

Dietmar Frey

# **'SINGLE-SHOT'-ANTIBIOTIKA-PROPHYLAXE IN DER THORAXCHIRURGIE**

Klinische Untersuchung zur Effizienz mit besonderer  
Berücksichtigung der Auswirkungen auf das Merkmal  
'INFILTRAT' im Thorax-Röntgenbild

H.K. 19.7.



**Cuvillier Verlag Göttingen**  
Internationaler wissenschaftlicher Fachverlag



# 'SINGLE-SHOT'-ANTIBIOTIKA-PROPHYLAXE IN DER THORAXCHIRURGIE





# **'SINGLE-SHOT'-ANTIBIOTIKA-PROPHYLAXE IN DER THORAXCHIRURGIE**

**Klinische Untersuchung zur Effizienz mit besonderer Berücksichtigung der Auswirkungen auf das Merkmal 'INFILTRAT' im Thorax-Röntgenbild**

**Dr. Dietmar J. M. FREY**



## **Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek**

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliographische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

1. Aufl. - Göttingen: Cuvillier, 2021

© CUVILLIER VERLAG, Göttingen 2021

Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen

Telefon: 0551-54724-0

Telefax: 0551-54724-21

[www.cuvillier.de](http://www.cuvillier.de)

Alle Rechte vorbehalten. Ohne ausdrückliche Genehmigung des Verlages ist es nicht gestattet, das Buch oder Teile daraus auf fotomechanischem Weg (Fotokopie, Mikrokopie) zu vervielfältigen.

1. Auflage, 2021

Gedruckt auf umweltfreundlichem, säurefreiem Papier aus nachhaltiger Forstwirtschaft.

ISBN 978-3-7369-7407-4

eISBN 978-3-7369-6407-5



**Adresse des Autors:**

Dr. med. Dietmar J. M. FREY  
Von der Heydt 11  
D-49477 Ibbenbüren

E-Mail: [djmfrey@gmx.de](mailto:djmfrey@gmx.de)



## A - VORBEMERKUNG

Noch heutzutage - wie vor 50 Jahren - beginnen viele Publikationen zu Operations-Risiken sinngemäß mit der Feststellung, dass Lungen-Komplikationen und insbesondere Pneumonien im postoperativen Verlauf ein bedeutsames Problem darstellen. Sie seien verantwortlich für eine signifikant erhöhte Operations-Sterblichkeit, verlängerte Intensivstations- und Krankenhaus-Aufenthalte sowie deutlich höhere Behandlungskosten; eine Verminderung dieser Risiken sei dringlich geboten.

Im Vergleich mit anderen operativen Disziplinen wird dies insbesondere für das Gebiet der Thoraxchirurgie festgestellt.

Die eigene, vor nunmehr 25 Jahren fertiggestellte Studie zur Auswirkung einer ‚Single-Shot‘-Antibiotika-Prophylaxe [APr] hat hierzu signifikante Ergebnisse erbracht. Anlässlich einer Revision ist nach Auswertung von vielen seither erschienenen Publikationen zusammenfassend festzustellen:

- Die eigenen Aussagen sind an keiner Stelle widerlegt. Gegenteilig werden sie bestätigt oder - belegt durch diverse Studienergebnisse - valide unterstützt.
- In der vergleichenden Auswertung freilich sind die eigenen Ergebnisse nie ähnlich umfassend und statistisch belegt publiziert.
- Eine antibiotische Kolonisations- / Infektions-Prophylaxe für ‚innere‘ - tracheale und pulmonale - Oberflächen ist danach möglich und sinnvoll.

Somit erscheint angebracht, die damals erarbeiteten Feststellungen unverändert auch jetzt noch zu veröffentlichen, nachdem gerade für das Gebiet der Thoraxchirurgie bis zum heutigen Tag keine abschließenden Aussagen oder Empfehlungen vorliegen. Darüber hinaus können die nachgewiesenen Auswirkungen für alle Eingriffe mit trachealer Intubation bedeutsam sein.

Unter Berücksichtigung aktuellster Literatur soll eine synoptische Aktualisierung der eigenen Ergebnisse und Folgerungen der Original-Arbeit vorangestellt werden.

Die als ‚Habilitationsschrift‘ gefertigte Arbeit wird nachfolgend im Originaltext publiziert. Neu eingefügt wurden ausschließlich die Seitenangaben in den Fußnoten.

Die Arbeit wurde im Mai 1995 bei der ‚*Medizinischen Fakultät der Humboldt-Universität zu Berlin - Virchow-Klinikum*‘ (jetzt ‚*Charité - Universitätsmedizin Berlin*‘) eingereicht. Informell wurde sie - und damit die Fortführung es Habilitationsverfahrens - mit Schreiben vom 05. Sept. 1996 abgelehnt. Der Schriftwechsel hierzu wird in Original-Scans im Anhang veröffentlicht.



## B - INHALTSVERZEICHNIS

	<b>Seite</b>	
<b>A</b>	<b>Vorbemerkung</b>	<b>A 2</b>
<b>B</b>	<b>Inhaltsverzeichnis</b>	<b>A 3</b>
<b>C</b>	<b>Aktualisierung (Stand Februar 2021)</b>	<b>A 4</b>
<b>D</b>	<b>Literaturverzeichnis (Update)</b>	<b>A 10</b>
<b>E</b>	<b>Habilitations-Verfahren (Verlauf)</b>	<b>A 15</b>
<b>F</b>	<b>Original-Arbeit</b>	<b>A 21</b>

## Abkürzungen und ZEICHENERKLÄRUNG (Erklärung der im Text verwendeten Abkürzungen und Zeichen)

APr	- Antibiotika-Prophylaxe
BMI	- Body-Mass-Index
CDC	- Center for Disease Control and Prevention
ggf.	- gegebenenfalls
OA	- Originalarbeit (1996)
Pat.	- Patient(en)
PubMed	- PubMed® [U.S. National Library of Medicine /.nlm]]
RTC	- randomised controlled trial
RTI	- respiratory tract infections

[\*1 - \*93] - Literatur-Nachweise im Update

[OA-42] - Literatur-Nachweis in der Original-Arbeit



## C - Aktualisierung (Stand Februar 2021)

Für den Zeitraum nach Fertigstellung der eigenen Original-Arbeit [OA] im Jahr 1996 wurden aktuell für eine Revision - nach einer PubMed basierten Literatursuche für das Gebiet 'Thoraxchirurgie' - multiple einschlägige Publikationen ausgewertet [\*1, \*2, \*3, \*4, \*5, \*6, \*7, \*8, \*9, \*10, \*11, \*12, \*13, \*14, \*15, \*16], wobei nur die folgenden über durchgeführte, meist randomisierte klinische Studien berichten [\*17, \*18, \*19, \*20, \*21, \*22, \*23, \*24, \*25, \*26, \*27, \*28, \*29, \*30, \*31, \*32]. Es wird einerseits in fast allen Veröffentlichungen für das Gebiet 'Thoraxchirurgie' eine Indikation für eine APR bestätigt. Andererseits aber können diese Aussagen weiterhin - wie in der OA schon dargestellt <sup>1</sup> - in keiner Arbeit auf Basis statistisch signifikant nachgewiesener Ergebnisse belegt werden. In aktuellen Empfehlungen und Leitlinien berufener Experten-Kommissionen wird somit unverändert eine Indikation für eine APR in der Thoraxchirurgie nicht festgestellt [\*33, \*34].

Es finden sich nach wie vor nur einzelne randomisiert kontrollierte Studien [\*3, \*17], in denen - wie in der eigenen Arbeit [\*35] - eine unbehandelte Kontrollgruppe (= Null-Gruppe) einer APR-Prüfgruppe gegenübergestellt wird; dies wird auch ausdrücklich bemängelt [\*16, \*28]. Mehrheitlich werden unterschiedliche APR-Regime verglichen mit dem Fokus auf Substanzen mit verschiedenen Wirkungsspektren oder auf differente Applikationsarten [\*2, \*18, \*19, \*21, \*28, \*30, \*31]. Auch hier werden allenfalls tendenzielle Vorteile für ein spezifisches Medikament oder eine Applikationsform beschrieben. Mangels randomisierter Vergleiche zwischen Kontroll- und Prüfgruppen ist der 'Wert' der APR also bisher für thoraxchirurgische Eingriffe nie signifikant nachgewiesen worden oder aus methodischen Gründen - meist wegen zu kleiner Fallzahlen - gescheitert. Insofern gelten die diesbezüglichen Feststellungen <sup>2</sup> in der OA auch heutzutage noch ohne Einschränkung. In publizierten Metaanalysen aus anderen operativen Fächern finden sich Indikationsempfehlungen für diverse APR-Regime. Dabei werden thoraxchirurgische Eingriffe explizit ausgeschlossen oder sie bleiben unerwähnt [\*36, \*37]. Das eigene Studienprotokoll - Gabe von Cefuroxim ggf. als 'single-shot'-APR - wird in verschiedenen neueren Publikationen [\*37, \*38, \*39, \*40, \*41, \*42, \*43] oder Leitlinien ebenfalls angewandt [\*34, \*44].

Deutliche Vorteile einer APR werden in Studien aus anderen operativen Fächern beschrieben [\*19, \*37, \*38, \*39, \*40, \*41, \*42, \*43, \*45, \*46, \*47, \*48, \*49, \*50, \*51]. Hinsichtlich nötiger signifikanter Wirksamkeitsnachweise ist neuerdings eine Entlastung festzustellen. Ohne Berücksichtigung von pulmonalen Komplikationen wird aufgrund einer Metaanalyse von 256 klinisch kontrollierten Studien mit 43.809 einbezogenen Pat. aus verschiedensten operativen Disziplinen - wiederum ohne thoraxchirurgische Eingriffe - die bisherige Indikations-Klassifikation "clean" oder "clean-contaminated" als

---

1 s. OA Seite 5

2 s. OA Seite 6 ff.

nicht relevant bewertet. Eine APr solle demnach nicht nur dann indiziert sein, wenn ihre Wirksamkeit experimentell zweifelsfrei bewiesen werden konnte, sondern - quasi in 'Beweislast-Umkehr' - nur dann als unwirksam abgelehnt werden, wenn ihre Unwirksamkeit für bestimmte Operationsarten bewiesen worden sei [\*36].

Es werden immer wieder - auch in großen Metaanalysen - günstige Auswirkungen einer APr im Sinne eines Nebeneffekts auf allgemeine Infektionszeichen beschrieben. Belastbare statistische Belege, insbesondere aber eine breit angelegte Evaluation fehlt meistens [\*39, \*52]. Danach wird inzwischen auch von einer Expertenkommission - neben dem primären Ziel einer APr - als "*sekundäres Ziel*" die "*Vermeidung lokaler und systemischer postoperativer Infektionskomplikationen*" anerkannt; wieder fehlt für das Gebiet 'Thoraxchirurgie' eine dezidierte Empfehlung [\*34].

Die eigene Studie hat insbesondere hinsichtlich des Merkmals 'Infiltrat' in Routine-Thoraxröntgenbildern bemerkenswerte Unterschiede gezeigt [\*35]. Nach umfangreicher statistischer Evaluation der gefundenen Ergebnisse war möglich und geboten, günstige Auswirkungen einer APr - jenseits des bisher anerkannten 'primären Zieles' - substantiiert darzustellen. Konkludent können damit geltende und unbestrittene Feststellungen wie von der 'Deutschen Gesellschaft für Krankenhaushygiene' im Jahre 1994 [OA'42] relativiert werden: "..., daß *perioperative Antibiotikaprophylaxe nicht zur Verhinderung postoperativer Infektionen wie Harnwegsinfekt oder Pneumonie vorgehen ist, und sie dies auch nicht leisten kann*". Dies wird jedoch weiterhin in einer aktuell geltenden Leitlinie aus dem Jahr 2012 gleichsinnig erklärt [\*33].

Verglichen mit dem anerkannt primären Ziel der Vermeidung einer Infektion der Wunde lokal sollte allerdings eine mögliche Verminderungen broncho-pulmonaler Komplikationen als ungleich relevanter zu bewerten sein; gerade diese haben - im Schrifttum gleichermaßen festgestellt - entscheidende Auswirkungen auf die postoperative Morbidität, den medizinischen und pflegerischen Aufwand, die Operationsletalität und auf resultierende Krankheitskosten [\*7, \*11, \*12, \*16, \*19, \*27, \*28, \*53, \*54, \*55, \*56, \*57]. Die Erforschung und damit insbesondere die Reduzierung dieser gravierenden Komplikationen ist Gegenstand diverser Studien und Metaanalysen, die auch das Problem ungenügender Probandenzahlen 'heilen' sollen [\*15, \*36, \*39, \*52, \*53, \*56, \*57]. Ohne Berücksichtigung einer APr werden vorwiegend Risikofaktoren aus prae-, intra- und postoperativen Befunden bewertet oder die Auswirkungen von Behandlungs- und Beatmungsmodalitäten evaluiert [\*56, \*57, \*58].

Erkennbar gilt weiterhin, was in der OA zur Problematik eines signifikanten Nachweises eindeutiger Vorteile einer APr ausgeführt wurde <sup>3</sup>. Nach wie vor ist festzustellen, dass schon bezüglich der Definition gravierende Differenzen bestehen und unterschiedliche Sachverhalte im Begriff "*pulmonary complications*" subsummiert sind. So wird auch bemängelt, dass wegen uneinheitlicher Studien-Designs keine validen Aus-

---

3 s. OA Seite 8 ff.

sagen zu pulmonalen Komplikationen und insbesondere zu postoperativen Pneumonien möglich seien [\*2]. Diesbezüglich werden aber weiterhin - wie schon in der OA zitiert - immer wieder positive Auswirkungen beschrieben [\*2, \*3, \*7, \*11, \*14, \*17, \*18, \*19, \*24, \*28, \*59, \*60, \*89], in anderen Publikationen jedoch solche Effekte als 'nicht signifikant' bewertet und damit abgelehnt [\*4, \*11, \*12, \*15, \*17, \*29]. Angesichts fehlender statistisch valider Bestätigung der gefundenen 'Nebeneffekte' einer APr werden mehrfach hierzu neue Studien vorgeschlagen oder gefordert [\*1, \*7, \*11, \*12, \*16, \*19, \*20, \*27, \*48, \*61].

Zwar wird normalerweise bei Einbeziehung broncho-pulmonaler Komplikationen der Begriff "*pulmonary infiltrate*" bezogen auf Thorax-Röntgenaufnahmen genannt. Dies erfolgt aber ausschließlich in Verknüpfung mit weiteren klinischen Kriterien entsprechend der Definition des 'Center for Disease Control and Prevention' (CDC) [\*56, \*62, \*63, \*64] und für die Prüfung der Effekte einer AP wird ein hieraus gebildeter 'Score'-Wert verwendet [\*2, \*3, \*9, \*10, \*19, \*22, \*25, \*27, \*28, \*49, \*65, \*66, \*67, \*68, \*69, \*70, \*71, \*72, \*84]. Die differenzial-diagnostischen Schwierigkeiten bei Auswertung von postoperativen Röntgenbefunden lassen sich in der Mehrzahl der ausgewerten Studien nach wie vor erkennen und werden gelegentlich auch ausdrücklich benannt [\*10, \*19]. Diesbezüglich ist seit Fertigstellung der OA ebenfalls keine Verfahrensänderung festzustellen und die dort formulierten Aussagen gelten weiterhin <sup>4</sup>.

An keiner Stelle in der uns zugänglichen Literatur wird das Merkmal 'Infiltrat' in Röntgenaufnahmen des Thorax isoliert betrachtet und - den eigenen statistischen Verfahren entsprechend - auf seine Wertigkeit geprüft. Insofern bleiben die eigenen Ergebnisse weiterhin exklusiv.

Mittels umfangreicher statistischer Verknüpfung der definierten radiologischen Zeichen <sup>5</sup> mit klinischen und bakteriologischen Befunden war demnach das Einzelmerkmal 'Infiltrat' hinsichtlich seiner 'Mächtigkeit' zu evaluieren. Es hat sich dann als mächtiges Werkzeug für die Bewertung einer APr erwiesen, dessen Quantität und Qualität mit weiteren Befunden und Risikofaktoren mehrfach signifikant korrelieren. Dabei konnten rückbezüglich bei Verknüpfung des Merkmals 'Infiltrat' mit typischen Entzündungszeichen wie Leukozytenzahl oder Körpertemperatur Resultate statistisch nachgewiesen werden, die allgemein publizierten Ergebnissen entsprechen. Die gefundene Korrelation mit Werten des Gasaustausches bleibt mangels fehlender Referenz-Informationen aus dem Schrifttum ebenfalls exklusiv. Pathophysiologisch sind die festgestellten Auswirkungen auf das Merkmal 'Infiltrat' angemessen durch mikrobiologische Untersuchungsbefunde begründet. Angaben in diversen Prophylaxe-Studien entsprechen den eigenen Erfahrungen bezüglich der wahrscheinlich entzündlichen Gene-se gefundener 'Infiltrate' [\*2, \*3, \*15, \*17, \*18, \*24, \*65, \*66, \*70].

---

4 s. OA Seite 9 ff.

5 s. OA Seiten 20-23

Vor allem aber in Publikationen aus der Intensiv- / Beatmungsmedizin werden Sachverhalte beschrieben, die die eigenen Befunde plausibel unterstützen [\*67, \*68, \*69, \*71, \*72, \*73, \*74, \*75, \*76, \*77, \*78, \*79, \*80, \*81, \*82, \*83, \*84, \*85, \*86, \*87, \*88]. Zwar entsprechen die Verhältnisse bei intensivmedizinisch maschineller Beatmung nicht den Bedingungen einer zeitlich limitierten Intubationsnarkose, aber die nachgewiesenen Keimverschleppungen mit Kolonisation und konsekutiver Infektion der Atemwege können gleichermaßen auf eine oro- / naso-tracheale Intubation zurückgeführt werden. Zudem besteht für thoraxchirurgische Eingriffe 'ex-ante' immer das Risiko einer prolongierten Nachbeatmung und damit ist eine Beachtung dieser Mechanismen geboten.

Wenn demnach valide Daten aus spezifischen Studien zur AP<sub>r</sub> fehlen, war und ist für die Bewertung der eigenen Ergebnisse angezeigt, geeignete Erkenntnisse aus anderen Bereichen heranzuziehen, soweit dort das Ziel-Merkmal 'Infiltrat' im Lungen-Röntgenbild berücksichtigt wurde. Schon in der OA wird die Studienlage zur Kolonisation der Luftwege durch eine Intubation dargestellt <sup>6</sup>. Auch in neueren Untersuchungen werden die dortigen Feststellungen gleichsinnig bestätigt [\*61, \*69, \*71, \*72, \*73, \*74, \*76, \*80, \*84, \*85, \*87] und ein Zusammenhang nosokomialer Pneumonien bei nachgewiesener Kolonisation wird ebenfalls beschrieben [\*71, \*72, \*73, \*74, \*76, \*80, \*83, \*84, \*85, \*87]. Es wurden verschiedene Studien mit dem Ziel der Verhinderung einer Keimverschleppung und damit einer broncho-pneumonischen Entzündung durchgeführt. Dabei konnten günstige Effekte einer trachealen Sekretabsaugung proximal des Tubus-Cuffs durch Vermeidung einer Mikro-Aspiration nachgewiesen werden [\*67, \*74, \*78, \*83, \*88]. Mit dem dezidierten Ziel einer Verminderung von Atemwegs- / Lungen-Infektionen als Folge einer Kolonisation der Atemwege unter intensivmedizinischer maschineller Beatmung wurden günstige Effekte einer 'lokalen oro-pharyngealen Dekontamination' mit / ohne zusätzliche systemische Antibiose gefunden [\*68, \*69, \*72, \*85, \*86, \*90]. In Metaanalysen der 'Cochrane Library' (CENTRAL) [\*91] wird festgestellt, dass eine Kombination aus topischen Antiseptika und systemisch applizierten Antibiotika einen stark protektiven Effekt auf "*respiratory tract infections*" (RTI) habe und die Gesamtmortalität signifikant senke. Die dort gefundenen günstigen Ergebnisse sind jedoch nur bedingt in diese Synopse einzubeziehen, da die Vermeidung der - nach unseren Untersuchungen anzunehmenden - Keim-Verschleppung bei Intubation nicht expliziter Gegenstand dieser Analyse war. Zudem entsprechen die Definitionen berücksichtigter 'RTIs', differierende Studienprotokolle und geprüfte Endpunkte nur bedingt unseren Kriterien. Ausdrücklich deklariert wurden dort im Interesse einer möglichst breiten Metaanalyse sehr weitgefaste Studien-Designs zugrunde gelegt [\*75, \*81, \*92]. Wiewohl also nicht stringent zutreffend, kann aber aus den erarbeiteten Resultaten eine günstige Auswirkung einer topischen und systemischen AP<sub>r</sub> bezüglich der Verminderung von Atemwegsinfektionen unter Intubations- und Beatmungsbedingungen abgeleitet werden. Dies sollte beachtlich sein, da mittel-

---

6 s. OA Seite 9

bar die eigenen Befunde durch nachvollziehbar gleichartige pathogenetische Vorgänge bestätigt werden.

Diesbezüglich entsprechen unsere Untersuchungsergebnisse - bezogen auf die mikrobiologischen Untersuchungen - sehr eindrücklich auch den Feststellungen in neueren wissenschaftlich Publikationen, wie dies schon in der OA diskutiert wurde <sup>7</sup>. Die signifikanten Auswirkungen der APr auf Quantität und Qualität der röntgenologischen 'Infiltrate' bei prae-operativ nachgewiesener Atemwegs-Kolonisation (= "*Positive Bakteriologie am Tag 0*") wie auch die postoperativen Keimnachweise werden weitestgehend gestützt durch vergleichbare Befundberichte [\*15, \*22, \*24, \*27, \*28, \*32, \*66].

Eindeutig hat sich damit in unseren Untersuchungen - und verschiedentlich in Studien bestätigt - die praeoperativ bestehende Kolonisation der Atemwege als gravierender Risikofaktor für die Entwicklung von Infiltraten und zusammen mit weiteren klinischen Befunden von pulmonalen Entzündungen erwiesen. Weitere Risikofaktoren sind festzustellen mit unterschiedlichen Auswirkungen auf die Ausprägung der 'Infiltrate'. In verschiedenen Publikationen werden ebenfalls das Alter [\*7, \*9, \*22, \*29, \*32, \*54, \*55], eine längere Operationsdauer [\*7, \*22, \*53], Rauchen [\*9, \*20, \*53] sowie eine vorbestehende obstruktive Lungenfunktionsstörung [\*7, \*9, \*20, \*27, \*28, \*29, \*32, \*53, \*54, \*65, \*66] als unabhängige Risikofaktoren beschrieben.

Das Merkmal 'Übergewicht' hat sich nicht als Risikofaktor erwiesen; dies ist für thoraxchirurgische Eingriffe gleichsinnig bestätigt [\*7, \*22, \*29]. Die in der OA verwandte Kennzahl 'ROHRER-Index' - als Synonym des 'Ponderal-Index' - zur Evaluation des Risikofaktors 'Übergewicht' entspricht in der Bewertung weitgehend dem aktuell gebräuchlicheren BMI (= Body-Mass-Index) [\*93]. Bei fehlender Relevanz für das Studienergebnis kann diesbezüglich eine Anpassung unterbleiben.

Hervorzuheben ist nach den eigenen Ergebnissen aber, dass gerade Patienten von einer APr profitieren, die keinen der untersuchten Risikofaktoren aufweisen. In den statistischen Analysen hat sich die Zugehörigkeit zur Kontrollgruppe ohne APr als unabhängiges 'relatives Risiko' herausgestellt. Indirekt findet sich eine Entsprechung in der Literatur, wo das 'Versäumen' der APr-Gabe sich vergleichbar als Risikofaktor erwiesen hat [\*22].

Mit Verweis auf unsere signifikanten Untersuchungs-Ergebnisse einerseits und andererseits auf die bestätigenden Studien erscheint begründet, für thoraxchirurgische Eingriffe grundsätzlich eine APr zu empfehlen.

Darüber hinaus kann gefolgert werden, dass bei oro- / naso-trachealen Intubationen die Vermeidung einer Keim-Verschleppung vom generell als kontaminiert geltenden oro-pharyngealen Raum möglich und sinnvoll zu sein scheint. Dies kann gelten für be-

---

7 s. OA Seiten 218 ff / S. 223

kanntermaßen komplikationsträchtige thorakale - und insbesondere pulmonale - Operationen sowie für ebenfalls belastete große Oberbaucheingriffe [\*48, \*61].

“*Neue Fragestellungen*“ in der OA <sup>8</sup> bleiben weiterhin nicht abschließend geklärt. Verschiedentlich wurde in Studien eine mögliche Keimselektion in Abhängigkeit vom Wirkungsspektrum des Prophylaxe-Medikaments diskutiert [\*28, \*31, \*65, \*70, \*72, \*85]. Die auch von uns beobachtete Minderwirksamkeit der mehrheitlich gebrauchten Cephalosporine der 2. Generation im gram-negativen Spektrum bleibt weiterhin beachtlich. Die jeweils für gram-negative Keime gefundene geringere Elimination nach praeoperativem Nachweis und die mangelhafte Verhinderung einer Neukolonisation induzieren Fragen bezüglich einer angezeigten Anpassung des APr-Medikaments oder zusätzlich sinnvoller Dekontaminationsmaßnahmen [\*6, \*11, \*28, \*31, \*59, \*68]. Die Problematik der aufwendigen Beschreibung und Qualifikation neuer 'Infiltrate' in Thorax-Röntgenaufnahmen könnte möglicherweise durch Entwicklung computergestützter Vermessung mit Anwendung geeigneter Algorithmen vermindert werden.

### **Schlussfolgerung:**

Die in der OA formulierten Schlussfolgerungen sind ohne Einschränkung weiterhin gültig und sachgerecht. In seither veröffentlichten Publikationen werden unsere dargestellten Ergebnisse verschiedentlich gleichsinnig beschrieben oder unterstützt, mindestens an keiner Stelle widerlegt. Somit ist anhand unserer Untersuchungen die nach wie vor unklare APr-Indikation im Gebiet der Thoraxchirurgie zweifelsfrei zu bejahen.

Zum umfassend evaluierten Merkmal 'Infiltrat' im Thorax-Röntgenbild kann im uns zugänglichen Schrifttum keinerlei valide Aussage oder Bewertung gefunden werden. Es hat sich in unseren Untersuchungen als hoch-valides Merkmal für die Entdeckung und Beurteilung pulmonaler Entzündungsgeschehen erwiesen.

Es erscheint nach aktuellem Wissensstand gerechtfertigt, die Möglichkeit einer Kontaminations- und Pneumonie-Prophylaxe durch eine 'single-shot'-Antibiotika-Prophylaxe - mindestens für thoraxchirurgische Eingriffe - zu bestätigen. Damit ist geltenden Leitlinien und Empfehlungen zu widersprechen.

Immerhin wird in der Literatur der letzten Dekaden eine Lockerung der stringenten Indikation für eine APr schon hinsichtlich des 'primären Ziels' vorgeschlagen [\*36]. Es erscheint darüber hinaus geboten, die “*Vermeidung lokaler und systemischer post-operativer Infektionskomplikationen*“ - und hier eben die begründete Möglichkeit einer antibiotischen Prophylaxe broncho-pulmonaler Kolonisation und Infektion - aus der abwertenden Ordnung (“*sekundäres Ziel*“) [\*34] pro-aktiv in den Fokus zu nehmen, da diese zweifelsfrei weitaus schwerwiegenderen Operations-Komplikationen seit Jahrzehnten nur beschreibende Beachtung gefunden haben.

