilung ist nur möglich, solange ausschließlich eine Läsion der Epidermis vorliegt. Hier bleiben keine Residuen der Verletzung zurück.

Sobald eine Beteiligung der Dermis besteht, kommt es zur Reparatur. Die Funktion der Haut wird hierbei wiederhergestellt; Hautanhangsgebilde, das Leisten- und Feldermuster sowie Melanozyten werden nicht regeneriert. Es entsteht eine weiße Narbe (7, 42).

Der Prozess der Wundheilung lässt sich in drei Phasen unterteilen: Inflammation, Proliferation, Remodeling (43).



Die **inflammatorische Phase** dient der Wundreinigung. Nach der Hämostase wandern neutrophile Granulozyten und Makrophagen in das geschädigte Gebiet ein. Bakterien, Zelltrümmer sowie Teile der extrazellulären Matrix werden degradiert und das Wundgebiet für die Heilung vorbereitet. (7, 23, 44)

Nach etwa drei bis vier Tagen beginnt die **Granulationsphase**. Die Endothelzellen proliferieren, verbessern die Nährstoffversorgung des Wundgebiets und ermöglichen das Einwandern von Fibroblasten, die Proteine der extrazellulären Matrix und Kollagen synthetisieren. Die Wunde nimmt nun stetig an Zugfestigkeit zu (23). Zudem beginnt der Prozess der Epithelisierung durch Migration und Proliferation der Keratinozyten (42).

Zuletzt folgt ab dem fünften bis zehnten Tag die **reparative Phase**. Die Kollagenfasern reifen zu Typ I Fasern, das Gewebe wird wasser- und gefäßärmer und die Wundränder nähern sich durch Kontraktion von Myofibroblasten an (42). Die maximale Zugfestigkeit erhält die Wunde nach acht Wochen. Sie entspricht in etwa 70 % der Situation vor Verletzung (23).

Je nach Zustand der Wunde lassen sich zwei Formen der Wundheilung unterscheiden. Diese variieren lediglich in Dauer und Bedeutung der verschiedenen Phasen, ein Qualitätsunterschied liegt nicht vor (42).

Eine *Sanatio per primam intentionem* kann ausschließlich bei glatten, einander anliegenden Wundrändern und einer guten Durchblutung erfolgen. Diese Heilungsform ist in der Regel bei chirurgischen Wunden mit primärer Naht zu erwarten. Kann eine Wunde nicht verschlossen werden, beginnt die *sekundäre Wundheilung*. Dabei ist die Phase der Granulation und die Wundkontraktion ausgeprägter. Der Prozess dauert insgesamt länger. (7)

### 2.3.3. ciNPWT und mögliche Einflussfaktoren auf die Wundheilung

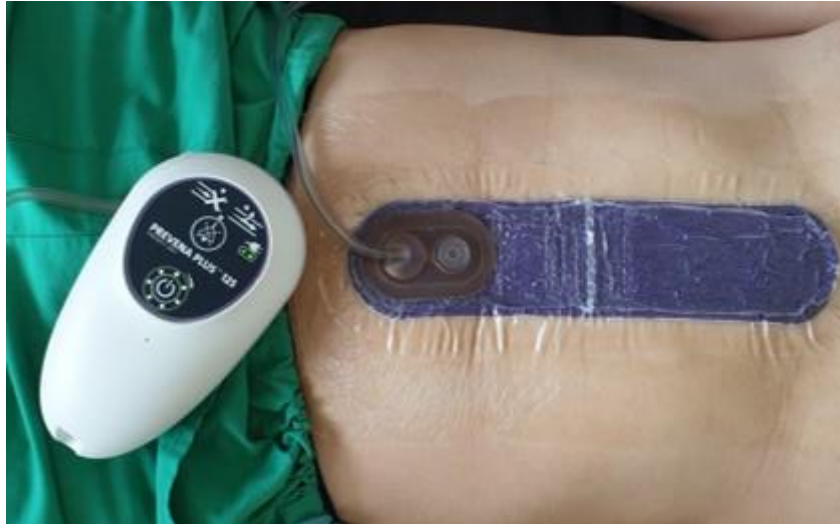
Für die Unterdruckwundtherapie verschlossener Wunden wird auf die intakte Haut ein Polyurethan-Schwamm oder eine silikonhaltige Wundaufgabe aufgebracht und durch eine transparente, bakterienundurchlässige Verbandsfolie ein geschlossener Raum geschaffen. Über einen einseitig perforierten Schlauch, der in die Auflage eingebracht

## 2 Einleitung

---

wird, erzeugt eine Pumpe kontinuierlich ein gleichmäßiges Vakuum über die ganze Fläche des aufliegenden Schwammes. Hierbei wird ein Druck zwischen -75 mmHg und -125 mmHg aufgebaut. (45)

Das Beispiel einer Applikation ist in Abbildung 2 zu sehen.



**ABBILDUNG 2: APPLIZIERTER UNTERDRUCKWUNDVERBAND, VERWENDET WIRD DAS PREVENA™  
INCISION MANAGEMENT SYSTEM (3M™, SAINT PAUL, MINNESOTA).**

© BRENNFLECK ET AL. 2020 (5),LIZENZ: CC BY 4.0 DEED ([HTTPS://CREATIVECOMMONS.ORG/LICENSES/BY/4.0/](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/))

Der genaue Mechanismus der Unterdruckwundtherapie, der zur Heilungsförderung führt, konnte bis heute nicht abschließend geklärt werden.

Als wichtigste Einflussfaktoren werden die Reduktion lateraler Zugkräfte und der Gewebespannung (45) sowie eine verbesserte Perfusion (46) diskutiert.

So konnte gezeigt werden, dass die Applikation eines Systems zur ciNPWT die Spannung der oberflächlichen und tiefen Gewebsschichten um bis zu 50 % reduziert. Hautspannungslinien normalisierten sich nach Applikation nahezu auf Ausgangsniveau. Die hierdurch erzielte Verbesserung des Wundflächenkontaktes verminderte Flüssigkeitsansammlungen wie Serome und Hämatome und das Auftreten von Wunddehiszenzen (47). So ist von einem reduzierten Risiko der Superinfektion auszugehen.

Die Spannung im Gewebe zeigt außerdem Einfluss auf die Kollagensynthese (48), die Apoptose von Zellen (49) und die Bildung von Myofibroblasten (50) und spielt somit eine wichtige Rolle im Verlauf der Wundheilung.

Studien zufolge führt die Unterdruckwundtherapie zudem zu einer lokal messbar erhöhten Sauerstoffsättigung und zu einer erhöhten Hauttemperatur (46) während der Anwendung. Ebenso zeigt sich die Menge an Hämoglobin und die Blutflussgeschwindigkeit lokal erhöht (51). Diese Indikatoren weisen auf eine verbesserte Perfusion hin, die sich heilungsfördernd auswirkt.

#### 2.3.4. Studienlage

Die Ergebnisse der Studien werden im Folgenden jeweils mittels des relativen Risikos (RR) und des zugehörigen 95%-Konfidenzintervalls (95%-CI) dargestellt.

Vor Studienstart im Jahr 2019 gab es nur wenige Daten zur prophylaktischen Unterdruckwundtherapie auf verschlossenen Wunden nach abdominalen Eingriffen, die auf die HPB-Chirurgie übertragbar waren.

Randomisiert-kontrollierte Studien (*randomized controlled trials, RCTs*) im Bereich von Orthopädie (52–54) und Geburtshilfe (55, 56) sind aufgrund anatomischer Gegebenheiten, wegen des unterschiedlichen Patientenkollektivs und der hieraus resultierenden veränderten Risikokonstellation nicht anzuwenden.

Einige RCTs analysierten die Wirkung von ciNPWT nach offenen kolorektalen Eingriffen. Murphy *et al.* (57) und O’Leary *et al.* (58) fanden keine signifikante Reduktion der SSI-Rate durch NPWT. Bei Murphy *et al.* (57) lag die SSI-Rate in der Interventionsgruppe bei 31,9 % (46/144) und in der Kontrollgruppe bei 34,3 % (48/140) (RR 0,93; 95 % CI 0,67-1,30). O’Leary *et al.* (58) zeigte bei Auswertung auf Intention-to-treat Basis eine SSI-Rate von 12,0 % (3/25) unter NPWT gegenüber 32,0 % (8/25) unter Standardtherapie (RR 0,38; 95 % CI 0,11-1,25).

Leon *et al.* (59) konnte hingegen eine statistisch signifikante Reduktion der SSI-Raten zeigen. Mit 10,6 % (5/47) in der Interventionsgruppe und 29,4 % (10/34) unter Standardtherapie (RR 0,36; 95 %-CI 0,14-0,96) reduzierte sich die Inzidenz postoperativer Wundinfektionen nach offenen kolorektalen Eingriffen deutlich.

RCTs im Bereich der HPB-Chirurgie selbst waren 2019 kaum veröffentlicht.

Shen *et al.* (60) konnte bei Patienten nach offener Resektion von Neoplasien des Gastrointestinal-Trakts, des Pankreas und des Peritoneums keine Auswirkungen auf postoperative Wundinfektionen durch ciNPWT verzeichnen (21/132 unter NPWT, 21/132 unter Standardtherapie; RR 1,01; 95 %-CI 0,58-1,75).

Bei Javed *et al.* (61) zeigten sich bei 9,7 % der NPWT-Gruppe Wundinfektionen, in der Gruppe unter Standardtherapie wurde bei 31,1 % eine SSI diagnostiziert. Untersucht wurden Patienten nach Pankreatikoduodenektomie (6/62 unter NPWT; 19/61 unter Standardtherapie; RR 0,31; 95 %-CI 0,13-0,72). Der Unterschied beider Gruppen ist bei Javed *et al.* (61) statistisch signifikant.

Neben diesen randomisiert kontrollierten Studien fanden sich auch einige Kohorten-Studien, die auf einen relevanten Effekt der ciNPWT auch im Bereich der HPB-Chirurgie hindeuteten. Deren Evidenzgrad ist allerdings deutlich geringer.

Pellino *et al.* (62) konnte in einer kontrolliert-prospektiven Studie ohne Randomisierung eine verringerte Infektionsrate nach kolorektalen Eingriffen von 2/25 zu 11/25 bei Intervention im Vergleich zur Kontrolle feststellen (RR 0,18; 95 %-CI 0,04-0,73).

Selvaggi *et al.* (63) demonstrierte in einer kontrolliert-prospektiven nicht-randomisierten Studie an Crohn-Patienten ebenfalls eine deutliche Reduktion der Wundinfektionen. Hier steht eine Rate von 2/25 bei Intervention der von 10/25 in der Kontrollgruppe gegenüber (RR 0,20; 95 % CI 0,05-0,82).

In der damals aktuellen Metaanalyse von Sahebally *et al.* (38), in die sehr heterogene Studien eingeschlossen wurden, zeigte sich eine signifikant niedrigere SSI-Rate unter NPWT verglichen mit Standardtherapie (RR 0,25; 95 %-CI, 0,12-0,52).

In der Zwischenzeit wurden weitere RCTs veröffentlicht. Di Re *et al.* (64), O'Neill *et al.* (65) und Kuncewitch *et al.* (66) fanden jeweils keine signifikante Reduktion der SSI-Rate durch die Anwendung prophylaktischer ciNPWT.

Kuncewitch *et al.* (66) untersuchte Probanden nach Pankreatektomie. Eine SSI-Rate von 22,2 % (8/36) unter NPWT-Therapie zeigte sich gegenüber 21,6 % (8/37) unter Standardtherapie (RR 1,03; 95 %-CI 0,43-2,44). O'Neill *et al.* (65) erhielt SSI-Raten von 9,1 % (1/20) unter Intervention und von 18,2 % (2/20) unter Standardtherapie bei Patienten nach Hepatektomie und Pankreatektomie (RR 0,5; 95 %-CI 0,05-5,08). Di Re *et al.* (64) fand bei Probanden nach Laparotomie SSI-Raten von 11,5 % (7/61) unter NPWT und 22,2 % (14/63) unter Standardtherapie (RR 0,51, 95 %-CI 0,22-1,19).

Eine aktuelle Metaanalyse von Kuper *et al.* (67) verneint ebenfalls eine effektive Reduktion (RR 0.56, 95 %-CI 0.30–1.03).

Eine Übersicht über die Studienlage findet sich in Tabelle 24 auf Seite 58.

## 2.4. Zielsetzung und Fragestellung

Nach offenen abdominal-chirurgischen Operationen treten trotz Einhaltung und Umsetzung sämtlicher empfohlener Präventivmaßnahmen noch immer häufig postoperative Wundinfektionen auf. Re-Operationen verursachen verlängerte Klinikaufenthalte mit hohen Kosten im Gesundheitssystem und eine Reduktion der Lebensqualität der Patienten.

Die präventive ciNPWT ist eine Möglichkeit das Risiko für postoperative Wundinfektionen zu senken.

Im Rahmen dieser Arbeit soll der Einfluss von ciNPWT auf die Wundinfektionsrate in der HPB-Chirurgie am UKR untersucht werden. Datengrundlage bietet die NP-SSI Studie, die im Rahmen der Anfertigung dieser Arbeit durchgeführt wurde.

### 3. Methodik

Der vorliegenden Arbeit liegt die prospektive randomisiert-kontrollierte NP-SSI-Studie (Deutsches Register Klinischer Studien Nummer 00015136) zugrunde, die von Mai 2019 bis Juni 2021 durchgeführt wurde (5).

#### 3.1. Studiendesign

Initial erfolgte eine Fallzahlkalkulation basierend auf den Ergebnissen einer retrospektiven Analyse in den Jahren 2015 und 2016. Dieser zufolge sollten, um mit einer Power von 80 % und einem Signifikanzlevel von 5 % einen Unterschied beider Gruppen zeigen zu können, 222 Probanden in die Studie eingeschlossen werden. Bei einer verblindeten Interimsanalyse nach Einschluss von 111 Probanden wurde die Probandenzahl aufgrund von fehlender Signifikanz auf 164 reduziert. Es erfolgte eine 1:1-Randomisierung ohne Stratifizierung in die Interventions- und die Kontrollgruppe. Es handelte sich um eine monozentrische, randomisierte, kontrollierte Studie, die am UKR in der Klinik und Poliklinik für Chirurgie durchgeführt wurde. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universität Regensburg ohne Beanstandung genehmigt (Votum Nr. 18-1225-101).

##### 3.1.1. Randomisierung

Die Gruppenzugehörigkeit wurde mithilfe einer Blockrandomisierung bestimmt und erst nach Ende der Operation für Arzt, Patient und Studienteam bekannt. Hierfür wurden Umschläge mit aufsteigender Nummerierung durch den Studienstatistiker angefertigt. Der Umschlag mit der jeweils niedrigsten Nummer wurde nach Abschluss der Hautnaht geöffnet und die Wunde entsprechend der zugewiesenen Behandlungsgruppe – *Interventionsgruppe* oder *Kontrollgruppe* – versorgt.

##### 3.1.2. Interventionsgruppe

In der Interventionsgruppe wurde unter sterilen Bedingungen ein ciNPWT-Verband (Prevena™ Incision Management System, 3M) durch den operierenden Chirurgen angebracht, der über sieben Tage kontinuierlich -125 mmHg Unterdruck erzeugte. Der Verband wurde während der ersten sieben Tage nicht gewechselt oder entfernt. Nach

Ablauf der sieben Tage erfolgte die weitere Wundversorgung mittels konventionellem Gaze-Verband.

War eine Revision innerhalb von 48h nach der Operation nötig, für die keine SSI ursächlich war, so wurde der ciNPWT-Verband entfernt und nach dem Eingriff durch einen neuen ersetzt. Die Laufzeit von sieben Tagen startete nach der Re-Operation erneut.

### 3.1.3. Kontrollgruppe

In der Kontrollgruppe wurde unter sterilen Bedingungen ein konventioneller Pflaster-Verband durch den operierenden Chirurgen appliziert, der nach Bedarf durch das Pflegepersonal auf Station gewechselt wurde.

### 3.1.4. Prüfprodukt

Als Prüfprodukt wurde das Prevena™ Incision Management System (3M, Saint Paul, Minnesota) verwendet. Zur Verfügung standen die Varianten PREVENA™ PEEL & PLACE™ System Kit 13 cm (für lineare Inzisionen < 13 cm), PREVENA™ PEEL & PLACE™ System Kit 20 cm (für lineare Inzisionen von 13-20 cm), PREVENA PLUS™ (für lineare Inzisionen von 20-35 cm – ab August 2019) und PREVENA PLUS™ Customizable System Kit (für lineare Inzisionen > 35 cm und für nicht-lineare Inzisionen). Das Produkt ist in Abbildung 3 dargestellt.

Bei diesen Produkten handelt es sich um Wundauflagen zur Unterdruckwundtherapie verschlossener Wunden. Nach Applikation wird durch eine batteriebetriebene Pumpe kontinuierlich -125 mmHg Unterdruck erzeugt und aufrechterhalten. Ziel der Anwendung ist eine Reduktion der Inzidenz von postoperativen Wundinfektionen und Wundkomplikationen.



**ABBILDUNG 3: PREVENA™ INCISION MANAGEMENT SYSTEM**  
(DURCH 3M™, SAINT PAUL, MINNESOTA ZUR VERFÜGUNG GESTELLT, © 3M 2023. 3M UND PREVENA SIND  
EINGETRAGENE MARKEN ODER WARENZEICHEN DER 3M COMPANY. ALLE RECHTE VORBEHALTEN.)

Die Prevena™-Devices wurden für die Studie von *Kinetic Concepts Inc.* (KCI) kostenlos zur Verfügung gestellt. Verpflichtungen gegenüber dem Hersteller oder eine Befangenheit der Autoren bestand nicht.

### 3.2. Auswahlkriterien

#### 3.2.1. Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden alle Patienten der Klinik und Poliklinik für Chirurgie des UKR, die sich ab Mai 2019 elektiv einer offenen Operation im HPB-Gebiet unterzogen und zum Zeitpunkt der Operation mindestens 50 Jahre alt waren. Zudem musste die Einwilligung der Patienten in die Studienteilnahme vorliegen.