---

8 s. OA S. 226



## D - LITERATURNACHWEIS

- \*1 **Baniasadi S, Alaeen Z, Shadmehr MB.** Surgical Antibiotic Prophylaxis: A descriptive Study among Thoracic Surgeons. *Tanaffos* 2016; 15: 154-159
- \*2 **Bernard A, Pillet M, Goudet P, Viard H.** Antibiotic prophylaxis in pulmonary surgery. A prospective randomized double-blind trial of flash cefuroxime versus forty-eight-hour cefuroxime. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107(3): 896-900
- \*3 **Boulanger G, Dopff C, Boileau S, Gerard A, Borrelly J, Canton P.** Antibio prophylaxie en chirurgie pulmonaire: étude randomisée céfmandole versus placebo. *Ann Fr Anesth Reanim* 1992; 11(2): 150-155
- \*4 **Chang SH, Krupnick AS.** Perioperative Antibiotics in Thoracic Surgery. *Thorac Surg Clin* 2012; 22: 35-45
- \*5 **Elia S, Gentile M, Guggino G, Marcone GR, Ferraro A, Ferrante G.** Preoperative antimicrobial prophylaxis with a long-acting cephalosporin for thoracic surgery in 192 non small cell lung cancer patients. *J Chemother* 1998; 10(1): 58-63
- \*6 **Engelhardt MJ, Bornemann S, Pfannschmidt J, Rüssmann H, Schönfeld N, Tiedt N, Tönnies M, Bauer TT.** Rationale perioperative Antibiotikatherapie in der Thoraxchirurgie. *Zentralbl Chir.* 2020; 145(1): 82-88
- \*7 **Ferdinand B, Shennib H.** Postoperative pneumonia. *Chest Surg Clin N Am* 1998; 8(3): 529-539
- \*8 **Hallfeldt K, Dornschneider G, Richter C, Thetter O, Schweiberer L.** Perioperative management in thoracic surgery. *Langenbecks Arch Chir* 1995; 380(1): 37-42
- \*9 **Li Y, Ma YL, Gao YY, Wang DD, Chen Q.** Analysis of the risk factors of postoperative cardiopulmonary complications and ability to predicate the risk in patients after lung cancer surgery. *Thorac Dis.* 2017; 9(6): 1565-1573
- \*10 **Özcan PE, Sentürk E.** Pneumonia After Thoracic Surgery. In: Sentürk M, Sungur MO, Sentürk M (eds.): *Postoperative Care in Thoracic Surgery.* Springer Switzerland 2017: 207-217
- \*11 **Radu DM, Jauréguy F, Seguin A, Foulon C, Destable MD, Azorin J, Martinod E.** Postoperative Pneumonia After Major Pulmonary Resections: An Unsolved Problem in Thoracic Surgery. *Ann Thorac Surg* 2007; 84: 1669-1674
- \*12 **Ried M, Hofmann HS.** Perioperative Antibiotikatherapie in der Thoraxchirurgie. *Zentralbl Chir* 2014; 139(S 01): S22-S26
- \*13 **Rogers, M.L.; Taylor, R.; Beggs, F.D.** Antibiotic prophylaxis in general thoracic surgery in the UK. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2000; 18: 375-376
- \*14 **Rohwedder R, Della Torre H, Schlecker, H.** Single dose oral Ciprofloxacin for perioperative antibiotic prophylaxis in lung surgery. *Drugs* 1993; 45: 253-254
- \*15 **Torres A.** Respiratory infections after lung cancer resection. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2006; 4(5): 717-720
- \*16 **Villeneuve PJ.** Interventions to avoid pulmonary complications after lung cancer resection. *J Thorac Dis.* 2018; 10 (Suppl. 32): 3781-3788
- \*17 **Aznar R, Mateu M, Miro JM, Gatell JM, Gimferrer JM, Aznar E, Mallolas J, Soriano E, Sanchez-Lloret J.** Antibiotic prophylaxis in non-cardiac thoracic surgery: Cefazolin versus placebo. *Eur J Cardiothorac Surg* 1991; 5(10): 515-518
- \*18 **Boldt J, Piper S, Uphus D, Fussle R, Hempelmann G.** Preoperative microbiologic screening and antibiotic prophylaxis in pulmonary resection operations. *Ann Thorac Surg* 1999; 68(1): 208-211
- \*19 **Deguchi H, Tomoyasu M, Shigeeda W, Kaneko Y, Kanno H, Saito H.** Influence of prophylactic antibiotic duration on postoperative pneumonia following pulmonary lobectomy for non-small cell lung



- cancer. *J Thorac Dis.* 2019; 11(4): 1155-1164
- \*20 **D'Journo XB, Rolain JM, Doddoli C, Raoult D, Thomas PA.** Airway colonizations in patients undergoing lung cancer surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011; 40(2): 309-319
- \*21 **Ilic N, Petricevic A, Kotarac S, Perisic R.** Single-dose ceftriaxone versus multiple-dose cefuroxime for antimicrobial chemo-prophylaxis in pleuropulmonary surgery. *Panminerva Med* 1997; 39(3): 240-243
- \*22 **Imperatori A, Nardecchia E, Dominioni L, Sambucci D, Spampatti S, Feliciotti G, Rotolo N.** Surgical site infections after lung resection: a prospective study of risk factors in 1,091 consecutive patients. *J Thorac Dis.* 2017; 9(9): 3222-3231
- \*23 **Krein AE, Spindler R, Elert O.** Prophylaxe und Therapie von infektiösen Komplikationen in der Lungenchirurgie. *Zentralbl Chir* 1999; 124 Suppl 4: 23-27
- \*24 **Lin CS, Hsu WH, Wu YC, Huang WC, Wang CY, Huang MH.** Effectiveness of short-term antibiotic prophylaxis on postoperative recovery course after pulmonary lobectomies. *Chin Med Assoc.* 2004; 67(6): 275-80
- \*25 **Roberts JR, Shyr Y, Christian KR, Drinkwater D, Merrill W.** Preemptive gastrointestinal tract management reduces aspiration and respiratory failure after thoracic operations. *J Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2000; 119(3): 449-452
- \*26 **Rolle A, Thetter O, Halfeldt K, Mandelkow H, Schweiberer L.** Perioperative Antibiotikaprophylaxe in der Thoraxchirurgie--Ergebnisse einer kontrollierten randomisierten Studie mit Optocillin. *Pneumologie* 1990; 44 Suppl 1: 291-292
- \*27 **Schussler O, Alifano M, Dermine H, Strano S, Casetta A, Sepulveda S, Chafik A, Coignard S, Rabbat A, Regnard JF.** Postoperative Pneumonia after Major Lung Resection. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 173(10): 1161-1169
- \*28 **Schussler O, Dermine H, Alifano M, Casetta A, Coignard S, Roche N, Strano S, Meunier A, Salvi M, Magdeleinat P, Rabbat A, Regnard JF.** Should We Change Antibiotic Prophylaxis for Lung Surgery? Postoperative Pneumonia Is the Critical Issue. *Ann Thorac Surg* 2008; 86:1727-34)
- \*29 **Shiono S, Yoshida J, Nishimura M, Hagiwara M, Hishida T, Nitadori J, Nagai K.** Risk Factors of Postoperative Respiratory Infections in Lung Cancer Surgery. *Journal of Thoracic Oncology* 2007; 2: 34 - 38
- \*30 **Train M, Soulard D, Bouyer L, Bizouarn P, Blanloeil Y.** Comparaison de l'amoxicilline et du céfamandole pour la prévention des infections broncho-pulmonaires en chirurgie pulmonaire. Etude randomisée, en double-aveugle. *Ann Fr Anesth Reanim* 1994; 13(3): 280-284
- \*31 **Turna A, Kutlu CA, Ozalp T, Karamustafaoglu A, Mulazimoglu L, Bedirhan MA.** Antibiotic prophylaxis in elective thoracic surgery: Cefuroxime versus Cefepime. *Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 51: 84-88
- \*32 **Yamada Y, Sekine Y, Suzuki H, Iwata T, Chiyo M, Nakajima T, Yasufuku K, Yoshida S.** Trends of bacterial colonisation and the risk of postoperative pneumonia in lung cancer patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010; 37(4): 752-757
- \*33 **AWMF (AK "Krankenhaus- und Praxishygiene").** Perioperative Antibiotikaprophylaxe. AWMF Leitlinie AWMF-Reg-Nr 029-022
- \*34 **Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG).** Perioperative Antibiotika-Prophylaxe. Empfehlungen einer Expertenkommission. *Chemother J*: 2010; 19: 70-84
- \*35 **Frey DJ, Reichmann AK, Mauch H, Kaiser D.** 'Single-shot'-Antibiotikaprophylaxe in der Thoraxchirurgie; Senkung der postoperativen Infektionsrate. *Infection* 1993; 21 Suppl 1: S35-S44
- \*36 **Bowater RJ, Stirling SA, Lilford RJ.** Is antibiotic prophylaxis in surgery a generally effective intervention? Testing a generic hypothesis over a set of meta-analyses. *Ann Surg.* 2009; 249: 551-556
- \*37 **Kreter B, Woods M.** Antibiotic prophylaxis for cardiothoracic operations. Meta-analysis of thirty years of clinical trials. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104(3): 590-599
- \*38 **Bucknell SJ, Mohajeri M, Low J, McDonald M, Hill DG.** Single-versus multiple-dose antibiotics





- prophylaxis for cardiac surgery. Aust N Z J Surg 2000; 70(6): 409-411
- \*39 **Esposito S.** Is Single-Dose Antibiotic Prophylaxis Sufficient for Any Surgical Procedure? J Chemother 1999; 11: 556-564
- \*40 **Nooyen SM, Overbeek BP, Brutel de la Riviere A, Storm AJ, Langemeyer JJ.** Prospective randomised comparison of single-dose versus multiple-dose cefuroxime for prophylaxis in coronary artery bypass grafting. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1994; 13(12): 1033-1037
- \*41 **Rimmler C, Lanckohr C, Akamp C, Horn D, Fobker M, Wiebe K, Redwan B, Ellger B, Koeck R, Hempel G.** Physiologically based pharmacokinetic evaluation of cefuroxime in perioperative antibiotic prophylaxis. Br J Clin Pharmacol. 2019; 85(12): 2864-2877
- \*42 **Salkind AR, Rao KC.** Antibiotic Prophylaxis to Prevent Surgical Site Infections. Am Fam Physician 2011; 83: 585-590.
- \*43 Antibiotic prophylaxis in surgery: summary of a **Swedish-Norwegian Consensus Conference.** Scand J Infect Dis 1998; 30(6): 547-557
- \*44 **Li S, Han Z, He J, et al.** Society for Translational Medicine expert consensus on the use of antibacterial drugs in thoracic surgery. J Thorac Dis. 2018; 10(11): 6356-6374
- \*45 **Edwards FH, Engelman RM, Houck P, Shahian DM, Bridges CR.** The Society of Thoracic Surgeons Practice Guideline Series: Antibiotic Prophylaxis in Cardiac Surgery, Part I: Duration\*. Ann Thorac Surg 2006; 81: 397–404
- \*46 **Engelman R, Shahian D, Shemin R, Guy TS, Bratzler D, Edwards F, Jacobs M, Fernando H, Bridges C.** The Society of Thoracic Surgeons Practice Guideline Series: Antibiotic Prophylaxis in Cardiac Surgery, Part II: Antibiotic Choice. Ann Thorac Surg 2007; 83: 1569-1576
- \*47 **Harbarth S, Samore MH, Lichtenberg D, Carmeli Y.** Prolonged antibiotic prophylaxis after cardiovascular surgery and its effects on surgical site infections and antimicrobial resistance. Circulation 2000; 101: 2916–2921
- \*48 **Hell K.** Aussagefähigkeit nicht-randomisierter prospektiver multizentrischer Studien hinsichtlich der perioperativen Antibiotikaprophylaxe. Zentralbl Chir. 2000; 125 Suppl 2: 196-198
- \*49 **Kriaras I, Michalopoulos A, Michalis A, Palatianos G, Economopoulos G, Anagnos-topoulos C, Geroulanos S.** Antibiotic prophylaxis in cardiac surgery. J Cardiovasc Surg (Torino) 1997; 38(6): 605-610
- \*50 **Reers B, Hell-Türler K, Kullmann KH.** Kosteneinsparung mittels perioperativer Antibiotikaprophylaxe anhand einer Modellrechnung. Zeitschr antimikr antineoplast Chemother 1996; 14: 233-236
- \*51 **Zengaffinen R, Lange J.** Mehrkosten infolge inkorrekt er Antibiotikaprophylaxe in der Viszeral-, Thorax- und Gefäßschirurgie. Swiss Surg 1997; 3(3): 125-8
- \*52 **Dietrich ES, Bieser U, Frank U, Schwarzer G, Daschner FD.** Ceftriaxone versus other cephalosporins for perioperative antibiotic prophylaxis: A meta-analysis of 43 randomized controlled trials. Chemotheapy 2002; 48: 49-56
- \*53 **Chandler D, Mosieri C, Kallurkar A, Pham AD, Okada LK, Kaye RJ, Cornett EM, Fox CJ, Urman RD, Kaye AD.** Perioperative strategies for the reduction of postoperative pulmonary complications. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2020; 34(2): 153-166
- \*54 **Gupta H, Gupta PK, Schuller D, Fang X, Miller WJ, Modrykamien A, Wichman TO, Morrow LE.** Development and validation of a risk calculator for predicting postoperative pneumonia. Mayo Clin Proc. 2013; 88(11): 1241-1249
- \*55 **Gupta S, Fernandes RJ, Rao JS, Dhanpal R.** Perioperative risk factors for pulmonary complications after non-cardiac surgery. J Anaesthesiol Clin Pharmacol. 2020; 36(1): 88-93
- \*56 **Odor PM, Bampoe S, Gilhooly D, Creagh-Brown B, Moonesinghe SR.** Perioperative interventions for prevention of postoperative pulmonary complications: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2020; 368: m540
- \*57 **Strobel RJ, Harrington SD, Hill C, et al.** Evaluating The Impact of Pneumonia Prevention

- Recommendations Following Cardiac Surgery. *Ann Thorac Surg.* 2020 Sep; 110(3): 903–910
- \*58 **Uhlig C, Neto AS, van der Woude M, et al.** Intraoperative mechanical ventilation practice in thoracic surgery patients and its association with postoperative pulmonary complications: results of a multicenter prospective observational study. *BMC Anesthesiol.* 2020; 20(1): 179
- \*59 **Beggs D.** Invited commentary [zu Radu DM. (\*11)]. *Ann Thorac Surg* 2007; 84: 1674
- \*60 **Gao S, Barello S, Chen L, et al.** Clinical guidelines on perioperative management strategies for enhanced recovery after lung surgery. *Transl Lung Cancer Res.* 2019; 8(6): 1174-1187
- \*61 **Stern JB, Pean Y.** Antibiotic prophylaxis for lung surgery: bronchial colonization is the critical issue? (letter). *Ann Thorac Surg* 2009; 88: 1051-1052
- \*62 **Horan TC, Andrus M, Dudeck MA.** CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control.* 2008; 36(5): 309-332
- \*63 **Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM.** CDC definitions for nosocomial infections. *Am J Infect Control.* 1988; 16(3): 128-140
- \*64 **Ailawadi G, Chang HL, O'Gara PT, et al.** Pneumonia after cardiac surgery: Experience of the National Institutes of Health/Canadian Institutes of Health Research Cardiothoracic Surgical Trials Network. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2017; 153(6): 1384-1391
- \*65 **Carrel TP, Eisinger E, Vogt M, Turina MI.** Pneumonia after cardiac surgery is predictable by tracheal aspirates but cannot be prevented by prolonged antibiotic prophylaxis. *Ann. Thorac. Surg.* 72 (2001) 143-148
- \*66 **Zickmann B, Sablotzki A, Füssle R, Görlach G, Hempelmann G.** Perioperative microbiologic monitoring of tracheal aspirates as a predictor of pulmonary complications after cardiac operations. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1996; 111: 1213-1218
- \*67 **Bowton DL.** Nosocomial pneumonia in the ICU - Year 2000 and beyond. *Chest* 1999; 115: 28S-33S
- \*68 **DeRiso AJ, Ladowski JS, Dillon TA, Justice JW, Peterson AC.** Chlorhexidine gluconate 0.12% oral rinse reduces the incidence of total nosocomial respiratory infection and nonprophylactic systemic antibiotic use in patients undergoing heart surgery. *Chest* 1996; 109(6): 1556-1561
- \*69 **Krueger WA, Lenhart FP, Neeser G, Ruckdeschel G, Schreckhase H, Eissner HJ, Forst H, Eckart J, Peter K, Unertl KE.** Influence of Combined Intravenous and Topical Antibiotic Prophylaxis on the Incidence of Infections, Organ Dysfunctions, and Mortality in Critically Ill Surgical Patients A Prospective, Stratified, Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1029–1037
- \*70 **Sok M, Dragas AZ, Erzen J, Jerman J.** Sources of pathogens causing pleuropulmonary infections after lung cancer resection. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 22: 23–27
- \*71 **Torres, A, Aznar R, Gatell JM, Jimenez P, Gonzales J, Ferrer A, Celis R, Rodriguez-Roisin R.** Incidence, Risk, and Prognosis Factors of Nosocomial Pneumonia in Mechanically Ventilated Patients. *Am Rev Respir Dis.* 1990; 142: 523-528
- \*72 **Sirvent JM, Torres A, El-Ebiary M, Castro P, De Batlle J, Bonet A.** Protective Effect of Intravenously Administered Cefuroxime Against Nosocomial Pneumonia in Patients with Structural Coma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1729-1734
- \*73 **Estes RJ, Meduri GU.** The pathogenesis of ventilator-associated pneumonia. 1. Mechanisms of bacterial transcolonization and airway inoculation. *Intensive Care Med* 1995; 21: 365-383
- \*74 **Bauer TT, R Ferrer, J Angrill, G Schultze-Werninghaus, A Torres.** Ventilator-Associated Pneumonia: Incidence, Risk Factors, and Microbiology. *Seminars In Respiratory Infections* 2000; 15(4): 272-279
- \*75 **D'Amico R, Pifferi S, Torri V, Brazzi L, Parmelli E, Liberati A.** Antibiotic prophylaxis to reduce respiratory tract infections and mortality in adults receiving intensive care. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 4
- \*76 **de Latorre FJ, Pont T, Ferrer A, Rossello J, Palomar M, Planas M.** Pattern of tracheal colonization



- during mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995; 152(3): 1028-1033
- \*77 **Klainer AS, Turndorf H, Wu WH, Maewal H, Allender P.** Surface alterations due to endotracheal intubation. *Am J Med* 1975; 58: 674-683
- \*78 **Kollef MH.** Epidemiology and risk factors for nosocomial pneumonia. Emphasis on prevention. *Clin Chest Med* 1999; 20: 653-670
- \*79 **Kollef MH, Skubas NJ, Sundt TM.** A randomized clinical trial of continuous aspiration of subglottic secretions in cardiac surgery patients. *Chest* 1999; 116: 1339-1346
- \*80 **Levine SA, Niederman MS.** The impact of tracheal intubation on host defenses and risk for nosocomial pneumonia. *Clin Chest Med* 1991; 12(3): 523-543
- \*81 **Liberati A, D'Amico R, Pifferi S, Torri V, Brazzi L.** Antibiotic prophylaxis to reduce respiratory tract infections and mortality in adults receiving intensive care. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 1
- \*82 **Moghissi K, Migliore M.** Editorial Comment [zu Sok M. (\*70)]. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 22: 27-29
- \*83 **Rello J, Sonora R, Jubert P, Artigas A, Rue M, Valles J.** Pneumonia in intubated patients: role of respiratory airway care. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 111-115
- \*84 **Sirvent JM, Torres A, Vidaur L, Armengol J, De Batlle J, Bonet A.** Tracheal colonisation within 24 h of intubation in patients with head trauma: risk factor for developing early-onset ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2000; 26: 1369-1372
- \*85 **Sirvent JM, Torres A.** Antibiotic prophylaxis strategies in the prevention of ventilator-associated pneumonia. *Expert opinion on pharmacotherapy* 2003; 4: 1345-1354
- \*86 **Spreadborough P, Lort S, Pasquali S, et al.** A systematic review and meta-analysis of perioperative oral decontamination in patients undergoing major elective surgery. *Perioper Med (Lond)*. 2016; 5: 6
- \*87 **Torres A, Gatell E, Aznar E, El-Ebiary M, Puig de la Bellacasa J, Gonzales J, Ferrer M, Rodriguez-Roisin R.** Reintubation increases the risk of nosocomial pneumonia in patients needing mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 137-141
- \*88 **Valles J, Artigas A, Rello J, Bonsoms N, Fontanals D, Blanch L, Fernandez R, Baigorri F, Mestre J.** Continuous aspiration of subglottic secretions in preventing ventilator-associated pneumonia. *Ann Intern Med* 1995; 122: 179-186
- \*89 **Morris WT.** Effectiveness of ceftriaxone versus cefoxitin in reducing chest and wound infections after upper abdominal operations. *Am J Surg.* 1994; 167: 391-395
- \*90 **Chan EY, Ruest A, Meade MO, Cook DJ.** Oral decontamination for prevention of pneumonia in mechanically ventilated adults: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2007; 334: 889
- \*91 <https://www.cochranelibrary.com/central>
- \*92 **Minozzi S, Pifferi S, Brazzi L, Pecoraro V, Montrucchio G, D'Amico R.** Topical antibiotic prophylaxis to reduce respiratory tract infections and mortality in adults receiving mechanical ventilation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021; 1: CD000022
- \*93 **Ditmier, LF.** *New Developments in Obesity Research.* Nova Science Publishers, New York 2006

## E - Verlauf Habilitations-Verfahren

Dr. med. Dietmar J.M. FREY  
Abt. Thoraxchirurgie  
Klinik Heckeshorn  
Zum Heckeshorn 33  
14 109 BERLIN  
Tel.: (030) 8002-2277 Fax: -2393

Berlin, den 10. 05. 1995

An den  
Dekan der Medizinischen Fakultät  
Virchow Klinikum  
Medizinische Fakultät der Humboldt-  
Universität zu Berlin  
Herrn Prof. Dr. SCHEFFNER  
Augustenburger Platz 1  
13 353 BERLIN

Sehr geehrter Herr Prof. Scheffner,  
hiermit bitte ich um Einleitung eines

### Habilitations-Verfahrens

für das Fach Chirurgie / Thorax- und Cardiovascular-Chirurgie.

Ich lege eine Habilitationsschrift vor mit folgendem Titel:

'Single-shot'-Antibiotika-Prophylaxe in der Thoraxchirurgie  
Klinische Untersuchung zur Effizienz mit besonderer Berücksichtigung der Auswirkungen auf  
das Merkmal 'Infiltrat' im Thorax-Röntgenbild

Zusätzlich reiche ich die für das Habilitationsverfahren vorgesehenen Unterlagen und  
Nachweise ein; das polizeiliche Führungszeugnis ist beantragt und wird nachge-  
reicht.

Hochachtungsvoll

Dr. D. Frey

Anlagen: Ordner: "Unterlagen zum Habilitationsverfahren"  
Promotions-Urkunde / Facharzt-Anerkennungs-Urkunden (Kopien)



Dr. med. Dietmar J.M. FREY  
OA d. Abt. Thoraxchir., Klinik Heckeshorn  
Zum Heckeshorn 33  
14 109 BERLIN - 39  
Tel.: (030) 8002-2277 Fax: -2393

Berlin, den 19. 10.1995

An den  
Prodekan der Med. Fakultät  
der Humboldt-Universität Berlin  
- Virchow Klinikum -  
Herrn Prof. Dr. DUDENHAUSEN  
Augustenburger Platz 1  
13 353 BERLIN

Betr.: Habilitations-Begehren (Antrag vom 10.05.95)  
Bezug: Unser Gespräch am 18.07.95

Sehr geehrter Herr Prodekan,

veranlaßt durch ein Telefonat mit Herrn Prof. FALKE, der mir "im Auftrag des Dekans der Med. Fakultät der Humboldt-Universität im Virchow-Klinikum, Prof. BIER" dringend empfohlen hat, meinen Habilitationsantrag zurückzuziehen, möchte ich hiermit feststellen, daß ich

**meinen Antrag aufrechterhalte.**

Zur Begründung führe ich an:

- 1) Die Zahl meiner Publikationen kann ich durch die inzwischen erfolgte Auswertung vorliegender Materialien - u. a. in der Anlage ausgewiesen - kurzfristig um 4 - 6 Positionen erhöhen.
- 2) Ich bin seit 1988 bis zuletzt am 29.07.95 immer wieder durch die verantwortlichen Ärzte verschiedener Kliniken des UKRV / Virchow-Klinikums (ausgewiesen in den Unterlagen zum Habilitationsantrag) konsiliarisch zu Patienten gerufen worden und habe in 78 Fällen in selbständiger, genehmigter Nebentätigkeit operative Eingriffe durchgeführt. Dabei war entscheidend, daß nach Einschätzung der behandelnden Ärzteschaft durch die am Virchow-Klinikum vertretenen Fachkliniken eine adäquate Versorgung zum jeweiligen Zeitpunkt nicht gewährleistet schien, da in vielen Fällen die Patienten in akut-lebensbedrohlichem Zustand waren; mehrfach waren Not-Operationen erforderlich und lebensrettend. So hat meine persönliche Mitarbeit beigetragen, daß neuartige Behandlungsmethoden wie die ECMO im Universitätsklinikum erfolgreich etabliert werden konnten (DFG Projekt 139/2-2 für Prof. FALKE).

Meine Mitarbeit ist in wissenschaftlichen Publikationen<sup>1</sup> wie auch in der Tagespresse<sup>2</sup> adäquat beschrieben. Zur weiteren Erläuterung lege ich die aktualisierte Fassung eines Skripts bei, das begleitend zu meinem Vortrag für das jährliche

*Repetitorium für Anaesthesiologie, Schmerztherapie, Intensiv- und Notfallmedizin des UKRV / Virchow-Klinikums*

erscheint und den Teilnehmern des Repetitoriums zur Verfügung gestellt wird. Aus dieser Abhandlung sind Begleitumstände, Ergebnisse meiner Arbeit und bisherige Schlussfolgerungen erkennbar.

- 3) Assistenzärzte des Universitätsklinikums konnten - Ihnen vielleicht nicht bekannt - für die Gebietsanerkennung notwendige thoraxchirurgische Eingriffe und Erfahrungen durch Assistenz bei meinen Operationen nachweisen.

Hieraus ergibt sich, daß ich über mittlerweile 7 Jahre hinweg nachhaltig und in nicht zu ersetzender Weise für die Weiterentwicklung der Fächer Chirurgie und Anaesthesiologie im Universitäts-Klinikum Rudolf Virchow / Virchow-Klinikum der Med. Fakultät der Humboldt Universität beigetragen habe. Ich habe mich deshalb entschlossen, mein Habilitations-Begehren weiter zu verfolgen.

Mit freundlichen Grüßen und  
hochachtungsvoll

Dr. Dietmar Frey

---

<sup>1</sup> Pappert, D.; Rossaint, R.; Slama, K.; Bauer, R.; Weidemann, H.; Frey, D.J.M.; Knoch, M.; Mottaghy, K.; Schnoy, N.; Falke, K.J.: Major surgical interventions are possible during ECCO<sub>2</sub>-removal with heparin coated extracorporeal systems. Abstract book, XVIth Congress of ESAO, Brüssel, Sept. 1989

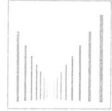
Pappert, D.; Rossaint, R.; Slama, K.; Bauer, R.; Weidemann, H.; Frey, D.J.M.; Knoch, M.; Schnoy, N.; Heideimeyer, C.F.; Falke, K.J.: ECCO<sub>2</sub>-removal with heparin coated extracorporeal systems (CARMEDA). Abstract book, 3. Internationales Steglitzer Symposium - Klinische Aspekte des Sauerstofftransports und der Gewebeoxygenierung, Berlin 1989

Weidemann, H.; Frey, D.J.M.; Kaiser, D.; Slama, K.; Rossaint, R.; Knoch, M.; Bauer, R.; Pappert, D.; Falke, K.J.: Zur Problematik thoraxchirurgischer Eingriffe unter extrakorporaler CO<sub>2</sub>-Elimination / Major thoracic surgical procedure during ECCO<sub>2</sub> removal with heparin coated extracorporeal systems. Thorac. Cardiovasc. Surg. Suppl. I, Vol. 38 (1990), S. 70 & 129

Rossaint, R.; Slama, K.; Lewandowski, K.; Frey, D.J.M.; Weidemann, H.; Fuchs, J.; Nienhaus, M.; Henin, P.; Falke, K.: Major thoracic surgery during long-term extracorporeal lung assist for treatment of severe adult respiratory distress syndrome (ARDS). Eur. J. Cardio-thorac. Surg. 6 (1992), 43-45

Frey, D.J.M.; Weidemann, H.; Rossaint, R.; Slama, K.; Falke, K.J.: Thoraxchirurgische Eingriffe beim akuten Lungenversagen (ARDS) unter extra-korporaler Membran-Oxygenierung (ECMO) / Thoracic surgery in 'adult respiratory distress syndrome' (ARDS) and extra-corporeal membrane oxygenation (ECMO). Thorac. Cardiovasc. Surg. Suppl. I, Vol. 42 (1994), 62- 63 & 119

<sup>2</sup> DER TAGESSPIEGEL Nr. 13271 v. 23. Mai 1989, S. 19 ("Patientin mit akutem Lungenversagen gerettet")



Virchow-Klinikum · Augustenburger Platz 1 · 13353 Berlin

## Virchow-Klinikum

Medizinische Fakultät  
der Humboldt-Universität zu Berlin

Dekanat

Herrn  
Dr. med. D. J. M. Frey  
Abteilung für Thoraxchirurgie  
Klinik Heckeshorn  
Zum Heckeshorn 33

14109 Berlin

Telefon: (0 30) 450- 70011 / 70111 / 70112

Telefax: (0 30) 450- 76911

6. 5. 1996

Betr.: Ihr Habilitationsantrag vom 10. 5. 1995

Sehr geehrter Herr Dr. Frey,

der Fakultätsrat des Virchow-Klinikums hat sich in seiner Sitzung am 12. 3. 1996 aufgrund Ihres vorliegenden Antrages auf Zulassung zum Habilitationsverfahren für das Fach "Chirurgie" befaßt und folgende Mitglieder für den Habilitationsausschuß benannt:

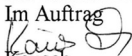
Herrn Prof. Dorow  
Herrn Prof. Dudenhausen  
Herrn Prof. Frei  
Herrn Prof. Schlag  
Herrn Prof. Wahn  
Herrn Prof. Ziegler

Die Sitzung des Habilitationsausschusses findet am Donnerstag, dem 30. 5. 1996, 7.30 Uhr, im Raum 2.0214, Lehrgebäude, 2. OG, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, statt.