Die Rekrutierung endete nach Erreichen der berechneten Prüfgruppengröße.

Vom 20.03. bis 04.05.2020 musste die Rekrutierung aufgrund der weltweiten SARS-CoV-2-Pandemie vorübergehend ausgesetzt werden.



### 3.2.2. Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden Patienten, die den Einschlusskriterien nicht entsprachen, ebenso Patienten, bei denen im Operationssaal keine Randomisierung erfolgte sowie Patienten ohne primären Wundverschluss oder mit geplanter Second Look-Operation. Bei Patienten, die die Einwilligung im Verlauf der Studienteilnahme entzogen, erfolgte ein nachträglicher Ausschluss.

TABELLE 2: EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN

<b>Einschlusskriterien</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>
HPB-Operation <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leberresektion</li> <li>• Gallengangsresektion oder -operation</li> <li>• Pankreasresektion</li> <li>• offene Cholezystektomie</li> <li>• biliodigestive Anastomose</li> <li>• Resektion des Duodenums</li> <li>• HPB-Exploration</li> </ul>	Keine HPB-Operation durchgeführt
Elektiv durchgeführte Operation	Keine Randomisierung erfolgt
Laparotomie	Kein primärer Wundverschluss
Alter >49 Jahre	Geplante Second-Look-Operation
Informierte Einwilligung	Operation nicht elektiv erfolgt
	Keine Laparotomie
	Alter <50 Jahre
	Entzug der Einwilligung

## 3.3. Untersuchte Endpunkte

### 3.3.1. Primärer Endpunkt

Als primärer Endpunkt der Studie wurde das Auftreten postoperativer Wundinfektionen innerhalb von 30-37 Tagen nach der Operation in Interventions- und Kontrollgruppe untersucht. Die Definition einer Wundinfektion erfolgte nach der CDC-Klassifikation (vgl. 2.1.3).

### 3.3.2. Sekundäre Endpunkte

Als sekundäre Endpunkte wurden folgende Ereignisse erfasst:

- Oberflächliche und tiefe SSIs bis Tag 7
- SSCs bis Tag 7 und bis Tag 30-37
- Lebensqualität durch Anwendung des EQ-5D-5L-Fragebogens (68, 69) an Tag 7 und Tag 30-37
- Antibiotika-Verbrauch
- Rate an nötigen sekundären Interventionen und Re-Operationen
- iatrogene Wundöffnung
- Länge des Krankenhausaufenthalts

### 3.4. Ablauf

Jeder Studienteilnehmer durchlief den in Abbildung 4 auf Seite 26 dargestellten Prozess.

Die geplanten Operationen der Klinik und Poliklinik für Chirurgie wurden wöchentlich auf potenzielle Studienteilnehmer gescreent. War eine offene Operation im HPB-Bereich geplant und war der Patient mindestens 50 Jahre alt, so erfolgte die Aufklärung durch einen Prüfarzt.

Bei Einwilligung erfolgte die Aufnahme in die Studie.

Präoperativ wurden Daten zur Person und medizinischen Vorgeschichte erhoben. Dies erfolgte über vorangehende Arztbriefe. Falls Informationen fehlten, wurde der Patient persönlich befragt. (Visite 1)

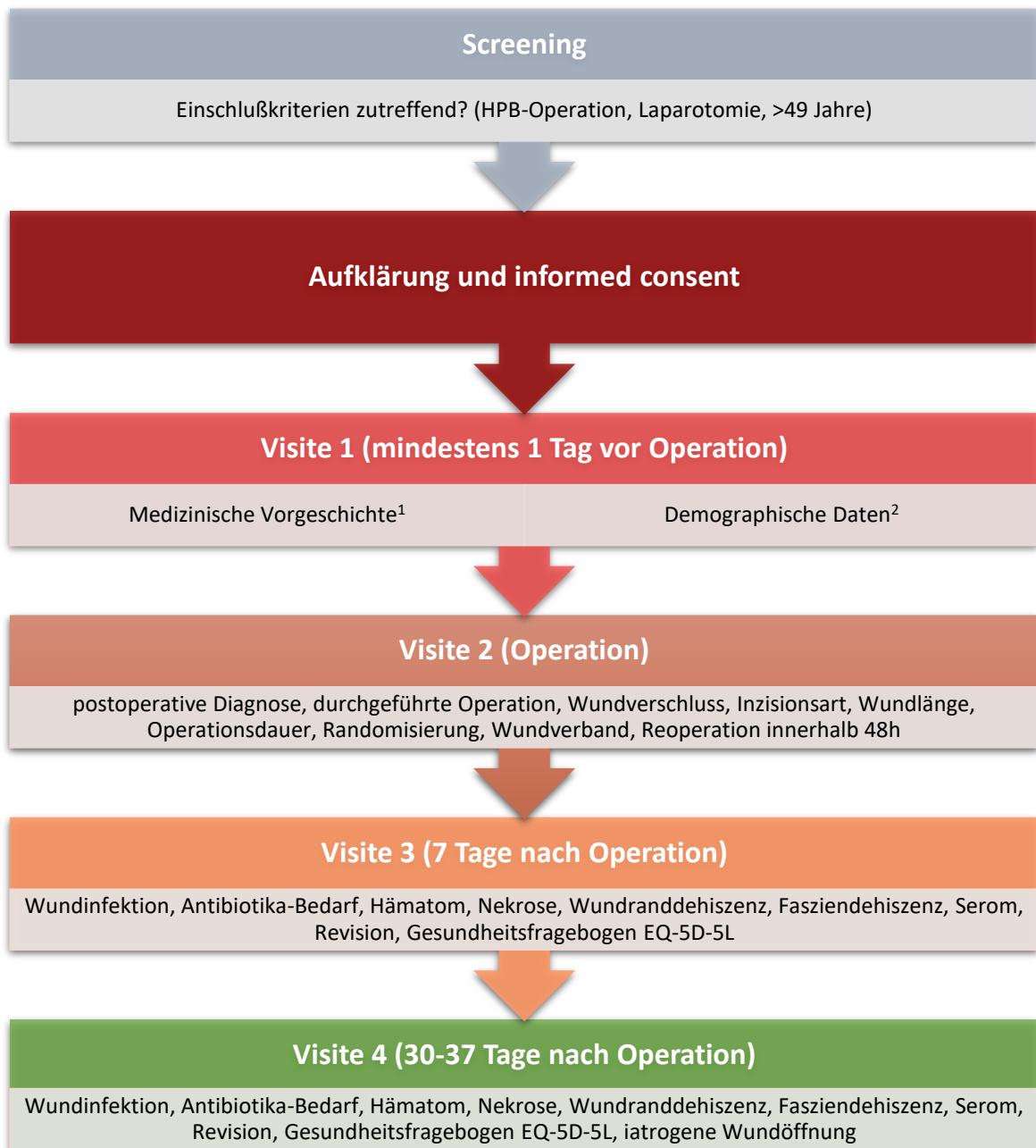
Aus dem Operationsprotokoll wurden im Rahmen der Visite 2 die Diagnose, durchgeführte Operation, Inzisionsart (median, transversal oder L-förmig), Wundlänge, Operationsdauer, Randomisierung und der verwendete Wundverband erhoben. Die Chirurgen waren dazu angehalten, die Wunde nach der Naht zu messen und dies zu vermerken. Wurde dies vergessen, so wurde die Messung der Wundlänge bei einer der folgenden Visiten nachgeholt.

Nach sieben Tagen (Visite 3) wurde die Wunde ärztlich evaluiert. Das Auftreten einer Wundinfektion oder anderer Komplikationen – Serom, Hämatom, Dehiszenz oder Nekrose – wurde erhoben. Die Lebensqualität des Studienteilnehmers wurde mittels des Gesundheitsfragebogens EQ-5D-5L (68, 69) eingeschätzt.

Nach 30-37 Tagen (Visite 4) erfolgte eine erneute Kontaktaufnahme mit den Studienteilnehmern. Hierbei wurde erneut das Auftreten einer Wundinfektion oder anderer Wundkomplikationen abgefragt. Der Fragebogen EQ-5D-5L (68, 69) wurde ein zweites Mal ausgefüllt. Da die Patienten zu diesem Zeitpunkt in der Regel bereits aus der Klinik entlassen waren, erfolgte die Abfrage telefonisch mittels standardisierten Interviews oder per E-Mail.

Wurde zwischenzeitlich ein externer Arzt aufgesucht, so wurde dieser mit Einverständnis des Patienten ebenfalls telefonisch kontaktiert, um Diagnosen und Auffälligkeiten zu klären.

Mit Visite 4 wurde die Nachbeobachtung des Studienteilnehmers abgeschlossen.



**ABBILDUNG 4: STUDIENABLAUF MIT DARSTELLUNG DER VERSCHIEDENEN ZEITPUNKTE DER DATENERHEBUNG**

---

1 Diabetes, Insulinbedarf, Immunsuppression, frühere Laparotomie, Malignität, Nikotinabusus, Corticosteroid-Einnahme, chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, koronare Herzkrankheit, arterielle Hypertonie, ASA-Klassifikation

2 Geschlecht, Größe, Gewicht, BMI

### 3.5. Stichprobengröße

Zur Kalkulation der Stichprobengröße erfolgte vor der Studienplanung eine retrospektive Analyse zur Epidemiologie von postoperativen Wundinfektionen 2015 und 2016 in der Abteilung für Chirurgie am UKR. (5)

Dieser Analyse zufolge war in der Kontrollgruppe eine Wundinfektionsrate von 25 % zu erwarten, davon 15 % Patienten mit oberflächlicher SSI und 10 % mit tiefer Infektion. In der Interventionsgruppe wurde hingegen nach Angaben der Literatur und nach Erfahrungen der Klinik für Chirurgie des UKRs mit einer Rate von 10 % gerechnet. (5) Um eine Power ( $1-\beta$ ) von 80 % bei einem Signifikanzlevel ( $\alpha$ ) von 0,05 zu erreichen, sollten demnach 222 Patienten eingeschlossen werden. Kalkuliert waren dabei 10 % der Patienten als loss-to-follow-up.

Um die Effektivität der Studie sicherzustellen, wurde eine Interimsanalyse ohne Entblindung nach Abschluss der ersten 111 Patienten durchgeführt. Aufgrund des Ergebnisses wurde die Studienpatientenzahl in der Folge auf 164 begrenzt.

### 3.6. Monitoring/ Patientensicherheit

Das Monitoring unterlag einem risikobasierten Qualitätsmanagement und wurde durch die CoTrial Associates der chirurgischen Klinik durchgeführt.

Um die Sicherheit der Studienteilnehmer zu gewährleisten, wurden unerwünschte Ereignisse (*adverse events, AEs*), unerwünschte Produktwirkungen (*adverse device effects, ADEs*) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (*serious adverse events, SAEs*) zu jeder Zeit dokumentiert. Ausgenommen waren lediglich typische Komplikationen nach HPB-Operationen, bei denen ein Zusammenhang mit der NP-SSI-Studie als ausreichend unwahrscheinlich erachtet wurde. Die Studie unterlag §23b des Medizinproduktegesetzes.

### 3.7. Statistische Methoden und Analysen

Die statistische Analyse wurde durch das Zentrum für Klinische Studien des Universitätsklinikums Regensburg durchgeführt.

Für die Analysen wurde das Programm SAS in der Version 9.4 oder höher und IBM SPSS Statistics in der Version 28.0.0.0 verwendet.

In Abbildung 5 auf Seite 30 ist das zugehörige Flowchart dargestellt. Die Auswertung erfolgte auf Intention-to-treat (ITT) Basis, in die alle Studienteilnehmer, die eine Randomisierungsnummer erhalten haben, eingeschlossen wurden. Die Analyse des primären Endpunkts erfolgte zusätzlich auf per-protocol (PP) Basis.

#### 3.7.1. Demografie, medizinische Vorgeschichte und Operationsdaten

Kategoriale Variablen werden als Anzahl und prozentualer Anteil der jeweiligen Gruppe dargestellt. Kontinuierliche Variablen werden als Mittelwert, Standardabweichung (standard deviation, *SD*), Median, Interquartilenabstand, Minimum und Maximum aufgeführt.

Für den Vergleich kategorialer Variablen in Interventions- und Kontrollgruppe wurde jeweils ein Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest durchgeführt. Sind in einer Kategorie weniger als fünf Probanden vertreten, wurde stattdessen der Fisher's exact test angewendet. Die Unterschiede der Mittelwerte der kontinuierlichen Variablen wurde bei Normalverteilung durch den student's t-test untersucht.

Die Ergebnisse werden jeweils in einer Tabelle dargestellt. Die Verteilung der Variable *Geschlecht* und die Parameter der *medizinischen Vorgeschichte* werden zudem grafisch dargestellt.

#### 3.7.2. Primärer Endpunkt

Primärer Endpunkt der Studie ist das Auftreten einer iSSI innerhalb von 30 Tagen. Das Ereignis wird als absolute und relative Häufigkeit mit begleitenden 95 %-Konfidenzintervallen für beide Gruppen dargestellt.

Für den Vergleich der iSSI-Rate zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wurde ein Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest durchgeführt. Die Ergebnisse sowie Odds Ratio

(OR), absolute Risikoreduktion (ARR) und relatives Risiko (RR) jeweils mit zugehörigem 95 %-Konfidenzintervall werden in einer Tabelle dargestellt.

### 3.7.3. Sekundäre Endpunkte

Alle sekundären Endpunkte werden als deskriptive Statistik dargestellt. Kategoriale Variablen werden in Häufigkeiten und Prozentsatz wiedergegeben. Kontinuierliche Variablen werden als Mittelwert, Standardabweichung, Median, Interquartilenabstand, Minimum und Maximum aufgeführt.

Bei Endpunkten mit kategorialen Variablen erfolgte der Vergleich beider Gruppen mittels Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest oder mittels fisher's exact test. Die Scores des EQ-5D-5L wurden über den student's t-test verglichen. Die Dauer des Krankenhausaufenthalts wurde mittels Mann-Whitney-U-Test ausgewertet.

Die Ergebnisse werden jeweils in einer Tabelle dargestellt, die Inzidenz der Wundkomplikationen wird zudem grafisch demonstriert.

Consort-Flussdiagramm

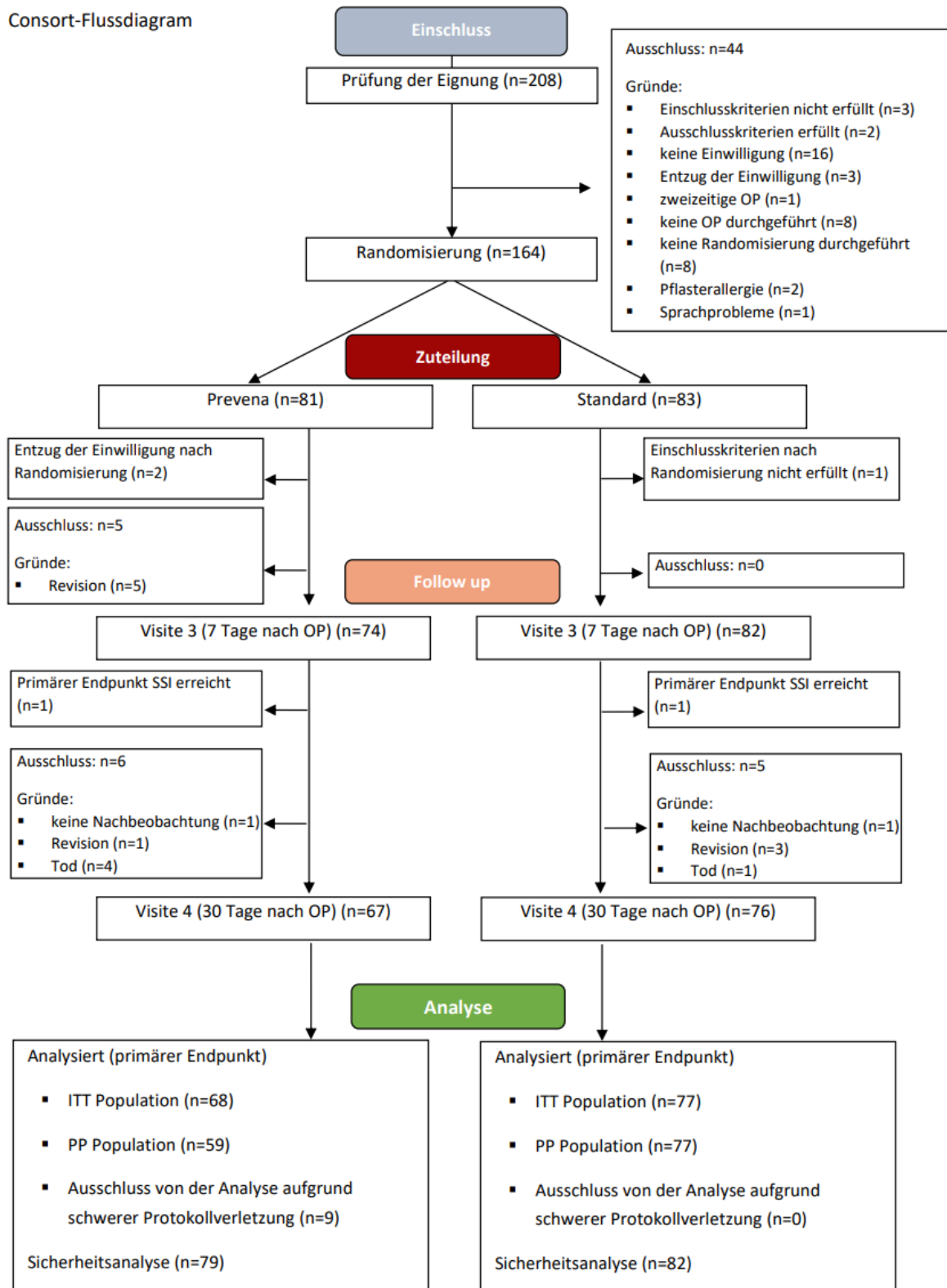


ABBILDUNG 5: ÜBERBLICK STATISTISCHE AUSWERTUNG



## 4. Ergebnisse

Die Studienteilnehmer wurden ohne Stratifizierung in die Interventionsgruppe und Kontrollgruppe randomisiert. So ergibt sich die im Folgenden beschriebene Verteilung der erhobenen Parameter.