Wir laden Sie hiermit zur Sitzung ein.

Mit freundlichen Grüßen

Im Auftrag

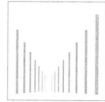
  
Kausch



Virchow-Klinikum · Augustenburger Platz 1 · 13353 Berlin

**Virchow-Klinikum**

Medizinische Fakultät  
der Humboldt-Universität zu Berlin



Herrn  
Dr. med. D. J. M. Frey  
Klinik Heckeshorn  
Abt. f. Thoraxchirurgie  
Zum Heckeshorn 33

Abteilung für Geburtsmedizin  
Leiter: Prof. Dr. Joachim W. Dudenhausen

Telefon: (030) 450-64072

Telefax: (030) 450-64901

e.mail: jwdud@ukrv.de

14109 Berlin

5. September 1996

jwd/bt

Sehr geehrter Herr Dr. Frey,

Der Fakultätsrat des Virchow-Klinikums hat am 13. 8. 1996 einstimmig die Fortführung des Habilitationsverfahrens abgelehnt. Der Fakultätsrat folgte damit dem Vorschlag des Habilitationsausschusses, der sich mit Ihrem Antrag, den vorgelegten Veröffentlichungen und Ihrer Habilitationsarbeit auseinanderzusetzen hatte. Bei dieser Entscheidung des Habilitationsausschusses spielten sowohl die Anzahl als auch der Wert der Veröffentlichungen - gemessen am Citation-Index - als auch die Unzulänglichkeiten des Designs und der Durchführung der in der Habilitationsarbeit niedergelegten Studie eine wichtige Rolle. Der Habilitationsausschuß hat bei der Beschlußfassung berücksichtigt, daß eine Nachbesserung der Publikationsliste an der unzureichenden Habilitationsarbeit nichts ändern und deren Vorlage zu einer auswärtigen Begutachtung aufgrund der erheblichen Defizite nicht vertretbar sei.

Ich bedaure, Ihnen diese Entscheidung mitteilen zu müssen.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. Joachim W. Dudenhausen





Dr. med. Dietmar J.M. Frey  
Klinik Heckeshorn, Abt. Thoraxchir.  
Zum Heckeshorn 33

**14 109 Berlin**

Berlin, den 03. 11. 1996

**Als Einschreiben gegen Rückschein**

An den  
Prodekan der Medizinischen Fakultät  
der Humboldt-Universität zu Berlin  
- Virchow- Klinikum -  
Herrn Prof. Dr. Dudenhausen  
Augustenburger Platz 1

**13 353 B E R L I N**

Betr.: Habilitationsantrag vom 10. 5. 95

Sehr geehrter Herr Prodekan,

nach unserem informellen Telefongespräch am 28.8.96 ist mir bisher ein rechtsmittelfähiger Bescheid der Medizinischen Fakultät der Humboldt-Universität zu Berlin, Virchow-Klinikum - entsprechend §12 der zum Zeitpunkt des Antrags ausgehängigten und geltenden Habilitationsordnung der humanmedizinischen Fachbereiche der Freien Universität Berlin (HabO-Med) vom 22. Juni 1987 (Amtsblatt der FU 3/1990) - auf meinen o. a. Antrag hin **nicht** zugegangen.

Unter Verweis auf § 8 Abs.1 HabOMed stelle ich hiermit nach reiflicher Überlegung und kompetenter Rechtsberatung den

**Antrag auf Rücknahme des Habilitationsantrags**

da ich leider feststellen muß, daß seitens der hohen Fakultät die HabOMed in verschiedenen Punkten nicht eingehalten wurde (bes. §5 Abs. 3; §6 Abs. 1; §7 Abs. 5; §8 Abs. 4; §12) und ich damit die Durchführung eines ordentlichen Verfahrens nicht erkennen bzw. erwarten kann.

Hochachtungsvoll

Dr. Dietmar Frey



## **F - Original-Arbeit**

# **'SINGLE-SHOT'-ANTIBIOTIKA-PROPHYLAXE IN DER THORAXCHIRURGIE**

**Klinische Untersuchung zur Effizienz mit besonderer Berücksichtigung der Auswirkungen auf das Merkmal 'INFILTRAT' im Thorax-Röntgenbild**

**Dietmar J. M. FREY**

**Berlin, im März 1996**





**Medizinische Fakultät der Humboldt-Universität zu Berlin  
- VIRCHOW-KLINIKUM -**

## **HABILITATIONS-SCHRIFT**

zur Erlangung der  
**venia legendi**

am  
**VIRCHOW-KLINIKUM**  
Medizinische Fakultät der Humboldt-Universität zu Berlin

### **'SINGLE-SHOT'-ANTIBIOTIKA-PROPHYLAXE IN DER THORAXCHIRURGIE**

**KLINISCHE UNTERSUCHUNG ZUR EFFIZIENZ MIT BESONDERER  
BERÜCKSICHTIGUNG DER AUSWIRKUNGEN AUF DAS MERKMAL  
'INFILTRAT' IM THORAX-RÖNTGENBILD**

vorgelegt von

**Dr. med. Dietmar J. M. FREY**

Lungenklinik Heckeshorn des Krankenhauses Zehlendorf  
Abteilung Thoraxchirurgie; Chefarzt Prof. Dr. med. D. Kaiser  
14 109 Berlin

**Berlin, im März 1996**





# INHALTSVERZEICHNIS

	SEITE
<b>1. EINLEITUNG</b>	<b>1</b>
1.1 GRUNDLAGEN UND ZIELE DER ANTIBIOTIKA-PROPHYLAXE	1
1.1.1 Definition 1	1
1.1.2 Experimentelle Grundlage der Antibiotika-Prophylaxe	1
1.1.3 Indikation für eine Antibiotika-Prophylaxe	2
1.1.4 Nebeneffekte einer Antibiotika-Prophylaxe	4
1.2 ANTIBIOTIKA-PROPHYLAXE IN DER THORAXCHIRURGIE	5
1.2.1 Einfluß der Antibiotika-Prophylaxe auf lokale Wundinfektionen	5
1.2.2 Einfluß einer Antibiotika-Prophylaxe auf bronchopulmonale Infektionen	7
1.2.3 Das 'Infiltrat' im Thorax-Röntgenbild	9
1.3 ANWENDUNG UND EVALUATION EINER ANTIBIOTIKA-PROPHYLAXE BEI THORAXCHIRURGISCHEN EINGRIFFEN	10
1.3.1 Kontrollierte Prüfung der Auswirkungen einer Antibiotika-Prophylaxe	11
1.3.2 Regime der geplanten Antibiotika-Prophylaxe	11
1.4 STUDIENZIEL	13
<b>2. METHODIK</b>	<b>15</b>
2.1 STUDIENPROTOKOLL	15
2.2 ZIELVARIABLE	15
2.3 KLINISCHE DURCHFÜHRUNG DER "PROPHYLAXE-STUDIE"	16
2.3.1 Einschlußkriterien und Ausschlußkriterien	16
2.3.2 Aufklärung und Einwilligung der Patienten	16
2.3.3 Gruppenbildung und Zuordnung	16
2.3.4 Nachträglicher Ausschluß von Patienten	17
2.3.5 Durchführung der Antibiotika-Prophylaxe	17
2.3.6 Perioperative Maßnahmen	17
2.3.7 Postoperative Überwachung und Behandlung	18
2.3.8 Postoperative Antibiotika-Therapie	18
2.4 UNTERSUCHUNGEN	19
2.4.1 Klinische Untersuchungen / Wundheilungs-Störungen	19
2.4.2 Klinisch-chemische Laboruntersuchungen	19
2.4.3 Bakteriologische Laboruntersuchungen / Materialien	20
2.4.4 Röntgen-Untersuchungen	20
2.4.5 Definition der Röntgenbefunde	22
2.4.6 Lungenfunktionsprüfungen	24
2.4.7 Statistische Analysen	24
<b>3. PATIENTENGUT</b>	<b>26</b>
3.1 GRUPPEN-ZUSAMMENSETZUNG	26
3.1.1 Demographische Daten / Operationszeit	26
3.1.2 Diagnosen	26
3.1.3 Eingriffe	28
3.1.4 Morbidität und Mortalität	28
3.1.5 Komplikationen und Nebenwirkungen	29
3.2 RISIKOGRUPPEN	29
3.2.1 Definition der Risikofaktoren (RisF)	30
3.2.2 Gruppenbezogene Verteilung der Risikofaktoren (RisF)	31
3.2.3 Kumulation von Risikofaktoren (RisF)	31
3.2.4 Koinzidenz von Risikofaktoren (RisF)	32



<b>4. ERGEBNISSE</b>	<b>37</b>
<b>4.1 KLINISCHE BEFUNDE / LABORWERTE</b>	<b>37</b>
4.1.1 Untersuchungsbefunde und Infektionszeichen	37
4.1.2 Körpertemperatur	37
4.1.3 Haemoglobin / Haematokrit	38
4.1.4 Leukozyten	39
4.1.5 Arterielle Blutgaswerte und O <sub>2</sub> -Zufuhr	40
4.1.6 Klinische Pneumonie-Zeichen	42
<b>4.2 BAKTERIOLOGISCHE BEFUNDE</b>	<b>44</b>
4.2.1 Sputum / Bronchialsekret	44
4.2.2 Pleurasekret	51
4.2.3 Sonstige Materialien	53
<b>4.3 THORAX-RÖNTGENBEFUNDE</b>	<b>55</b>
4.3.1 Infiltrate	55
4.3.2 Röntgen-Infiltrate und Keimnachweis	56
4.3.3 Röntgen-Infiltrate und Leukozyten-Zahl / Körpertemperatur	61
4.3.4 Röntgen-Infiltrate und Lungenfunktion	65
4.3.5 Pleura-Verschattungen	71
<b>4.4 ANTIBIOTIKA-THERAPIE</b>	<b>72</b>
4.4.1 Antibiotika und Keimnachweis im Sputum / Bronchialsekret	72
4.4.2 Behandlungskosten	74
<b>4.5 RISIKOGRUPPEN</b>	<b>77</b>
4.5.1 Röntgen-Infiltrate und Risikofaktoren (RisF)	77
<i>Malignom</i>	78
<i>Alter</i>	79
<i>Übergewicht</i>	81
<i>Operationsdauer</i>	82
<i>Rauchen</i>	85
<i>Obstruktion</i>	87
<i>Pos. Bakteriologie am Tag 0</i>	88
4.5.2 Leukozyten und Risikofaktoren (RisF)	90
<i>Malignom</i>	90
<i>Alter</i>	91
<i>Übergewicht</i>	92
<i>Operationsdauer</i>	94
<i>Rauchen</i>	95
<i>Obstruktion</i>	96
<i>Pos. Bakteriologie am Tag 0</i>	97
4.5.3 Antibiotika-Therapie und Risikofaktoren (RisF)	98
<b>5. STATISTISCHE ANALYSEN</b>	<b>102</b>
<b>5.1 ABHÄNGIGKEITEN ZWISCHEN RISIKOFAKTOREN (RisF)</b>	<b>102</b>
5.1.1 Assoziation von Risikofaktoren ('odds ratio')	102
5.1.2 Abhängigkeit zwischen Risikofaktoren ('log-lineares Modell')	103
<b>5.2 RELATIVE HÄUFIGKEIT VON RÖNTGEN-INFILTRATEN</b>	<b>105</b>
5.2.1 'Relatives Risiko' für Röntgen-Infiltrate ( $RR_{inf}$ )	106
5.2.2 Infiltrat-Risiko in Abhängigkeit von Absolutwerten ('log. Regressionen')	108
<i>Alter</i>	109
<i>Übergewicht</i>	111
<i>Operationsdauer</i>	113
<i>Obstruktion</i>	114



5.2.3	'Relatives Risiko' für Röntgen-Infiltrate ( $RR_{\text{inf}}$ ) bei Koinzidenz von Risikofaktoren (RisF)	116
	<i>Malignom</i>	117
	<i>Alter</i>	118
	<i>Übergewicht</i>	119
	<i>Operationsdauer</i>	120
	<i>Rauchen</i>	121
	<i>Obstruktion</i>	122
	<i>Pos. Bakteriologie am Tag 0</i>	123
	<i>Kontrollgruppe</i>	124
5.2.4	Gruppenabhängiges $RR_{\text{inf}}$ bei definierten Risikofaktoren	125
5.2.5	Infiltrat-Risiko bei Kumulation von Risikofaktoren (RisF)	127
5.3	DIE 'AREA UNDER CURVE' (AUC) IM MERKMAL-VERGLEICH	128
5.3.1	Berechnung der 'Area Under Curve' (AUC)	129
5.3.2	AUC-Werte verschiedener Merkmale im Gruppenvergleich	130
5.3.3	AUC-Werte für Röntgen-Infiltrate und Risikofaktoren (RisF)	132
5.3.4	AUC-Werte der Röntgen-Infiltrate bei Kumulation von Risikofaktoren (RisF)	134
5.4	MERKMAL-VERGLEICH (AUC'S) BEI GRUPPIERUNG NACH RISIKOFAKTOREN (RisF)	135
5.4.1	AUC-Werte beim RisF <i>Malignom</i>	136
5.4.2	AUC-Werte beim RisF <i>Alter</i>	139
5.4.3	AUC-Werte beim RisF <i>Übergewicht</i>	143
5.4.4	AUC-Werte beim RisF <i>Operationsdauer</i>	147
5.4.5	AUC-Werte beim RisF <i>Rauchen</i>	151
5.4.6	AUC-Werte beim RisF <i>Obstruktion</i>	154
5.4.7	AUC-Werte beim RisF <i>Pos. Bakteriologie am Tag 0</i>	158
6.	DISKUSSION	162
6.1	KLINISCHE BEFUNDE / LABORWERTE	162
6.1.1	Untersuchungsbefunde	163
6.1.2	Körpertemperatur	165
6.1.3	Haemoglobin / Haematokrit	166
6.1.4	Leukozyten	167
6.1.5	Arterielle Blutgaswerte und $O_2$ -Zufuhr	168
6.1.6	Klinische Pneumonie-Zeichen	169
6.2	BAKTERIOLOGISCHE BEFUNDE	171
6.2.1	Sputum / Bronchialsekret	171
6.2.2	Pleurasekret	177
6.2.3	Sonstige Materialien	179
6.3	THORAX-RÖNTGENBEFUNDE	180
6.3.1	Infiltrate	180
6.3.2	Pleura-Verschattungen	186
6.4	ANTIBIOTIKA-THERAPIE	187
6.5	RISIKOGRUPPEN	189
6.5.1	Allgemeines	189
6.5.2	Definition und Inzidenz von Risikofaktoren im Patientengut	191
6.5.3	Art und Aussage durchgeführter statistischer Analysen	193
6.5.4	Kumulation von Risikofaktoren und Röntgen-Infiltrate	195





## IV

<b>6.6</b>	<b>STATISTISCHE ANALYSEN BEI EINZEL-RISIKOFAKTOREN</b>	<b>196</b>
6.6.1	<i>Malignom</i>	196
6.6.2	<i>Alter</i>	199
6.6.3	<i>Übergewicht</i>	203
6.6.4	<i>Operationsdauer</i>	207
6.6.5	<i>Rauchen</i>	210
6.6.6	<i>Obstruktion</i>	214
6.6.7	<i>Pos. Bakteriologie am Tag 0</i>	218
<b>6.7</b>	<b>RRINF-WERTE VERSCHIEDENER RISIKOFAKTOREN IM GRUPPEN- VERGLEICH</b>	<b>220</b>
<b>6.8</b>	<b>EVALUATION DER RÖNTGEN-INFILTRATE</b>	<b>222</b>
<b>6.9</b>	<b>SCHLUßFOLGERUNGEN</b>	<b>223</b>
<b>6.10</b>	<b>BEANTWORTUNG DER FRAGESTELLUNG (STUDIENZIEL)</b>	<b>225</b>
<b>6.11</b>	<b>NEUE FRAGESTELLUNGEN</b>	<b>226</b>
<b>7.</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>228</b>

## ANHANG

<b>8.</b>	<b>ABKÜRZUNGEN UND ZEICHENERKLÄRUNG</b>	<b>232</b>
<b>9.</b>	<b>LITERATURNACHWEIS</b>	<b>234</b>
<b>10.</b>	<b>DANKSAGUNG</b>	<b>242</b>



# 1. EINLEITUNG

*"Die üblicherweise in der Chirurgie praktizierte Antibiotika-Prophylaxe beruht zu häufig auf Gewohnheit, unbestätigtem Glauben oder dem Vertrauen auf dürrtig angelegte klinische Studien."*

CHODAK, 1977 [27]

Für das Gebiet der Thoraxchirurgie ist die obige Aussage auch heutzutage keinesfalls überholt: Obwohl bis heute weder eine signifikante Wirksamkeit noch eindeutige Vorteile für Patienten und / oder Kostenträger durch valide Studien nachgewiesen worden wären [12, 27, 40, 44, 76, 88, 146, 147, 153], wurde nach einer früheren Umfrage unter den Mitgliedern der amerikanischen Gesellschaft für Thoraxchirurgie [17] in den meisten Fällen eine Antibiotika-Prophylaxe bei thoraxchirurgischen Eingriffen durchgeführt, und nach eigener Erfahrung ist dies auch im deutschen Sprachraum gängige Praxis; neuere Umfrageergebnisse liegen hierzu allerdings nicht vor. Dabei wird - wohl basierend auf bisher diesbezüglich publizierte Aussagen [6, 21, 24, 28, 33, 34, 48, 52, 55, 63, 80, 82, 92, 93, 95, 99, 101, 102, 103, 107, 113, 114, 122, 133, 144, 151, 154, 157] - in den aktuellen "Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Krankenhaushygiene (DGKH), Sektion Infektionskontrolle und Antibiotika", hierzu festgestellt: "Die Effizienz von Antibiotikaprophylaxe in der Lungenchirurgie ist bis heute fraglich." [42]

## 1.1 GRUNDLAGEN UND ZIELE DER ANTIBIOTIKA-PROPHYLAXE

### 1.1.1 Definition

'Perioperative Antibiotika-Prophylaxe' (APr) bedeutet die Gabe eines geeigneten Antibiotikums bei einem operativen Eingriff mit dem Ziel der Verhinderung einer lokalen Wundinfektion für den Fall einer bakteriellen Kontamination des Operationsgebietes.

### 1.1.2 Experimentelle Grundlage der Antibiotika-Prophylaxe

Die Richtigkeit der Annahme, medikamentös eine Infektion operativ exponierter Gewebe bei Kontamination mit potentiell pathogenen Keimen verhindern zu können, konnte im Jahre 1961 erstmalig BURKE [22] im Tierexperiment belegen, und seine Untersuchungen zeigten darüber hinaus, daß der Infektionsschutz eindeutig vom Applikations-Zeitpunkt des Antibiotikums abhängig ist: Nach subcutaner Injektion einer

Suspension von frisch isolierten, pathogenen Staphylokokken bzw. entsprechender Kontamination von Inzisionen der Haut fanden sich im Vergleich mit Kontrollgruppen (keine Antibiotika-Gabe bzw. Verwendung einer autoklavierten Staphylokokken-Suspension) weitgehend gleiche Wundverhältnisse wie nach Injektion von / Kontamination mit *abgetöteten* Erregern, wenn 1 Stunde vorher bzw. gleichzeitig mit der experimentellen Infektion ein Antibiotikum (Penicillin) intravenös verabreicht worden war. Eine Zunahme makroskopischer und histologischer Zeichen einer Infektion war deutlich und umso stärker, je später die Applikation des Antibiotikums erfolgte, und bei erstmaliger Gabe 3 und mehr Stunden *nach* Injektion / Kontamination konnten keine Unterschiede mehr gegenüber der Kontrollgruppe *ohne* Antibiotika-Gabe festgestellt werden.

Hieraus ist einerseits zu folgern, daß die APr zur Gewährleistung einer maximal infektionshemmenden Wirkung bereits *vor* einer Keimbeseidlung der Wunde erfolgen muß, und daß andererseits zusätzliche Antibiotika-Gaben *nach* Ende der Wund-Exposition hinsichtlich einer Wundinfektion keine weiteren Vorteile mehr bringen.

### **1.1.3 Indikation für eine Antibiotika-Prophylaxe (APr)**

Im Zusammenhang mit der APr werden operative Eingriffe den 1964 formulierten Kategorien "clean / clean-contaminated / contaminated / infected" [119] - dies entspricht der Einteilung in "aseptische / bedingt aseptische / kontaminierte / septische Eingriffe" [42] - zugeordnet, um damit die Indikation für eine prophylaktische Antibiotika-Gabe herauszuarbeiten [42, 127] bzw. gegenüber einer "antizipatorischen Therapie" [76] oder einer obligatorischen Antibiotika-*Therapie* als Begleitmaßnahme bei Operationen in Gegenwart einer manifesten lokalen Infektion abzugrenzen. Bei strenger Definition kann von einer APr nur gesprochen werden, wenn Antibiotika "in Abwesenheit von Infektion oder Kontamination" [27] und damit bei Eingriffen der Kategorie "clean" oder "potentially contaminated" mit der Absicht gegeben werden, Infektionen im postoperativen (p.o.) Verlauf zu vermeiden [63].

Als hinreichend gesichert wird letztlich die Indikation zur APr nur bei Eingriffen der Kategorie "clean-contaminated" gesehen, also bei Eröffnung möglicherweise bakteriell kolonisierter Hohlorgane [27, 42, 76, 127, 153]. Diesbezüglich ist beschrieben, daß - im Vergleich zu Eingriffen der Kategorie "clean" - in der Kategorie "clean-contaminated" deutlich häufiger p.o. Wundinfektionen vorkommen [19, 52], wobei sich zusätzliche Risiken (z.B. längere Operationsdauer) in einer weiteren Steigerung der Wundinfektionen als Folge einer deutlich erhöhter Wund-Kolonisation bei Ende der Operation niederschlagen [19].

Zu Recht wurde darauf verwiesen, daß vor dem Hintergrund empirischen Wissens - aber auch grundlegender Untersuchungen - diese Kategorisierung nur bedingt verwertbar sei [88]. Immerhin treten p.o. Infektionen des Operationsgebietes - wenngleich selten - auch nach primär sterilen Eingriffen immer wieder auf. Dies entspricht mehrfach beschriebenen Untersuchungsergebnissen, wonach zum Ende auch 'keimfreier' Operationen - also der Kategorie "clean" - häufig bzw. immer [23] eine Kolonisation der Wunde mit pathogenen Keimen nachweisbar ist [20, 38, 50, 78], die - bei Anwendung subtiler Nachweistechiken - in der überwiegenden Anzahl der Fälle als Kontamination aus der Luft über dem Operationsfeld identifiziert werden konnte [4, 23, 100]. Andere Studien zeigen, daß sich dies auch durch Anwendung hochentwickelter Techniken nicht völlig vermeiden läßt [4, 100], und selbst bei höchster räumlicher Asepsis mit ultrareiner Raumluftechnik und Tragen von Spezialanzügen ("whole-body exhaust-ventilated suits") war durch eine APr eine weitere, signifikante Senkung der Wund-Infektionsrate bei Hüft- und Kniegelenks-Ersatz zu erreichen, wobei hier die APr allerdings nicht standardisiert und randomisiert-kontrolliert durchgeführt wurde [100]. Andererseits wurde eine signifikante Abhängigkeit zwischen dieser Keimbesiedelung und p.o. Wundinfektionen gefunden [41], und eine signifikante Senkung der Wund-Kolonisation vor dem -Verschluß unter einer "single-shot"-APr - mit konsekutiv signifikant selteneren Wundinfektionen - wird in einer Publikation aus der Abdominal-Chirurgie beschrieben [116]. Über eine deutliche Reduktion p.o. Wundinfektionen bei Vorliegen eines suffizienten Antibiotikum-Spiegels im Weichteilgewebe - trotz hoher Keimzahlen im Wundbereich bei Wundverschluß - wird an anderer Stelle berichtet [126, 141].

Mit diesen Erfahrungen, und bei Berücksichtigung der grundlegenden Ergebnisse von BURKE [22, 23], müßte somit bei *jedem* operativen Eingriff ein günstiger Effekt bei Durchführung einer geeigneten APr zu erwarten sein.

Eine unübersehbare Zahl von Studien aus allen operativen Disziplinen ist in den letzten Jahrzehnten zu dieser Problematik publiziert und in großen Übersichtsarbeiten hinsichtlich ihrer Aussagefähigkeit und Ergebnisse ausgewertet worden. Auch wenn nur relevante Arbeiten berücksichtigt werden, wird durch die Vielzahl untersuchter antibiotisch wirksamer Substanzen und die verschiedenen Applikations-Regime, aber auch durch unterschiedliche Eingriffsarten eine Beurteilung erschwert. Zudem werden 'Ziel-Infektionen' jeweils individuell festgelegt, mit oft ungenauen oder sogar fehlenden Definitionen, die ihrerseits bei Fehlen objektiv meßbarer oder zweifelsfrei feststellbarer Kriterien naturgemäß einen subjektiven Faktor zumindest in der Interpretation enthalten müssen. Dabei sind wesentliche Voraussetzungen für eine vergleichende Wertung, nämlich Patientengut, Keimspektren, räumliche Situation und technisch-apparative Ausstattung, vor allem aber auch chirurgische Technik und Fähigkeit

nicht standardisierbar und hinsichtlich der damit verbundenen Einflüsse nicht abzuschätzen. Mit der Entwicklung und Einführung neuerer Substanzen, aber auch mit einer Änderung der Erregersituation mit Selektionen und Resistenzentwicklung, verlieren selbst fundierte Aussagen ihre Wertigkeit. Es überrascht also nicht, daß sich in der Literatur uneinheitliche Aussagen zur Effizienz einer APr finden und daß damit in der Synthese der Ergebnisse nur für einige Eingriffsarten aufgrund methodisch sauberer Studien mit signifikanten Ergebnissen überhaupt eine "gesicherte Indikation" festgestellt wird.

In der kritischen Analyse wird jedoch schnell klar, daß das Ziel einer verbindlichen Empfehlung oder gar einer bewiesenen Indikation an der Unmöglichkeit einer Verallgemeinerung scheitern muß. Die Forderung nach weiteren, wissenschaftlich validen Studien mit einem Katalog definitiver Anforderungen an Design, Methodik, Auswertung, Ergebnis-Darstellung und Schlußfolgerung [27, 44, 76, 88] ist vor diesem Hintergrund verständlich, da dadurch eindeutiger, weil besser begründbare Aussagen für die verschiedensten Operationen erhofft werden. Dieses Ziel dürfte jedoch unerreichbar sein, da nie alle in Frage kommenden Substanzen in allen möglichen Regimen an ausreichend vielen und vergleichbaren Patienten und anhand zweifelsfreier Kriterien untersucht werden können.

#### **1.1.4 Nebeneffekte einer Antibiotika-Prophylaxe**

Obwohl definitionsgemäß ausschließlich die Verhütung einer Wundinfektion das Ziel für eine APr darstellt, wird in vielen Publikationen ihre Effektivität auch anhand ihrer positiven Nebeneffekte auf "chirurgische Infektionen" im weiteren Sinn beurteilt; diesbezüglich werden - eingeteilt nach Lokalisation und Pathophysiologie - genannt: "Regional ausgedehnte Infektion, z. B. Lymphangitis, Lymphadenitis, Peritonitis, Mediastinitis / Organ- oder viszerale Infektion / systemische Infektion, z. B. Sepsis / Ferninfektionen oder komplizierende Infektionen, z. B. Harnwege, Respirationstrakt" [153]. Eine Erweiterung des 'Ziels' ist zumindest für eine antibiotische "Endokarditis-Prophylaxe" weithin anerkannt [42].

Unter Berücksichtigung allgemeinerer Kriterien wird der Nutzen einer APr verschiedentlich im Vergleich der Dauer der stationären Behandlung [45, 55] und letztlich der diesbezüglich gewichteten Operationsletalität [28, 45, 55, 60, 80, 102, 122] evaluiert. Schließlich werden Unterschiede in der Häufigkeit einer p.o. nötigen antibiotischen Therapie beschrieben [3, 30, 55, 102, 122, 144], und die daraus resultierenden Folgekosten werden ausdrücklich als relevantes Kriterium für die Bewertung des Nutzens einer APr angeführt [76, 143].

## 1.2 ANTIBIOTIKA-PROPHYLAXE IN DER THORAXCHIRURGIE

### 1.2.1 Einfluß der Antibiotika-Prophylaxe auf lokale Wundinfektionen

Mit nur wenigen gegenteiligen Aussagen [24, 99, 103, 107, 151] wird eine Indikation für die prophylaktische Antibiotika-Gabe bei thoraxchirurgischen Eingriffen festgestellt [6, 21, 28, 33, 34, 48, 55, 80, 82, 92, 93, 95, 102, 113, 114, 122, 133, 144, 154, 157]. Hierzu wird verschiedentlich begründend angeführt, daß thoraxchirurgische Eingriffe mit einer Eröffnung der Luftwege, wegen einer möglichen Kolonisation des tracheobronchialen Bereichs, der Kategorie "clean-contaminated" zuzuordnen seien [52, 63, 101, 102] und daß dieser Bereich zudem als Folge der orotrachealen Intubation und intraoperativ notwendiger Sekret-Absaugungen kontaminiert - und damit infiziert - werden könne [63, 76, 95, 118].

Hinsichtlich geeigneter antibiotischer Substanzen und Applikationsmuster bestehen jedoch weiterhin differente Auffassungen. So werden in den verschiedenen Studien meist unterschiedliche Substanzen verwendet und zusätzlich jeweils andere Applikations-Regime verglichen. Dabei sind nur einige Arbeiten als prospektive, kontrollierte Studien angelegt [24, 28, 34, 55, 80, 93, 95, 113, 114, 144, 151, 157]. Die aus theoretischen Erwägungen [22, 76, 144, 146, 147] empfehlenswerte APr mit nur einmaliger, praeoperativer Antibiotika-Gabe (= "single-shot"-Prophylaxe), die sich in den Erfahrungen anderer operativer Fächer als gleichwertig erwiesen hat [32, 44, 64, 71, 87, 116, 141, 142], wurde in der Thoraxchirurgie nur in neueren Studien und nur im Vergleich mit einem anderen Prophylaxe-Regime geprüft; auch hier wurden keine signifikant unterschiedlichen Ergebnisse gefunden [122, 157].

In bisher nur einer Publikation wird über eine randomisierte Studie berichtet, in der eine "single-shot"-Prophylaxe mit *Ceftriaxon* verglichen wird mit einer 2-maligen Gabe von *Rolitetracyclin* und mit einer Kontrollgruppe ohne jede Antibiotika-Gabe (43 / 44 / 39 Pat.); die Unterschiede - mit Vorteilen für die Prophylaxegruppen - waren in dieser Arbeit statistisch nicht signifikant, wurden jedoch als "Trend" gewertet. Hieraus leitet der Autor ab, man könne "auch ohne endgültige statistische Sicherung für die Lungenchirurgie eine praeoperative Einmalprophylaxe empfehlen" [102]. Andererseits konstatiert derselbe Autor später, daß durch eine APr "in der Thoraxchirurgie kein wesentlicher Effekt erreicht werden kann" [103].

In einer weiteren, randomisierten und kontrollierten Studie wurde vor OP-Beginn der Bereich des Hautschnittes lokal mit einer *Cefuroxim*-Lösung infiltriert; eine signifikante Senkung der - allerdings in der Kontrollgruppe hohen - Wundinfektions-Rate von 20% auf 2 %, mit einer jedoch kaum differierenden Empyem-Häufigkeit (6% bzw. 4%), wird beschrieben. Zusätzlich wird über eine signifikante Senkung der "pulmonary infection" von 34% auf 16% bei Bewertung "bakteriologischer Kriterien" bzw. von 60%

auf 40% ("klinische Kriterien") berichtet [154]. Es muß gefolgert werden, daß hier das Antibiotikum durch Resorption auch systemisch wirkt, zumal von Serum- und Gewebespiegeln wie nach parenteraler Applikation berichtet wird; damit wäre also ein der "single-shot"-APr im weiteren Sinne vergleichbares Regime anzunehmen.

Die Relevanz der Arbeiten mit negativer Aussage zur Wirkung einer APr in der Thoraxchirurgie ist zu relativieren: Einmal werden lokal antibiotische Maßnahmen (Spülung des Thorax und der Wunde mit einer Neomycin-Polymyxin-Lösung vor Wundverschluß) sowohl in der PrGr zusätzlich, aber auch in der Kontrollgruppe vorgenommen [24]. Zum anderen wird bei nur kleiner Patientenzahl (n = 29 in der Kontrollgruppe, n = 28 in der Prophylaxegruppe) mit nur 20 bzw. 23 Lungenresektionen undifferenziert ein Sammelbegriff "postoperative Infektionsrate" mit Einbeziehung von "Pneumonie, bronchopleuraler Fistel und Harnwegsinfekt" ohne nähere Erwähnung der eigentlich relevanten Wundinfektionen verwendet, wobei eine unadäquate Operationsletalität von 14% nach Lobektomie und Pneumonektomie (6 von 43 Pat.) die Aussage weiter relativiert [151]. Der Autor einer weiteren Publikation hatte an anderer Stelle Vorteile einer "Einmalprophylaxe" beschrieben und diese empfohlen [103]. Die ohne signifikante Vorteile durchgeführte APr beim "geschlossenen" Legen einer Thoraxdrainage wegen Pneumothorax und / oder Stich- bzw. Schußverletzung kann zum Vergleich nicht herangezogen werden, da hier die Kriterien der offenen Thoraxchirurgie nicht zutreffen [99, 107].

Trotz beschriebener tendenzieller Vorteile einer APr in der Thoraxchirurgie war eine statistische Signifikanz schon deshalb kaum herauszuarbeiten, da die eigentlichen Ziel-Infektionen, nämlich Pleuraempyeme und Wundinfektionen, unter der Voraussetzung eines hohen Standards hinsichtlich chirurgischer Technik sowie strenger räumlicher, apparativer, instrumenteller und personeller Asepsis auch ohne antibiotische Maßnahmen relativ selten sind [102, 103, 117, 120]. Deshalb erscheinen die in einigen Studien gefundenen, signifikant verminderten Infektionsraten vor dem Hintergrund unangemessen hoher Raten von Wundinfektionen in den Kontrollgruppen mit 22% [34], 20% [154], 19% [55], 18,3% [80], 16% [113] und 15% [95] wenig geeignet, den Wert einer APr zweifelsfrei zu untermauern. Es erscheint inakzeptabel, wenn in einer Übersichtsarbeit hieraus die Schlußfolgerung gezogen wird, eine prophylaktische Antibiotikagabe könne in Erwägung gezogen werden, wenn "Infektionsraten ungewöhnlich hoch" seien [67].

Bei einer geforderten Infektionsrate von weniger als 5% bei elektiven und primär sterilen Eingriffen ist zum Nachweis einer statistisch signifikanten Senkung dieser Rate mit einer allgemein verwendeten Irrtums-Wahrscheinlichkeit ( $p < 0,05$ ) bei einer akzeptablen Güte des Tests ( $1-\beta = 80\%$ ) pro Gruppe eine Fallzahl von mehr als 500 Patienten nötig.

Hieraus folgt dann aber, daß das Resultat 'nicht signifikant' - besonders bei Betrachtung kleiner Patientengruppen - keinesfalls gleichgesetzt werden darf mit 'nicht wirksam', wie dies manchmal geschieht. Bei Interpretation statistischer Analysen sind notwendigerweise deren Grundlagen zu berücksichtigen und zur Vermeidung von unerlaubten Rückschlüssen stringente Formulierungen zu verwenden. Es darf keinesfalls gefolgert werden, es bestehe *kein* Unterschied, wenn - korrekt formuliert - "an Hand der vorliegenden Stichprobe ... sich ein Unterschied statistisch nicht sichern" läßt [159]. Es erscheint deshalb vorschnell, einen immerhin als Trend beschriebenen Unterschied - z. B. günstigere Ergebnisse nach APr in der Thoraxchirurgie - unter Verweis auf die Statistik als nicht relevant, weil nicht bewiesen, zu bezeichnen, und dies insbesondere dann, wenn sich auf Grund der Zahl untersuchter Patienten schon theoretisch keine Signifikanz ergeben kann. Der Stichprobenumfang, also die Größe der verglichenen Patientengruppen (= Anwendungsbeobachtungen), ist in *allen* vorliegenden Studien aus der Thoraxchirurgie zu klein, um bei der geforderten und normalerweise auch gefundenen, niedrigen Inzidenz der Ziel-Infektionen (< 5%) überhaupt eine Signifikanz nachweisen zu können. Da eine Vergrößerung des Stichprobenumfangs die Aussagekraft eines statistischen Tests steigert, wäre möglicherweise mit einer deutlich größeren Patientenzahl doch ein signifikanter Unterschied festzustellen. Alternativ ließe sich - um den Preis einer größeren Irrtumswahrscheinlichkeit - mit Festlegung einer höheren Signifikanzschranke ' $\alpha$ ' (z.B. 0,1 oder gar 0,2), für klinische Zwecke evt. hinreichend genau, auch in kleineren Gruppen ein Unterschied statistisch ermitteln.

Hier wird dann eine pragmatische Risiko-Nutzen-Analyse nötig, die nach klinischer Sicht die Risiken einer Maßnahme der Wahrscheinlichkeit eines Nutzens entgegengesetzt. So wäre sicher akzeptabel, bei zehn Anwendungen bei einem oder gar zwei Patienten *keinen* positiven Effekt zu erzielen, wenn ein negativer Effekt auszuschließen ist. Hilfsweise kann es sogar sinnvoll, und bei bekannten, minimalen Risiken auch ethisch vertretbar sein, die Kosten einer Maßnahme zu berücksichtigen und möglichen Einsparungen entgegensetzen, wenn für den Patienten eher Vorteile zu erwarten, zumindest Nachteile weitestgehend ausgeschlossen sind.

### **1.2.2 Einfluß einer Antibiotika-Prophylaxe auf bronchopulmonale Infektionen**

Verschiedentlich wird in Publikationen zur APr in der Thoraxchirurgie speziell auch auf bronchopulmonale Infektionen im p.o. Verlauf eingegangen, und deren Ausprägung oder Häufigkeit als zusätzliches Kriterium zur Beurteilung der Wirksamkeit einer APr in der Infektionsverhinderung angeführt [6, 24, 28, 33, 34, 39, 50, 53, 55, 80, 102, 117, 122, 133, 144, 154]. Obwohl nach bisheriger Übereinkunft ausschließlich die



lokale Infektion im Bereich des Operationssitus - in der Thoraxchirurgie also Wundinfektionen bzw. Pleuraempyem - das Bewertungskriterium für die Effizienz einer APr darstellen, kann die Einbeziehung weiterer Befunde im vorgenannten Sinne <sup>1</sup> eines eventuell positiven Nebeneffekts, also eines Vorteils für den Patienten, sinnvoll sein. Hier ist gerade in der Thoraxchirurgie mit überwiegenden Eingriffen an der Lunge und den damit bekanntermaßen verbundenen Störungen der Belüftung, der Sekretproduktion und des Sekrettransports, sowie den Einschränkungen der Atem- und Hustentätigkeit operierter Patienten, die Entwicklung entzündlicher Veränderungen gerade der Lungen bis hin zur manifesten Pneumonie wichtig, zumal dieser Komplikation immer noch ein wesentlicher Anteil an der Operations-Letalität zukommt.

Weit mehr noch als bei den Wundinfektionen sind allerdings die in der Literatur erwähnten, diesbezüglichen Veränderungen unbefriedigend definiert und mit verschiedenen Synonymen bezeichnet. So findet man neben dem eindeutigen Begriff "Pneumonie / (nosocomial) pneumonia" [24, 57, 66, 83, 95, 102, 144, 151] wahrscheinlich gleichbedeutende Begriffe wie "chest complication" [30, 96], "chest infection" [9, 34, 36, 43, 115, 122], "pulmonary complication" [39, 72, 155], "pulmonary infection" [6, 16, 80, 113, 114, 154], "lung infection" [28], "respiratory infection" [50, 85] und "lower respiratory tract infection" [55, 144]. Dabei fehlen verschiedentlich Definitionen völlig [16, 24, 34, 50, 66, 87, 114, 115, 154], oder diese enthalten wiederum undefinierte, subjektive Einschätzungen oder werden durch Reaktionen gekennzeichnet ("... die eine antibiotische Therapie nötig machte" [151, 155], "... nicht besorgniserregend / ... die Befürchtungen aufkommen ließ" [30], "... nach Meinung des verantwortlichen Arztes" [28]). Schließlich werden patho-morphologisch unterschiedliche Befunde subsumiert oder undifferenziert zusammengefaßt ( "evidence of collapse, pneumonia" [155], "infiltrate, consolidation, cavitation or pleural effusion" [57] ). Immerhin wird in verschiedenen Arbeiten - auch aus der Allgemeinchirurgie bei Berücksichtigung diesbezüglich deutlich belasteter Oberbaucheingriffe - eine Verminderung dieser jeweils beschriebenen Zeichen nach APr im Vergleich mit einer Kontrollgruppe - signifikant oder als Trend - festgestellt [9, 16, 28, 30, 33, 34, 36, 66, 80, 95, 102, 113, 114, 115].

Diese Ergebnisse relativieren die Feststellung, "..., daß perioperative Antibiotikaphylaxe nicht zur Verhinderung postoperativer Infektionen wie Harnwegsinfekt oder Pneumonie vorgesehen ist, und sie dies auch nicht leisten kann." [42] Immerhin ist theoretisch ein Ansatz für eine günstige Wirkung eines praeoperativ verabreichten Antibiotikums durchaus vorstellbar: Entsprechend der Reduzierung einer lokalen Kolonisation der Wundflächen wären über eine Verminderung einer Kolonisation des intubationsbedingt 'exponierten' tracheobronchialen Bereichs die zitierten

---

<sup>1</sup> Siehe: Abschnitt: **1.1.4 Nebeneffekte einer Antibiotika-Prophylaxe (APr)** - S. 4

Feststellungen einer Senkung der Rate bronchopulmonaler Infektionen erklärlich. Diese These läßt sich durch Aussagen in der Literatur unterstützen: Eine Kolonisation der Luftwege im Zusammenhang mit einer orotrachealen Intubation ist beschrieben [3, 26, 35, 46, 84, 85, 86, 91, 152]. Eine Reduzierung praeoperativ nachgewiesener Keime durch eine Antibiotika-Prophylaxe ist ebenso beschreiben [113] wie die - verglichen mit einer Patientengruppe ohne Antibiotikagabe - seltenere Neu-Kolonisation des Tracheo-Bronchialsystems [113, 118]. Eine hierdurch bedingte Verminderung bronchopulmonaler Infektionen wird diskutiert [102, 113, 118, 144, 154].

Die erwähnten Aussagen in der Literatur bleiben wohl deshalb relativ undifferenziert und wenig aussagekräftig, weil schon allgemein - erst recht aber im p.o. Verlauf - eine stringente Definition einer bronchopulmonalen Infektion oder gar einer 'Pneumonie' schwierig ist.

### **1.2.3 Das 'Infiltrat' im Thorax-Röntgenbild**

Soweit in der Literatur Definitionen für die obengenannten Bezeichnungen bronchopulmonaler Befunde angegeben sind, enthalten sie häufig, oft als bestimmendes Merkmal, den Begriff "Infiltrat" im Thorax-Röntgenbild ("radiographic infiltration"; "new and persistent infiltrate") [3, 10, 32, 35, 39, 45, 53, 55, 57, 70, 85, 95, 96, 102, 122, 144, 152], überwiegend in Verbindung mit weiteren, klinischen Kriterien (Temperaturerhöhung / Fieber, Leukozytose, Bakteriennachweis im Sputum, purulentes Sputum). Dabei dient in diesem Zusammenhang das "Infiltrat" verschiedentlich als Trenn-Kriterium zwischen einer (eitrigen) "Tracheobronchitis" und einer "Pneumonie" [3, 32, 70, 85, 96, 152]. Die Schwierigkeiten der Definition einer entzündlichen Lungenveränderung wird immer wieder ausdrücklich angeführt; deshalb wird häufig versucht, mit einer 'score'-artigen Zusammenfassung der oben genannten Merkmale die Sensitivität und Spezifität des jeweils verwendeten 'Pneumonie'-Äquivalents zu steigern (z. B.: "neues Infiltrat im Röntgenbild plus mindestens 2 bzw. 3 der folgenden Merkmale: ..." [3, 10, 26, 39, 45, 57, 95, 152]). In der Umkehrung können so jedoch möglicherweise relevante Befunde ausgegrenzt werden, ohne daß hierdurch eine völlige diagnostische Sicherheit erreicht würde.

Sind allerdings für die klinischen Diagnosen oder Begriffs-Äquivalente bereits Abhängigkeiten von einer APr beschrieben, müßten um so mehr die zugrunde liegenden Merkmale in ihrer weitgehend unmißverständlichen oder zumindest definierbaren Aussage Maßstab für die Effektivität der APr sein können. Hier müßte dem *Infiltrat* im Hinblick auf die erwähnte, verbreitete Verwendung in der Literatur eine Schlüsselstellung zukommen. Es muß dann allerdings in Verbindung mit den übrigen Merkmalen gesehen und bewertet werden.

Im Zusammenhang mit einer APr werden Infiltrate im Thorax-Röntgenbild in keiner Studie aus der Thoraxchirurgie explizit betrachtet oder gar Ergebnisse einer differenzierten Auswertung publiziert. Angaben zu bakteriologischen Befunden finden sich verschiedentlich [6, 28, 33, 34, 48, 55, 95, 102, 103, 122, 144]; die Auswirkungen einer APr durch konsequente und regelmäßige bakteriologische Untersuchungen - nicht nur bei Infektionsverdacht - verschiedener, relevanter Materialien (Sputum / Bronchialsekret, Pleuraexsudat) werden jedoch nur vereinzelt studiert [55, 102, 113]. Nur in wenigen Studien wird im einzelnen auf das Verhalten der Körpertemperatur bzw. der Leukozyten nach APr eingegangen [24, 66, 102, 144]. Kostenanalysen zur Feststellung wirtschaftlicher Vorteile als Maß für die Effizienz der APr [76, 143] wurden in keinem Fall durchgeführt; über die damit zu korrelierende, unterschiedliche Häufigkeit einer antibiotischen Therapie im p.o. Verlauf werden nur vereinzelt Angaben gemacht [55, 102, 144].

### **1.3 ANWENDUNG UND EVALUATION EINER ANTIBIOTIKA-PROPHYLAXE BEI THORAXCHIRURGISCHEN EINGRIFFEN**

Vor dem Hintergrund der in der Literatur mehrheitlich beschriebenen, günstigen Effekte einer APr in der Thoraxchirurgie bzw. der abgeleiteten Empfehlungen erschien für den eigenen, klinischen Bereich <sup>2</sup> die Durchführung einer perioperativen APr gerechtfertigt. Nachdem in den bisher vorliegenden Studien jedoch keine signifikanten Vorteile nachgewiesen werden konnten und auch in großen Übersichtsarbeiten diesbezüglich - mit gleicher Begründung - ausdrücklich keine Empfehlungen ausgesprochen, allenfalls eine *mögliche* Indikation bestätigt wurde [12, 27, 44, 67, 76, 146, 147], war nur eine vorläufige Entscheidung möglich. Damit ergab sich 'per se' die Berechtigung oder eher Verpflichtung, am eigenen Krankengut Vor- und Nachteile einer nach dem gegebenen Kenntnisstand <sup>3</sup> optimalen APr zu prüfen.

---

<sup>2</sup> Lungenklinik Heckeshorn, Abt. Thoraxchirurgie; Berlin

<sup>3</sup> Siehe: **EINLEITUNG**, Abschnitt: **1.3.2 Regime einer Antibiotika-Prophylaxe (APr)** - S. 11

### 1.3.1 Kontrollierte Prüfung der Auswirkungen einer Antibiotika-Prophylaxe

Zur Prüfung der Auswirkungen einer perioperativen APr wurde eine prospektive Studie geplant. Im Hinblick auf die nicht zweifelsfrei geklärte Indikation für eine APr in der Thoraxchirurgie schien die Durchführung einer kontrollierten Studie mit randomisierter Zuteilung zu einer Prophylaxe-Gruppe (PrGr) bzw. zu einer Kontrollgruppe (KoGr) ohne Antibiotika-Gabe gerechtfertigt.

Bei Berücksichtigung der Angaben in der früher zitierten einschlägigen Literatur erschien wichtig, neben den eigentlichen Ziel-Infektionen der Wunde und des Pleura-raumes besonders die beschriebenen Nebeneffekte einer prophylaktischen Antibiotika-Gabe zu betrachten, nachdem verschiedentlich signifikante Unterschiede besonders in der Häufigkeit "pulmonaler Komplikationen" gefunden wurden. Dabei war zu erwarten, daß - neben der Berücksichtigung weiterer, klinischer Merkmale - dem *Infiltrat* im Thorax-Röntgenbild eine besondere Bedeutung zukommen würde, nachdem mehrheitlich dieses Merkmal in der Definition der "Komplikationen" konditional verwendet wird.

Im Bewußtsein, daß mit der Vielzahl der Vergleiche auch die Wahrscheinlichkeit eines zufälligen Unterschieds - der dann womöglich fälschlich als Effekt der APr gewertet wird - wächst, scheint dennoch eine breite Analyse möglichst klar definierbarer, infektabhängiger Merkmale gerechtfertigt, wenn gleichzeitig über einzelne Ergebnisse hinaus eine zusammenfassende, endgültige Bewertung erarbeitet wird. So führte eine erste Auswertung unserer eigenen Erfahrungen<sup>4</sup> schnell über die initiale Fragestellung hinaus und gab Anlaß zur Einbeziehung weiterer Befunde und Daten (Risikofaktoren, Risikokumulationen, assoziierte Untersuchungsbefunde), die wiederum statistisch in ihrer Aussage evaluiert werden mußten.

### 1.3.2 Regime der geplanten Antibiotika-Prophylaxe

Nach der grundsätzlichen Entscheidung, eine APr durchzuführen, ist neben der Auswahl einer geeigneten Substanz auch das Applikations-Regime festzulegen. Es ist zunächst nur das allgemein anerkannte Prophylaxe-Ziel der Vermeidung lokaler Infektionen im Operations-Gebiet zu berücksichtigen; eine Ausrichtung auf bisher nur beiläufig erwähnte Nebeneffekte wäre spekulativ und damit abzulehnen.

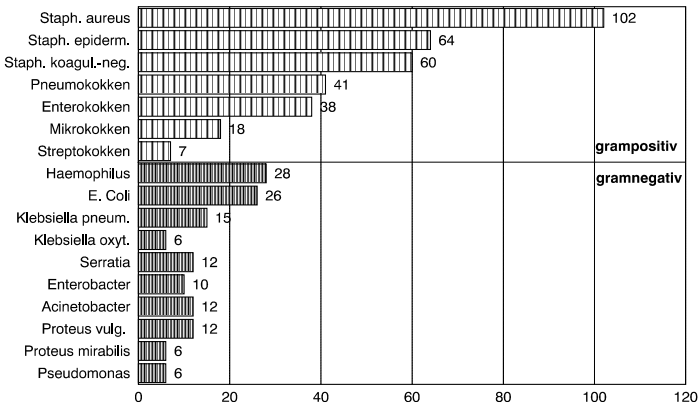
Bei Berücksichtigung grundlegender Erkenntnisse sollte das Prophylaxe-Antibiotikum unmittelbar praeoperativ [13, 22, 27, 40, 42, 63, 88, 105, 146, 147, 153], zur

---

<sup>4</sup> **A.-K. REICHMANN:** 'Single-Shot'-Antibiotika-Prophylaxe in der Thoraxchirurgie. Inaugural-Dissertation, Med. Fachbereiche der FU Berlin (in Ausarbeitung) [130]

Vermeidung unerwünschter Nebenwirkungen und Resistenzentwicklung nur kurzzeitig [27, 40, 42, 52, 88], eventuell nur als einmalige Gabe vor Operationsbeginn ("single-shot / single-dose") [44, 76, 105, 146, 147, 153], ggf. wiederholt bei längeren Eingriffen [42, 62, 87, 88, 105, 146, 147], verabreicht und zur Gewährleistung einer definierten Anflutung im Gewebe intravenös appliziert werden [27, 42].

Bei der Auswahl des Antibiotikums soll sowohl das klinikspezifische Keimspektrum und die Resistenzsituation, als auch die Pharmakokinetik einer Substanz berücksichtigt werden [8, 27, 40, 42, 76, 88, 153]. Es sind hierbei diejenigen Keimarten relevant, die erfahrungsgemäß in den wichtigsten Untersuchungsmaterialien (hier: Bronchialsekret / Sputum / Pleurasekret / Wundsekrete) am häufigsten zu erwarten sind. Exemplarisch zeigt die Abb. 1 das Spektrum der am häufigsten nachgewiesenen Keime aus allen untersuchten Proben des Studienzeitraums.



**Abb. 1: Keimspektrum und Keim-Nachweishäufigkeit der Abteilung Thoraxchirurgie**  
 Angegeben ist die Häufigkeit (Absolutwerte) des Keimnachweises aus allen untersuchten Proben im Studienzeitraum (Jan. - Nov. 1988)

Im Vergleich zu grampositiven Kokken, hier insbesondere zum hohen Anteil von Staph. aureus, finden sich gramnegative Keime, besonders die sog. Hospitalkeime, eher selten. Am häufigsten finden sich - ohne proportionale, klinische Relevanz - fakultativ pathogene Keime (koagulase-neg. Staph. / Staph. epidermidis; n = 124) durch routinemäßige bakteriologische Untersuchungen von Drainage- / Venenkatheter-Spitzen, die nach den vorliegenden Befunden wegen fehlender Spezifität endgültig abgeschafft wurden. Der hohe Anteil der Staphylokokken-Spezies entspricht den gängigen Mitteilungen in der Literatur, vor allem hinsichtlich der hier relevanten

Wundinfektionen; eine gute Wirksamkeit des Prophylaxe-Antibiotikums gegen Staphylokokken ist damit essentiell [2, 68, 98, 131, 139].

Den Empfehlungen verschiedener Autoren folgend lag die Verwendung eines Cephalosporins der 2. Generation nahe, da damit die häufigsten relevanten Keime abgedeckt werden, zumal gerade diese Substanzen - durch ihr Wirkungsspektrum, die günstige Resistenzlage und Pharmakokinetik, sowie die erfahrungsgemäß geringe Toxizität - in der APr am häufigsten verwendet und am besten untersucht wurden [14, 20, 29, 40, 42, 54, 65, 73, 90, 136, 138, 143, 148]. Für die Substanz *Cefuroxim* sind die erwähnten Kriterien vergleichbar erfüllt und auf Grund verschiedener Publikationen schien *Cefuroxim* durch hohe Spiegel im Bronchialsekret [14, 15, 73] und im Lungengewebe [94, 114] gerade für das Feld der Thoraxchirurgie geeignet; dementsprechend sind günstige Ergebnisse nach prophylaktischer Gabe beschrieben [6, 93, 113, 114, 144]. Neben mehreren Publikationen über eine APr mit *Cefuroxim* aus anderen operativen Fächern [1, 9, 31, 36, 43, 45, 50, 58, 60, 64, 106, 109, 112, 116, 140, 150] sind bereits Erfahrungen über eine "single-shot"-Prophylaxe beschrieben [36, 43, 64, 106, 116], so daß die Eignung der Substanz als solche hinreichend abgesichert erschien.

Damit wurde zunächst folgendes Prophylaxe-Regime etabliert:

Einmalige Applikation ("single-shot") von 1,5 g *Cefuroxim* i.v. als Kurzinfusion nach Narkoseeinleitung (unmittelbar praeoperativ), ggf. Gabe einer zweiten, identischen Dosis intraoperativ nach einer Operationszeit von 240 min.

## 1.4 STUDIENZIEL

In einer prospektiven, randomisierten, mittels Kontrollgruppe kontrollierten Studie soll die Effektivität einer "single-shot"-Antibiotika-Prophylaxe mit praeoperativer Gabe von 1,5 g *Cefuroxim* i.v. an einem unselektierten Krankengut in der Thoraxchirurgie untersucht werden. Hierfür sollen im postoperativen Verlauf definierte klinische Zeichen einer Wundheilungsstörung (Rötung / Serom / Haematom / purulente Sekretion) sowie Infektionszeichen für Ziel-Infektionen der Wunde und des Pleuraraumes (purulente Sekretion mit Keimnachweis) einschließlich allgemeiner Infektionszeichen (Fieber, Leukozytose) registriert und ausgewertet werden. Durch regelmäßige bakteriologische Untersuchungen verschiedener Materialien sollen auftretende Infektionen festgestellt bzw. gesichert werden. Eine statistische Analyse der dokumentierten Befunde soll durchgeführt werden.