### 4.1. Demografische Daten

Als demografische Daten wurden die Variablen *Alter* und *Geschlecht*, sowie *Größe* und *Gewicht* erhoben, der *Body Mass Index* (BMI) wurde berechnet. Dargestellt werden die Ergebnisse auf ITT-Basis.

48,3 % der Studienteilnehmer (70/145) sind weiblich, 51,7 % (75/145) männlich. In der Interventionsgruppe überwiegt mit 60,3 % der männliche Anteil. In der Kontrollgruppe sind mit 55,8 % mehr Frauen vertreten.

TABELLE 3: DESKRIPTIVE STATISTIK DES GESCHLECHTS

Geschlecht	Insgesamt (n=145)		Intervention (n=68)		Kontrolle (n=77)		p-Wert
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
weiblich	70	(48,3)	27	(39,7)	43	(55,8)	0,052
männlich	75	(51,7)	41	(60,3)	34	(44,2)	

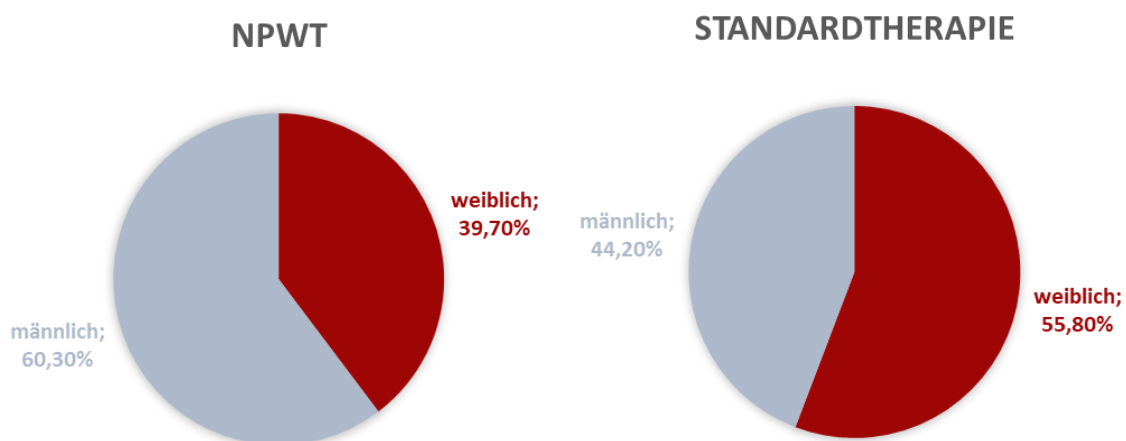


ABBILDUNG 6: GESCHLECHTERVERTEILUNG IN INTERVENTIONS- UND KONTROLLGRUPPE

## 4 Ergebnisse

---

Das durchschnittliche Alter der Studienteilnehmer liegt bei 65,5 Jahren (SD = 9,0 Jahre). Der jüngste Teilnehmer ist 50 Jahre, der älteste 85 Jahre alt. In der Interventionsgruppe zeigt sich ein durchschnittliches Alter von 66,9 Jahren (SD = 8,3 Jahre), in der Kontrollgruppe liegt es bei 64,3 Jahren (SD = 9,4 Jahre).

Der BMI liegt im Mittel bei 27,4 kg/m<sup>2</sup> (SD = 5,4 kg/m<sup>2</sup>) mit einem Minimum von 17,2 kg/m<sup>2</sup> und einem Maximum von 47,3 kg/m<sup>2</sup>. In der Interventionsgruppe zeigt sich ein durchschnittlicher BMI von 28,1 kg/m<sup>2</sup> (SD = 5,6 kg/m<sup>2</sup>), während er in der Kontrollgruppe bei 26,9 kg/m<sup>2</sup> (SD = 5,2 kg/m<sup>2</sup>) liegt.

TABELLE 4: DESKRIPTIVE STATISTIK VON ALTER UND BMI

	Mittelwert	SD	Minimum	Maximum	p-Wert
<b>Alter (Jahren)</b>					
Insgesamt (n=145)	65,5	9,0	50,0	85,0	
Intervention (n=68)	66,9	8,3	50,0	83,0	0,124
Kontrolle (n=77)	64,3	9,4	51,0	85,0	
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>					
Insgesamt (n=145)	27,4	5,4	17,2	47,3	
Intervention (n=68)	28,1	5,6	18,8	47,3	0,340
Kontrolle (n=77)	26,9	5,2	17,2	42,1	

Zwischen den Gruppen ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Variablen *Geschlecht* ( $p = 0,052$ ; vgl.: Tabelle 3 und Abbildung 6), *Alter* ( $p = 0,124$ ) und *BMI* ( $p = 0,340$ ) (vgl.: Tabelle 4).

## 4.2. Medizinische Vorgeschichte

Die medizinischen Parameter *Diabetes, Einnahme von Immunsuppressiva, frühere Laparotomie, aktive maligne Erkrankung, Nikotinabusus, Corticosteroid-Einnahme, chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD), koronare Herzkrankheit (KHK), arterielle Hypertonie* und *Einschätzung nach ASA-Klassifikation (9)* werden in diesem Kapitel dargestellt.

32,4 % aller Probanden (47/145) weisen einen Diabetes mellitus auf. Es handelt sich um 32,4% der Interventionsgruppe und 32,5% der Kontrollgruppe ( $p = 0,988$ ).

Ein Studienteilnehmer steht zum Zeitpunkt der Studie unter Immunsuppression. Dieser befindet sich in der Interventionsgruppe, sodass sich hier ein Anteil von 1,5 % gegenüber 0 % in der Kontrollgruppe ergibt ( $p = 0,469$ ).

47 der 145 Studienteilnehmer hatten bereits vor Studieneinschluss einen Eingriff mit Laparotomie. In der Interventionsgruppe liegt der Anteil bei 25,0 %, in der Kontrollgruppe bei 39,0 % ( $p = 0,073$ ).

Einen aktiven malignen Prozess weisen 78,6 % (114/145) der Studienteilnehmer auf. In der Interventionsgruppe sind es 88,2 %, in der Kontrollgruppe 70,1 % ( $p = 0,008$ ).

31,7 % der Probanden (46/145) geben einen zurückliegenden, 17,2 % (25/145) einen aktiven Nikotinabusus an. In der Interventionsgruppe sind 41,2 % frühere Nikotinkonsumenten, in der Kontrollgruppe sind es 23,4 % ( $p = 0,022$ ). In der Interventionsgruppe rauchen 19,1 % aktiv, in der Kontrollgruppe sind es 15,6 % ( $p = 0,574$ ).

Insgesamt finden sich zwei Probanden und somit 1,4 % der Teilnehmer, die Corticosteroide einnahmen. Davon befindet sich jeweils einer in jeder Gruppe ( $p = 1,000$ ).

2,8 % der Studienteilnehmer (4/145) haben die Diagnose COPD. In der Interventionsgruppe ist es ein Anteil von 4,4 %, in der Kontrollgruppe von 1,3 % ( $p = 0,341$ ).

An KHK sind 13,1 % der Studienteilnehmer (19/145) erkrankt. In der Interventionsgruppe sind 14,7 % und in der Kontrollgruppe 11,7 % betroffen ( $p = 0,591$ ).

## 4 Ergebnisse

51,7 % der Studienteilnehmer (75/145) geben eine arterielle Hypertonie an. In der Interventionsgruppe sind es 55,9 %, in der Kontrollgruppe 48,1 % ( $p = 0,346$ ).

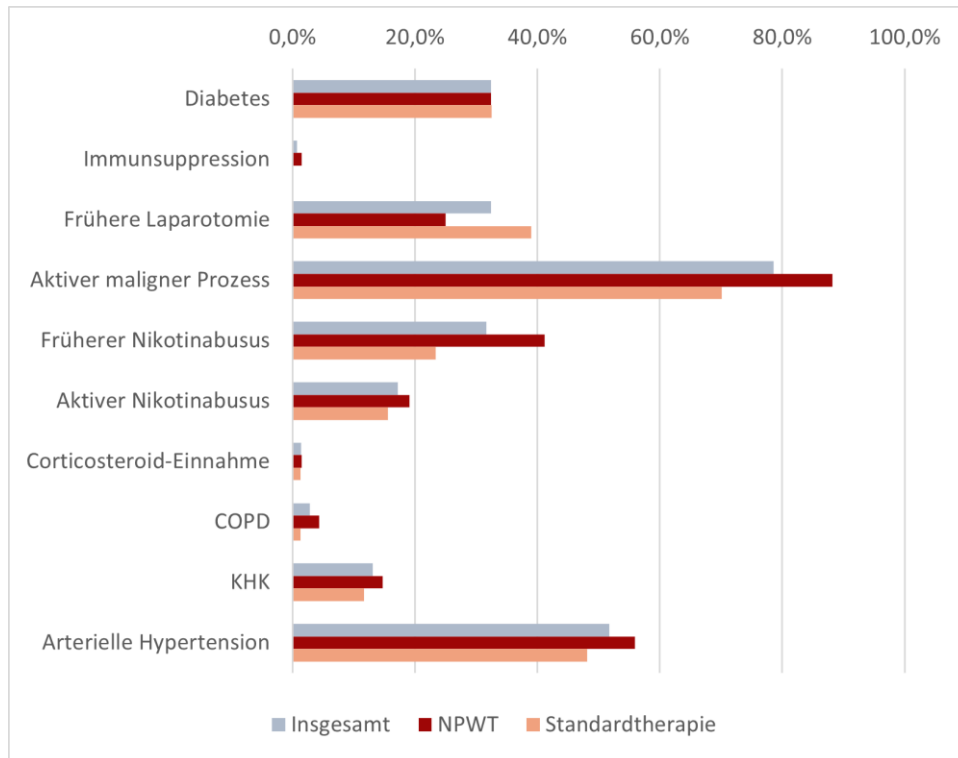
Die meisten Studienteilnehmer entsprechen mit einem Anteil von 57,2 % einer Klassifikation nach ASA III, gefolgt von 38,6 % nach ASA II. In der Interventionsgruppe ist der kummulative Anteil der in ASA III und IV eingruppierten Probanden höher als in der Kontrollgruppe ( $p = 0,014$ ).

Zusammenfassend findet sich in der Interventionsgruppe ein statistisch signifikant höherer Anteil an Patienten mit aktivem malignem Prozess ( $p = 0,008$ ) und Nikotinabusus ( $p = 0,017$ ). Nach ASA-Klassifikation (9) sind die Studienteilnehmer dieser Gruppe tendenziell kränker ( $p = 0,014$ ).

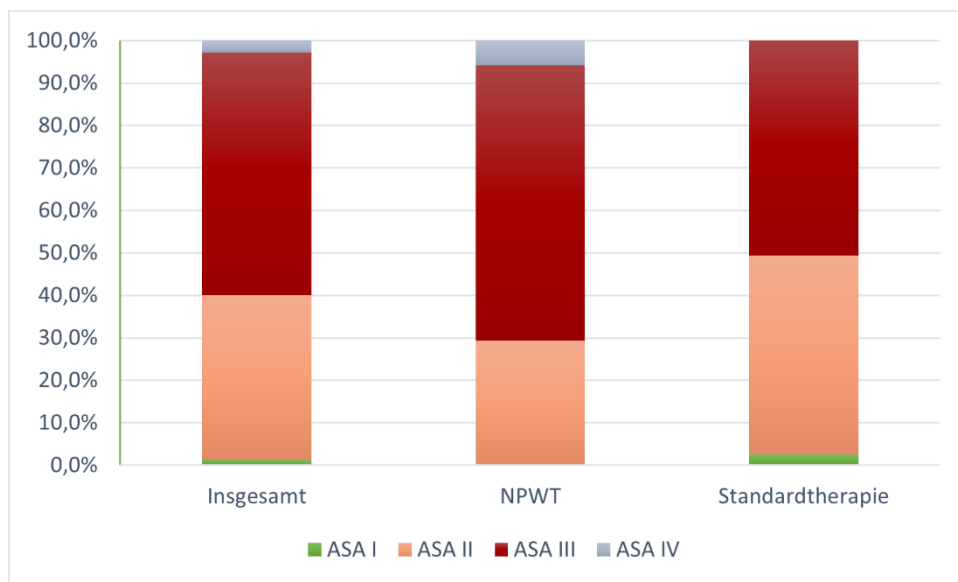
Für die anderen Variablen findet sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Die Daten sind in Tabelle 5, Abbildung 7 und Abbildung 8 dargestellt.

**TABELLE 5: DESKRIPTIVE STATISTIK DER MEDIZINISCHEN VORGESCHICHTE**

Medizinische Vorgeschichte	Insgesamt (n=145)		Intervention (n=68)		Kontrolle (n=77)		p-Wert
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
	Diabetes	47	(32,4)	22	(32,4)	25	
Immunsuppression	1	(0,7)	1	(1,5)	0	(0)	0,469
Frühere Laparotomie	47	(32,4)	17	(25,0)	30	(39,0)	0,073
Aktiver maligner Prozess	114	(78,6)	60	(88,2)	54	(70,1)	0,008
Früherer Nikotinabusus	46	(31,7)	28	(41,2)	18	(23,4)	0,022
Aktiver Nikotinabusus	25	(17,2)	13	(19,1)	12	(15,6)	0,574
Corticosteroid-Einnahme	2	(1,4)	1	(1,5)	1	(1,3)	1,000
COPD	4	(2,8)	3	(4,4)	1	(1,3)	0,341
KHK	19	(13,1)	10	(14,7)	9	(11,7)	0,591
Arterielle Hypertonie	75	(51,7)	38	(55,9)	37	(48,1)	0,346
ASA-Klassifikation (9)							
ASA I	2	(1,4)	0	(0)	2	(2,6)	0,014
ASA II	56	(38,6)	20	(29,4)	36	(46,8)	
ASA III	83	(57,2)	44	(64,7)	39	(50,6)	
ASA IV	4	(2,8)	4	(5,9)	0	(0)	



**ABBILDUNG 7: VERTEILUNG DER PARAMETER DER MEDIZINISCHEN VORGESCHICHTE IN STUDIENPOPULATION, INTERVENTIONS- UND KONTROLLGRUPPE**



**ABBILDUNG 8: VERTEILUNG DER STUDIENPOPULATION, DER INTERVENTIONS- UND DER KONTROLLGRUPPE NACH ASA-KLASSIFIKATION (9).**

### 4.3. Operationsdaten

Erhoben wurden die Operationsparameter *geplante Operation, postoperative Diagnose, durchgeführte Operation, Inzisionsart, Wundlänge* und *Operationsdauer*.

In 55,2 % der Fälle wurde präoperativ eine Leberresektion geplant, gefolgt von einer Resektion des Pankreas in 34,5 % der Fälle (vgl.: Tabelle 6).

TABELLE 6: DESKRIPTIVE STATISTIK DER GEPLANTEN OPERATIONEN

Geplante Operation	Insgesamt (n=145)		Intervention (n=68)		Kontrolle (n=77)		p-Wert
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
Leberresektion	80	(55,2)	41	(60,3)	39	(50,6)	0,244
Gallengangsresektion	9	(6,2)	3	(4,4)	6	(7,8)	0,502
Offene CHE	2	(1,4)	0	(0)	2	(2,6)	0,498
Pankreasresektion	50	(34,5)	22	(32,4)	28	(36,4)	0,612
Andere	4	(2,8)	2	(2,9)	2	(2,6)	1,000

37,2 % der postoperativen Diagnosen sind Erkrankungen der Leber, 31,0 % sind Erkrankungen des Pankreas und 22,1 % betreffen die Gallengänge.

Die häufigsten postoperativen Diagnosen sind das hepatozelluläre Karzinom (HCC) mit 16,6 %, das cholangiozelluläre Karzinom (CCC) mit 20,0 % und das Pankreaskarzinom mit 18,6 %. Die genaue Verteilung und weitere Diagnosen sind Tabelle 7 zu entnehmen.

In der Interventionsgruppe findet sich ein erhöhter Anteil maligner Diagnosen im Vergleich zur Kontrollgruppe ( $p = 0,008$ ).