Zur Feststellung der Auswirkungen einer APr auf die Rate pulmonaler Infektionen sollen regelmäßig angefertigte Thorax-Röntgenaufnahmen hinsichtlich der Quantität

und Qualität des Merkmals *Infiltrat* ausgewertet werden. Die Relevanz der dabei erhobenen Befunde für die Bewertung der Effizienz der durchgeführten "single-shot"-Antibiotika-Prophylaxe soll geklärt werden durch Analyse des Verhaltens röntgenologischer Veränderungen (Infiltrate / Pleura-Verschattung) im Zusammenhang mit klinischen (Körpertemperatur / Leukozytenzahl / Werte des pulmonalen Gasaustausches / p.o. Antibiotika-Therapie) und bakteriologischen Befunden sowie definierten Risikofaktoren. Ergänzend soll die Wirtschaftlichkeit der durchgeführten Maßnahme im Kontext geprüft werden.

## 2. METHODIK

### 2.1 STUDIENPROTOKOLL

Das Studienprotokoll mit schriftlicher Festlegung der Ziele, der geplanten Durchführung der Studie und der vorgesehenen Untersuchungen wurde initial unter Beachtung der Bestimmungen über die klinische Prüfung von Arzneimitteln nach §§ 40 / 41 des Arzneimittelgesetzes (AMG) in der Fassung vom 26. 11. 1986 und der revidierten Deklaration von HELSINKI für die Durchführung klinischer Prüfungen eines zugelassenen Arzneimittels im Rahmen der erteilten Zulassung (Phase IV) erarbeitet. Die geplante Studie wurde von der Fa. HOECHST nach § 67 (1) AMG der zuständigen Behörde sowie dem Senator für Gesundheit und Soziales in Berlin gemeldet. Die Dokumentation erfolgte auf modifizierten Prüfbögen (X076-3D-402 IP) und Zusatzprotokollen (Klinische Daten und Untersuchungsergebnisse). Nach entsprechendem Vorlauf wurde der klinische Teil der Studie in der Abt. Thoraxchirurgie der Klinik Heckeshorn (Krankenhaus Zehlendorf, Berlin) im Januar 1988 begonnen und im November 1988 abgeschlossen.

### 2.2 ZIELVARIABLE

Als *Haupt-Zielvariable* wird das *Infiltrat* im Thorax- Röntgenbild untersucht. Hier wird einerseits das Vorhandensein / *Nicht*-Vorhandensein dieses definierten Merkmals berücksichtigt (= Qualität) und andererseits der jeweilige Schweregrad und die Ausdehnung (= Qualität) semiquantitativ bestimmt und analysiert.

Um die Eignung des Merkmals *Infiltrat* für die Evaluation einer 'single-shot'-Antibiotika-Prophylaxe festzustellen, werden *Neben-Zielvariable* definiert und in der Assoziation mit dem *Infiltrat* untersucht. Es handelt sich dabei einerseits um Untersuchungsbefunde (*Körpertemperatur, Leukozyten, arterielle Blutgaswerte* und *Sauerstoff-Zufuhr, Bakteriologie-Befunde* und *Pleura-Verschattung* im Thorax-Röntgenbild), andererseits um definierte Risikofaktoren (*Malignom, Alter, Übergewicht, Operationsdauer, Rauchen, Obstruktive Ventilationsstörung* und *Positiver Keimnachweis im Bronchialsekret am OP-Tag*).

Im Hinblick auf das Studienziel (Evaluation der Effekte einer 'single-shot'-Antibiotika-Prophylaxe) werden die Untersuchungen - sowohl isoliert für die Variablen als auch in deren Verknüpfung - für die beiden Patientengruppen (KoGr & PrGr) getrennt durchgeführt und statistisch auf Unterschiede geprüft.



## **2.3 KLINISCHE DURCHFÜHRUNG DER "PROPHYLAXE-STUDIE"**

### **2.3.1 Einschlußkriterien und Ausschlußkriterien**

In der Reihenfolge der Vorstellung in einer klinischen OP-Konferenz wurden alle Patienten unselektiert in die Studie aufgenommen, bei denen ein Eingriff an der Lunge, der Pleura oder im Mediastinum über eine Thorakotomie vorgesehen war, sofern nicht definierte Ausschlußkriterien vorlagen.

Folgende Ausschlußkriterien waren festgelegt:

- Bekannte Allergie / Unverträglichkeit gegen Cephalosporine / Penicilline oder unklare Antibiotika-Allergie
- Operation bestehender septischer Erkrankungen mit geplanter perioperativer Antibiotika-Therapie
- Antibiotika-Behandlung in den letzten beiden Wochen praeoperativ
- Alter unter 14 Jahre
- Schwangerschaft / Stillzeit.

### **2.3.2 Aufklärung und Einwilligung der Patienten**

Im Rahmen des obligatorischen Aufklärungsgesprächs in der Operations-Konferenz über die zugrunde liegende Erkrankung, die vorgesehenen operativen Maßnahmen und eventuell bestehende Alternativen, sowie über die relevanten Risiken und Komplikations-Möglichkeiten wurden die Patienten ausführlich über Zweck und Durchführung der geplanten "Prophylaxe-Studie" aufgeklärt. Bedingung für die Aufnahme in die Studie war das ausdrücklich erklärte Einverständnis der Patienten vor den anwesenden Zeugen mit entsprechender Feststellung im schriftlichen Vorstellungs-Protokoll.

### **2.3.3 Gruppenbildung und Zuordnung**

Vor Studienbeginn wurden die Studiennummern 1 bis 200 mittels Zufallsgenerator paritätisch den beiden Gruppen fest zugeteilt. Dies erfolgte in Viererblöcken, um jederzeit eine vergleichende Zwischenauswertung, und bei gravierend unterschiedlichen Ergebnissen einen Studienabbruch aus ethischen Gründen zu ermöglichen. Die randomisierte Zuordnung der Pat. in die Prophylaxe-Gruppe (PrGr) bzw. die Kontroll-Gruppe (KoGr) erfolgte chronologisch - nach Aufnahme der Pat. in die Studie - durch die Vergabe der konsekutiven Studiennummer, die ohne Rücksicht auf den tatsächlichen OP-Zeitpunkt beibehalten wurde.

### **2.3.4 Nachträglicher Ausschluß von Patienten**

In 6 Fällen wurden vergebene Studiennummern nach Erreichen der Nummer 200 chronologisch wiederum an neue Pat. vergeben, nachdem die ursprünglich zugeordneten Pat. nachträglich ausgeschlossen werden mußten. Dies erfolgte einerseits wegen kurzfristigem, endgültigem Absetzen der Operation ( $n = 3$ ), andererseits wegen versehentlich unterbliebener Verabreichung der Prüfsubstanz bei Pat. der PrGr ( $n = 2$ ) und in einem Fall wegen Abbruch der p.o. Behandlung am 3. p.o. Tag durch den Pat. mit Verlassen des Krankenhauses. Ein Ausschluß aus anderen Gründen erfolgte nicht.

### **2.3.5 Durchführung der Antibiotika-Prophylaxe**

Den Patienten der PrGr wurde bei Narkoseeinleitung, im Mittel 29 Minuten (minimal 5 min, maximal 55 min) vor Operationsbeginn einmalig 1,5 g *Cefuroxim* (als Prüfmuster bezeichnet: "Cefuroxim 1500 X 076") als Kurzinfusion i.v. verabreicht. Unter Berücksichtigung der Halbwertszeit von *Cefuroxim* wurde bei einer Operationsdauer von mehr als 240 min bei insgesamt 11 Pat. der PrGr intraoperativ zu diesem Zeitpunkt eine zweite Dosis von 1,5 g *Cefuroxim* (Prüfmuster) infundiert.

Die Pat. der KoGr erhielten weder prae- noch intraoperativ eine antibiotisch wirksame Substanz.

### **2.3.6 Perioperative Maßnahmen**

Die praeoperative Abklärung der Operationsindikation und der Operabilität erfolgte definitionsgemäß vor Zuteilung zu einer Studiengruppe, und wurde für alle Patienten gleichermaßen nach Routine-Kriterien [7] durchgeführt, wie auch die grundsätzliche Vorbehandlung mit Physiotherapie, Husten- und Expektations-Übungen und Training an IPPB-Geräten mit Inhalations-Anleitung. Alle Pat. wurden in gleicher Weise unmittelbar für die Operation vorbereitet (Rasur des OP-Feldes, desinfizierendes Duschbad, praeoperative Hautdesinfektion nach anerkannten Richtlinien, steriles Abdecken mit freiem OP-Feld), und die OP erfolgte unter den üblichen, sterilen Kautelelen. Die Eingriffe wurden weitgehend standardisiert [89] von 3 Fachärzten ausgeführt bzw. in seltenen Fällen assistierend überwacht.

Die Einleitung und Führung der Narkose mit routinemäßiger Intubation mit Doppellumen-Tubus zur Einseiten-Beatmung intraoperativ bei allen geplanten Resektions-Eingriffen, das Legen peripherer venöser und arterieller Verweilkanülen und eines zentralvenösen Zugangs üblicherweise über die Vena jugularis wie auch die Katheterisierung der Harnblase mittels Dauerkatheter bei geplanten "großen Operationen"

wurde für beide Pat.-Gruppen identisch von 3 Ärzten für Anästhesiologie ausgeführt. Bei fehlender Kontraindikation und technischer Machbarkeit wurden alle Pat. gleichermaßen mit einem Periduralkatheter für die p.o. Schmerzbehandlung mit lokal appliziertem Morphin versorgt. Nach gründlicher, röntgengesteuerter Bronchialabsaugung und kompletter Belüftung der Restlunge mit dosierter Überdruck-Blähung wurden alle Patienten extubiert; nur in 4 Fällen (alle in KoGr) war eine primäre Nachbeatmung nötig (3 Std., 2 x 48 Std., 1 x 288 Std.).

### **2.3.7 Postoperative Überwachung und Behandlung**

Die Überwachung mit routinemäßigem Monitoring (EKG, zentralvenöser und arterieller Blutdruck, orale bzw. kontinuierliche rektale Temperaturmessung, Urinausscheidung / Flüssigkeitsbilanzierung, regelmäßige arterielle Blutgasanalysen und oft kontinuierliche perkutane Messung der Blut-Sauerstoffsättigung) erfolgte immer auf einer Intensiv-Pflege-Station. Die jeweils individuell angepaßt Medikation, die Infusionsbehandlung sowie die Physiotherapie mit regelmäßiger intermittierender Überdruck-Inhalation wurde ungeachtet der Gruppenzugehörigkeit durchgeführt. Den Pat. wurde Sauerstoff in definierter Menge [l / min] unter Berücksichtigung der arteriellen Blutgasanalysen über Nasensonde zugeführt; als Zielgröße wurde ein Sauerstoff-Partialdruck ( $pO_2$ ) von 80 - 100 [mmHg] bei Normokapnie angestrebt.

Aus der klinischen Befund-Dokumentation (Überwachungsbögen) wurden die minimale und die maximale Körpertemperatur, die Leukozytenzahl und weitere Untersuchungsergebnisse in die Prüfbögen / Zusatzprotokolle übernommen.

### **2.3.8 Postoperative Antibiotika-Therapie**

Eine Therapie mit Antibiotika im p.o. Verlauf wurde empirisch jeweils bei Auftreten einer eitrigen Bronchitis bzw. einer Pneumonie mit entsprechender Symptomatik, oder verschiedentlich bei begründeter Vermutung einer Infektion bei Risikopatienten (z. B. nach Pneumonektomie), bei täglichen interdisziplinären Visiten angeordnet. Die Indikation basierte auf klinischem Aspekt und Röntgenbefund unter Berücksichtigung meist vorliegender bakteriologischer Keimnachweise, wobei die gewählten Antibiotika resistenzgerecht nach entsprechender Prüfung verordnet oder gegebenenfalls später umgesetzt wurden.

Die verabreichten Antibiotika wurden nach Substanz, Tagesdosis und jeweiliger Behandlungsdauer in den Prüfbögen / Zusatzbögen dokumentiert; hieraus waren die Kosten der antibiotischen Therapie im p.o. Verlauf zu errechnen.

## 2.4 UNTERSUCHUNGEN

### 2.4.1 Klinische Untersuchungen / Wundheilungs-Störungen

Die Dokumentation der Pulsfrequenz, des arteriellen Blutdrucks und der Körpertemperatur erfolgte an den ersten beiden p.o. Tagen mindestens stündlich, dann je nach Verlauf und Eingriff 2- bis 4-stündlich, bzw. später dreimal bzw. zweimal täglich. Die Wundverhältnisse wurden klinisch regelmäßig von den zuständigen Stationsärzten kontrolliert und der Befund am 3., 5., 7. und 14. p.o. Tag oder bei Neuauftreten einer Wundheilungsstörung protokolliert.

Folgende, definierte Störungen der Wundheilung waren zu differenzieren:

- **Rötung** (= mehr als 1/3 der Wundlänge und mehr als 1 cm breite Rötung im Wundbereich)
- **Serom** (= sichtbare und tastbare Schwellung durch fluktuierende Retention von nicht purulenter, wäßriger, bakteriologisch steriler Flüssigkeit, ggf. mit spontaner Entlastung im Wundbereich)
- **Haematom** (= Nachblutung / Einblutung in die Schichten der Thoraxwand mit einer Schwellung oder punktionswürdigen Fluktuation bzw. einer ausgedehnten haematomtypischen Verfärbung)
- **Pus-Bildung** (= Sekretion von trüb-purulenter Flüssigkeit im Wundbereich oder an Drainage-Kanälen mit / ohne Keimnachweis)

Punktierte oder in relevanter Menge spontan abfließende Wundsekrete wurden mittels steril gewonnener Abstrich-Präparate regelmäßig bakteriologisch untersucht.

### 2.4.2 Klinisch-chemische Laboruntersuchungen <sup>5</sup>

Klinisch-chemische Laboruntersuchungen (Blutbild, Elektrolyte, Harnstoff / Kreatinin, Gesamteiweiß, Blut-Gerinnungs-Parameter und Serumenzyme) aus peripheren venösem Blut wurden zu definierten Zeitpunkten (z. T. mehrfach täglich im frühen p.o. Verlauf, später täglich oder in regelhaftem Abstand) und bei klinischen Auffälligkeiten durchgeführt. Arterielle Blutgas-Analysen und die Bestimmung des Säure-Basen-Status erfolgten initial mehrfach, und später bis zur klinischen Stabilisierung der Pat. mindestens einmal täglich automatisiert im Stationsbereich (Geräte: ABL 30 bzw. ABL 330, Fa. Radiometer, Kopenhagen).

---

<sup>5</sup> Untersuchungen nach Standardmethoden ausgeführt im Institut für Mikrobiologie, Immunologie und Laboratoriumsmedizin, Klinik Heckeshorn (Prof. Dr. H. MAUCH)

### 2.4.3 Bakteriologische Laboruntersuchungen / Materialien <sup>6</sup>

Zur bakteriologischen Untersuchung der verschiedenen Materialien gehört routinemäßig die mikroskopische Beurteilung mit Gram-Färbung (Purulenz / Leukozyten, Epithelien, Bakterien / Pilze), die kulturelle Keimdifferenzierung mit Resistenztestung nach Standardmethoden, und der Nachweis antimikrobiell wirkender Substanzen im Untersuchungsmaterial.

Bakteriologische Untersuchungen wurden nach Studienplan an folgenden, zu definierten Zeitpunkten asservierten Materialien vorgenommen und die Ergebnisse in den Prüfbögen / Zusatzprotokollen dokumentiert:

- **Bronchialsekret** - unmittelbar nach Intubation gewonnen durch Absaugung unter sterilen Kautelen, in der PrGr vor Antibiotikum-Applikation (= Tag 0 oder OP-Tag)
- **Sputum** - im p.o. Verlauf routinemäßig gewonnen durch trainierte Expektorat am Morgen der Tage 1, 3, 5 und 7 (soweit erhältlich) und zusätzlich bei klinischem oder röntgenologischem Infektverdacht
- **Pleurasekret** - unter sterilen Kautelen an den p.o. Tagen 1, 3, 5 und 7 bzw. bei Infektverdacht (purulentes Sekret) entnommen aus den Drainagesystemen, solange Pleuradrainagen bis zum definitiven Sistieren einer Luftfistelung oder bei einer Sekretproduktion von >250 ml/Tag verbleiben mußten
- **Drainage-Spitzen / Spitzen zentraler Venenkatheter** - jeweils bei der Entfernung unter sterilen Kautelen asserviert
- **Urin** - als Katheter-Urin (bei p.o. noch liegendem Dauerkatheter) oder als Mittelstrahl-Urin gewonnen bei klinisch vermutetem Harnwegsinfekt
- **Blutkulturen** - aerob und anaerob angelegt bei klinischem Verdacht auf Sepsis oder bei Fieber unklarer Genese aus venösem Blut.

### 2.4.4 Röntgen-Untersuchungen

Röntgenaufnahmen des Thorax (initial im Liegen, später nach Möglichkeit im Stehen) wurden direkt postoperativ angefertigt, und danach routinemäßig einmal täglich am frühen Vormittag bis nach Entfernung der letzten Drainage, sowie am 7. und 14. p.o. Tag oder zusätzlich bei klinischer Indikation wiederholt.

---

<sup>6</sup> Untersuchungen nach Standardmethoden ausgeführt im Institut für Mikrobiologie, Immunologie und Laboratoriumsmedizin, Klinik Heckeshorn (Prof. Dr. H. MAUCH)

Die in dieser Studie verwerteten Röntgenbefunde wurden zeitfern nach Entlassung der Patienten aus der stationären Behandlung durch semiquantitative Beurteilung der letzten praeoperativen sowie aller postoperativ gefertigten Thorax-Röntgenaufnahmen in Folge erhoben und dokumentiert. Dies erfolgte im Rahmen einer ergänzenden Untersuchung zur Abhängigkeit postoperativer Gasaustauschstörungen und Arrhythmie-Komplikationen von praeoperativen Lungenfunktions-Parametern und röntgenmorphologischen Befunden <sup>7</sup>. Neben der Feststellung definierter Röntgenbefunde / Diagnosen wurde deren Qualität einem Schweregrad zugeordnet und ihre Lokalisation und Ausdehnung erfaßt.

Die semiquantitative Bewertung des Schweregrades wurde wie folgt festgelegt (Definition bei den jeweiligen Befund-Definitionen):

- Grad 1 = **diskrete** Veränderungen
- Grad 2 = Veränderung zwischen "diskret" / "deutlich"
- Grad 3 = **deutliche** Veränderungen
- Grad 4 = Veränderung zwischen "deutlich" / "schwer"
- Grad 5 = **schwere** Veränderungen

(Grad 2 und Grad 4 entspricht einer Abstufung im direkten Vergleich einer Aufnahmen-Serie.)

Die Lokalisation der Veränderungen und deren Ausdehnung wurden nach der bei Thorax-Röntgenaufnahmen gängigen Einteilung in Oberfeld / Mittelfeld / Unterfeld jeweils für die OP-Seite oder die kontralaterale, nicht operierte Seite bzw. bei transsternaler, doppelseitiger OP in "rechts" und "links" festgelegt. Die Lokalisation wurde wie folgt festgelegt:

- 1 = Oberfeld
- 2 = Mittelfeld
- 3 = Unterfeld
- 4 = Oberfeld + Mittelfeld
- 5 = Mittelfeld + Unterfeld
- 6 = Oberfeld + Mittelfeld + Unterfeld

Die Zahl der betroffenen Felder (1 - 3) ergibt sich aus der Summe der betroffenen Felder.

---

<sup>7</sup> **Potchinkov J.:** Bedeutung röntgenmorphologischer Befunde im Thorax-Röntgenbild nach thoraxchirurgischen Operationen. Inaugural-Dissertation, Med. Fachbereiche der FU Berlin (in Ausarbeitung) [128]

### 2.4.5 Definition der Röntgenbefunde

Die verschiedenen röntgenologischen Befunde wurden wie folgt bezeichnet und definiert:

- **Infiltrat** = flau, unscharf begrenzte, evt. konfluierend-fleckige, zentral betonte Transparenzminderung additiv zu erhaltener Lungenzeichnung
  - Grad 1 ("diskret") = angedeutet erkennbare Aufhellung des Röntgenbildes
  - Grad 3 ("deutlich") = deutliche Transparenzminderung mit additiver Aufhellung noch erkennbarer Lungenzeichnung
  - Grad 5 ("schwer") = Transparenzminderung in mehr als der halben Thoraxhöhe mit mindestens zentraler Überdeckung der Lungenzeichnung und Aufhebung der Transparenz.
  
- **Belüftungsstörung (Dystelektase / Atelektase)** = streifige, scharf gezeichnete Transparenzminderung mit feinst-retikulärer Verdichtung der Lungenzeichnung und / oder Volumenminderung definierter Lungenteile (z.B. Segment / Lappen)
  - Grad 1 ("diskret") = umschriebene, periphere, angedeutet horizontal verlaufende Veränderung ("Plattenatelektase")
  - Grad 3 ("deutlich") = Verdichtung mit erkennbarer, segmentaler oder lobärer Volumenminderung
  - Grad 5 ("schwer") = weitgehende, homogene Verschattung des Hemithorax mit Mediastinal- / Tracheal-Verlagerung zur betroffenen Seite (Volumenminderung / fehlende Belüftung)
  
- **Pleura-Verschattung (Pleuraerguß / Haematothorax)** = homogene, milchglasartige Transparenzminderung additiv zur Lungenzeichnung mit verdämmernder Begrenzung und ggf. erkennbarer "ELLIS-DAMOISEAU-Linie" oder Spiegelbildung (Aufnahmen im Stehen / Sero-Pneumothorax)
  - Grad 1 ("diskret") = angedeutet erkennbare Aufhellung des Röntgenbildes oder basale Randwinkelverdichtung
  - Grad 3 ("deutlich") = flächenhafte Transparenzminderung mit partiell überdeckter, partiell additiv verstärkter Lungenzeichnung und / oder thoraxwand-ständiger homogener Verschattung von weniger als der halben Thoraxhöhe.
  - Grad 5 ("schwer") = flächenhafte, homogene Verschattung des Hemithorax ohne Volumenminderung (keine Trachea-Verlagerung), oder Teilverschattung von mehr als der halben Thoraxhöhe mit mindestens 2 cm breiter, thoraxwand-ständiger Verdichtung im gesamten Hemithorax.

- **Pneumothorax** = umschriebene, erhöhte Transparenz (Schwärzung des Röntgenbildes) ohne Lungenzeichnung, außerhalb der ggf. erkennbaren, nicht wandständigen Lungengrenze evt. mit Spannungszeichen (= lokalisiert, konvexbogig begrenzt mit Verdrängung anderer Strukturen bzw. Mediastinalverlagerung zur kontralateralen Seite).
  - Grad 1 ("diskret") = Lungengrenze weniger als 1 cm von weniger als der halben Thoraxwand abgelöst.
  - Grad 3 ("deutlich") = Lungengrenze mehr als 2 cm von mehr als der halben Thoraxwand abgelöst.
  - Grad 5 ("schwer") = Lunge vollständig kollabiert (Verdichtung hilusnah).
- **Weichteilemphysen** = umschriebene, diffuse, z.T. konfluierend erhöhte Transparenz innerhalb der Weichteilverschattung außerhalb der knöchernen Thoraxbegrenzung, evt. mit negativer Markierung von Muskelfaserzügen (Musc. Pectoralis).

Zur Auswertung klinischer und röntgenologischer Infektionszeichen wurden die Röntgenbefunde *Infiltrate* und *Pleura-Verschattung* - initial beschränkt auf die Qualitäten 'keine / minimal / deutlich' - in die Dokumentations-Bögen aufgenommen; die Ausdehnung blieb hierfür unberücksichtigt. Dabei wurden vereinfachend die ursprünglich differenzierten Schweregrade wie folgt zusammengefaßt und für die statistische Auswertung codiert:

- [0] = keine röntgenologischen Zeichen
- (+) [1] = minimale röntgenologische Zeichen (= Grad 1)
- + [2] = deutliche röntgenologische Zeichen (= Grad 2 - 5).

Aufgrund der statistischen Auffälligkeiten wurde zu Überprüfung der Aussagefähigkeit der so aufgearbeiteten Röntgenbefunde für weitere statistische Analysen sowohl die Qualität als auch die Ausdehnung festgestellter *Infiltrate* (Schweregrade und Anzahl der betroffenen Lungen-Felder) nachträglich und zeitfern evaluiert und dem vorhandenen Datensatz patientenbezogen zugeordnet. Zusätzlich wurden die routinemäßig dokumentierten Ergebnisse der praeoperativen Lungenfunktionsprüfung wie auch der postoperativen arteriellen Blutgasanalysen unter Berücksichtigung der jeweils zugeführten Sauerstoffmenge (Nasensonde [l/min]) in die weiteren Analysen einbezogen.



### 2.4.6 Lungenfunktionsprüfungen <sup>8</sup>

Die Lungenfunktion wurde vor elektiven Operationen im Rahmen der praeoperativen Abklärung der Operabilität in allen Fällen untersucht; diese Untersuchungen erfolgten vor dringlichen Eingriffen (Pneumothorax) nur in Einzelfällen (Spirometrie). Zur Prüfung der Lungenfunktion wird routinemäßig eine spirometrische und ganzkörperplethysmographische Untersuchung (Meßplatz: Siregnost FD 10 mit Bodyplethysmographen-Kammer, Fa. Siemens) vorgenommen und die Befunde EDV-gestützt berechnet. Vor geplanten 'großen' thoraxchirurgischen Eingriffen (Lungenresektionen) erfolgt außerdem eine spiroergometrische Untersuchung unter EKG- und Blutdruck-Kontrolle mit Bestimmung der Atemvolumina und der arteriellen Blutgaswerte in Ruhe und unter definierter Belastungssteigerung bis zur patientenabhängigen oder ärztlicherseits festgestellten Grenze der Belastbarkeit sowie nach definierter Ruhepause (Meßplatz: Siregnost FD 88, Fa. Siemens; Medical Gas Analyzer MGA-1100, Fa. Perkin Elmer; Ergostar FG 90, Fa. Werner Gut AG bzw. Ergomed 740, Fa. Siemens; ABL 300, Radiometer Kopenhagen).

### 2.4.7 Statistische Analysen <sup>9</sup>

Für Häufigkeitstests wurde der FISHER-Exakt-Test verwendet. Bei Tests mit zu kleinen Zahlen (Warnung von SYSTAT) wurde der Vierfelder-Chi<sup>2</sup>-Test mit Kontinuitätskorrektur verwendet. Die Formel und der kritische Wert CHI<sup>2</sup> für den zweiseitigen Vierfelder-Chi<sup>2</sup>-Test wurde entnommen aus L. SACHS, Angewandte Statistik [137]. Bei unverbundenen Zwei-Stichproben-Problemen mit quantitativen Daten wurde der SEPARATE VARIANCES T-Wert verwendet (Freiheitsgrade nach BROWNEE, 1965).

---

<sup>8</sup> Lungenfunktionsmessungen nach Standard-Methoden an den o.g. Meßplätzen im Atmungslabor der Abt. Pneumologie II, Klinik Heckeshorn (Komm. CÄ J. MAI)

<sup>9</sup> Basisanalysen zur Häufigkeits-Verteilung und einfache mathematische Funktionen sowie graphische Darstellungen wurden ausgeführt mit einem 80486-PC unter Verwendung der Programme: MD-DOS 5.0 bzw. 6.0; MICROSOFT WINDOWS 3.1; Tabellenkalkulationsprogramm MICROSOFT EXCEL 4.0 (alle Microsoft Corporation) und HARVARD GRAPHICS f. WINDOWS 1.02 (Software Publishing Corporation).

Statistische Einzelanalysen wurden ausgeführt von **C. MALERCZYK**, Hoheim, mit Verwendung der Programmpakete QUATTRO PRO 2.0 (München) und SYSTAT 5.0 (System for Statistics, Evanston. IL).

Die Überprüfung der Analysen und weiterführende statistische Untersuchungen wurden ausgeführt durch **Dipl.-Math. T. BREGENZER** und **Prof. Dr. W. LEHMACHER**, Institut für Biometrie und Epidemiologie der Tierärztlichen Hochschule Hannover (Dir.: Prof. Dr. W. LEHMACHER) unter Verwendung des Programmpaketes SAS 6.08 (SAS-Institute, Cary. N.C.).

Folgende weiterführende statistische Analysen bzw. Verfahren wurden durchgeführt:

- Bestimmung von 'odds ratios' und 'log-lineares Modell' zur Untersuchung der Abhängigkeit zwischen RisF
- Berechnung des 'Relativen Risikos' für Röntgen-Infiltrate und von 'log. Regressionen' für die Infiltrat-Wahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von Absolutwerten verschiedener RisF
- Berechnung des 'Relativen Risikos' für Infiltrate bei Koinzidenz von RisF
- Infiltrat-Risiko bei Kumulation von RisF ('log. Regression')
- Berechnung der 'area under curve' (AUC) für Infiltrate und weitere Merkmale bei Gruppierung nach RisF; Infiltrat-AUC-Werte in Abhängigkeit von Absolutwerten der RisF ('lineare Regression') und bei RisF-Kumulation.