TABELLE 7: DESKRIPTIVE STATISTIK DER POSTOPERATIVEN DIAGNOSEN

Postoperative Diagnose	Insgesamt (n=145)		Intervention (n=68)		Kontrolle (n=77)		p-Wert
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
<b>Erkrankungen der Leber</b>	<b>54</b>	<b>(37,2)</b>	<b>25</b>	<b>(36,8)</b>	<b>29</b>	<b>(37,7)</b>	<b>0,911</b>
HCC	24	(16,6)	14	(20,6)	10	(13,0)	

<b>Postoperative Diagnose</b>	Insgesamt (n=145)		Intervention (n=68)		Kontrolle (n=77)		p-Wert
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
Lebermetastase bei colorektalem Primarius	5	(3,4)	2	(2,9)	3	(3,9)	
Andere Lebermetastasen	14	(9,7)	6	(8,8)	8	(10,4)	
Andere maligne Leberraumforderung	3	(2,1)	2	(2,9)	1	(1,3)	
Leberhämangiom	2	(1,4)	0	(0)	2	(2,6)	
Echinokokkuszyste	2	(1,4)	0	(0)	2	(2,6)	
Andere benigne Leberraumforderung	4	(2,8)	1	(1,5)	3	(3,9)	
<b>Erkrankungen der Gallengänge</b>	<b>32</b>	<b>(22,1)</b>	<b>18</b>	<b>(26,5)</b>	<b>14</b>	<b>(18,2)</b>	<b>0,230</b>
CCC	29	(20,0)	17	(25,0)	12	(15,6)	
Neoplasie der extrahepatischen GG	2	(1,4)	1	(1,5)	1	(1,3)	
Andere Erkrankung der extrahepatischen GG	1	(0,7)	0	(0)	1	(1,3)	
<b>Erkrankungen des Pankreas</b>	<b>45</b>	<b>(31,0)</b>	<b>20</b>	<b>(29,4)</b>	<b>25</b>	<b>(32,5)</b>	<b>0,691</b>
Pankreaskarzinom Caput	20	(13,8)	13	(19,1)	7	(9,1)	
Pankreaskarzinom Corpus	3	(2,1)	1	(1,5)	2	(2,6)	
Pankreaskarzinom Cauda	4	(2,8)	0	(0)	4	(5,2)	
Pankreaszyste	1	(0,7)	0	(0)	1	(1,3)	
Benigne Erkrankung des Pankreas	11	(7,6)	3	(4,4)	8	(10,4)	
Andere Erkrankung des Pankreas	6	(4,1)	3	(4,4)	3	(3,9)	
<b>Sonstige Erkrankungen</b>	<b>14</b>	<b>(9,7)</b>	<b>5</b>	<b>(7,4)</b>	<b>9</b>	<b>(11,7)</b>	<b>0,378</b>
Cholezystolithiasis	2	(1,4)	0	(0)	2	(2,6)	
GIST	1	(0,7)	1	(1,5)	0	(0)	
NET	1	(0,7)	0	(0)	1	(1,3)	
Maligner Prozess des Duodenums	4	(2,8)	1	(1,5)	3	(3,9)	
Benigner Prozess des Duodenums	1	(0,7)	1	(1,5)	0	(0)	
Andere	5	(3,4)	2	(2,9)	3	(3,9)	

## 4 Ergebnisse

Die häufigsten durchgeführten Operationen sind die Pankreasresektion mit 30,3 %, gefolgt von der atypischen Leberresektion mit 17,2 % und der Hemihepatektomie rechts mit 13,8 %. Die genaue Verteilung und weitere durchgeführte Operationen sind Tabelle 8 zu entnehmen.

**TABELLE 8: DESKRIPTIVE STATISTIK DER DURCHGEFÜHRTEN OPERATIONEN**

<b>Durchgeführte Operation</b>	<b>Insgesamt (n=145)</b>		<b>Intervention (n=68)</b>		<b>Kontrolle (n=77)</b>		<b>p-Wert</b>
	<b>N</b>	<b>(%)</b>	<b>N</b>	<b>(%)</b>	<b>N</b>	<b>(%)</b>	
<b>Leberresektion</b>	<b>70</b>	<b>(48,3)</b>	<b>36</b>	<b>(52,9)</b>	<b>34</b>	<b>(44,2)</b>	<b>0,291</b>
Hemihepatektomie rechts	20	(13,8)	9	(13,2)	11	(14,3)	
Hemihepatektomie links	8	(5,5)	5	(7,4)	3	(3,9)	
Zentrale Leberresektion	1	(0,7)	0	(0)	1	(1,3)	
Atypische Leberresektion	25	(17,2)	12	(17,6)	13	(16,9)	
Lebersegmentresektion	8	(5,5)	6	(8,8)	2	(2,6)	
Andere Leberresektion	8	(5,5)	4	(5,9)	4	(5,2)	
<b>Operation am Gallengang</b>	<b>9</b>	<b>(6,2)</b>	<b>4</b>	<b>(5,9)</b>	<b>5</b>	<b>(6,5)</b>	<b>1,000</b>
Gallengangsresektion	7	(4,8)	3	(4,4)	4	(5,2)	
Biliodigestive Anastomose	1	(0,7)	1	(1,5)	0	(0)	
Andere Operation am Gallengang	1	(0,7)	0	(0)	1	(1,3)	
<b>Leber- und Gallengangsresektion</b>	<b>5</b>	<b>(3,4)</b>	<b>2</b>	<b>(2,9)</b>	<b>3</b>	<b>(3,9)</b>	<b>1,000</b>
<b>Pankreasresektion</b>	<b>44</b>	<b>(30,3)</b>	<b>20</b>	<b>(29,4)</b>	<b>24</b>	<b>(31,2)</b>	<b>0,818</b>
<b>Sonstige</b>	<b>17</b>	<b>(11,7)</b>	<b>6</b>	<b>(8,8)</b>	<b>11</b>	<b>(14,3)</b>	<b>0,439</b>
Offene CHE	11	(7,6)	2	(2,9)	9	(11,7)	
Duodenalresektion	2	(1,4)	2	(2,9)	0	(0)	
Andere	4	(2,8)	2	(2,9)	2	(2,6)	



Der bei den Operationen am häufigsten verwendete Zugangsweg war die mediane Laparotomie (70,3 %) gefolgt von der L-förmigen Oberbauchlaparotomie (28,3%). Die Verteilung über die Behandlungsgruppen ist in Tabelle 9 dargestellt.

TABELLE 9: DESKRIPTIVE STATISTIK DER INZISIONSART

Inzisionsart	Insgesamt (n=145)		Intervention (n=68)		Kontrolle (n=77)		p-Wert
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
	median	102	(70,3)	48	(70,6)	54	
transversal	2	(1,4)	1	(1,5)	1	(1,3)	1,000
L-förmig	41	(28,3)	19	(27,9)	22	(28,6)	0,933

Die mediane Schnittführung weist im Durchschnitt eine Länge von 22,3 cm (SD = 4,2 cm) auf, in der Interventionsgruppe sind es im Mittel 23,2 cm (SD = 4,7 cm) und in der Kontrollgruppe 21,5 cm (SD = 3,5 cm) ( $p = 0,087$ ).

Bei den L-förmigen Laparotomien weist der longitudinale Anteil durchschnittlich 17,9 cm (SD = 3,9 cm) und der transversale Anteil 15,7 cm (SD = 3,1 cm) auf. In der Interventionsgruppe sind es 18,8 cm (SD = 2,9 cm) und 15,4 cm (SD = 3,5 cm), in der Kontrollgruppe 17,0 cm (SD = 4,6 cm) und 15,9 cm (SD = 2,6 cm). Im Gruppenvergleich zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied ( $p = 0,151$  und  $p = 0,690$ ).

Die transversale Schnittführung beträgt im Mittel 23,0 cm (SD = 2,8 cm). In der Interventionsgruppe sind es 25,0 cm, in der Kontrollgruppe 21,0 cm. Da die transversale Schnittführung nur bei jeweils einem Probanden beider Gruppen angewendet wurde, kann weder Standardabweichung noch p-Wert berechnet werden. Bei jeweils einem der Studienteilnehmer aus Interventions- und Kontrollgruppe wurde keine Wundlänge dokumentiert.

Die Verteilung ist Tabelle 10 zu entnehmen.

Die Operationsdauer lag durchschnittlich bei 264,4 min (SD = 105,4 min) (vgl.: Tabelle 10). Zwischen Interventions- und Kontrollgruppe zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied ( $p = 0,441$ ).

## 4 Ergebnisse

TABELLE 10: DESKRIPTIVE STATISTIK DER WUNDLÄNGE UND OPERATIONSDAUER

	Mittelwert	SD	Minimum	Maximum	p-Wert
<b>Wundlänge longitudinal (cm)</b>					
Insgesamt (n=101)	22,3	4,2	11,0	34,0	
Intervention (n=47)	23,2	4,7	11,0	34,0	0,087
Kontrolle (n=54)	21,5	3,5	14,0	31,0	
<b>Wundlänge transversal (cm)</b>					
Insgesamt (n=2)	23,0	2,8	21,0	25,0	
Intervention (n=1)	25,0		25,0	25,0	-
Kontrolle (n=1)	21,0		21,0	21,0	
<b>Wundlänge L-formed longitudinal (cm)</b>					
Insgesamt (n=40)	17,9	3,9	9,5	27,0	
Intervention (n=19)	18,8	2,9	14,0	25,0	0,151
Kontrolle (n=21)	17,0	4,6	9,5	27,0	
<b>Wundlänge L-formed-transversal (cm)</b>					
Insgesamt (n=40)	15,7	3,1	6,0	22,0	
Intervention (n=19)	15,4	3,5	6,0	22,0	0,690
Kontrolle (n=21)	15,9	2,6	11,0	20,0	
<b>Operationsdauer (min)</b>					
Insgesamt (n=101)	264,4	105,4	56,0	580,0	
Intervention (n=47)	274,0	108,0	56,0	580,0	0,441
Kontrolle (n=54)	255,9	103,0	86,0	516,0	

#### 4.4. Inzidenz postoperativer Wundinfektionen

Erfasst wurde die SSI-Rate nach sieben und 30 Tagen. Das Auftreten einer SSI innerhalb von 30 Tagen ist als primärer Endpunkt der NP-SSI-Studie definiert. Aus diesem Grund erfolgt die Auswertung auf ITT- und PP-Basis.

##### 4.4.1. Inzidenz postoperativer Wundinfektionen nach sieben Tagen

Innerhalb von sieben Tagen traten bei 1,4 % der Studienteilnehmer (2/145) Wundinfektionen auf. Zwischen Interventions- und Kontrollgruppe bestand kein statistisch signifikanter Unterschied ( $p = 0,929$ ).

TABELLE 11: SSI-INZIDENZ INNERHALB VON SIEBEN TAGEN

SSI an Tag 7	Insgesamt (n=145)		Intervention (n=68)		Kontrolle (n=77)		p-Wert
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
	Nein	143	(98,6)	67	(98,5)	76	
Ja	2	(1,4)	1	(1,5)	1	(1,3)	

##### 4.4.2. Inzidenz postoperativer Wundinfektionen nach 30 Tagen

###### 4.4.2.1. ITT-Analyse

Bei Analyse auf ITT-Basis werden alle Studienteilnehmer, die eine Randomisierungsnummer erhalten haben, in die Analyse einbezogen – ungeachtet aufgetretener Protokollabweichungen.

Bei 13,8 % (20/145) der Probanden wurde während der Studie eine SSI diagnostiziert. In der Interventionsgruppe entwickelten 13,2 % (9/68) und in der Kontrollgruppe 14,3 % (11/77) der Teilnehmer eine SSI ( $p = 0,855$ ). Das relative Risiko der Intervention gegenüber der Standardtherapie liegt bei 0,93 (95 %-CI: 0,41-2,10). Die absolute Risikoreduktion beträgt 0,01 (95 %-CI: -0,10-0,12), die Odds Ratio 0,92 (95 %-CI: 0,35-2,36).

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe bezüglich der SSI-Rate innerhalb von 30 Tagen nach Operation (vgl.: Tabelle 12).

## 4 Ergebnisse

**TABELLE 12: SSI INNERHALB VON 30 TAGEN (ITT-ANALYSE)**

<b>SSI an Tag 30</b>	Insgesamt (n=145)		Intervention (n=68)			Kontrolle (n=77)		
	N	(%)	N	(%)	[95% CI]	N	(%)	[95 % CI]
Nein	125	(86,2)	59	(86,8)		66	(85,7)	
Ja	20	(13,8)	9	(13,2)	[7,1; 23,3]	11	(14,3)	[8,2; 23,8]

$p = 0,855$ ;  $RR = 0,93$  [0,41; 2,10];  $ARR = 0,01$  [-0,10; 0,12];  $OR = 0,92$  [0,35; 2,36]

### 4.4.2.2. PP-Analyse

In der PP-Analyse werden Probanden mit schwerwiegenden Protokollabweichungen von der Auswertung ausgeschlossen. Im vorliegenden Fall betrifft das neun Studienteilnehmer, deren NPWT entweder weniger als sieben Tage andauerte oder deren Visite 4 vor Tag 30 erfolgte.

Die Diagnose SSI wurde hier bei 14,7 % (20/116) der Probanden gestellt. Unter NPWT wurde eine SSI bei 15,3 % der Studienteilnehmer (9/59) und unter Standardtherapie bei 14,3 % der Gruppenzugehörigen (11/77) diagnostiziert ( $p = 0,874$ ).

Das relative Risiko einer SSI unter Intervention gegenüber Standard beträgt 1,07 (95 %-CI: 0,47-2,41), die Odds Ratio beträgt 0,93 (95 %-CI: 0,36-2,41). Die absolute Risikoreduktion liegt bei 0,01 (95 %-CI: -0,11-0,13).

Es zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede der SSI-Rate 30 Tage nach Operation zwischen Interventions- und Kontrollgruppe (vgl.: Tabelle 13).

**TABELLE 13: SSI INNERHALB VON 30 TAGEN (PP-ANALYSE)**

<b>SSI an Tag 30</b>	Insgesamt (n=136)		Intervention (n=59)			Kontrolle (n=77)		
	N	(%)	N	(%)	[95% CI]	N	(%)	[95% CI]
Nein	116	(85,3)	50	(84,8)		66	(85,7)	
Ja	20	(14,7)	9	(15,3)	[8,2; 26,5]	11	(14,3)	[8,2; 23,8]

$p = 0,874$ ;  $RR = 1,07$  [0,47; 2,41];  $ARR = 0,01$  [-0,11; 0,13];  $OR = 0,93$  [0,36; 2,41]

#### 4.5. Inzidenz postoperativer Wundkomplikationen

Im Rahmen der Studie wurden Hämatome, Serome, Nekrosen, Wundrand- und Faziendehiszenzen als sekundäre Endpunkte nach sieben und 30 Tagen erfasst.

##### 4.5.1. Inzidenz postoperativer Wundkomplikationen nach sieben Tage

Bei einem Studienteilnehmer konnten die Daten der *Wundkomplikationen nach sieben Tagen* aufgrund von Unstimmigkeiten nicht verwendet werden, sodass hier die Gesamtzahl der Probanden 144 beträgt.

Nach sieben Tagen wiesen 2,8 % der Probanden (4/144) Hämatome auf. In der Interventionsgruppe findet sich eine Inzidenz von 2,9 % gegenüber einer Inzidenz von 2,6 % in der Kontrollgruppe. Der p-Wert liegt bei 0,910.

Insgesamt 2,1 % der Studienpopulation (3/144) zeigten nach sieben Tagen ein Serom. Unter NPWT liegt die Inzidenz bei 1,5 %. Unter Standardtherapie sind es 2,6 %. Der p-Wert von 0,626 ergibt keinen statistisch relevanten Unterschied zwischen beiden Gruppen.

Weder unter Intervention noch unter Standardtherapie trat innerhalb von sieben Tagen eine Nekrose auf. Die Inzidenz liegt in beiden Gruppen bei 0 %.

2,8 % der Studienteilnehmer (4/144) zeigten nach sieben Tagen eine Wunddehiszenz. In der Interventionsgruppe wurde bei 2,9 % diese Diagnose gestellt, in der Kontrollgruppe sind es 2,6 %. Der p-Wert liegt bei 0,919 und damit über dem Signifikanzniveau von 5 %.

## 4 Ergebnisse

TABELLE 14: WUNDKOMPLIKATIONEN NACH SIEBEN TAGEN

Wundkomplikationen an Tag 7	Insgesamt (n=144)		Intervention (n=68)		Kontrolle (n=76)		p-Wert
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
	<b>Hämatom</b>						
Nein	140	(97,2)	66	(97,1)	74	(97,4)	0,910
Ja	4	(2,8)	2	(2,9)	2	(2,6)	
<b>Serom</b>							
Nein	141	(97,9)	67	(98,5)	74	(97,4)	0,626
Ja	3	(2,1)	1	(1,5)	2	(2,6)	
<b>Nekrose</b>							
Nein	144	(100)	68	(100)	76	(100)	-
Ja	0	(0)	0	(0)	0	(0)	
<b>Wunddehiszenz</b>							
Nein	140	(97,2)	66	(97,1)	74	(97,4)	0,919
Ja	4	(2,8)	2	(2,9)	2	(2,6)	

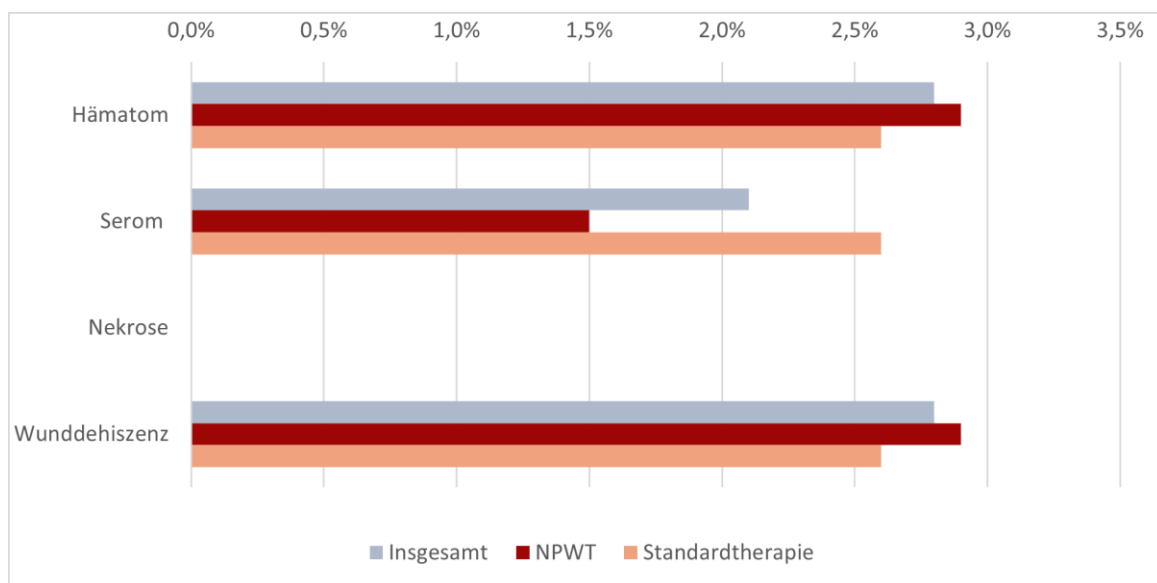


ABBILDUNG 9: INZIDENZ POSTOPERATIVER WUNDKOMPLIKATIONEN NACH SIEBEN TAGEN

#### 4.5.2. Inzidenz postoperativer Wundkomplikationen nach 30 Tagen

Nicht bei allen Studienteilnehmern erfolgte die Nachbeobachtung der Wundkomplikationen bis 30 Tage nach Operation. So wurde bei zwei Patienten bereits vor Tag 30 die Diagnose einer SSI gestellt. Die Nachbeobachtung endete mit Erreichen des primären Endpunkts. Bei anderen Probanden war die Diagnose einer Wundkomplikation nicht sicher möglich, sodass diese nicht in die Auswertung miteingingen. Dementsprechend variiert die Anzahl der Studienteilnehmer zwischen den verschiedenen Kategorien und ist in Tabelle 15 jeweils angegeben.

Insgesamt 6,4 % der ausgewerteten Studienteilnehmer (9/140) zeigten innerhalb von 30 Tagen nach Operation ein Hämatom. Die Inzidenz unter NPWT lag bei 9,1 %, in der Kontrollgruppe waren es 4,1 % der Gruppe. Der p-Wert lag bei 0,225 und damit über dem Signifikanzniveau.

Bei 6,3 % der Patienten (9/142) zeigte sich innerhalb von 30 Tagen postoperativ ein Serom. In der Interventionsgruppe fanden sich Serome mit einer Rate von 6,0 %, in der Kontrollgruppe traten Serome bei 6,7 % der Studienteilnehmer auf. Der p-Wert lag bei 0,865.

Bei 0,7 % der Teilnehmer insgesamt (1/140) und bei 1,5 % der Interventionsgruppe wurde eine Wundrandnekrose diagnostiziert. In der Kontrollgruppe wurden keine Nekrosen dokumentiert. Der p-Wert beträgt 0,288.

Insgesamt 26,6 % der Studienteilnehmer (38/143) wiesen eine Wundranddehiszenz innerhalb von 30 Tagen nach Operation auf. 28,4 % der Probanden der Interventionsgruppe und 25,0 % der Kontrollgruppe waren betroffen. Der p-Wert lag bei 0,650.

Bei 3,5 % der Probanden (5/142) wurde die Diagnose einer Fasziendehiszenz gestellt. Unter NPWT waren es 1,5 %, unter Standardtherapie 5,3 %. Der p-Wert betrug 0,227.

Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen Intervention und Kontrolle bezüglich des Auftretens postoperativer Wundkomplikationen innerhalb von 30 Tagen festgestellt.

## 4 Ergebnisse

TABELLE 15: WUNDKOMPLIKATIONEN NACH 30 TAGEN

Wundkomplikationen an Tag 30	Insgesamt		Intervention		Kontrolle		p-Wert
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
<b>Hämatom</b>	<b>n=140</b>		<b>n=66</b>		<b>n=74</b>		
Nein	131	(93,6)	60	(90,9)	71	(96,0)	0,225
Ja	9	(6,4)	6	(9,1)	3	(4,1)	
<b>Serom</b>	<b>n=142</b>		<b>n=67</b>		<b>n=75</b>		
Nein	133	(93,7)	63	(94,0)	70	(93,3)	0,865
Ja	9	(6,3)	4	(6,0)	5	(6,7)	
<b>Nekrose</b>	<b>n=140</b>		<b>n=66</b>		<b>n=74</b>		
Nein	139	(99,3)	65	(98,5)	74	(100)	0,288
Ja	1	(0,7)	1	(1,5)	0	(0)	
<b>Wunddehiszenz</b>	<b>n=143</b>		<b>n=67</b>		<b>n=76</b>		
Nein	105	(73,4)	48	(71,6)	57	(75,0)	0,650
Ja	38	(26,6)	19	(28,4)	19	(25,0)	
<b>Fasziendehiszenz</b>	<b>n=142</b>		<b>n=66</b>		<b>n=76</b>		
Nein	137	(96,5)	65	(98,5)	72	(94,7)	0,227
Ja	5	(3,5)	1	(1,5)	4	(5,3)	

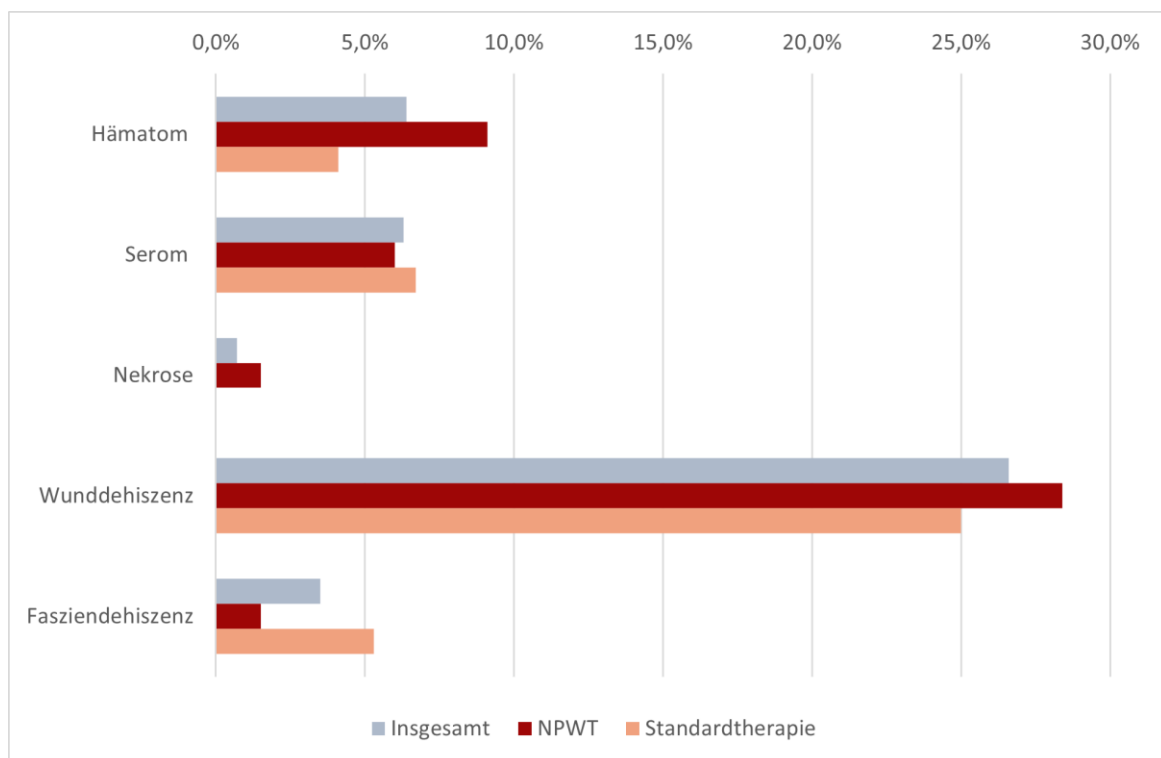


ABBILDUNG 10: INZIDENZ POSTOPERATIVER WUNDKOMPLIKATIONEN NACH 30 TAGEN



#### 4.6. Antibiotika-Bedarf

Als weiterer sekundärer Endpunkt wurde der Antibiotika-Bedarf beider Gruppen erhoben.

Insgesamt 10,3 % der Studienteilnehmer (15/145) erhielten eine antibiotische Therapie aufgrund einer SSI. Unter NPWT wurden 11,8 % antibiotisch therapiert, unter Standardtherapie 9,1 %. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen lag nicht vor ( $p = 0,598$ ).

14 der 15 Studienteilnehmer und damit jeweils sieben Probanden jeder Gruppe, die aufgrund einer SSI behandelt wurden, hatten eine *organ/space* SSI. Ein Patient der Interventionsgruppe erhielt die antibiotische Therapie wegen einer *incisional* SSI.

TABELLE 16: ANTIBIOTIKA-VERBRAUCH AUFGRUND SSI

Antibiotika wegen SSI	Insgesamt (n=145)		Intervention (n=68)		Kontrolle (n=77)		p-Wert
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
	Nein	130	(89,7)	60	(88,2)	70	
Ja	15	(10,3)	8	(11,8)	7	(9,1)	

#### 4.7. Iatrogene Wundöffnung und Revisionsoperationen

Die Inzision wurde bei 18,2 % aller Teilnehmer (26/143) eröffnet. Als Gründe wurden Hämatome, Serome, Infektionen und Revisionen genannt. In drei Fällen, zwei davon in der Interventionsgruppe, konnte nach Öffnung keine Pathologie festgestellt werden. In der Interventionsgruppe erfolgte die Wundöffnung bei 19,1 % der Patienten, in der Kontrollgruppe bei 17,3 % ( $p = 0,782$ ).

## 4 Ergebnisse

TABELLE 17: IATROGENE WUNDÖFFNUNG

Iatrogene Wundöffnung	Insgesamt (n=143)		Intervention (n=68)		Kontrolle (n=75)		p-Wert
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
	Nein	117	(81,8)	55	(80,9)	62	
Ja	26	(18,2)	13	(19,1)	13	(17,3)	

Bei 7,6 % der Studienteilnehmer (11/145) war eine Revisionsoperation nötig. In der Interventionsgruppe fand sich eine Rate von 5,9 %, in der Kontrollgruppe wurden die Probanden zu 9,1 % re-operiert. Der p-Wert lag bei 0,467.

Der Unterschied zwischen den Gruppen ist statistisch nicht signifikant.

TABELLE 18: REVISIONEN

Revisionen	Insgesamt (n=145)		Intervention (n=68)		Kontrolle (n=77)		p-Wert
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
	Nein	134	(92,4)	64	(94,1)	70	
Ja	11	(7,6)	4	(5,9)	7	(9,1)	

### 4.8. Dauer des Krankenhausaufenthalts

Die Anzahl der Tage im Krankenhaus bis zur Entlassung nach Operation sind unter der Variablen *bis Entlassung* aufgeführt. Erfolgte innerhalb der Beobachtungszeit eine erneute Krankenhausaufnahme, so wurden die zusätzlichen Krankenhaustage unter der Variablen *kumulativ* zu den Tagen des ursprünglichen Aufenthalts addiert.

Die Studienteilnehmer verbrachten nach Operation im Mittel 15,0 Tage (SD = 13,9 Tage) im Krankenhaus. Der Median lag in beiden Gruppen bei 12,0 Tagen.

Kumulativ zählten die Patienten der ganzen Studienpopulation durchschnittlich 15,7 Tage (SD = 14,3 Tage) im Krankenhaus. Der Median lag in beiden Gruppen bei 13,0 Tagen.

TABELLE 19: KRANKENHAUSAUFENTHALT

<b>Krankenhaus- aufenthalt (Tage)</b>	Mittelwert	SD	Min	0,25- Quartil	Median	0,75- Quartil	Max	p-Wert
<b>bis Entlassung</b>								
Insgesamt (n=144)	15,0	13,9	3,0	9,0	12,0	16,0	141,0	
Intervention (n=67)	13,6	6,9	6,0	8,0	12,0	17,0	42,0	0,777
Kontrolle (n=77)	16,3	17,8	3,0	9,0	12,0	16,0	141,0	
<b>kumulativ</b>								
Insgesamt (n=144)	15,7	14,3	3,0	9,0	13,0	18,0	141,0	
Intervention (n=67)	14,7	8,6	4,0	8,0	13,0	18,0	50,0	0,808
Kontrolle (n=77)	16,6	17,8	3,0	9,0	13,0	18,0	141,0	

#### 4.9. Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde mittels des Gesundheitsfragebogens EQ-5D-5L (68, 69) an Tag 7 und Tag 30-37 erhoben. Die Auswertung der fünf Dimensionen erfolgte durch den EQ-5D Index, bei dem die Werte zwischen *null* für den schlechtesten Gesundheitszustand und *eins* für den bestmöglichen Gesundheitszustand liegen können. Die Angabe des subjektiven Gesundheitszustands auf einer Skala von null bis 100 wurde einzeln ausgewertet.

##### 4.9.1. EQ-5D-Index nach sieben und 30 Tagen

Sieben Tage nach Operation liegt der EQ-5D-Index der ganzen Studienpopulation durchschnittlich bei 0,75 (SD = 0,22). Die Differenz der Mittelwerte von Intervention und Kontrolle beträgt 0,06 (95 %-CI: -0,02; 0,13). Der p-Wert von 0,134 zeigt keinen statistisch relevanten Unterschied.

## 4 Ergebnisse

TABELLE 20: EQ-5D-INDEX SIEBEN TAGE NACH OPERATION

<b>EQ-5D-Index an Tag 7</b>	Mittelwert	SD	Min	0,25- Quartil	Median	0,75- Quartil	Max	p-Wert
Insgesamt (n=135)	0,75	0,22	0,03	0,68	0,81	0,91	1,00	
Intervention (n=63)	0,78	0,22	0,03	0,73	0,83	0,91	1,00	0,134
Kontrolle (n=72)	0,72	0,22	0,06	0,61	0,76	0,91	1,00	

Nach 30 Tagen lag der EQ-5D-Index im Durchschnitt bei 0,81 (SD = 0,22) und bei einem Median von 0,91. Die Differenz der Mittelwerte von Interventions- und Kontrollgruppe betrug 0,061 (95 %-CI: -0,01; 0,13). Der p-Wert zeigte mit einem Wert von 0,101 ein nicht statistisch signifikantes Ergebnis an.

TABELLE 21: EQ-5D-INDEX 30 TAGE NACH OPERATION

<b>EQ-5D-Index an Tag 30</b>	Mittelwert	SD	Min	0,25- Quartil	Median	0,75- Quartil	Max	p-Wert
Insgesamt (n=136)	0,81	0,22	0,06	0,74	0,91	0,92	1,00	
Intervention (n=63)	0,84	0,18	0,27	0,81	0,91	1,00	1,00	0,101
Kontrolle (n=73)	0,78	0,24	0,06	0,72	0,84	0,92	1,00	

### 4.9.2. Gesundheitsskala nach sieben und 30 Tagen

Auf der Gesundheitsskala von null bis 100 sahen sich die Studienteilnehmer nach sieben Tagen durchschnittlich bei 57,83 Punkten (SD = 20,63). Der Median betrug 60,00.

Die Differenz der Mittelwerte beider Gruppen betrug 1,79 (95 %-CI: -5,29; 8,87). Der p-Wert von 0,618 verneint einen statistisch signifikanten Unterschied.

TABELLE 22: PUNKTWERT DER GESUNDHEITSSKALA SIEBEN TAGE NACH OPERATION

<b>Gesundheitsskala an Tag 7</b>	Mittelwert	SD	Min	0,25- Quartil	Median	0,75- Quartil	Max	p-Wert
Insgesamt (n=134)	57,83	20,63	5,00	50,00	60,00	70,00	100	
Intervention (n=63)	58,78	20,11	20,00	50,00	60,00	70,00	100	0,618
Kontrolle (n=71)	56,99	21,19	5,00	50,00	60,00	70,00	100	

Nach 30 Tagen gaben die Probanden im Durchschnitt 63,68 Punkte (SD = 20,44) auf der Gesundheitsskala an. Der Median betrug 69,00 Punkte.

Die Differenz der Mittelwerte von Intervention und Kontrolle betrug -1,27 (95 %-CI: -8,25; 5,70). Der p-Wert lag bei 0,719 und ist nicht statistisch signifikant.

TABELLE 23: PUNKTWERT DER GESUNDHEITSSKALA 30 TAGE NACH OPERATION

<b>Gesundheitsskala an Tag 30</b>	Mittelwert	SD	Min	0,25- Quartil	Median	0,75- Quartil	Max	p-Wert
Insgesamt (n=136)	63,68	20,44	0,00	50,00	69,00	80,00	100	
Intervention (n=63)	63,00	19,41	20,00	50,00	65,00	80,00	98,0	0,719
Kontrolle (n=73)	64,27	21,41	0,00	50,00	70,00	80,00	100	

#### 4.10. Sicherheitsanalyse

Insgesamt erfolgte im Verlauf der Studie die Dokumentation von 215 AEs und 29 SAEs. Bei 207 der 215 erhobenen AEs und 28 der 29 SAEs konnte ein Zusammenhang mit dem Prüfprodukt ausgeschlossen werden. Die Ereignisse waren durch die Erkrankung des Patienten respektive die operative Prozedur selbst begründet.

Ein kausaler Zusammenhang bestand bei sieben Fällen von Blasenbildung und einem Fall von Missempfindungen im Bereich des NPWT-Pflasterverbands. Das aufgetretene

SAE bezog sich auf die Bildung eines Seroms innerhalb von sieben Tagen nach Operation, das durch die Intervention erst verspätet diagnostiziert wurde.

### 4.11. Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Studienteilnehmer waren zu 48,3 % weiblich und zu 51,7 % männlich, das durchschnittliche Alter betrug 65,5 Jahre (SD = 9,0 Jahre) und der BMI lag im Mittel bei 27,4 kg/m<sup>2</sup> (SD = 5,4 kg/m<sup>2</sup>).

32,4 % der Probanden hatten einen Diabetes mellitus, 0,7 % standen unter Immunsuppression und 32,4 % hatten bereits in der Vorgeschichte eine Laparotomie. Ein aktiver maligner Prozess lag bei 78,6 % der Teilnehmer vor. 31,7 % gaben einen vergangenen Nikotinabusus an, 17,2 % konsumierten aktiv. 1,4 % nahmen Corticosteroide ein. Ein Anteil von 2,8 % hatte die Diagnose einer COPD, 13,1 % einer KHK und 51,7 % die Diagnose einer arteriellen Hypertonie. 57,2 % der Probanden waren der Kategorie ASA III zuzuordnen, 38,6 % der Kategorie ASA II.

Die Patienten der Interventionsgruppe litten häufiger an einem aktiven malignen Prozess (88,2 % gegenüber 70,1 %,  $p = 0,008$ ) und konsumierten häufiger Nikotin (zurückliegender Konsum 41,2 % gegenüber 23,4 %,  $p = 0,022$ ; aktiver Konsum 19,1 % gegenüber 15,6 %,  $p = 0,574$ ). Der Anteil an Patienten, der in die Kategorien III und IV der ASA-Klassifikation eingruppiert wurde, war höher als der der Kontrollgruppe (70,6 % gegenüber 50,6 %,  $p = 0,014$ ).

Alle weiteren demographischen Variablen zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Verteilung in den Gruppen.