Die Beschreibung der genannten Verfahren und Modelle erfolgt jeweils in den entsprechenden Abschnitten auf der Grundlage statistischer Standards [5, 159] <sup>10</sup>.

---

<sup>10</sup> Siehe: Kapitel: **5. STATISTISCHE ANALYSEN** - S. 102

### 3. PATIENTENGUT

#### 3.1 GRUPPEN-ZUSAMMENSETZUNG

##### 3.1.1 Demographische Daten / Operationszeit

Die demographischen Daten und die mittlere Operationszeit sind für die beiden Patientengruppen (KoGr bzw. PrGr) und für das Gesamtkollektiv (Total) in der folgenden Tabelle (Tab. 1) wiedergegeben:

**Tab. 1: Demographische Daten und Operationszeit**

Angegeben sind Pat.-Zahlen absolut bzw. in Prozent [%] des Gesamtkollektivs sowie arithmetische Mittelwerte der übrigen Daten jeweils für die KoGr, die PrGr und das Gesamtkollektiv (Total). Der "ROHRER-Index" wird errechnet aus Größe und Gewicht eines Patienten und dient zur Definition des Normal- bzw. Übergewichts<sup>11</sup>.

		KoGr	PrGr	Total	[%]
<b>Geschlecht</b>	<b>männlich</b>	64	73	137	68,5 %
	<b>weiblich</b>	36	27	63	31,5 %
<b>Alter</b>	<b>[Jahre]</b>	48,2	49,2	48,7	
<b>Größe</b>	<b>[cm]</b>	172,8	171,8	172,3	
<b>Gewicht</b>	<b>[kg]</b>	70,9	70,5	70,7	
<b>ROHRER-Index</b>	<b>[g/cm<sup>3</sup>]</b>	1,375	1,402	1,389	
<b>Operationszeit</b>	<b>[min]</b>	147,3	151,1	149,2	

Lediglich für das Merkmal *Geschlecht* sind deutliche Unterschiede ohne statistische Signifikanz zwischen den beiden Gruppen festzustellen. Die übrigen demographischen Merkmale wie auch die mittlere Operationszeit differieren kaum, und dementsprechend ergibt sich kein signifikanter Unterschied bei der statistischen Prüfung, so daß die Gruppen vergleichbar sind.

##### 3.1.2 Diagnosen

Die folgende Tab. 2 enthält gruppenbezogen und für das Gesamtkollektiv die praeoperativ festgestellten oder gesicherten Diagnosen, die die Indikation für den geplanten thoraxchirurgischen Eingriff darstellten. Pat. mit der Diagnose "unklarer Lungenherd" wurden unter dem Verdacht auf Vorliegen eines Malignoms primär

<sup>11</sup> Siehe: Abschnitt: **3.2.1 Definition der Risikofaktoren (RisF)** - S. 30

diagnostisch thorakotomiert und der Eingriff nach intraoperativer histologischer Diagnosesicherung (Keilresektion des Herdes mit histologischer Schnellschnittuntersuchung) nötigenfalls kurativ erweitert. In der endgültigen histologischen Aufarbeitung ergab sich die in der Tabelle genannte Verteilung benigner bzw. maligner Befunde (= Bronchialkarzinom).

**Tab. 2: Praeoperative / postoperative Diagnosen**

Angegeben ist die Häufigkeit der verschiedenen Diagnosen in und deren Anteil in Prozent [%] des Gesamtkollektivs jeweils für die KoGr, die PrGr und das Gesamtkollektiv (Total). Die zweite Tabelle enthält die postoperative Diagnose der Bezeichnung "Unklarer Tumor" nach histologischer Aufarbeitung.

	KoGr	PrGr	Total	[%]
<b>Bronchialkarzinom</b>	28	36	64	32,0 %
<b>Lungen-Metastasen</b>	9	8	17	8,5 %
<b>Pneumothorax (Rezidiv)</b>	21	22	43	21,5 %
<b>Großbullöses Emphysem</b>	2	4	6	3,0 %
<b>Bronchiektasie</b>	1	2	3	1,5 %
<b>Pleura-Mesotheliom</b>	4	0	4	2,0 %
<b>Disseminierte Lungenerkrankung</b>	2	1	3	1,5 %
<b>Pleura-Schwiele</b>	1	0	1	0,5 %
<b>Sonstiges</b>	1	1	2	1,0 %
<b>Unklarer Tumor</b>	31	26	57	28,5 %

<b>- Benigner Lungen-Tumor</b>	11	8	19	9,5 %
<b>- Benigner Mediastinal-Tumor</b>	1	2	3	1,5 %
<b>- Bronchial-Karzinom</b>	12	14	26	13,0 %
<b>- Maligner Mediastinal-Tumor</b>	1	1	2	1,0 %
<b>- Solitäre Metastase</b>	6	1	7	3,5 %

Der Anteil der Bronchialkarzinome addiert sich nach histologischer Klärung für die KoGr auf 40 Fälle, für die PrGr auf 50 Fälle (Total: 90 Fälle = 45 %). Pulmonale Metastasen bei extrapulmonalem Primärtumor lagen in der KoGr bei 15 Pat., in der PrGr bei 9 Pat. vor (Total: 24 Pat. = 12 %). Unter Einbeziehung der malignen Mediastinaltumoren (je 1 Fall in beiden Gruppen) und der malignen Pleuramesotheliome (4 in der KoGr, keine in der PrGr) sind die malignen Erkrankungen in der Zusammenfassung in beiden Gruppen gleich häufig (KoGr: 60 Fälle / PrGr: 60 Fälle). Trotz der unterschiedlichen Rate der Bronchialkarzinome, der Metastasen und der pleuralen Erkrankungen ergibt sich für die Verteilung der Diagnosen kein statistisch signifikanter Unterschied.

### 3.1.3 Eingriffe

Die folgende Tab. 3 zeigt gruppenbezogen und für das Gesamtkollektiv die Verteilung der Standard-Zugangswege sowie die Art der jeweils ausgeführten Eingriffe; Erweiterungen (z.B. plastische Operationen) bleiben unberücksichtigt. Berücksichtigt ist der kurative Haupteingriff bzw. die diagnostische Keilresektion bei intraoperativ diagnostiziertem benignen Befund.

**Tab. 3: Operationen: Zugangsweg und ausgeführter Eingriff**

Angegeben ist die absolute Zahl der verschiedenen Zugangswege bzw. der Eingriffe und deren Anteil in Prozent [%] des Gesamtkollektivs jeweils für die KoGr, die PrGr und das Gesamtkollektiv (Total).

	KoGr	PrGr	Total	[%]
<b>Posterolaterale Thorakotomie</b>	94	91	185	92,5 %
<b>Sternotomie</b>	4	9	13	6,5 %
<b>Axilläre Thorakotomie</b>	2	0	2	1 %
<b>Keilresektion</b>	8	4	12	6 %
<b>Keilresektion &amp; Pleurektomie</b>	16	20	36	18 %
<b>Multiple Keilresektionen</b>	21	20	41	20,5 %
<b>Lobektomie</b>	33	38	71	35,5 %
<b>Pneumonektomie</b>	7	6	13	6,5 %
<b>Pleurektomie / Dekortikation</b>	3	2	5	2,5 %
<b>Probethorakotomie</b>	6	4	10	5 %
<b>Tumorexstirpation (benigne)</b>	6	6	12	6 %

Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen läßt sich weder für die Zugangswege noch für die durchgeführten Eingriffe feststellen. Dabei wurde allerdings in der PrGr etwas häufiger bei beidseitigem Eingriff wegen pulmonaler Metastasen über Sternotomie vorgegangen. Dies ist zumindest hinsichtlich der Operationsdauer als Nachteil zu werten, da die durchschnittliche OP-Dauer bei Sternotomie mit 191 min gegenüber der Standard-Thorakotomie (148 min) deutlich länger ist. Werden Keilresektion sowie Keilresektion & Pleurektomie zusammengefaßt, ergibt sich eine gleiche Zahl für beide Gruppen. Der ausgedehntere und damit auch länger dauernde Eingriff wurde wiederum in der PrGr etwas häufiger ausgeführt.

### 3.1.4 Morbidität und Mortalität

In insgesamt 5 Fällen (= 2,5 %) war eine Re-Thorakotomie nötig: Je einmal wegen Nachblutung in KoGr und PrGr, wegen persistierender Luftfistelung in 2 Fällen in der

KoGr und einmal in der PrGr. Bei einem Pat. der KoGr trat 7 Tage nach Op. eines Pneumothorax auch kontralateral ein Pneumothorax spontan auf (Erstereignis) und wurde auf Wunsch des Pat. am nächsten Tag primär operativ behandelt; da keine Ausschlußkriterien erfüllt waren, wurde der Pat. nach Randomisierung beim zweiten Eingriff in die PrGr aufgenommen.

Drei Patienten starben im postoperativen Verlauf (Letalität = 1,5 %): In der PrGr ein Pat. an einer fulminanten Lungenembolie nach Pneumonektomie (p.o. Tag 2) und ein Pat. infolge einer diffusen Peritonitis nach Magenperforation (p.o. Tag 12); in der KoGr eine Pat. mit fortgeschrittener Lungenfibrose infolge respiratorischer Insuffizienz und Lebersversagen 12 Tage nach offener Lungenbiopsie.

### **3.1.5 Komplikationen und Nebenwirkungen**

In der PrGr wurden keine medikamentenabhängigen Nebenwirkungen, Komplikationen oder Unverträglichkeiten beobachtet. Die perioperative Morbidität / Mortalität ist - ohne Berücksichtigung der im Rahmen dieser Studie weiter ausgearbeiteten Infektionszeichen bzw. der zugehörigen oder abhängigen weiteren klinischen Befunde - in beiden Gruppen vergleichbar; eine Abhängigkeit von der prophylaktischen Antibiotika-Gabe ist nicht erkennbar. Bei der 'single-shot'-Applikation des Antibiotikums ist ein Abbruch der Behandlung nicht möglich. Routinemäßige Resistenzprüfungen der kultivierten Keime erbrachten im Beobachtungszeitraum keinen Hinweis auf eine Resistenzentwicklung gegen das verabreichte *Cefuroxim*.

## **3.2 RISIKOGRUPPEN**

In der klinischen Erfahrung gestaltet sich der postoperative Verlauf nach Thorakotomie bei sog. "Risikopatienten" deutlich problematischer. Zudem ergab sich bei Auswertung verschiedener Merkmale (bes. Leukozyten-Zahl und Infiltrat-Häufigkeit im Thorax-Röntgenbild) im Rahmen dieser Studie mindestens tendenziell ein Zusammenhang mit verschiedenen Risikofaktoren, wie z.B. eine längere Operationsdauer oder ein Keimnachweis im Bronchialsekret am OP-Tag. Für die weitere statistische Analyse der Ergebnisse wurden deshalb *Risikofaktoren* (RisF) formuliert und definiert, um deren Verteilung innerhalb der beiden Pat.-Gruppen und damit ihren eventuellen Einfluß auf verschiedene Untersuchungsergebnisse feststellen zu können.

Die Definition von RisF ist im wesentlichen abhängig von klinischer Erfahrung, wobei generelle Angaben im Schrifttum <sup>12</sup> diesbezüglich berücksichtigt wurden (z.B. Übergewicht, Malignom-Erkrankung). Bezüglich dokumentierter, anamnestisch bekannter Nebenerkrankungen der untersuchten Pat. (z.B. Diabetes mellitus, Arterielle Verschlusskrankheit, Alkoholkrankheit usw.) ergaben sich in der Aufarbeitung bei z.T. sehr kleinen Pat.-Zahlen gruppenbezogen keine relevanten Unterschiede und in einer Übersichtsanalyse ließen sich keine Auswirkungen auf Verlauf und Untersuchungsbefunde erkennen.

Die Definition der *Risikogruppen* basiert einerseits auf klar definierten pathologischen Befunden (*Keimnachweis im Bronchialsekret, Obstruktive Ventilationsstörung*), andererseits auf empirisch anerkannten Risikofaktoren (*Höheres Lebensalter, lange Operationsdauer, Übergewicht, Rauchen, maligne Grunderkrankung*), die teilweise eine willkürliche Festlegung der Schnittstelle zwischen RisF und *Nicht-RisF* nötig machten.

### 3.2.1 Definition der Risikofaktoren (RisF)

Die formulierten Risikofaktoren wurden wie folgt definiert:

- **Malignom** = Pat. mit maligner Grunderkrankung jeder Form inklusive Metastasen eines extrapulmonalen, voroperierten Primärtumors
- **Alter** = Lebensalter von 60 Jahren und höher ( $\geq 60$  J.)
- **Übergewicht** = ROHRER-Index der "Körperfülle" (RI) von 1,4 und höher ( $\geq 1,4$ ) {RI = Körpergewicht  $\times$  100 / Körpergröße<sup>3</sup> [g / cm<sup>3</sup>] }
- **OP-Dauer** = Operationsdauer von 150 min und mehr ( $\geq 150$  min)
- **Rauchen** = Rauchen von Zigaretten jeder Menge bis zur OP (= im Zeitraum der letzten 4 Wochen vor dem OP-Tag noch geraucht).  
*Nicht-Rauchen* = mindestens in den 4 letzten Wochen vor dem OP-Tag nicht geraucht bzw. nie geraucht.
- **Obstruktion** = Obstruktive Ventilationsstörung (= Gesamt-Atemwegswiderstand von 0,3 [kPa  $\times$  sec / l] und größer in der Bodyplethysmographie ( $R_T \geq 0,3$  [kPa  $\times$  sec / l])).
- **Pos. Bakteriologie Tag 0** = Keimnachweis im Bronchialsekret unmittelbar praeoperativ am OP-Tag (Tag 0).

---

<sup>12</sup> Siehe: **DISKUSSION**, Abschnitt: **6.5.2 Definition und Inzidenz von Risikofaktoren im Patientengut** - S. 191

### 3.2.2 Gruppenbezogene Verteilung der Risikofaktoren (RisF)

Trotz der vorbeschriebenen, konsequenten Randomisierung finden sich die definierten RisF unterschiedlich häufig in den beiden Patientengruppen (KoGr bzw. PrGr), so daß jeweils verschieden große Subgruppen von Risiko-Pat. bzw. *Nicht-Risiko-Pat.* entstehen. Die gruppenbezogene Häufigkeit der RisF ist der folgenden Tab. 4 zu entnehmen:

**Tab. 4: Verteilung von Risikofaktoren in den Patientengruppen**

Angegeben ist die absolute Zahl von Patienten (entspricht der Häufigkeit in Prozent pro Gruppe), die den definierten RisF aufweisen jeweils für die KoGr und die PrGr sowie der p-Wert der statistischen Analyse (FISHER's Exact Test; 2-tail).

RISIKOFAKTOREN		KoGr	PrGr	p-Wert
<b>Malignom</b>		60	60	1,000
<b>Alter</b>	≥ 60 Jahre	26	25	1,000
<b>Übergewicht</b>	RI ≥ 1,4 [g / cm <sup>3</sup> ]	43	54	0,157
<b>OP-Dauer</b>	≥ 150 min	42	48	0,477
<b>Rauchen</b>	bis OP	49	58	0,199
<b>Obstruktion</b>	R <sub>T</sub> ≥ 0,3 [kPa x sec / l]	17	25	0,224
<b>Pos. Bakteriologie</b>	Bronchialsekret Tag 0	11	22	0,081
<b>Σ</b>		245	292	

Mit Ausnahme des höheren Lebensalters und der Häufigkeit maligner Erkrankungen sind alle anderen RisF in der PrGr - teilweise deutlich - häufiger festzustellen, und damit ist die Summe aller vorhandenen Risiken in der PrGr höher. In der statistischen Aufarbeitung ergeben sich jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Für den RisF *Pos. Bakteriologie Tag 0* zeigt sich allerdings ein Trend zur ungleichen Verteilung zu Ungunsten der PrGr ( $p < 0,1$ ).

### 3.2.3 Kumulation von Risikofaktoren (RisF)

Die Häufigkeit der verschiedenen RisF in den Patientengruppen wird aussagekräftiger bei Analyse der Verteilung mit Gruppierung nach gleichzeitigem Auftreten mehrerer RisF (= Kumulation) bei einem Patienten (siehe Tab. 5).

Erkennbar überwiegen in der KoGr die Patienten mit einer kleinen Zahl vorhandener Risikofaktoren (0 bis 3 RisF), während in der PrGr Patienten mit mehr als 3 gleichzeitig vorhandenen RisF häufiger sind. Berücksichtigt man die Gesamtzahl der vorhandenen RisF, ergibt sich für Pat. der KoGr ein rechnerischer Mittelwert von



2,45 RisF pro Pat., für Pat. der PrGr liegt dieser Durchschnittswert bei 2,92 RisF / Pat. und somit deutlich höher.

**Tab. 5: Kumulation von Risikofaktoren**

Angegeben ist die absolute Zahl der Patienten, die keinen definierten Risikofaktor (= 0) bzw. einen oder mehrere Risikofaktoren (1, ..., 7) gleichzeitig aufweisen.

Anzahl der Risikofaktoren	KoGr	PrGr	Total
0	9	6	15
1	20	21	41
2	22	15	37
3	24	20	44
4	15	17	32
5	8	13	21
6	2	7	9
7		1	1

### 3.2.4 Koinzidenz von Risikofaktoren (RisF)

Nach der klinischen Erfahrung sind einige der definierten RisF häufig vergesellschaftet, so daß eine Abhängigkeit anzunehmen ist (z. B. *Rauchen / Obstruktion / Alter*), die mittels statistischer Verfahren weiter analysiert werden muß<sup>13</sup>.

Tab. 6 zeigt vergleichend die Zahl und Häufigkeit vorhandener *Zweit*-RisF in den entsprechenden Risikogruppen; korrespondierend ist die Häufigkeit des jeweiligen *Zweit*-RisF in der komplementären *Nicht*-Risikogruppe aufgeführt. Damit ist gegebenenfalls eine unproportional häufige Koinzidenz von RisF mit möglicherweise gegenseitiger Abhängigkeit oder Beeinflussung erkennbar, wobei hier die Verteilung in den verschiedenen Patientengruppen noch nicht berücksichtigt ist.

<sup>13</sup> Siehe: **STATISTISCHE ANALYSEN**, Abschnitte: **5.1 Abhängigkeiten zwischen Risikofaktoren (RisF)** und **5.2 Relative Häufigkeit von Röntgen-Infiltraten** - S. 102 bzw. S. 105

**Tab. 6: Koinzidenz von Risikofaktoren**

Angabe sind für definierte Risikofaktoren die absolute Zahl der Pat. mit RisF (Risiko-Pat. = ⊕) und die Zahl der Pat. ohne RisF (Nicht-Risiko-Pat. = ∅) sowie Zahl und Häufigkeit vorhandener Zweit-RisF für die Risikogruppe (= Koinzidenz von RisF) und für die Nicht-Risikogruppe. Ausgewiesen ist die absolute Zahl von Pat. mit Zweit-RisF und deren Häufigkeit in Prozent [%], bezogen auf die Zahl der Risiko-Pat. bzw. Nicht-Risiko-Pat. Fett markiert sind Unterschiede von > 15%.

	Malignom		Alter		Übergewicht		OP-Dauer		Rauchen		Obstruktion		Pos. Bakt. T0	
	∅	⊕	∅	⊕	∅	⊕	∅	⊕	∅	⊕	∅	⊕	∅	⊕
<b>Risikofaktor</b>	80	120	149	51	103	97	110	90	93	107	158	42	167	33
<b>Malignom</b>														
[%]			74	46	48	72	42	78	57	63	87	33	95	25
<b>Alter</b>	5	46			47 %	74 %	38 %	87 %	61 %	59 %	55 %	79 %	57 %	76 %
[%]	6 %	38 %			20 %	31 %	15 %	38 %	33 %	19 %	22 %	40 %	25 %	30 %
<b>Übergewicht</b>	25	72	67	30			45	52	53	44	69	28	79	18
[%]	31 %	60 %	45 %	59 %			41 %	58 %	57 %	41 %	44 %	67 %	47 %	55 %
<b>OP-Dauer</b>	12	78	56	34	38	52			43	47	64	26	72	18
[%]	15 %	65 %	38 %	67 %	37 %	54 %			46 %	44 %	41 %	62 %	43 %	55 %
<b>Rauchen</b>	44	63	87	20	63	44	60	47			81	26	83	24
[%]	55 %	53 %	58 %	39 %	61 %	45 %	55 %	52 %			51 %	62 %	50 %	73 %
<b>Obstruktion</b>	9	33	25	17	14	28	16	26	16	26			29	13
[%]	11 %	28 %	17 %	33 %	14 %	29 %	15 %	29 %	17 %	24 %			17 %	39 %
<b>Pos. Bakt. Tag 0</b>	8	25	23	10	15	18	15	18	9	24	20	13		
[%]	10 %	21 %	15 %	20 %	15 %	19 %	14 %	20 %	10 %	22 %	13 %	31 %		

Bei Pat. mit einer malignen Erkrankung ist - verglichen mit den komplementären *Nicht*-Risiko-Pat. mit benigner Erkrankung - erwartungsgemäß der Anteil älterer Pat. höher und eine OP-Dauer  $\geq 150$  min beträchtlich häufiger. Häufiger finden sich aber auch eine Obstruktion und ein Übergewicht bei Malignom-Pat.

Bei älteren Pat. ( $\geq 60$  Jahre) ist in der Umkehrung wiederum der Anteil an Malignom-Erkrankungen, Obstruktion, OP-Dauer  $\geq 150$  min und - weniger ausgeprägt - Pat. mit Übergewicht höher als in der entsprechenden *Nicht*-Risikogruppe der jüngeren Pat., die allerdings deutlich häufiger bis zur Operation rauchen.

Pat. mit Übergewicht rauchen seltener als Normal- / Untergewichtige (letztere sind bei dieser Analyse nicht gesondert berücksichtigt), während alle weiteren RisF bei den Übergewichtigen häufiger vorkommen.

Eine OP-Dauer von  $\geq 150$  min ist bei 87% der Pat. mit maligner Grundkrankheit - bedingt durch notwendigerweise ausgedehnte Eingriffe - erforderlich, jedoch nur bei 38% der Pat. mit benigner Erkrankung. Auch der Anteil Übergewichtiger und Älterer, sowie in geringerem Maße Obstruktiver ist in der Risikogruppe mit langer OP-Dauer häufiger.

Bei Nichtraucher besteht - im Unterschied zu Rauchern - häufiger ein Übergewicht, während Obstruktion und ein Keimnachweis am OP-Tag (= pos. Bakteriologie Tag 0) bei Rauchern etwas häufiger vorkommen. Überraschend ist die geringe Differenz der Rate maligner Erkrankungen bei Rauchern und Nichtrauchern. Es ist jedoch zu berücksichtigen, daß einerseits auch Ex-Raucher definitionsgemäß zur *Nicht*-Risikogruppe gezählt werden, die wenigstens 4 Wochen praeop. nicht mehr geraucht hatten, und daß andererseits beim RisF *Malignom* auch extrapulmonale maligne Erkrankungen berücksichtigt sind. Bei ausschließlicher Berücksichtigung pulmonaler Malignome ergibt sich für Raucher und Nichtraucher eine Inzidenz von 49% bzw. 41%, und bei geänderter Definition des RisF *Rauchen* - mit Einbeziehung auch der Ex-Raucher - liegt die Malignom-Rate bei 48% bzw. 38%. Bezüglich der übrigen RisF sind kaum relevante Unterschiede hinsichtlich der Koinzidenz-Häufigkeit festzustellen, wenn unter der alternativen Definition geprüft wird (Raucher & Ex-Raucher vs. *Nicht*-Raucher).

Bei vorhandener Obstruktion sind alle übrigen RisF z.T. deutlich häufiger anzutreffen als bei *nicht*-obstruktiven Patienten.

Die RisF *Malignom*, *Rauchen* und *Obstruktion* sind - verglichen mit Pat. mit sterilem Bronchialsekret - häufiger bei Pat. mit positivem Keimnachweis im Bronchialsekret der OP-Tages.

**Tab. 7: Gruppenbezogene Koinzidenz von Risikofaktoren (RisF) in Kontroll-Gruppe und Prophylaxe-Gruppe**

Angegeben ist die Zahl von Patienten, bei denen ein definierter RisF mit einem zweiten RisF (ZwRisF) vergesellschaftet ist, jeweils differenziert nach Patientengruppen (KoGr bzw. PrGr). Zusätzlich ist die Häufigkeit dieser Koinzidenz in Prozent [%] angegeben, bezogen auf die Gesamtzahl der Patienten (n) mit vorhandenem RisF (= Größe der Risikogruppe). Fett ausgewiesen sind Unterschiede von mehr als 15%.

ZwRisF \ RisF	Malignom		Alter		Übergewicht		OP-Dauer		Rauchen		Obstruktion		Pos. Bakt. T0	
	KoGr	PrGr	KoGr	PrGr	KoGr	PrGr	KoGr	PrGr	KoGr	PrGr	KoGr	PrGr	KoGr	PrGr
<b>Gruppe</b>														
<b>(n)</b>	<b>60</b>	<b>60</b>	<b>26</b>	<b>25</b>	<b>43</b>	<b>54</b>	<b>42</b>	<b>48</b>	<b>49</b>	<b>58</b>	<b>17</b>	<b>25</b>	<b>11</b>	<b>22</b>
<b>Malignom</b>														
<b>[%]</b>			24	22	29	43	36	42	28	35	15	18	9	16
<b>Alter</b>	24	22			14	16	18	16	6	14	7	10	2	8
<b>[%]</b>	40	37			33	30	43	33	12	24	41	40	18	36
<b>Übergewicht</b>	29	43	14	16			21	31	18	26	9	19	4	14
<b>[%]</b>	48	72	54	64			50	65	37	45	53	76	36	64
<b>OP-Dauer</b>	36	42	18	16	21	31			17	30	10	16	3	15
<b>[%]</b>	60	70	69	64	49	57			35	52	59	64	27	68
<b>Rauchen</b>	28	35	6	14	18	26	17	30			11	15	8	16
<b>[%]</b>	47	58	23	56	42	48	40	62			65	60	73	73
<b>Obstruktion</b>	15	18	7	10	9	19	10	16	11	15			5	8
<b>[%]</b>	25	30	27	40	21	35	24	33	22	26			45	36
<b>Pos. Bakt. Tag 0</b>	9	16	2	8	4	14	3	15	8	16	5	8		
<b>[%]</b>	15	27	8	32	9	26	7	31	16	28	29	32		

Korrespondierend zur vorbeschriebenen Tatsache, daß die definierten RisF in der PrGr häufiger anzutreffen sind und dort somit eine stärkere Kumulation vorliegt, ergibt sich bei gruppenbezogener Analyse der Koinzidenz von RisF mit nur wenigen Ausnahmen ein teilweise beträchtlich häufigeres Zusammentreffen verschiedener RisF in der PrGr im Vergleich zur KoGr (siehe Tab. 7). Die seltenen Fälle einer in der KoGr höheren Koinzidenz-Rate finden sich nur in Kombinationen mit den RisF *Alter* und *Obstruktion*; sie sind insgesamt wenig ausgeprägt.

Eine statistische Überprüfung der gefundenen Häufigkeits-Unterschiede ist früher im Rahmen der Einzelanalyse ausgeführt worden <sup>14</sup>. Im Rahmen weiterführender statistischer Analysen werden bestehende Abhängigkeiten zwischen den RisF zusätzlich geprüft <sup>15</sup>. Immerhin ist festzustellen, daß das Patientengut der PrGr - trotz strenger Randomisierung - hinsichtlich der definierten Risikofaktoren eher ungünstige Ausgangsbedingungen hat. Demnach müssen die RisF als solche in ihrem jeweiligen Einfluß auf festgestellte Befunde gesondert betrachtet, und evt. Effekte der durchgeführten Antibiotika-Prophylaxe entsprechend gewichtet werden.

---

<sup>14</sup> Siehe: Abschnitt: **3.2.2 Gruppenbezogene Verteilung der Risikofaktoren (RisF)** - S. 31

<sup>15</sup> Siehe: **STATISTISCHE ANALYSEN**, Abschnitt: **5.1 Abhängigkeiten zwischen Risikofaktoren (RisF)** - S. 102

## 4. ERGEBNISSE

### 4.1 KLINISCHE BEFUNDE / LABORWERTE

#### 4.1.1 Untersuchungsbefunde und Infektionszeichen

Die Verteilung aufgetretener Wundheilungsstörungen sowie festgestellter Harnwegsinfekte ist in Tab. 8 wiedergegeben (verschiedentlich liegen mehrere Störungen gleichzeitig vor).