Die häufigsten Operationsursachen sind im Rahmen der NP-SSI-Studie das Pankreaskarzinom (18,6 %), das CCC (20,0 %) und das HCC (16,6 %). Die häufigsten durchgeführten Operationen sind die Pankreasresektion (30,3 %) und die Leberresektion (48,3 %). In 70,3 % der Fälle wurde eine mediane Schnittführung mit durchschnittlich 22,3 cm (SD = 4,2 cm) Länge gewählt, gefolgt von einer L-förmigen Laparotomie in 28,3 % der Fälle mit einer durchschnittlichen Schnittlänge von 17,9 cm (SD = 3,9 cm) longitudinal und 15,7 cm (SD = 3,1 cm) transversal.

Der primäre Endpunkt der Studie – das Auftreten einer SSI innerhalb von 30 Tagen postoperativ – zeigte weder in der ITT-Analyse noch der PP-Analyse ein statistisch relevantes Ergebnis.

Auf ITT-Basis fand sich eine SSI-Rate von 13,8 % (20/145), in der Interventionsgruppe lag sie bei 13,2 % (9/68) und in der Kontrollgruppe bei 14,3 % (11/77) ( $p = 0,855$ ).

Auf PP-Basis fanden sich SSIs in 14,7 % (20/136) der Fälle. Unter NPWT lag die Inzidenz bei 15,3 % (9/59) und unter Standardtherapie bei 14,3 % (11/77) ( $p = 0,874$ ).

Auch alle sekundären Endpunkte der Studie zeigten keine statistisch signifikante Veränderung unter NPWT.

Sieben Tage nach Operation wurde bei 1,4 % der Probanden (NPWT 1,5 %; Standard 1,3 %,  $p = 0,929$ ) eine Wundinfektion diagnostiziert. Die Inzidenz von Hämatomen lag bei 2,8 % (NPWT 2,9 %; Standard 2,6 %,  $p = 0,910$ ), die Serom-Rate bei 2,1 % (NPWT 1,5 %; Standard 2,6 %,  $p = 0,626$ ), Nekrosen traten bei 0 % auf und Wunddehiszenzen bei 2,8 % der Teilnehmer (NPWT 2,9 %; Standard 2,6 %,  $p = 0,919$ ).

Nach 30 Tagen wiesen 6,4 % der Probanden Hämatome (NPWT 9,1 %; Standard 4,1 %,  $p = 0,225$ ) auf, 6,3 % Serome (NPWT 6,0 %; Standard 6,7 %,  $p = 0,865$ ), 0,7 % Nekrosen (NPWT 1,5 %; Standard 0 %,  $p = 0,288$ ), 26,6 % Wunddehiszenzen (NPWT 28,4 %; Standard 25,0 %,  $p = 0,650$ ) und 3,5 % Fasziendehiszenzen (NPWT 1,5 %; Standard 5,3 %,  $p = 0,227$ ).

Der Antibiotikabedarf aufgrund von SSIs betrug 10,3 % (NPWT 11,8 %; Standard 9,1 %,  $p = 0,598$ ). Eine iatrogene Wundöffnung erfolgte bei 18,2 % der Probanden (NPWT 19,1 %; Standard 17,3 %,  $p = 0,782$ ) und bei 7,6 % der Studienteilnehmer wurden Revisionen durchgeführt (NPWT 5,9 %; Standard 9,1 %,  $p = 0,467$ ).

Die mediane Krankenhausaufenthaltsdauer nach Operation betrug in beiden Gruppen 12,0 Tage ( $p = 0,777$ ). Ebenso verhielt sich die kumulative Aufenthaltsdauer mit einem Median von 13,0 Tagen ( $p = 0,808$ ).

Die Lebensqualität nach EQ-5D-Index lag nach sieben Tagen bei 0,75 (SD = 0,22;  $p = 0,134$ ) und erhöhte sich nach 30 Tagen auf 0,81 (SD = 0,22;  $p = 0,101$ ). Auf der Gesundheitsskala wurde nach sieben Tagen durchschnittlich ein Punktwert von 57,83 (SD = 20,63;  $p = 0,618$ ) angegeben, nach 30 Tagen lag er bei 63,68 (SD = 20,44;  $p = 0,719$ ).

## 5. Diskussion

Die Definition der Wundinfektion erfolgte in der NP-SSI-Studie nach der CDC-Klassifikation. Als Kriterien für das Vorliegen einer Infektion galten die eitrige Sekretion, Entzündungszeichen in Kombination mit Eröffnung der Wunde, ein positiver Wundabstrich und die Diagnose eines Arztes.

Bei 13,2 % der Studienteilnehmer der Interventionsgruppe und bei 14,3 % der Probanden der Kontrollgruppe wurde eine Wundinfektion innerhalb von 30 Tagen festgestellt. Das relative Risiko, unter NPWT gegenüber Standardtherapie an einer SSI zu erkranken, betrug 0,93 (95 %-CI: 0,41; 2,10). Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant.

Die SSI-Raten in der Kontrollgruppe unterscheiden sich deutlich von denen, die in der retrospektiven Analyse der Jahre 2015 und 2016 am UKR in Vorbereitung der Studie erhoben wurden und die als Grundlage für die Fallzahlkalkulation dienten. Hier lag die SSI-Rate unter Standardtherapie bei 25,0%, eine absolute Reduktion der Rate um 15% durch Intervention wurde erwartet. (5)

Diese Divergenz lässt sich durch verschiedene Aspekte erklären. Zum einen handelt es sich durch das Studiendesign um eine Ausnahmesituation. Die verstärkte Beobachtung des Patienten, der Operateure und des Pflegepersonals im Rahmen der Studie führt zu besonderer Vorsicht und zur Optimierung der Bedingungen für die Probanden beider Gruppen (Hawthorne Effect, (70)).

Zum anderen sind die Werte von 2015/16 und heute nur bedingt vergleichbar. In der Klinik und Poliklinik der Chirurgie des UKRs hat in der Zwischenzeit ein hoher personeller Austausch stattgefunden und Präventionsmaßnahmen wurden verbessert. In den retrospektiven Daten wurde die Diagnose SSI außerdem vor allem an klinischen Kriterien (Schwellung, Rötung, Sekretion) festgemacht, während im Rahmen der prospektiven Studie in der Regel Wundabstriche zur Diagnosesicherung abgenommen wurden, welche häufig ein negatives Ergebnis zeigten.

In der Interventionsgruppe wurde nach Literaturvergleich und eigener Erfahrung eine SSI-Rate von 10% erwartet (5). Diese wurde nahezu erreicht. Bei deutlich niedrigerer



SSI-Rate in der Kontrollgruppe konnte allerdings nicht die erwartete Reduktion von 15% demonstriert werden.

Systematische Fehler sollten durch das Studiendesign möglichst vermieden werden. Das prospektive Vorgehen ermöglichte für nahezu alle Patienten eine vollständige zielgerichtete Sammlung der Daten. Eine Verzerrung durch nachträgliche Erhebung von Daten wurde verhindert.

Durch die Randomisierung erfolgte eine zufällige Verteilung der Studienteilnehmer auf die beiden Gruppen. So sollte der Selektionsbias (71) klein gehalten werden. Durch die Blockrandomisierung ohne Stratifizierung traten dennoch Unterschiede zwischen den Gruppen auf, die durch eine Stratifizierung hätten verhindert werden können.

Die Kontrollgruppe und das experimentelle Design erlauben Kausalzusammenhänge zwischen NPWT und der Reduktion von SSIs herzustellen.

Zu den Stärken der Studie zählt außerdem die Verblindung, die bis zum Operationsende sowohl für Patient als auch Operateur aufrechterhalten wurde. Durch die anschließende Entblindung aufgrund des offensichtlichen Verbands konnte ein Detektionsbias (72) allerdings nicht vollständig vermieden werden.

Durch das monozentrische Design ist lediglich eine interne Validität der Studienergebnisse gegeben. Die externe Validität ist durch hausinterne Standards und das spezielle Patientenkollektiv eingeschränkt.

Die hohe Studienteilnehmerzahl von 164 verbessert die Aussagekraft und damit die Power der Ergebnisse.

Das Einschlussalter ab 50 Jahren fokussiert die Analyse auf die gefährdete Population. Die Auswertung nach ITT verhindert das Auftreten eines Attrition-Bias (73), der durch Studienabbrecher hervorgerufen werden kann.

Durch die Dokumentation von AEs und SAEs konnte die Sicherheit der Patienten zu jeder Zeit gewährleistet werden. Das Auftreten eines SAE in der Interventionsgruppe mit Bezug zur Unterdruckwundtherapie zeigt aber auch, dass eine genaue Beobachtung der Patienten während der Anwendung nötig ist, um verborgene Wundkomplikationen rechtzeitig zu erkennen.

Im Literaturvergleich konnten nur wenige Autoren eine statistisch signifikante Reduktion der SSI-Rate durch NPWT im Kontext der Abdominalchirurgie demonstrieren (vgl. Tabelle 24).

Di Re *et al.* (64), Shen *et al.* (60) und O'Leary *et al.* (58) konnten an ihrem allgemein abdominalchirurgischen Patientenkollektiv ebenso wie Kuncewitch *et al.* (66) und O'Neill *et al.* (65) an einem HPB-chirurgischen oder Murphy *et al.* (57) an einem kolorektal-chirurgischen Patientenkollektiv keine statistisch relevanten Unterschiede zwischen einer Therapie mit NPWT und Standard-Dressing bezüglich des Auftretens von SSIs feststellen.

Lediglich Leon *et al.* (59), der ein Kollektiv nach offenen kolorektalen Eingriffen untersuchte, und Javed *et al.* (61), dessen Probanden nach Pankreatikoduodenektomie analysiert wurden, fanden ein statistisch-relevant niedrigeres Risiko einer SSI unter NPWT im Vergleich zur Standardtherapie.

Die SSI-Raten der erwähnten Studien variieren deutlich, begründet durch Patientenkollektiv, durchgeführten Eingriff, eingeschränkte Objektivität und Validität. So sind die Eingriffe der kolorektalen Chirurgie (57, 59) der Wundkontaminationsklasse III und höher zuzuordnen, was mit erhöhten SSI-Raten assoziiert ist. Vergleicht man nun die SSI-Raten der übrigen Publikationen, so zeigen sich ähnliche Werte wie die der NP-SSI Studie.

Die Definition der Wundinfektion erfolgt bei allen genannten Autoren nach klinischen Kriterien. Durch die Verwendung der international anerkannten CDC-Klassifikation ist die Diagnose *Wundinfektion* geschlossen definiert. Dennoch hängt sie von der subjektiven Beurteilung des Chirurgen respektive des nachbehandelnden Arztes ab. Objektivität ist nur eingeschränkt gegeben.

Da die Diagnosen in den meisten Studien durch behandelnde Ärzte gestellt werden, die zu diesem Zeitpunkt nicht mehr verblindet waren, ist das Vorliegen eines Bias nicht auszuschließen. Bei Di Re *et al.* (64), Javed *et al.* (61) und Murphy *et al.* (57) hingegen erfolgte die Diagnosestellung durch einen unabhängigen verblindeten Arzt.

Die Mehrheit der zitierten Studien (57, 58, 60, 61, 65) verwendet ein monozentrisches Design mit geringer Probandenzahl, sodass die Ergebnisse nur bedingt übertragbar sind. Die Validität ist limitiert.

In Anbetracht der zahlreichen RCTs im Bereich der Abdominalchirurgie, die keine statistisch signifikante Reduktion der SSIs unter ciNPWT zeigen, verdichtet sich die Evidenz, dass ciNPWT hier nur eine geringe Wirkung auf die SSI-Rate hat. Auch die 2020 veröffentlichte Metaanalyse von Kuper *et al.* (67) kann keine signifikante Reduktion postoperativer Wundinfektionen im Bereich der Abdominalchirurgie feststellen. In der Unfallchirurgie (74) und der Gefäßchirurgie (75) hingegen zeigten zahlreiche Autoren einen relevanten Benefit.

Eine Erklärung für die geringe Reduktion der SSI-Rate unter ciNPWT in der HPB-Chirurgie kann die Dicke und die Zusammensetzung des abdominellen Subkutangewebes sein. Während sich bei unfallchirurgischen Wunden die Distanz zwischen Haut und Faszie im Bereich von Millimetern bis Zentimetern bewegt, ist diese am Bauch in der Regel deutlich höher. Einer Studie am Mausmodell zufolge zeigt die NPWT nur eine Wirkung in 1-2 mm Tiefe (76).

Durch die Eröffnung des Gastrointestinaltrakts bei Operationen im HPB-Gebiet und dem hiermit verbundenen Vorliegen einer Wunde mit Kontaminationsgrad II (6) besteht die Gefahr einer Keimmigration aus der Tiefe der Wunde.

Die lange Operationszeit erhöht das Risiko eines Erregereintritts von außen. Die aseptische Abdeckung durch den Unterdruckwundverband hat hierauf keinen Einfluss.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass in der NP-SSI-Studie kein signifikanter Vorteil der prophylaktischen Unterdruckwundtherapie gegenüber der Standardtherapie festgestellt werden konnte. Weder eine Reduktion von SSIs und SSCs noch von Revisionsraten und Krankenhausaufenthaltsdauer konnte gezeigt werden. Auch in der Literatur verdichten sich die Hinweise auf eine geringe Wirksamkeit der ciNPWT im Bereich der HPB-Chirurgie.

Verbunden mit dem erhöhten Materialaufwand und Zeitbedarf durch das Handling der NPWT-Geräte, ist eine Empfehlung zur flächendeckenden Anwendung der Unterdruckwundtherapie bei Patienten über 50 Jahren in der HPB-Chirurgie nicht auszusprechen.

TABELLE 24: SSI-RATEN IM LITERATURVERGLEICH

	Vorliegende Studie	Di Re et al. <sup>1</sup> 2021	Javed et al. <sup>1</sup> 2018	Kuncewitch et al. <sup>1</sup> 2017	Leon et al. <sup>2</sup> 2016	Murphy et al. <sup>2</sup> 2019	O'Leary et al. <sup>2</sup> 2017	O'Neill et al. <sup>1</sup> 2020	Shen et al. <sup>1</sup> 2017
Anzahl Studienteilnehmer	145	124	123	73	81	284	49	40	265
SSI-Zahl NPWT	9/68	7/61	6/62	8/36	5/47	46/144	3/25	1/20	21/132
SSI-Zahl Standard	11/77	14/63	19/61	8/37	10/34	48/140	8/25	2/20	21/133
Relatives Risiko [95%-CI] NPWT/Standard	0,93 [0,41; 2,10]	0,51 [0,22; 1,19]	0,31 [0,13; 0,72]	1,03 [0,43; 2,44]	0,36 [0,14; 0,96]	0,93 [0,67; 1,30]	0,38 [0,11; 1,25]	0,50 [0,05; 5,08]	1,01 [0,58; 1,75]
Dauer der NPWT-Anwendung	7 Tage	5-7 Tage	4 Tage	k. A.	k. A.	5 Tage	4 Tage	7 Tage	4 Tage
Patientenkollektiv	HPB-Chirurgie	Abdominal-Chirurgie <sup>3</sup>	HPB-Chirurgie <sup>4</sup>	HPB-Chirurgie <sup>4</sup>	Kolorektale Chirurgie	Kolorektale Chirurgie	Abdominal-chirurgie <sup>3,5</sup>	HPB-Chirurgie	Abdominal-chirurgie <sup>5</sup>

<sup>1</sup> SSI-Zahl umfasst siSSIs und diSSIs.

<sup>2</sup> Autor nimmt keine Differenzierung der SSIs in siSSI, diSSI und organ/space-SSI vor.

<sup>3</sup> Diese Autoren schlossen auch Probanden nach Notfall-Operationen ein.

<sup>4</sup> Bei diesen Studien wurden Patienten in bestimmten high-risk-Situationen eingeschlossen (Javed et al.: neoadjuvante Chemotherapie und/oder präoperatives Gallengangs-Stenting; Kuncewitch et al.: nicht genauer spezifiziert).

<sup>5</sup> Diese Autoren schlossen bestimmte high-risk-Situationen aus (O'Leary et al.: Exklusion von Wundkontaminationsklasse IV, BMI ≥ 4 und ASA > 3; Shen et al.: Einschluss nur von Wundkontaminationsklasse II, Ausschluss bei Immunsuppression oder Steroideinnahme).