**Tab. 8: Wundheilungsstörungen und Harnwegsinfekte**

Angegeben ist die absolute Zahl aufgetretener Störungen (entspricht der relativen Häufigkeit in %) mit Differenzierung nach KoGr und PrGr. (Mehrfachnennung pro Pat. möglich).

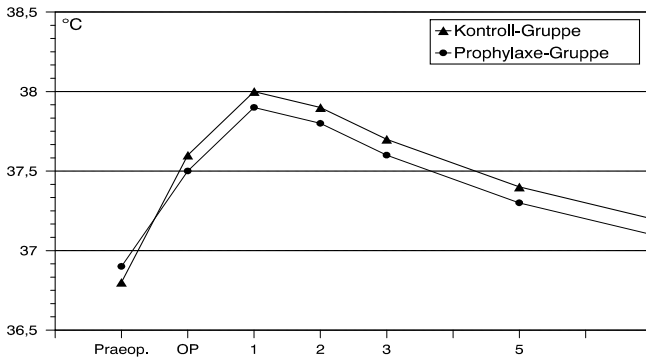
		KoGr	PrGr
<b>Wunde</b>	- Serom	1	2
	- Haematom	2	2
	- Rötung	20	17
	- Pus (+ Keimnachweis)	3	-
<b>Pleuraraum</b>	- Pus (+ Keimnachweis)	1	-
<b>Harnwegsinfekt</b>	(+ Keimnachweis)	5	-

Von klinischen Wundheilungsstörungen einschließlich einer pleuralen Infektion waren in der KoGr 22 Pat., in der PrGr 20 Pat. betroffen. Im statistischen Vergleich ergeben sich keine signifikanten Unterschiede, wenngleich eindeutige Infektionen der Wunde ( $n = 3$ ) und des Pleuraraumes mit eitrigem Pleuraexsudat ( $n = 1$ ) ausschließlich in der KoGr gesehen wurden. Damit lag die Rate der lokalen eitrigten Infektionen in der KoGr bei 4% und in der PrGr bei 0%. Auffällig waren 5 Fälle von bakteriologisch bestätigten Harnwegsinfekten in der KoGr (= 5%), während in der PrGr keine Harnwegsinfekte manifest wurden; statistisch ergab sich wiederum keine Signifikanz. Hier ist - vor allem beim Pleuraexsudat - auf eine Diskrepanz zwischen klinisch manifestem Infekt (Pus) und pos. Keimnachweis zu verweisen <sup>16</sup>.

#### 4.1.2 Körpertemperatur

Beide Patientengruppen zeigen einen im Mittelwert durchgehend um  $0.1^{\circ}\text{C}$  differierenden, parallelen Verlauf der maximalen Körpertemperatur ohne statistisch signifikanten Unterschied (siehe Abb. 2).

<sup>16</sup> Siehe: Abschnitt: **4.2 Bakteriologische Befunde** (4.2.2 Pleurasekret) - S. 51



**Abb. 2: Maximale Körpertemperatur**

Angaben der arithmetischen Mittelwerte in °C differenziert nach KoGr und PrGr für die Zeitpunkte: Praeoperativ, OP-Tag und p.o. Tage 1 - 7

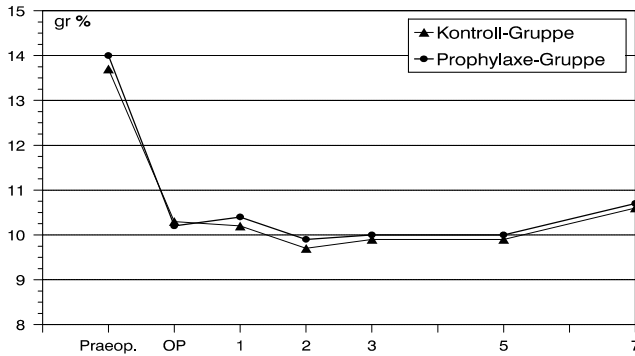
Bei Bewertung der maximalen Körpertemperatur ist zu berücksichtigen, daß im p.o. Verlauf bei deutlich erhöhter Körpertemperatur ( $> 38,5^{\circ}\text{C}$ .) oft symptomatisch mit Analgetika behandelt wurde, oder daß bei primärer Gabe von peripher wirksamen Analgetika (z.B. Paracetamol, Novaminsulfon) deren antipyretische Nebenwirkung die Körpertemperatur beeinflusst. Antipyretika wurden nahezu gleich häufig in der PrGr (87% der Pat.) wie in der KoGr (86% der Pat.) verabreicht.

#### 4.1.3 Haemoglobin / Haematokrit

Die Laborwerte für Haemoglobin und Haematokrit aus dem venösen Blut verhalten sich erwartungsgemäß weitgehend gleich, und hinsichtlich der beiden Patientengruppen ergeben sich keine relevanten Unterschiede (siehe Abb. 3 und 4).

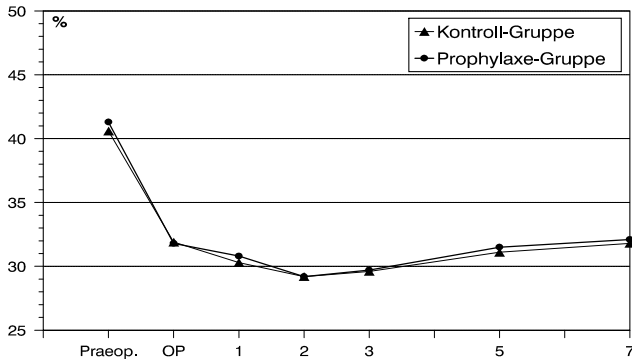
Der ausgeprägte initiale Abfall um etwa 25% von praeoperativ normalen Werten ist einerseits dem operationsbedingten Blutverlust, andererseits den Auswirkungen der regelmäßig praktizierten 'normovolämischen Haemodilution' zuzuschreiben. Die am Zeitpunkt 'Praeop.' dargestellten Werte entsprechen den jeweiligen Ausgangsbefunden der Patienten vor Entnahme von meist 1000 ml Eigenblut am Vortag der OP mit Ersatz durch kolloidal-onkotisch aktive Lösungen (meist Gelatine-Lösungen). Die Retransfusion des Eigenblutes erfolgt individuell abhängig vom perioperativen Blutverlust, wobei als Regelgröße für den peri- und postoperativen Verlauf ein Haematokrit-Wert von etwa 30% angestrebt wird. Bei deutlicher Unterschreitung dieses Wertes werden nach vollständiger Eigenblut-Retransfusion nötigenfalls auch Fremdblut-Transfusionen gegeben. Retransfusionsmenge und -zeitpunkt werden damit variabel vom intra- und postoperativen Blutverlust beeinflusst. Wegen der therapeutischen

Maßnahmen zum Erhalt der vorgegebenen Zielgröße ist ein relevanter oder gar signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen nicht zu erwarten.



**Abb. 3: Blut-Haemoglobin-Werte**

Angaben der arithmetischen Mittelwerte in [gr %] differenziert nach PrGr und KoGr für die Zeitpunkte: Praeoperativ, OP-Tag und p.o. Tage 1 - 7.



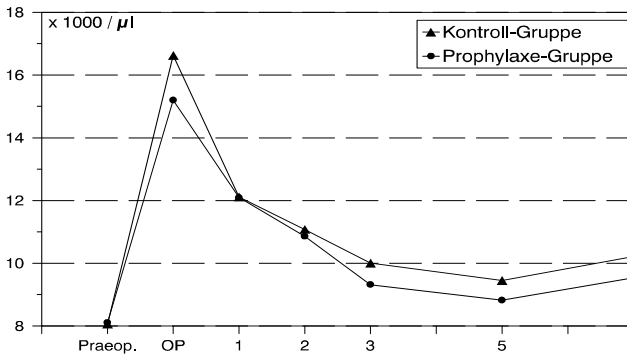
**Abb. 4: Blut-Haematokrit-Werte**

Angaben der arithmetischen Mittelwerte in [%] differenziert nach PrGr und KoGr für die Zeitpunkte: Praeoperativ, OP-Tag und p.o. Tage 1 - 7

#### 4.1.4 Leukozyten

Tendenziell ist die Zahl der Leukozyten im venösen Blut im Durchschnitt bei Pat. der PrGr etwas niedriger; beide Pat.-Gruppen zeigen insgesamt jedoch einen ähnlichen Verlauf. Für den Unterschied zwischen den beiden Gruppen zeigt sich statistisch ein Trend für den OP-Tag und den Tag 3 (p-Wert = 0,078 bzw. 0,092). Die arithmetischen Mittelwerte sind in Abb. 5 dargestellt.





**Abb. 5: Leukozyten-Zahl**

Angaben der arithmetischen Mittelwerte [ x1000 / µl] differenziert nach PrGr und KoGr für die Zeitpunkte: Praeoperativ, OP-Tag und p.o. Tage 1 - 7

Bei identischer Ausgangssituation steigen die Leukozyten am OP-Tag (ca. 4 - 6 Std. nach OP-Ende) stark an, wobei der Mittelwert der PrGr etwas niedriger liegt als derjenige der KoGr. Die Werte am 1. und 2. Tag sind für beide Gruppen nahezu identisch; erst an den Tagen 3, 5 und 7 zeigt sich wieder ein geringer Unterschied zwischen den Gruppen mit niedrigeren Werten in der PrGr. In einer weiteren Analyse der Leukozytenwerte unter Berücksichtigung der definierten Risikogruppen sind allerdings deutliche, oft statistisch signifikante Unterschiede in den Leukozytenzahlen festzustellen, die dann verschiedentlich auch im Kreuzvergleich zwischen PrGr und KoGr signifikante Unterschiede aufweisen <sup>17</sup>.

#### 4.1.5 Arterielle Blutgaswerte und O<sub>2</sub>-Zufuhr

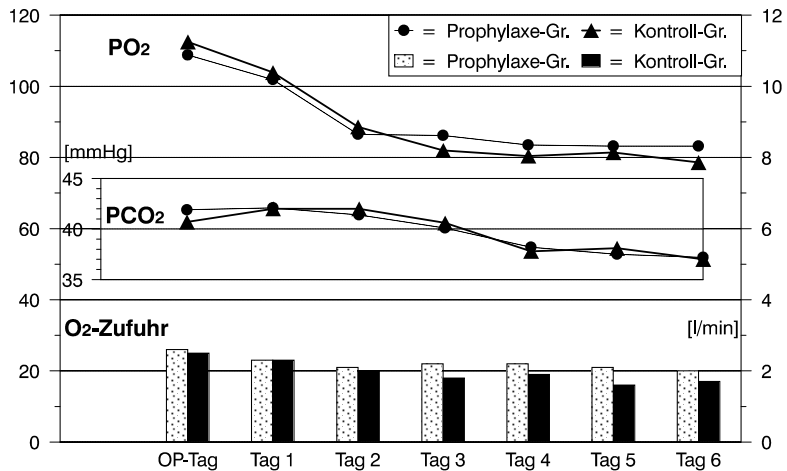
Die Lungenfunktion manifestiert sich p.o. im pulmonalen Gasaustausch, und ist gekennzeichnet durch die meßbaren Werte des Sauerstoff- und Kohlendioxid-Partialdruckes (PO<sub>2</sub> bzw. PCO<sub>2</sub>) im arteriellen Blut. Hierbei ist zu berücksichtigen, daß durch routinemäßige Sauerstoff-Zufuhr eine Angleichung des art. PO<sub>2</sub> an eine Zielgröße von mindestens 80 mmHg angestrebt wird. Die zugeführte Sauerstoffmenge wird hierfür in Abhängigkeit von den am frühen Morgen und wiederholt im Tagesablauf gemessenen PO<sub>2</sub>-Werten bei gleichzeitiger Berücksichtigung der kontinuierlichen transcutanen Messung der O<sub>2</sub>-Sättigung eingestellt <sup>18</sup>. Somit sind die absoluten

<sup>17</sup> Siehe: Abschnitte: **4.5.2 Leukozyten und Risikofaktoren (RisF)** und: **STATISTISCHE ANALYSEN**, Abschnitte: **5.3.2 AUC-Werte verschiedener Merkmale im Gruppenvergleich / 5.4 Merkmalvergleich (AUC's) bei Gruppierung nach Risikofaktoren (RisF)** - S. 90 bzw. S. 129 bzw. S. 135

<sup>18</sup> Siehe: **METHODIK**, Abschnitt: **2.3.7 Postoperative Überwachung und Behandlung** - S. 18

PO<sub>2</sub>-Werte nur bedingt aussagefähig und müssen in Verbindung mit der jeweils aktuellen Sauerstoffzufuhr gesehen werden, die andererseits nur tendenziell, nicht jedoch als absolut faßbarer Zahlenwert berücksichtigt werden kann, da individuelle Faktoren (z.B. unterschiedliche Lage der Nasensonde und anatomische Varianten im Nasen-Rachen-Raum) die relevante, im klinischen Alltag jedoch nicht näher definierbare inspiratorische Sauerstoffkonzentration bestimmen.

Die Durchschnittswerte der ersten Blutgasanalysen des jeweiligen Tages mit Berücksichtigung des art. Sauerstoffpartialdruckes (PO<sub>2</sub>) und art. Kohlendioxidpartialdruckes (PCO<sub>2</sub>) sind für die beiden Patientengruppen in der folgenden Abb. 6 dargestellt. Gleichzeitig ist die durchschnittliche Sauerstoffzufuhr durch Nasen-sonde angegeben.



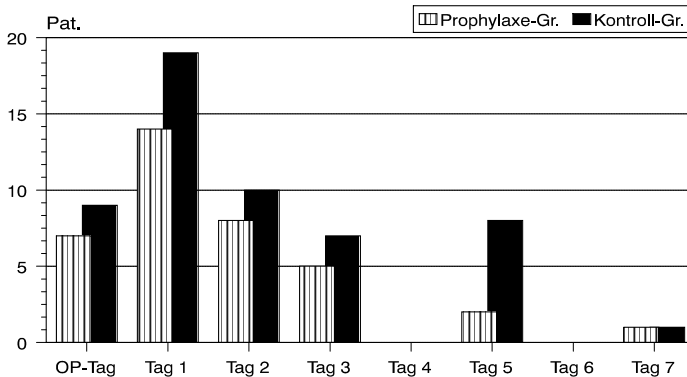
**Abb. 6: Arterielle Blutgaswerte und O<sub>2</sub>-Zufuhr**

Dargestellt sind die arithmetischen Mittelwerte der arteriellen Blutgas-Partialdrucke (PO<sub>2</sub> und PCO<sub>2</sub>) [mmHg] und der jeweiligen Sauerstoffzufuhr durch Nasen-sonde [l / min], differenziert nach PrGr und KoGr für die Zeitpunkte: OP-Tag und p.o. Tage 1 - 7

Relevante und statistisch signifikante Unterschiede im Verhalten der Blutgaswerte finden sich durchgehend nicht, und somit ergibt sich kein Hinweis auf einen deutlichen Unterschied der Lungenfunktion der beiden Gruppen. Bei primärer Berücksichtigung des PCO<sub>2</sub> als Maß für die Ventilation der Lunge und die pulmonale Komponente des Gasaustauschs ergeben sich am Tag 1 und Tag 2 minimale Vorteile für die KoGr, da bei fast identischer Ventilation unter einer gleichen bzw. minimal niedrigeren O<sub>2</sub>-Zufuhr etwas höhere PO<sub>2</sub>-Werte gefunden werden. Die Unterschiede vom Tag 3 an - mit etwas höheren PO<sub>2</sub>-Werten in der PrGr - müssen wegen der durchgehend höheren O<sub>2</sub>-Zufuhr relativiert werden.

#### 4.1.6 Klinische Pneumonie-Zeichen

Untersucht man die Häufigkeit klinischer Pneumoniezeichen unter Berücksichtigung häufig in der Literatur verwendeter Kriterien (Kombination neu aufgetretener Infiltrate aller Schweregrade im Röntgenbild, Fieber entsprechend einer max. Körpertemperatur von mehr als 38,4 °C und Leukozytose mit mehr als 9000 Leukozyten /  $\mu\text{l}$  im peripheren Blutbild), finden sich Pneumoniezeichen in der KoGr durchgehend häufiger mit maximaler Differenz am Tag 1 und am Tag 5 (siehe Abb. 7). Eine eingehende Bewertung des Merkmals *Infiltrate* im Thorax-Röntgenbild wird später vorgenommen<sup>19</sup>.



**Abb. 7: Klinische Pneumoniezeichen**

Dargestellt ist Zahl der Pat., die im p.o. Verlauf zum jeweiligen Zeitpunkt folgende Zeichen aufweisen: Infiltrat im Thorax-Röntgenbild & Körpertemperatur >38,4 °C & Leukozytenzahl >9000 /  $\mu\text{l}$ .

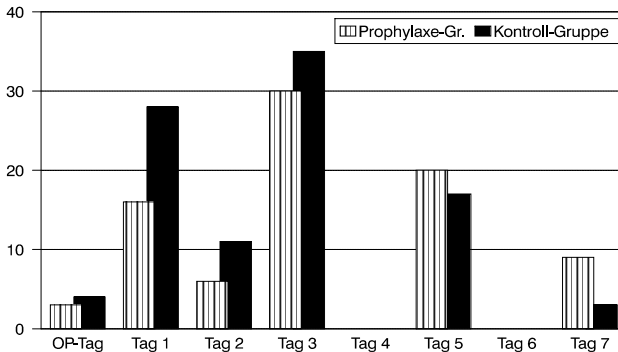
Bei Bewertung der klinischen Pneumoniezeichen ist zudem zu berücksichtigen, daß im p.o. Verlauf in den beiden Gruppen unterschiedlich häufig und verschieden frühzeitig eine antibiotische Behandlung durchgeführt wurde<sup>20</sup>. Dabei dürfte die Indikation zur häufigeren und deutlich früher begonnenen antibiotischen Behandlung in der KoGr verschiedentlich auf die beschriebenen klinischen Pneumoniezeichen zurückzuführen sein.

Daneben ergibt sich eine ähnliche Tendenz bei Analyse der makroskopischen Sputumbefunde. Abb. 8 zeigt für die beiden Patientengruppen die Häufigkeit einer makroskopischen Purulenz des Sputums (= >25 Leukozyten bei <10 Plattenepithelien

<sup>19</sup> Siehe: Abschnitte: **4.3 Thorax-Röntgenbefunde / 4.5.1 Röntgen-Infiltrate und Risikofaktoren (RisF)** und: **5. STATISTISCHE ANALYSEN** - S. 55 bzw. S. 77 bzw. S. 102

<sup>20</sup> Siehe: Abschnitt: **4.5.3 Antibiotika-Therapie und Risikofaktoren (RisF)** - S. 98

pro Gesichtsfeld) mit gleichzeitigem bakteriologischem Nachweis von Keimen und damit die Häufigkeit erfüllter Kriterien für eine eitrige Bronchitis.



**Abb. 8: Sputum-Purulenz und positiver Keimnachweis**

Dargestellt ist die Häufigkeit einer makroskopischen Purulenz des Sputums und einem gleichzeitigen bakteriologischen Keimnachweis (am Tag 2 nur fakultative Untersuchung).

Vor allem für den OP-Tag ergibt sich eine relevante Diskrepanz der Kombination einer mikroskopischen Purulenz mit einem gleichzeitig pos. Keimnachweis und der tatsächlichen Häufigkeit der kulturell nachgewiesenen Keimbesiedelung<sup>21</sup>. Dabei ist zu berücksichtigen, daß es sich bei dem hier untersuchten Material um Bronchialsekret handelt, das meist in relativ kleiner Menge unmittelbar nach Intubation abgesaugt wurde und dann oft keine eitrige Beschaffenheit zeigt. Im Vergleich der beiden Gruppen hinsichtlich der Auswirkungen einer perioperativen AP<sub>r</sub> jedoch dürfte dem tatsächlichen Keimnachweis - der im folgenden eingehend behandelt wird<sup>22</sup> - eine wesentlich größere Relevanz zukommen. Vom ersten p.o. Tag an repräsentieren die graphisch dargestellten Befunde die erfahrungsgemäß nach thoraxchirurgischen Operationen anfänglich zunehmenden Sputummengen. Dabei wurde auf eine adäquate Expektorationsübung zur Gewinnung repräsentativen Materials geachtet; entsprechende Husten- und Expektorationsübungen werden routinemäßig im Rahmen der praeoperativen Vorbereitung durchgeführt. Nach anfänglich deutlich häufigeren positiven Befunden in die KoGr liegen die Werte am Tag 5 und Tag 7 in der PrGr höher, möglicherweise als Folge der erwähnten, unterschiedlich häufigen Antibiotika-Therapie<sup>23</sup>. Da laut Studienprotokoll am Tag 2 nicht routinemäßig Sputum untersucht

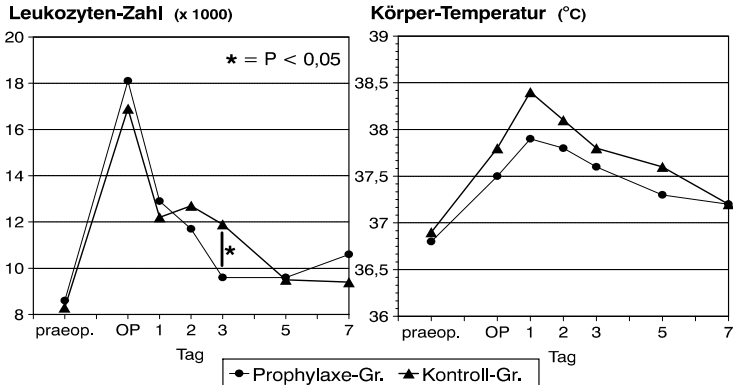
<sup>21</sup> Siehe: Abschnitt: **4.2.1 Bakteriologische Befunde** (Sputum / Bronchialsekret) - S. 44

<sup>22</sup> Siehe: Abschnitt: **4.3.2 Röntgen-Infiltrate und Keimnachweis** - S. 56

<sup>23</sup> Siehe: Abschnitt: **4.5.3 Antibiotika-Therapie und Risikofaktoren (RisF)** - S. 98

wurde, kann die abgebildete Häufigkeit pos. Befunde für diesen Zeitpunkt nur tendenziell gewertet werden.

Für die Subgruppe der Pat. mit pos. Keimnachweis im Bronchialsekret am OP-Tag bei Intubation ist in der folgenden Abb. 9 die Entwicklung der Leukozytenzahlen einerseits und der maximalen Körpertemperatur andererseits dargestellt:



**Abb. 9: Leukozytenzahl und Körpertemperatur bei pos. Keimnachweis am OP-Tag**  
 Dargestellt sind die arithmetischen Mittelwerte der Leukozyten [x 1000 /  $\mu$ l] und der maximalen Körpertemperatur [°C] im perioperativen Verlauf differenziert nach KoGr und PrGr für die Zeitpunkte: Praeoperativ, OP-Tag und p.o. Tage 1 - 7.

Nachdem - im Vergleich zur PrGr - die Leukozyten-Mittelwerte der KoGr initial niedriger sind, liegen sie am Tag 2 und signifikant am Tag 3 ( $p = 0,044$ ) höher, da in der PrGr ein schnellerer Abfall der Werte gefunden wird. Selbst die max. Körpertemperatur zeigt bei dieser Subgruppe von Pat. mit pos. Keimnachweis im Bronchialsekret bei OP-Beginn trotz der früher beschriebenen medikamentösen Beeinflussung<sup>24</sup> einen leichten, allerdings statistisch nicht signifikanten Unterschied mit etwas kleineren Werten in der PrGr bei praeeoperativ fast gleichen Mittelwerten.

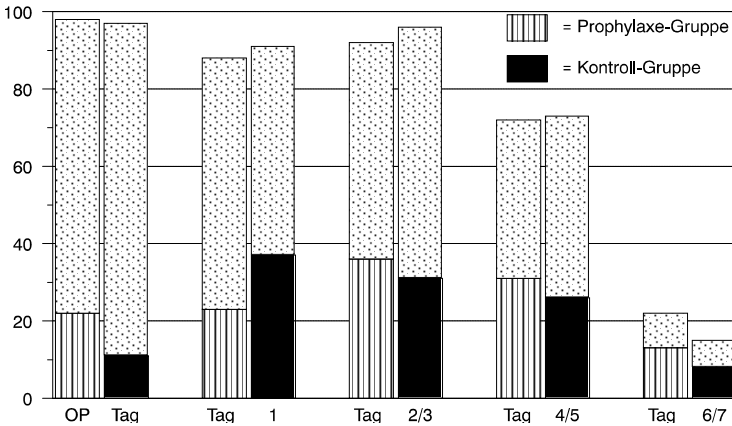
## 4.2 BAKTERIOLOGISCHE BEFUNDE

### 4.2.1 Sputum / Bronchialsekret

Bei allen Pat. wurden vom OP-Tag bis einschließlich zum 7. p.o. Tag insgesamt 744 Proben von Sputum bzw. Bronchialsekret bakteriologisch untersucht (je 372 in KoGr und PrGr). Dabei wurden in der KoGr in 113 Fällen (= 30,4%), in der PrGr in

<sup>24</sup> Siehe: Abschnitt: **4.1.2 Körpertemperatur** - S. 37

125 Fällen (= 33,6%) kulturell Bakterien nachgewiesen; dabei ist zu den verschiedenen Zeitpunkten eine ungleiche Verteilung in den beiden Gruppen festzustellen (siehe Abb. 10).



**Abb. 10: Positiver Keimnachweis im Sputum bzw. Bronchialsekret.**

Dargestellt ist der Anteil der Proben (absolute Anzahl) mit bakteriologisch pos. Keimnachweis an allen pro Tag untersuchten Materialien (= gesamte Säule mit absoluter Anzahl untersuchter Sputum- / Bronchialsekret-Proben).

Am OP-Tag wurden im abgesaugten Bronchialsekret bei 22 Pat. der PrGr insgesamt 24 verschiedene Keime nachgewiesen, während in der KoGr bei 11 Patienten jeweils ein Keim gefunden wurde. Diese Häufung ist bei praeoperativ erfolgter Randomisierung zufällig; die Patienten waren zum Zeitpunkt der OP gleichermaßen klinisch infekt-frei. Hiervon sind in der PrGr am Tag 1 im Sputum noch 3 gleichartige Keime (= 13%), in der KoGr noch 6 (= 55%) nachweisbar; damit wäre in der PrGr deutlich häufiger eine Keim-Elimination eingetreten. Bei diesen bereits am OP-Tag kolonisierten Patienten werden am Tag 1 in beiden Gruppen jeweils 3 neue Keime gefunden, was als perioperative Neu-Kolonisation zu werten ist. Die Untergruppe mit pos. Keimnachweis am OP-Tag wird im folgenden noch differenziert betrachtet, da man erwarten muß, daß sie im Hinblick auf die Fragestellung als Risikogruppe gesehen werden muß<sup>25</sup>.

Bei Pat. mit initial sterilem Bronchialsekret (OP-Tag) wird in beiden Gruppen unterschiedlich häufig eine wahrscheinliche Neu-Kolonisation perioperativ gefunden: Am Tag 1 finden sich in der PrGr bei 17 Patienten 20 neue Keime, in der KoGr bei 30 Pat. 36 Keime. Im gesamten p.o. Verlauf waren bei insgesamt 57 Pat. der KoGr und bei 44 Pat. der PrGr (also bei 66% der initial nicht kolonisierten Pat. der KoGr bzw.

<sup>25</sup> Siehe: **PATIENTENGUT**, Abschnitt: **3.2 Risikogruppen** - S. 29

bei 58% der Pat. der PrGr) Bakterien im Sputum nachzuweisen. Der weitere Verlauf mit Keimnachweis in Folge bzw. neu auftretend wird bei Zusammenfassung initial kolonisierter wie auch keimfreier Patienten in den jeweiligen Gruppen (PrGr bzw. KoGr) in Tab. 9 ersichtlich.

**Tab. 9: Bakteriologischer Keimnachweis im Sputum / Bronchialsekret im p.o. Verlauf**  
 Berücksichtigt sind kulturell gesicherte Keime bei [n] Patienten (ggf. Mehrfach-Kolonisation) entweder als Neu-Nachweis eines bisher nicht gefundenen Keimes bzw. als Folge-Nachweis einer früher beim gleichen Patienten nachgewiesenen Keimart (angegeben ist die Keimzahl und der prozentuale Anteil an der gesamten Keimzahl des Vortags). Ein simultaner Folge-Nachweis und Neu-Nachweis beim gleichen Pat. ergibt Differenzen bzgl. der Pat.-Zahlen.