---

## 6. Anhang

### 6.1. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Risikofaktoren für das Auftreten postoperativer Wundinfektionen.....	8
Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien .....	23
Tabelle 3: Deskriptive Statistik des Geschlechts .....	31
Tabelle 4: Deskriptive Statistik von Alter und BMI .....	32
Tabelle 5: Deskriptive Statistik der medizinischen Vorgeschichte.....	34
Tabelle 6: Deskriptive Statistik der geplanten Operationen .....	36
Tabelle 7: Deskriptive Statistik der postoperativen Diagnosen.....	36
Tabelle 8: Deskriptive Statistik der durchgeführten Operationen .....	38
Tabelle 9: Deskriptive Statistik der Inzisionsart.....	39
Tabelle 10: Deskriptive Statistik der Wundlänge und Operationsdauer.....	40
Tabelle 11: SSI-Inzidenz innerhalb von sieben Tagen .....	41
Tabelle 12: SSI innerhalb von 30 Tagen (ITT-Analyse) .....	42
Tabelle 13: SSI innerhalb von 30 Tagen (PP-Analyse) .....	42
Tabelle 14: Wundkomplikationen nach sieben Tagen.....	44
Tabelle 15: Wundkomplikationen nach 30 Tagen.....	46
Tabelle 16: Antibiotika-Verbrauch aufgrund SSI.....	47
Tabelle 17: Iatrogene Wundöffnung.....	48
Tabelle 18: Revisionen.....	48
Tabelle 19: Krankenhausaufenthalt.....	49
Tabelle 20: EQ-5D-Index sieben Tage nach Operation .....	50
Tabelle 21: EQ-5D-Index 30 Tage nach Operation.....	50
Tabelle 22: Punktwert der Gesundheitsskala sieben Tage nach Operation .....	51
Tabelle 23: Punktwert der Gesundheitsskala 30 Tage nach Operation .....	51
Tabelle 24: SSI-Raten im Literaturvergleich .....	58

## 6.2. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anatomie von siSSI, diSSI und organ/ space SSI .....	10
Abbildung 2: Applizierter Unterdruckwundverband, verwendet wird das Prevena™ Incision Management System (3M™, Saint Paul, Minnesota).....	16
Abbildung 3: Prevena™ Incision Management System .....	22
Abbildung 4: Studienablauf mit Darstellung der verschiedenen Zeitpunkte der Datenerhebung .....	26
Abbildung 5: Überblick statistische Auswertung.....	30
Abbildung 6: Geschlechterverteilung in Interventions- und Kontrollgruppe.....	31
Abbildung 7: Verteilung der Parameter der medizinischen Vorgeschichte in Studienpopulation, Interventions- und Kontrollgruppe .....	35
Abbildung 8: Verteilung der Studienpopulation, der Interventions- und der Kontrollgruppe nach ASA-Klassifikation (9).....	35
Abbildung 9: Inzidenz postoperativer Wundkomplikationen nach sieben Tagen.....	44
Abbildung 10: Inzidenz postoperativer Wundkomplikationen nach 30 Tagen .....	46

### 6.3. Abkürzungsverzeichnis

ADE	Adverse device effect
AE	Adverse event
ARR	Absolute Risikoreduktion
BMI	Body mass index (Körpergewicht (kg) / Körpergröße (m) <sup>2</sup> )
ciNPWT	Closed-incision negative pressure wound therapy
CCC	Cholangiozelluläres Karzinom
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CI	Konfidenzintervall
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HPB-Chirurgie	Hepato-pankreatiko-biliäre Chirurgie
ITT	Intention-to-treat
KCI	Kinetic Concepts Inc.
KHK	Koronare Herzkrankheit
N	Anzahl
NP-SSI Studie	Studie mit dem Titel “ <u>N</u> egative <u>p</u> ressure wound therapy on closed incisions to prevent <u>s</u> urgical <u>s</u> ite <u>i</u> nfection in hepato-pancreato-biliary surgery”
OR	Odds Ratio
PP	Per protocol
RCT	Randomisiert-kontrollierte Studie ( <i>randomized controlled trial</i> )
RR	Relatives Risiko
SAE	Serious adverse event
SARS-CoV-2	Schweres akutes respiratorisches Syndrom durch Corona-Virus 2
SD	Standardabweichung ( <i>standard deviation</i> )
SSC	Surgical Site Complication
SSI	Surgical Site Infection
iSSI/ diSSI / siSSI	Incisional SSI/ deep iSSI/ superficial iSSI
UKR	Universitätsklinikum Regensburg
WHO	World Health Organization

## 6.4. Worksheet Visite 1

<b>NP-SSI</b>	<b>VISITE 1</b>
PATIENTEN-NAME: _____	DATUM VISITE 1:  _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _
PATIENTEN-GRUPPE: <input type="checkbox"/> 1 (PREVENA) <input type="checkbox"/> 2 (KONTROLLE)	

**Visite 1 muss mindestens einen Tag vor der geplanten OP stattfinden****Einwilligung**Aufklärung des Patienten durch den Prüfarzt                      ja              neinSchriftliche Einverständniserklärung unterschrieben von Patient und Prüfarzt?  
 ja                      nein**Baseline – Medical History**

(1) Liegt eine Diabetes Erkrankung vor?

 ja ⇒ *bitte spezifizieren:* Besteht eine Insulin-Therapie?    ja    nein    unk  
 nein(2) Nimmt der Patient Immunsuppression?                      ja              nein              unk(3) Wurde eine frühere Laparotomie durchgeführt?              ja              nein              unk(4) Liegen Krebserkrankungen vor?                              ja              nein              unk(5) Ist der Patient Ex-Raucher?                                      ja              nein              unk(6) Ist der Patient Raucher?    ja              nein              unk(7) Nimmt der Patient Steroide?                                      ja              nein              unk(8) Liegt eine COPD vor?    ja              nein              unk(9) Liegt eine KHK vor?    ja              nein              unk(10) Liegt eine arterielle Hypertension vor?                      ja              nein              unk(11) ASA-Klassifikation?    ASA I  
    ASA II  
    ASA III  
    ASA IV  
    ASA V

_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	_____
Datum [tt.mm.jjjj]	Unterschrift Prüfarzt



## 6.5. Worksheet Visite 2

<b>NP-SSI</b>	<b>VISITE 2</b>
PATIENTEN-NAMME: _____	DATUM VISITE 2:  _ _ . _ _ . _ 2 0 _ _
PATIENTEN-GRUPPE: <input type="checkbox"/> 1 (PREVENA) <input type="checkbox"/> 2 (KONTROLLE)	

**Visite 2 (Operationsraum) muss mindestens einen Tag nach Einwilligung stattfinden****Randomisierung***(erfolgt erst nach Verschluss der Wunde)*Zuordnung Gruppe 1 (Prevena) vs. Gruppe 2 (Kontrolle) :  Gruppe 1     Gruppe 2

Nummer des Randomisierungsumschlags: \_\_\_\_\_

**Operationsdaten**(1) Wurde eine HPB Operation durchgeführt?     ja     nein -> **Ausschlusskriterium**

(2) Welche Schnittführung wurde gewählt / Schnittlänge?

 Mediane Laparotomie

-&gt; wenn ja, Schnittlänge    |\_|\_|\_|\_| cm

 Transverse Laparotomie

-&gt; wenn ja, Schnittlänge    |\_|\_|\_|\_| cm

 L-förmige Laparotomie

-&gt; wenn ja,    Schnittlänge L-förmig longitudinal    |\_|\_|\_|\_| cm

Schnittlänge L-förmig transversal    |\_|\_|\_|\_| cm

(3) Wurde die Wunde geschlossen?     ja     nein -> **Screening Failure****Prevena Typ***(nur für Prevena Gruppe auszufüllen)*

Welcher Prevena Typ wurde verwendet?

 PREVENA™ PEEL & PLACE™ System Kit – 13 cm PREVENA™ PEEL & PLACE™ System Kit – 20 cm PREVENA™ PLUS™ System with PEEL & PLACE™ 35 cm Dressing PREVENA™ PLUS™ Customizable System Kit

LOT Nummer Prevena Produkt \_\_\_\_\_

_ _ . _ _ . _ _ _ _	_____
<b>Datum [tt.mm.jjjj]</b>	<b>Unterschrift Prüfarzt</b>

## 6.6. Worksheet Visite 3

<b>NP-SSI</b>	<b>VISITE 3</b>
PATIENTEN-NAME: _____	DATUM VISITE 3:  _ _ . _ _ . _ _ .2 0 _ _
PATIENTEN-GRUPPE: <input type="checkbox"/> 1 (PREVENA) <input type="checkbox"/> 2 (KONTROLLE)	

**Visite 3 muss 7 Tage nach Visite 2 (OP) stattfinden****Wundinfektion****(1) Wundinfektion innerhalb der letzten 7 Tage?** nein ja ⇒ *bitte spezifizieren:*

(a) Datum der Diagnose    |\_|\_|.|\_|\_|.|\_|\_|.2|0|\_|\_|

(b) Typ der postop. Wundinfektion?  oberflächliche Infektion tiefe Infektion Bauchhöhlen-Infektion(c) Wurde die Wunde eröffnet?     nein     ja**Behandlungsgruppe Prevena***(nur für Prevena Gruppe auszufüllen)***(1) Wie lange dauerte die Prevena Therapie?**    |\_|\_| Tag(e)**(2) Wurde die Behandlung unterbrochen?** nein ja ⇒ *bitte spezifizieren:*

(a) Datum der Unterbrechung    |\_|\_|.|\_|\_|.|\_|\_|.2|0|\_|\_|

(b) Wurde ein 2. Verband verwendet?     nein     ja

(c) Grund der Unterbrechung?

 Verdacht auf Wundinfektion Intoleranz Patient Sonstiges ⇒ *bitte spezifizieren:* \_\_\_\_\_**Behandlungsgruppe Kontrolle***(nur für Kontroll-Gruppe auszufüllen)***(1) Wie viele Verbandwechsel fanden statt?** \_\_\_\_\_

**Sonstiges***(für beide Behandlungsgruppen auszufüllen)*

**(1) Hat der Patient zusätzlich zur perioperativen Prophylaxe innerhalb der letzten 7 Tage Antibiotika bekommen?**

- nein
- ja ⇒ *bitte spezifizieren:*
- (a) Grund der Antibiotikagabe?
- Wundinfektion
  - Bauchhöhlen-Infektion
  - Sonstige infektiöse Erkrankung

**(2) Ist ein Wundhämatom aufgetreten?**

- nein
- ja ⇒ *bitte spezifizieren:*
- (a) Wurde die Wunde aufgrund eines Hämatoms eröffnet?  nein  ja

**(3) Ist eine Nekrose aufgetreten?**  nein  ja

**(4) Ist eine Wundrand-Dehiszenz aufgetreten?**  nein  ja

**(5) Ist ein Serom aufgetreten?**

- nein
- ja ⇒ *bitte spezifizieren:*
- (a) Wurde die Wunde aufgrund eines Seroms eröffnet?  nein  ja

**(6) Hat eine Revision / Re-operation stattgefunden?**  nein  ja

**Kommentar**

<p>_____</p> <p>Datum [tt.mm.jjjj]</p>	<p>_____</p> <p>Unterschrift Prüfarzt</p>
--	---

## 6.7. Worksheet Visite 4

<b>NP-SSI</b>	<b>VISITE 4</b>
PATIENTEN-NAMME: _____	DATUM VISITE 4:  _ _ . _ _ . _ 2 0 _ _
PATIENTEN-GRUPPE: <input type="checkbox"/> 1 (PREVENA) <input type="checkbox"/> 2 (KONTROLLE)	

**Visite 4 muss im Zeitraum 30 bis 37 Tage nach Visite 2 (OP) stattfinden**

### Art der Visite

vor Ort       telefonisch       online

### Abschlussuntersuchung

*(Patient kommt ans UKR)*

#### (1) Sind seit der OP Wundkomplikationen aufgetreten?

**nein** ⇒ *weiter mit Frage 7*

**ja** ⇒ *bitte spezifizieren:*

(1.1) Hat sich die Wunde nach dem Fadenzug an beliebiger Stelle spontan eröffnet?

**nein** ⇒ *bitte spezifizieren:*

(1.1.1) Wurde die Wunde von einem anderen Arzt eröffnet?

**nein**

**ja** ⇒ *bitte spezifizieren:*

Name / Kontaktdaten des weiterbehandelnden Arztes:

\_\_\_\_\_

(1.1.2) Wurde der Arzt kontaktiert?

**nein**

**ja** ⇒ *bitte spezifizieren:*

Hat der Arzt die Fragen beantwortet?     **nein**       **ja**

Welche Diagnose führte zur Behandlung? (*Mehrfachantwort erlaubt*)

Hämatom     Nekrose     Serom     Infektion

Datum der Diagnose |\_|\_|.|\_|\_|.|\_|2|0|\_|\_|

**ja** ⇒ *bitte spezifizieren:*

(1.2) Kam es zu Ausfluss aus der Wunde?

**nein**

**ja** ⇒ *bitte spezifizieren:*

klar     trüb     blutig/altblutig     eitrig

(1.3.) Ist die Wunde aktuell infiziert?     **nein**       **ja**

**(2) Ist die Wunde aktuell offen?**     **nein**       **ja**

**(3) Ist eine Wundinfektion innerhalb von 30 Tagen nach OP aufgetreten?**

**nein**

**ja** ⇒ *bitte spezifizieren:*

(a) Datum Wundinfektion festgestellt |\_|\_|.|\_|\_|.|\_|2|0|\_|\_|

- (4) Ist ein Wundhämatom aufgetreten?  nein  ja
- (5) Kam es zur Rötung der Wundregion?  nein  ja
- (6) Kam es zur Schwarzfärbung der Wundränder?  nein  ja
- (7) Hat eine Revision / Re-operation innerhalb der letzten 30 Tage stattgefunden?
- nein
- ja ⇨ *bitte spezifizieren:*
- (a) Grund der Revision  Wundinfektion
- Fasziale Dehiszenz
- Bauchhöhlenkomplikation

**Interview Patient***(Patient kann nicht ans UKR kommen und wird angerufen)*

1. Hat sich die Wunde nach dem Fadenzug an beliebiger Stelle spontan eröffnet?
- ja  nein
2. Wenn Sie 1 mit ja beantwortet haben, kam es zu Ausfluss aus der Wunde?
- ja  nein
- klar  trüb  blutig/altblutig  eitrig
3. Wenn Sie 2 mit ja beantwortet haben, sind Sie wegen Ihrer Wunde oder waren Sie zwischen Entlassung und heute in ärztlicher Behandlung?
- ja  nein wenn ja, bei wem \_\_\_\_\_
4. Wenn Sie 2 mit nein beantwortet haben, hat sich im Wundbereich ein Bluterguss entwickelt?
- ja  nein
5. Kam es zu Rötung der Wunde und des umliegenden Gewebes?
- ja  nein
6. Kam es zu schwarz-Verfärbungen der Wundränder?
- ja  nein
7. Wenn Sie 1 mit nein beantwortet haben, wurde die Wunde seit Ihrer Entlassung von einem weiterbehandelnden Arzt eröffnet?
- ja  nein
8. Wenn Sie Frage 7 mit ja beantwortet haben, durch wen wurde die Wunde eröffnet (Rehaklinik, anderes Krankenhaus, Hausarzt, Chirurg...? Bitte geben Sie den Namen des Arztes oder der Einrichtung an.
- \_\_\_\_\_
9. Wurden Sie seit der Operation erneut im vorherigen Operationsgebiet operiert?
- ja  nein

**Telefonat mit weiterbehandelndem Arzt** *(wenn Patient extern weiterbehandelt wurde)*

Wurde der Arzt kontaktiert?

nein

ja ⇒ *bitte spezifizieren:*

Hat der Arzt die Fragen beantwortet?  nein  ja

Welche Diagnose führte zur Behandlung? *(Mehrfachantwort erlaubt)*

Hämatom  Nekrose  Serom  Infektion

Datum der Diagnose |\_|\_|. |\_|\_|. |210|\_|\_|

**Kommentar**

---

_ _ .  _ _ .  _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	_____
Datum [tt.mm.jjjj]	Unterschrift Prüfarzt

---

## 7. Literatur

1. Aghdassi SJS, Behnke M, Gastmeier P, Gropmann A, Hansen Sonja, Peña Diaz LA. Deutsche nationale Punkt-Prävalenzerhebung zu nosokomialen Infektionen und Antibiotika-Anwendung 2016 Abschlussbericht; 2016 [Stand: 31.07.2023]. Verfügbar unter: <https://www.nrz-hygiene.de>.
2. Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Operationen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern; 2022 [Stand: 31.07.2023]. Verfügbar unter: <https://www.gbe-bund.de>.
3. European Centre for Disease Prevention and Control. Healthcare-associated infections: surgical site infections: ECDC. Annual epidemiological report for 2017. Stockholm.; 2019 [Stand: 31.07.2023]. Verfügbar unter: [https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER\\_for\\_2017-SSI.pdf](https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER_for_2017-SSI.pdf).
4. Speicher PJ, Nussbaum DP, Scarborough JE, Zani S, White RR, Blazer DG et al. Wound classification reporting in HPB surgery: can a single word change public perception of institutional performance? *HPB (Oxford)* 2014; 16(12):1068–73. doi: 10.1111/hpb.12275.
5. Brennfleck FW, Linsenmeier L, Junger HHG, Schmidt KM, Werner JM, Woehl D et al. Negative pressure wound therapy (NPWT) on closed incisions to prevent surgical site infection in high-risk patients in hepatopancreatobiliary surgery: study protocol for a randomized controlled trial-the NP-SSI trial. *Trials* 2020; 21(1):918. doi: 10.1186/s13063-020-04831-z.
6. Harbarth S. Postoperative Wundinfektionen: Epidemiologie und Prävention. In: Dettenkofer M, Frank U, Just H-M, Lemmen S, Scherrer M, Hrsg. *Praktische Krankenhaushygiene und Umweltschutz*. 4. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer; 2018. S. 67–79 (Springer Reference Medizin).
7. Probst W, Vasel-Biergans A. *Wundmanagement: Ein illustrierter Leitfaden für Ärzte und Apotheker ; mit 133 Tabellen*. 2., völlig neu bearb. und erw. Aufl. Stuttgart: Wiss. Verl.-Ges; 2010.

8. Piatek S., Tautenhahn J. Wundkomplikationen. In: Lippert H, Assadian O, Hrsg. Wundatlas: Kompendium der komplexen Wundbehandlung ; 141 Tabellen ; [empfohlen von der DGfW]. 2., überarb. Aufl. Stuttgart [u.a.]: Thieme; 2006. S. 41–50.
9. American Society of Anesthesiologists. ASA Physical Status Classification System; 2014 [Stand: 31.07.2023]. Verfügbar unter: <https://www.asahq.org/standards-and-guidelines/statement-on-asa-physical-status-classification-system>.
10. Altemeier WA, Burke JF, Pruitt BA, et al. Manual on the control of infection in surgical patients. Philadelphia: Lippincott, 1976:29-30.
11. Onyekwelu I, Yakkanti R, Protzer L, Pinkston CM, Tucker C, Seligson D. Surgical Wound Classification and Surgical Site Infections in the Orthopaedic Patient. *J Am Acad Orthop Surg Glob Res Rev* 2017; 1(3):e022. doi: 10.5435/JAAOSGlobal-D-17-00022.
12. Garner JS, Jarvis WR, Emori T, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *American Journal of Infection Control* 1988; 16(3):128–40. doi: 10.1016/0196-6553(88)90053-3.
13. Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, Emori TG. CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: A modification of CDC definitions of surgical wound infections. *American Journal of Infection Control* 1992; 20(5):271–4. doi: 10.1016/S0196-6553(05)80201-9.
14. Allegranzi B, Bischoff P, Kubilay Z, Jonge S de, Zayed B. Global guidelines for the prevention of surgical site infection; 2016 [Stand: 16.08.2019]. Verfügbar unter: <https://apps.who.int>.
15. Berríos-Torres SI, Umscheid CA, Bratzler DW, Leas B, Stone EC, Kelz RR et al. Centers for Disease Control and Prevention Guideline for the Prevention of Surgical Site Infection, 2017. *JAMA Surg* 2017; 152(8):784–91. doi: 10.1001/jamasurg.2017.0904.
16. World Health Organization. Global guidelines for the prevention of surgical site infection; 2018 [Stand: 31.07.2023]. Verfügbar unter: <https://apps.who.int/iris>.



17. Webster J, Osborne S. Preoperative bathing or showering with skin antiseptics to prevent surgical site infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (9):CD004985. doi: 10.1002/14651858.CD004985.pub4.
18. Veiga DF, Damasceno CAV, Veiga-Filho J, Figueiras RG, Vieira RB, Garcia ES et al. Randomized controlled trial of the effectiveness of chlorhexidine showers before elective plastic surgical procedures. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009; 30(1):77–9. doi: 10.1086/592980.
19. Bode LGM, Kluytmans JAJW, Wertheim HFL, Bogaers D, Vandenbroucke-Grauls CMJE, Roosendaal R et al. Preventing surgical-site infections in nasal carriers of *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 2010; 362(1):9–17. doi: 10.1056/NEJMoa0808939.
20. European Centre for Disease Prevention and Control. Systematic review and evidence-based guidance on perioperative antibiotic prophylaxis. Stockholm: ECDC; 2013 [Stand: 31.07.2023]. Verfügbar unter: <https://www.ecdc.europa.eu>.
21. Tanner J, Norrie P, Melen K. Preoperative hair removal to reduce surgical site infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (11):CD004122. doi: 10.1002/14651858.CD004122.pub4.
22. Seidel D, Bunse J. Der postoperative Wundinfekt : Diagnose, Klassifikation und Behandlung. *Chirurg* 2017; 88(5):385–94. doi: 10.1007/s00104-017-0368-5.
23. Han G, Ceilley R. Chronic Wound Healing: A Review of Current Management and Treatments. *Adv Ther* 2017; 34(3):599–610. doi: 10.1007/s12325-017-0478-y.
24. Lee JT. Incisional Surgical Site Infections. In: Schein M, Hrsg. *Source control: A guide to the management of surgical infections*. Berlin [u.a.]: Springer; 2003. S. 20–276.
25. Gheorghe A, Moran G, Duffy H, Roberts T, Pinkney T, Calvert M. Health Utility Values Associated with Surgical Site Infection: A Systematic Review. *Value Health* 2015; 18(8):1126–37. doi: 10.1016/j.jval.2015.08.004.
26. Statistisches Bundesamt. Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik) Diagnosen, Prozeduren, Fallpauschalen und Case Mix der vollstationären

- Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern - Fachserie 12 Reihe 6.4 - 2016 [Stand: 31.07.2023]. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/>.
27. Leaper DJ, van Goor H, Reilly J, Petrosillo N, Geiss HK, Torres AJ et al. Surgical site infection - a European perspective of incidence and economic burden. *Int Wound J* 2004; 1(4):247–73. doi: 10.1111/j.1742-4801.2004.00067.x.
  28. Brennfleck FW, Bachmeier T, Simet W, Zeman F, Junger HHG, Schlitt HJ et al. Surgical Site Infections and their economic significance in hepatopancreatobiliary surgery: A retrospective incidence, cost, and reimbursement analysis in a German centre of the highest level of care. *Int Wound J* 2021; 18(1):17–23. doi: 10.1111/iwj.13511.
  29. Scott RD, Culler SD, Rask KJ. Understanding the Economic Impact of Health Care-Associated Infections: A Cost Perspective Analysis. *J Infus Nurs* 2019; 42(2):61–9. doi: 10.1097/NAN.0000000000000313.
  30. Fleischmann W, Strecker W, Bombelli M, Kinzl L. Vakuumversiegelung zur Behandlung des Weichteilschadens bei offenen Frakturen. *Der Unfallchirurg* 1993; 96(9):488–92.
  31. Morykwas MJ, Argenta LC, Shelton-Brown EI, McGuirt W. Vacuum-assisted closure: a new method for wound control and treatment: animal studies and basic foundation. *Ann Plast Surg* 1997; 38(6):553–62. doi: 10.1097/0000637-199706000-00001.
  32. Stevens P. Vacuum-assisted closure of laparostomy wounds: a critical review of the literature. *Int Wound J* 2009; 6(4):259–66. doi: 10.1111/j.1742-481X.2009.00614.x.
  33. Stannard JP, Volgas DA, Stewart R, McGwin G, Alonso JE. Negative pressure wound therapy after severe open fractures: a prospective randomized study. *J Orthop Trauma* 2009; 23(8):552–7. doi: 10.1097/BOT.0b013e3181a2e2b6.
  34. Kantak NA, Mistry R, Halvorson EG. A review of negative-pressure wound therapy in the management of burn wounds. *Burns* 2016; 42(8):1623–33. doi: 10.1016/j.burns.2016.06.011.

- 
35. Eneroth M, van Houtum WH. The value of debridement and Vacuum-Assisted Closure (V.A.C.) Therapy in diabetic foot ulcers. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2008; 24(S1):S76-S80. doi: 10.1002/dmrr.852.
  36. Mandal A. Role of topical negative pressure in pressure ulcer management. *J Wound Care* 2007; 16(1):33–5. doi: 10.12968/jowc.2007.16.1.26987.
  37. Sjogren J, Gustafsson R, Nilsson J, Lindstedt S, Nozohoor S, Ingemansson R. Negative-pressure wound therapy following cardiac surgery: bleeding complications and 30-day mortality in 176 patients with deep sternal wound infection. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery* 2011; 12(2):117–20. doi: 10.1510/icvts.2010.252668.
  38. Sahebally SM, McKeivitt K, Stephens I, Fitzpatrick F, Deasy J, Burke JP et al. Negative Pressure Wound Therapy for Closed Laparotomy Incisions in General and Colorectal Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Surg* 2018; 153(11):e183467. doi: 10.1001/jamasurg.2018.3467.
  39. Webster J, Liu Z, Norman G, Dumville JC, Chiverton L, Scuffham P et al. Negative pressure wound therapy for surgical wounds healing by primary closure. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 3:CD009261. doi: 10.1002/14651858.CD009261.pub4.
  40. Ousey KJ, Milne J. Exploring portable negative pressure wound therapy devices in the community. *Br J Community Nurs* 2014; Suppl:S14, S16-20.
  41. Gupta S, Gabriel A, Lantis J, Téot L. Clinical recommendations and practical guide for negative pressure wound therapy with instillation. *Int Wound J* 2016; 13(2):159–74. doi: 10.1111/iwj.12452.
  42. Piatek S., Tautenhahn J. Physiologie der Wundheilung. In: Lippert H, Assadian O, Hrsg. *Wundatlas: Kompendium der komplexen Wundbehandlung* ; 141 Tabellen ; [empfohlen von der DGfW]. 2., überarb. Aufl. Stuttgart [u.a.]: Thieme; 2006. S. 28–33.
  43. Sorg H, Tilkorn DJ, Hager S, Hauser J, Mirastschijski U. Skin Wound Healing: An Update on the Current Knowledge and Concepts. *Eur Surg Res* 2017; 58(1-2):81–94. doi: 10.1159/000454919.

44. Kahn U. Chapter 5: Surgical Wound Complications. In: Hakim NS, Papalois VE, Hrsg. Surgical complications: Diagnosis and treatment. London, Singapore: Imperial College Press; 2007. S. 139–68.
45. Apelqvist J, Willy C, Fagerdahl A-M, Fracalvieri M, Malmsjö M, Piaggese A et al. EWMA Document: Negative Pressure Wound Therapy. *J Wound Care* 2017; 26(Sup3):S1-S154. doi: 10.12968/jowc.2017.26.Sup3.S1.
46. Müller-Seubert W, Roth S, Hauck T, Arkudas A, Horch RE, Ludolph I. Novel imaging methods reveal positive impact of topical negative pressure application on tissue perfusion in an in vivo skin model. *Int Wound J* 2021; 18(6):932–9. doi: 10.1111/iwj.13639.
47. Wilkes RP, Kilpad DV, Zhao Y, Kazala R, McNulty A. Closed incision management with negative pressure wound therapy (CIM): biomechanics. *Surg Innov* 2012; 19(1):67–75. doi: 10.1177/1553350611414920.
48. Baaijens F, Bouten C, Driessen N. Modeling collagen remodeling. *Journal of biomechanics* 2010; 43(1):166–75. doi: 10.1016/j.jbiomech.2009.09.022.
49. Jiang Y, Fu L, Song Y. Responses of apoptosis and matrix metabolism of annulus fibrosus cells to different magnitudes of mechanical tension in vitro. *Biosci Rep* 2019; 39(2). doi: 10.1042/BSR20182375.
50. Hinz B, Mastrangelo D, Iselin CE, Chaponnier C, Gabbiani G. Mechanical Tension Controls Granulation Tissue Contractile Activity and Myofibroblast Differentiation. *The American journal of pathology* 2001; 159(3):1009–20. doi: 10.1016/S0002-9440(10)61776-2.
51. Muenchow S, Horch RE, Dragu A. Effects of topical negative pressure therapy on perfusion and microcirculation of human skin. *Clinical Hemorheology and Microcirculation* 2019; 72(4):365–74. doi: 10.3233/CH-180536.
52. Gillespie BM, Rickard CM, Thalib L, Kang E, Finigan T, Homer A et al. Use of Negative-Pressure Wound Dressings to Prevent Surgical Site Complications After Primary Hip Arthroplasty: A Pilot RCT. *Surg Innov* 2015; 22(5):488–95. doi: 10.1177/1553350615573583.

- 
53. Karlakki SL, Hamad AK, Whittall C, Graham NM, Banerjee RD, Kuiper JH. Incisional negative pressure wound therapy dressings (iNPWTd) in routine primary hip and knee arthroplasties: A randomised controlled trial. *Bone Joint Res* 2016; 5(8):328–37. doi: 10.1302/2046-3758.58.BJR-2016-0022.R1.
54. Pachowsky M, Gusinde J, Klein A, Lehrl S, Schulz-Drost S, Schlechtweg P et al. Negative pressure wound therapy to prevent seromas and treat surgical incisions after total hip arthroplasty. *Int Orthop* 2012; 36(4):719–22. doi: 10.1007/s00264-011-1321-8.
55. Chaboyer W, Anderson V, Webster J, Sneddon A, Thalib L, Gillespie BM. Negative Pressure Wound Therapy on Surgical Site Infections in Women Undergoing Elective Caesarean Sections: A Pilot RCT. *Healthcare (Basel)* 2014; 2(4):417–28. doi: 10.3390/healthcare2040417.
56. Tuuli MG, Liu J, Tita ATN, Longo S, Trudell A, Carter EB et al. Effect of Prophylactic Negative Pressure Wound Therapy vs Standard Wound Dressing on Surgical-Site Infection in Obese Women After Cesarean Delivery: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020; 324(12):1180–9. doi: 10.1001/jama.2020.13361.
57. Murphy PB, Knowles S, Chadi SA, Vogt K, Brackstone M, van Koughnett JA et al. Negative Pressure Wound Therapy Use to Decrease Surgical Nosocomial Events in Colorectal Resections (NEPTUNE): A Randomized Controlled Trial. *Ann Surg* 2019; 270(1):38–42. doi: 10.1097/SLA.0000000000003111.
58. O'Leary DP, Peirce C, Anglim B, Burton M, Concannon E, Carter M et al. Prophylactic Negative Pressure Dressing Use in Closed Laparotomy Wounds Following Abdominal Operations: A Randomized, Controlled, Open-label Trial: The P.I.C.O. Trial. *Ann Surg* 2017; 265(6):1082–6. doi: 10.1097/SLA.0000000000002098.
59. Leon M, Barragan C, Garcia Perez J C, Guedea M, Sanz G, Gonzalez C, Arroyo A, Rubio I, Gonzalez C, Gazo J, Cantero-Cid R. Negative pressure therapy to reduce SSI in open colorectal surgery: prospective, randomised and multicenter study. *Colorectal Dis* 2016; 18(S1):6–12. doi: 10.1111/codi.13441.

60. Shen P, Blackham AU, Lewis S, Clark CJ, Howerton R, Mogal HD et al. Phase II Randomized Trial of Negative-Pressure Wound Therapy to Decrease Surgical Site Infection in Patients Undergoing Laparotomy for Gastrointestinal, Pancreatic, and Peritoneal Surface Malignancies. *J Am Coll Surg* 2017; 224(4):726–37. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2016.12.028.
61. Javed AA, Teinor J, Wright M, Ding D, Burkhart RA, Hundt J et al. Negative Pressure Wound Therapy for Surgical-site Infections: A Randomized Trial. *Ann Surg* 2019; 269(6):1034–40. doi: 10.1097/SLA.0000000000003056.
62. Pellino G, Sciaudone G, Candilio G, Fatico GS de, Landino I, Della Corte A et al. Preventive NPWT over closed incisions in general surgery: does age matter? *Int J Surg* 2014; 12 Suppl 2:S64-S68. doi: 10.1016/j.ijsu.2014.08.378.
63. Selvaggi F, Pellino G, Sciaudone G, Della Corte A, Candilio G, Campitiello F et al. New advances in negative pressure wound therapy (NPWT) for surgical wounds of patients affected with Crohn's disease. *Surg Technol Int* 2014; 24:83–9.
64. Di Re AM, Wright D, Toh JWT, El-Khoury T, Pathma-Nathan N, Gosselink MP et al. Surgical wound infection prevention using topical negative pressure therapy on closed abdominal incisions - the 'SWIPE IT' randomized clinical trial. *J Hosp Infect* 2021; 110:76–83. doi: 10.1016/j.jhin.2021.01.013.
65. O'Neill CH, Martin RCG. Negative-pressure wound therapy does not reduce superficial SSI in pancreatectomy and hepatectomy procedures. *J Surg Oncol* 2020; 122(3):480–6. doi: 10.1002/jso.25980.
66. Kuncewitch M, Blackham A, Clark CJ, Dodson RM, Russel G, Levine E et al. Effect of Negative Pressure Wound Therapy on Wound Complications Following Pancreatectomy. *Gastroenterology* 2017; 152(5):S1273. doi: 10.1016/S0016-5085(17)34243-9.
67. Kuper TM, Murphy PB, Kaur B, Ott MC. Prophylactic Negative Pressure Wound Therapy for Closed Laparotomy Incisions: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Ann Surg* 2020; 271(1):67–74. doi: 10.1097/SLA.0000000000003435.

- 
68. EuroQol Group. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* 1990; 16(3):199–208. doi: 10.1016/0168-8510(90)90421-9.
69. Herdman M, Gudex C, Lloyd A, Janssen M, Kind P, Parkin D et al. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Qual Life Res* 2011; 20(10):1727–36. doi: 10.1007/s11136-011-9903-x.
70. Spencer EA MK. Catalogue of Bias Collaboration: Hawthorne effect; 2017 [Stand: 01.08.2023]. Verfügbar unter: <https://catalogofbias.org/biases/hawthorne-effect/>.
71. Nunan D, Bankhead C, Aronson JK. Catalog of Bias Collaboration: Selection bias; 2017 [Stand: 01.08.2023]. Verfügbar unter: <https://catalogofbias.org/biases/selection-bias/>.
72. O’Sullivan J, Banerjee A, Pluddemann A. Catalogue of Bias Collaboration: Detection bias; 2017 [Stand: 01.08.2023]. Verfügbar unter: <https://catalogofbias.org/biases/detection-bias/>.
73. Bankhead C, Aronson JK, Nunan D. Catalogue of Bias Collaboration: Attrition bias; 2017 [Stand: 01.08.2023]. Verfügbar unter: <https://catalogofbias.org/biases/attrition-bias/>.
74. Zhang D, He L. A systemic review and a meta-analysis on the influences of closed incisions in orthopaedic trauma surgery by negative pressure wound treatment compared with conventional dressings. *Int Wound J* 2023; 20(1):46–54. doi: 10.1111/iwj.13835.
75. Boll G, Callas P, Bertges DJ. Meta-analysis of prophylactic closed-incision negative pressure wound therapy for vascular surgery groin wounds. *J Vasc Surg* 2022; 75(6):2086-2093.e9. doi: 10.1016/j.jvs.2021.12.070.
76. Murphey GC, Macias BR, Hargens AR. Depth of penetration of negative pressure wound therapy into underlying tissues. *Wound Repair and Regeneration* 2009; 17(1):113–7. doi: 10.1111/j.1524-475X.2008.00448.x.

## 8. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich Allen danken, die mich bei dieser Arbeit unterstützt und zu ihrem Gelingen beigetragen haben.

Ich danke Herrn Prof. Dr. Schlitt für die Möglichkeit, an seiner Klinik zu promovieren.

Meinem Doktorvater Prof. Dr. Stefan Brunner und meinem Betreuer Dr. Frank Brennfleck möchte ich für die ausgezeichnete Betreuung danken.

Ein weiteres Dankeschön geht an die CoTrial Associates für die Unterstützung bei der Datenerhebung und für die Prüfung der Daten. Danke an die Mitarbeiter des Bereichs für Biometrie und Statistik des Zentrums für klinische Studien der Universität Regensburg für die Mithilfe bei der Planung der NPSSI-Studie und bei der Datenauswertung. Danke an alle Prüfarzte, die an der Studie mitgearbeitet haben.

Und ein ganz großer Dank geht an meine Eltern, meine ganze Familie und meine Freunde.

Vielen Dank, dass ihr mir immer zur Seite gestanden seid!



## Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die Arbeit wurde von Dr. med. Frank Brennfleck und Prof. Dr. med. Stefan Brunner angeregt und überwacht.

Ort, Datum

Lena Linsenmeier