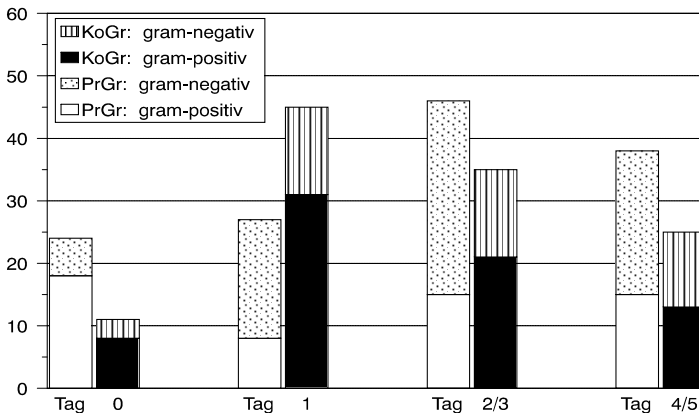
	OP-Tag		Tag 1		Tag 2/3		Tag 4/5		Tag >5	
	Pr	Ko	Pr	Ko	Pr	Ko	Pr	Ko	Pr	Ko
<b>Positiver Keimnachweis</b>	24	11	27	45	46	35	38	25	13	13
<b>- Patienten-Zahl</b>	22	11	23	37	30	29	30	24	10	11
<b>Neu-Nachweis</b>	24	11	24	39	29	24	23	16	10	8
<b>- Patienten-Zahl</b>	22	11	20	33	22	20	21	15	8	8
<b>Folge-Nachweis</b>	0	0	3	6	17	11	15	9	3	5
<b>- Anteil [%]</b>			13	55	63	24	33	26	8	20
<b>- Patienten-Zahl</b>	0	0	3	6	11	10	15	9	3	4

Nach zunächst deutlich häufigerer Kolonisation der KoGr am Tag 1 (45 Keime gegenüber 27 Keimen in der PrGr) werden dann aber in der PrGr im weiteren Verlauf häufiger Keime im Sputum nachgewiesen. Berücksichtigt man den Anteil der in Folge nachweisbaren Keime, fällt nach der beschriebenen, perioperativ unproportional hohen Rate in der KoGr vor allem an den Tagen 2/3 ein deutliches Überwiegen des Anteils der PrGr auf, nachdem hier immerhin 63% der Keime des Vortags gegenüber einer Rate von 24% in der KoGr wieder nachweisbar sind. Hierbei ist sicher die im Einzelfall empirisch aufgrund klinischer Kriterien eingeleitete therapeutische Gabe von Antibiotika (siehe Tabelle 10) relevant und zu berücksichtigen:

**Tab. 10: Antibiotika-Therapie**  
 (Angegeben ist der Beginn einer antibiotischen Behandlung bei [n] Pat.)

	OP-Tag	Tag 1	Tag 2/3	Tag 4/5	Tag >5
<b>Prophylaxe-Gr</b>	1	5	18	5	10
<b>Kontroll-Gr</b>	0	18	18	7	7

In der Kontrollgruppe wurden quantitativ mehr Patienten antibiotisch behandelt (n= 50) als in der PrGr (n = 39), und die Behandlung beginnt außerdem mehrheitlich unmittelbar postoperativ: In 18 Fällen (PrGr: 5) wird am 1. p.o. Tag, in 18 Fällen (PrGr: 18) am 2./3. p.o. Tag begonnen, so daß eine therapiebedingte Keim-Dezimierung in dieser Gruppe im Vergleich mit der seltener und später therapierten PrGr zu erwarten ist. Tatsächlich sind bei 27 Pat. der KoGr mit vorherigem Keimnachweis, bei denen bis zum Tag 3 eine Antibiotika-Therapie eingeleitet wurde, in 25 Fällen die früheren Keime spätestens 2 Tage nach Therapiebeginn *nicht* mehr nachweisbar; nur in 2 Fällen werden trotz Therapie die gleichen Keime später noch gefunden, und bei 9 Pat. treten neue Keime unter der Therapie auf. In der PrGr ergeben sich im Vergleich folgende Verhältnisse: Von 14 Pat. sind in 12 Fällen frühere Keime *nicht* mehr nachweisbar, in 2 Fällen ist der gleiche Keim erneut und bei 3 Pat. sind neue Keime nachzuweisen. Neben diesen zeitlichen und quantitativen Unterschieden sind allerdings retrospektiv auch qualitative und damit u.a. ökonomische Unterschiede festzustellen und zu beachten <sup>26</sup>.



**Abb. 11: Bakterien im Bronchialsekret / Sputum - Verhalten bei Gram-Färbung**  
 Anteil grampos. Bakterien zu gramneg. Bakterien in KoGr und PrGr im praeoperativ abgeseugten Tracheo-Bronchialsekret (Tag 0) bzw. im gesammelten Sputum verschiedener Tage im p.o. Verlauf. Dargestellt ist die absolute Anzahl positiver Kulturen.

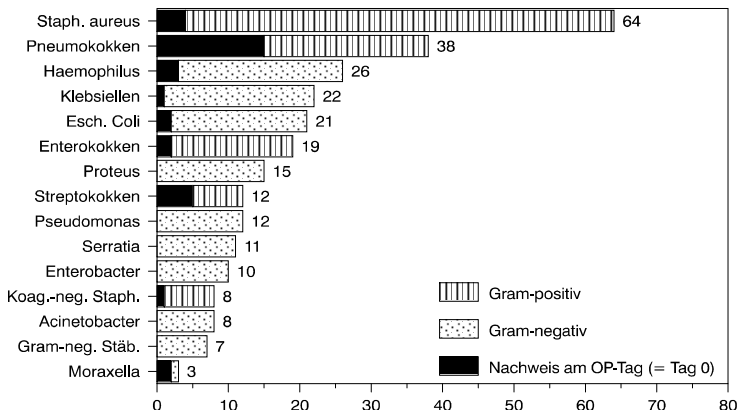
Bei bakteriologischer Differenzierung der kultivierten Keime ist vor allem ein deutlich unterschiedliches Verhältnis zwischen Keimen mit positiver bzw. negativer Gram-Färbung (grampos. bzw. gramneg.) in den verschiedenen Gruppen festzustellen (siehe Abb. 11): Ist der Anteil gramneg. Keime praeoperativ (Tag 0) in beiden Gruppen noch nahezu identisch (25 % in PrGr bzw. 27 % in KoGr), findet sich in der PrGr

<sup>26</sup> Siehe: Abschnitt: **4.5.3 Antibiotika-Therapie** - S. 98





postoperativ ein höherer Anteil gramneg. Keime (74% an den Tagen 1 und 2/3 bzw. 61 % am Tag 4/5) im Vergleich zur KoGr (31% am Tag 1, 37 % am Tag 2/3 bzw. 44% am Tag 4/5). Dabei ist nicht nur das Verhältnis bei Vergleich der Gruppen gegensätzlich verschoben, sondern auch die absolute Zahl der nachgewiesenen gramneg. Keime: Sie ist in der PrGr am Tag 2/3 und am Tag 4/5 deutlich höher, während am Tag 1 der Unterschied weniger ausgeprägt erscheint (14 gram-neg. Keime in der PrGr, 11 in der KoGr); hier ist die Verschiebung im Verhältnis vorwiegend auf den unproportional hohen Zuwachs grampos. Keime in der KoGr (25 neue Keime gegenüber 5 neuen Keimen in der PrGr) zurückzuführen. Da keine methodisch bedingte, unterschiedliche Kontamination perioperativ anzunehmen ist, müsste diese Entwicklung zumindest vom Tag 0 zum Tag 1 ein Effekt der durchgeführten APR sein.



**Abb. 12: Häufigkeit nachgewiesener Keimarten im Sputum / Bronchialsekret**  
 Aufgeführt sind alle kulturell nachgewiesenen grampos. und gramneg. Keime (bei Folgenachweis ggf. mehrfach berücksichtigt) vom OP-Tag bis Tag 6/7 (absolute Anzahl).

Die Häufigkeit aller im Sputum bzw. im Bronchialsekret nachgewiesenen Keimarten ist in Abb. 12 ausgewiesen. Betrachtet man die initial bei OP-Beginn (Tag 0) im Bronchialsekret gefundenen Keime, überwiegen hier mit 27-maligem Nachweis (= 77%) die grampos. Kokken (15 x Pneumokokken, 5 x Streptokokken, 4 x Staph. aureus und 2 x Enterokokken) gegenüber den gramneg. Bakterien (Nachweis in 8 Fällen; = 23%). Dabei ist die Verteilung zwischen grampos. und gramneg. Keimen in den beiden Gruppen trotz deutlich unterschiedlicher Keimzahl ähnlich: 8 (= 73%) vs. 3 (= 27%) in der KoGr bzw. 19 (= 79%) vs. 5 (= 21%) in der PrGr. Die überwiegende Mehrzahl der mit 64-maligem Nachweis häufigsten Keimart (Staph. aureus) tritt erst im p.o. Verlauf auf, mit einer unproportional hohen Rate in der KoGr am Tag 1 (19 x)

und am Tag 2/3 (12 x) gegenüber der in der PrGr zu diesen Zeitpunkten gefundenen Anzahl (4 x bzw. 6 x).

**Tab. 11: Keime im Bronchialsekret / Sputum am OP-Tag (Tag 0) und am Tag 1**  
Anzahl kulturell nachgewiesener grampos. und gramneg. Keime in beiden Pat.-Gruppen (Folge-Nachweis bzw. Keim-Elimination)

Keimart	Prophylaxe-Gruppe		Kontroll-Gruppe	
	Tag 0	Tag 1	Tag 0	Tag 1
<b>Pneumokokken</b>	9	1	6	4
<b>Streptokokken</b>	5	0	-	-
<b>Staphylokokken</b>	3	0	2	1
<b>Enterokokken</b>	2	0	-	-
<b>Haemophilus</b>	2	0	1	0
<b>E. Coli</b>	1	1	1	1
<b>Moraxella</b>	1	0	1	0
<b>Klebsiella</b>	1	1	-	-

Bei differenzierter Betrachtung der im Trachealsekret am OP-Tag gefundenen Bakterienarten (Tab. 11) ergibt sich für die PrGr eine Elimination aller grampos. Keime mit nur einer Ausnahme (1 x Pneumokokken-Folge-Nachweis am Tag 1). Bei den gramneg. Keimen werden - wie in der KoGr - Haemophilus und Moraxella nicht mehr, Klebsiella und E. Coli jedoch erneut nachgewiesen. Dagegen sind in der KoGr grampos. Keime häufiger in Folge nachweisbar. Betrachtet man sowohl die Entwicklung der bakteriellen Kolonisation in beiden Gruppen vom OP-Tag zum Tag 1 als auch die in der folgenden Tab. 12 wiedergegebene, nach Keimarten, Zeitpunkten und Pat.-Gruppen differenzierte Gesamt-Keimsituation, wird zunächst die am 1. p.o. Tag vergleichsweise hohe Neu-Kolonisation in der KoGr mit grampos. Keimen (überwiegend Staphylokokken) deutlich.

Das neue Auftreten von 17 gramneg. Keimen in der PrGr bei nur relativ geringer Neukolonisation mit grampos. Keimen in dieser Gruppe ist andererseits beachtlich (von den am Tag 1 nachgewiesenen 19 gramneg. Bakterienarten wurden 2 Keime in Folge gefunden; siehe Tab. 11). Wenn in der KoGr neben den grampos. Keimen jedoch zusätzlich auch 13 gramneg. Keime am Tag 1 neu nachweisbar sind (1 mal Folge-nachweis bei 14 gramneg. Keimen), ist in dieser Hinsicht und zu diesem Zeitpunkt der Unterschied zur PrGr noch wenig ausgeprägt. Es zeigt sich dann aber ein unproportional starker Anstieg der Zahl gramneg. Problem-Keime in der PrGr am Tag 2/3 und am Tag 4/5, der beachtet und interpretiert werden muß. Anders als die

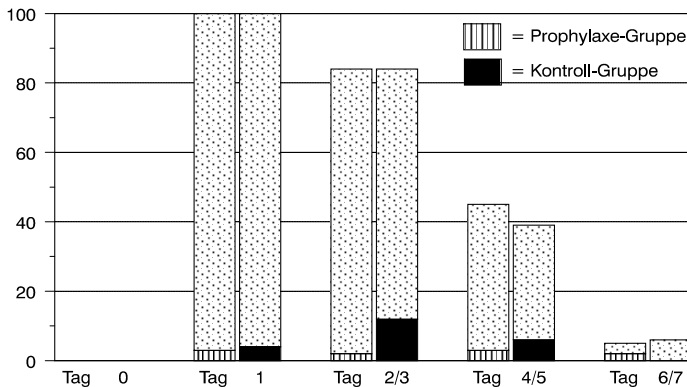
vergleichsweise einseitige Zunahme der grampos. Keime in der KoGr vom OP-Tag zum Tag 1 kann man dies wohl nicht zwangsläufig mit der durchgeführten APr in Zusammenhang bringen, da deren Wirkung bei der angewendeten "single-shot"-Applikation kaum über die Dauer der Operation hinaus reichen dürfte. Es kommt im weiteren Verlauf zu einer Annäherung der Keimzahlen in beiden Gruppen: Bei den in der KoGr überwiegenden grampos. Keimen ist der Ausgleich bis zum Tag 4/5 erreicht, die in der PrGr überwiegende Zahl der gramneg. Keime nähert sich am Tag 6/7 an. Dies könnte Hinweis dafür sein, daß die in den Gruppen unterschiedlich gehandhabte Antibiotika-Therapie im p.o. Verlauf, die ja - wie beschrieben - in der KoGr früher einsetzt (siehe Tab. 10) für die Differenzen verantwortlich sein könnte. Eine andere Erklärung hierfür ist nicht erkennbar, nachdem eine Resistenzentwicklung gegen das verabreichte Cephalosporin bei regelmäßiger Testung nicht festzustellen war; damit scheidet dieser oft diskutierte Nachteil einer APr aus.

**Tab. 12: Häufigkeit nachgewiesener Keime in Sputum / Bronchialsekret**  
Differenzierung nach Keimarten, Untersuchungs-Zeitpunkten und Pat.-Gruppen

Keimart	Tag 0		Tag 1		Tag 2/3		Tag 4/5		Tag 6/7		Σ
	Pr	Ko	Pr	Ko	Pr	Ko	Pr	Ko	Pr	Ko	
Staph. aureus	3	1	4	19	6	12	7	7	1	4	<b>64</b>
" koag. neg.	-	1	-	1	1	1	1	1	2	-	<b>8</b>
Pneumokokken	9	6	1	9	3	6	1	3	-	-	<b>38</b>
Enterokokken	2	-	2	-	4	2	5	2	1	1	<b>19</b>
Streptokokken	5	-	1	2	1	-	1	-	-	2	<b>12</b>
Haemophilus	2	1	1	3	5	4	6	2	2	-	<b>26</b>
E. Coli	1	1	5	2	5	3	2	1	1	1	<b>22</b>
Klebsiella	1	-	6	1	3	3	3	4	1	-	<b>22</b>
Serratia	-	-	-	1	3	1	4	1	-	1	<b>11</b>
Enterobacter	-	-	2	1	4	-	1	2	-	-	<b>10</b>
Proteus	-	-	2	3	4	1	2	-	2	1	<b>15</b>
Pseudomonas	-	-	-	2	4	-	4	1	1	-	<b>12</b>
Acinetobacter	-	-	1	1	2	-	-	-	2	2	<b>8</b>
Moraxella	1	1	-	-	-	-	-	-	-	1	<b>3</b>
gramneg. Stäb.	-	-	2	-	1	2	1	1	-	-	<b>7</b>
<b>Σ (total)</b>	<b>24</b>	<b>11</b>	<b>27</b>	<b>45</b>	<b>46</b>	<b>35</b>	<b>38</b>	<b>25</b>	<b>13</b>	<b>13</b>	<b>277</b>
<b>Σ (grampos. Bakt.)</b>	<b>19</b>	<b>8</b>	<b>8</b>	<b>31</b>	<b>15</b>	<b>21</b>	<b>15</b>	<b>13</b>	<b>4</b>	<b>7</b>	<b>141</b>
<b>Σ (gramneg. Bakt.)</b>	<b>5</b>	<b>3</b>	<b>19</b>	<b>14</b>	<b>31</b>	<b>14</b>	<b>23</b>	<b>12</b>	<b>9</b>	<b>6</b>	<b>136</b>

## 4.2.2 Pleurasekret

Ein pos. Keimnachweis aus dem Pleurasekret gelang - besonders ausgeprägt am Tag 2/3 mit 11 Keimen bei 10 Pat. und am Tag 4/5 mit 6 Keimen bei 5 Pat. - deutlich häufiger in der KoGr als in der PrGr (2 bzw. 3 Keime). Die Unterschiede im gesamten p.o. Verlauf sind allerdings durch Mehrfach-Nachweis in Folge weniger ausgeprägt: Bei 13 Pat. der PrGr gegenüber 16 Pat. der KoGr waren Keime nachweisbar. Dabei wurde bei 4 Pat. der PrGr bzw. bei 3 Pat. der KoGr der jeweilige Keim erstmals nach dem 8. p.o. Tag gefunden (in Abb. 13 nicht mehr ausgewiesen). Die Unterschiede zwischen den Gruppen sind ohnehin nach dem 5. p.o. Tag kaum mehr verwertbar, da durch frühestmögliches Entfernen der intraoperativ gelegten Pleuradrainagen die Anzahl der untersuchten Pleurasekret-Proben gleichermaßen schnell abnimmt.

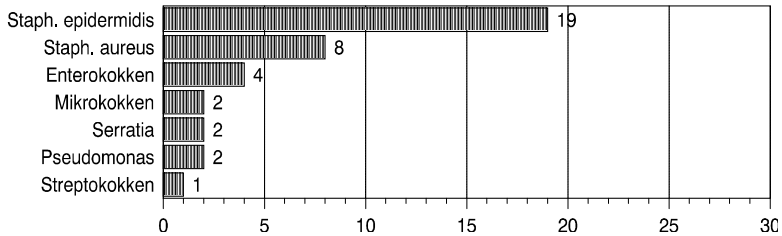


**Abb. 13: Positiver Keimnachweis im Pleurasekret**

Dargestellt ist der Anteil der Proben (absolute Anzahl) mit bakteriologisch pos. Keimnachweis an allen pro Tag untersuchten Materialien (= gesamte Säule mit absoluter Anzahl untersuchter Pleurasekret-Proben).

Berücksichtigt man die Tatsache, daß im untersuchten Patientengut nur in einem Fall ein klinisch manifestes und behandlungsbedürftiges Pleuraempyem auftrat, wird die in Abb. 14 ausgewiesene Häufigkeit der Keime im Pleurasekret relativiert. Dazu werden hier - im Gegensatz zur geringen Häufigkeit in den Sputum- / Bronchialsekret-Proben - überproportional oft koag.-neg. Staph. / Staph. epidermidis gefunden. Dies könnte für eine irrelevante Proben-Kontamination bei Entnahme der Materialproben aus dem Sekreksammlbehälter, eventuell auch für eine unbedeutende Kolonisation des Sammelbehälters sprechen. Während allerdings in der PrGr bis zum Tag 4/5 ausschließlich diese Keimart gefunden wird, sind in der KoGr bei insgesamt 3 Pat., nämlich zwei Patienten am Tag 1 und bei einem weiteren Pat. am Tag 2/3 (in diesem Fall wurde ein Pleuraempyem manifest) Staph. aureus nachweisbar. In

einem von diesen Fällen wurde Staph. aureus in Folge täglich vom 1. bis zum 5. p.o. Tag (= 5-maliger Nachweis) ohne konsekutives Empyem gefunden.



**Abb. 14: Häufigkeit nachgewiesener Keimarten im Pleurasekret**

Aufgeführt sind alle kulturell nachgewiesenen Keime bis einschließlich zum 14. p.o. Tag. (Bei Folge-Nachweis ggf. mehrfach berücksichtigt)

**Tab. 13: Häufigkeit nachgewiesener Keime im Pleurasekret**

Differenzierung nach Keimarten, Untersuchungs-Zeitpunkten und Pat.-Gruppen

Keimart	Tag 1		Tag 2/3		Tag 4/5		Tag 6/7		Tag 8-14		Σ
	Pr	Ko	Pr	Ko	Pr	Ko	Pr	Ko	Pr	Ko	
<b>Staph. aureus</b>	-	2	-	3	-	2	-	-	-	1	<b>8</b>
" koag.-neg.	3	1	2	7	2	3	-	-	1	-	<b>19</b>
<b>Enterokokken</b>	-	-	-	-	1	-	1	-	1	1	<b>4</b>
<b>Mikrokokken</b>	-	1	-	1	-	-	-	-	-	-	<b>2</b>
<b>Streptokokken</b>	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	<b>1</b>
<b>Serratia</b>	-	-	-	-	-	-	1	-	1	-	<b>2</b>
<b>Pseudomonas</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	<b>2</b>
<b>Σ (total)</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>2</b>	<b>11</b>	<b>3</b>	<b>6</b>	<b>2</b>	<b>-</b>	<b>4</b>	<b>3</b>	<b>38</b>
<b>Σ (grampos.)</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>2</b>	<b>11</b>	<b>3</b>	<b>6</b>	<b>1</b>	<b>-</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>34</b>
<b>Σ (gramneg.)</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>1</b>	<b>-</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>4</b>

Die im Pleurasekret nachgewiesenen Keime werden in der obigen Tab. 13 nach Keimarten, Zeitpunkt des Auftretens und Pat.-Gruppen differenziert. Neben den wohl irrelevanten koag.-neg. Staph. finden sich in der PrGr erst am Tag 4/5 bzw. 6/7 und Tag 9 als beachtenswerte Problemkeime jeweils einmalig Enterokokken, am Tag 6/7 und in Folge am Tag 14 einmalig Serratia und einmalig Pseudomonas am Tag 11, nachdem die routinemäßig mindestens an den Tagen 1 / 3 / 5 überprüften Sekretproben zunächst ohne Keimnachweis geblieben waren.

Der ausschließliche Nachweis von Staph. aureus in der KoGr gegenüber der PrGr ist zwar auffällig, wird jedoch durch mehrfachen Nachweis des gleichen Keimes bei

einem Pat. relativiert; dieser Keim wurde insgesamt bei 3 Patienten gefunden. Im Zusammenhang mit den vergleichsweise deutlich häufigeren koag.-neg. Staph. in der KoGr am Tag 2/3 könnte dies allerdings doch für eine intraoperative Kontamination sprechen, die unter APr seltener ist. Im p.o. Verlauf läßt sich ohne weiteren erkennbaren Unterschied in der klinischen Behandlung der Gruppen kein wahrscheinlicher Grund für eine derartige Verschiebung erkennen. Die kleine Zahl anderer Keime und die weite zeitliche Streuung lassen keine valide Bewertung zu.

Von den 13 kontaminierten Pat. der PrGr wurden 8, von den 16 Pat. der KoGr wurden 7 Patienten p.o. antibiotisch behandelt; eine relevante Differenz im zeitlichen Einsatz ist nicht erkennbar.

### 4.2.3 Sonstige Materialien

Im p.o. Verlauf wurden regelmäßig bei Ziehen der Pleuradrainagen wie auch der zentralen Venenkatheter die Spitzen steril für eine bakteriologische Untersuchung as-serviert. Urin-Proben (Katheter-Urin oder Mittelstrahl-Urin) wurden bei klinischem Verdacht eines Harnwegsinfekts, Blutkulturen bei Sepsis-Verdacht und Wundabstriche bei einer Wundheilungsstörung bakteriologisch aufgearbeitet. Tab. 14 zeigt die Untersuchungsergebnisse.

Die unproportional hohe Rate koag.-neg. Staph. an den *Spitzen der Pleuradrainagen* relativiert die Wertigkeit dieser Untersuchung, da hier von einer Kontamination ohne pathogenetische Relevanz auszugehen ist. Zudem ist hier, wie auch bei den anderen grampos. und gramneg. Keimen - mit Ausnahme von Staph. aureus - eine ähnliche Verteilung in den Pat.-Gruppen festzustellen. Das Verhältnis von 16:1 im Nachweis von Staph. aureus in der KoGr bzw. der PrGr ist jedoch augenfällig, wobei durch Mehrfach-Nachweis bei demselben Pat. (maximal 5-mal bei 5 vorhandenen Pleuradrainagen in einem Fall) die Relation verschoben wird: Das Verhältnis lautet bei Betrachtung der Patientenzahl 10:1 und beinhaltet dann in der KoGr immerhin 2 Pat. mit klinisch manifestem Infekt (ein Pleuraempyem, eine eitrige Infektion des Drainagekanals [= Wundinfekt]). Der Nachweis aller anderen Keime blieb ohne klinisches Infekt-Korrelat.

Für die an den *Spitzen der zentralen Venenkatheter* nachgewiesenen Keime gilt ähnliches: Der Keimnachweis wird relativiert durch das Überwiegen von koag.-neg. Staph.; klinisch manifeste Infektionen traten nicht auf. Staph. aureus wurde hier nur selten (2-mal in der KoGr, 1-mal in der PrGr) gefunden.

Dagegen ergab sich für die pos. bakteriologischen Befunde beim *Mittelstrahl-Urin* unter Berücksichtigung klinisch manifester und behandlungsbedürftiger Harn-

wegsinfekte ein anderes Bild: Ein Keimnachweis war in der KoGr häufiger als in der PrGr, und gramneg. Keime wurden ausschließlich in der KoGr gefunden. Bei den 5 klinisch infizierten Pat. der KoGr fanden sich je einmal: Koag.-neg. Staph., Enterokokken, E. Coli, "gramneg. Stäbchen" und Klebsiellen & Enterokokken.

**Tab. 14: Häufigkeit nachgewiesener Keimarten an Drainagespitzen, Venenkatheter-Spitzen, im Urin, in Blutkulturen und von Wundabstrichen**

Aufgeführt ist die Gesamtzahl aller im p.o. Verlauf jeweils nachgewiesenen Keime differenziert nach Keimart und Patienten-Gruppe.

Untersuchungs - Material	Drainage-Spitzen		Venen-Kath.-Sp.		MS-Urin		Blutkultur		Wund-Abstrich		Σ
	Pr	Ko	Pr	Ko	Pr	Ko	Pr	Ko	Pr	Ko	
<b>Keime</b>											
Staph. aureus	1	16	1	2	1	-	-	-	-	4	25
" koag. neg.	31	34	10	14	1	1	-	-	1	1	93
Mikrokokken	5	7	2	1	-	1	-	-	-	-	16
Enterokokken	5	5	1	1	1	2	-	-	-	-	15
Coryneforme Bakt.	1	3	-	-	-	-	1	-	-	-	5
Streptokokken	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	1
Acinetobacter	1	-	-	1	-	-	-	2	-	-	4
Enterobacter	2	1	-	-	-	-	-	-	-	-	3
E. Coli	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	2
gramneg. Stäb.	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	2
Serratia	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	1
Proteus	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	1
Klebsiella	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	1
<b>Σ (total)</b>	<b>46</b>	<b>68</b>	<b>15</b>	<b>19</b>	<b>3</b>	<b>9</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>5</b>	<b>169</b>
<b>Σ (grampos.)</b>	<b>43</b>	<b>66</b>	<b>14</b>	<b>18</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>5</b>	<b>155</b>
<b>Σ (gramneg.)</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>5</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>14</b>

Blutkulturen zeigten nur bei 2 Pat. (KoGr und PrGr je 1 Pat.) einen pos. bakteriologischen Befund: Bei dem Patienten aus der KoGr mit klinischen Zeichen einer Infektion / Sepsis wurde an zwei aufeinanderfolgenden Tagen jeweils Acinetobacter nachgewiesen; an der Spitze des nach Eingang des ersten pos. Befundes entfernten Venenkatheters fand sich dieser Keim zusätzlich.

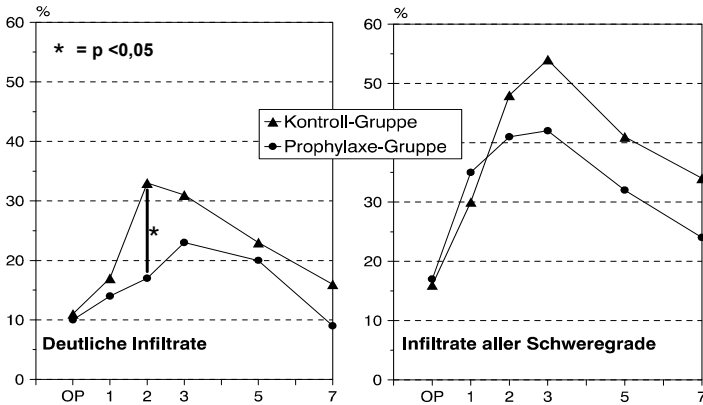
Bei allen 3 Pat. mit purulentem Wundsekret fand sich im Wundabstrich Staph. aureus (bei einem Pat. wurde am gleichen Tag sowohl von der Wunde als auch aus

einem Drainagekanal ein pos. Befund erhoben [= 2 x Keimnachweis]); alle Pat. gehörten der KoGr an. Der zweimalige Nachweis von koag.-neg. Staph. erfolgte am 13. bzw. 14. p.o. Tag bei je einem Pat. aus jeder Gruppe.

## 4.3 THORAX - RÖNTGENBEFUNDE

### 4.3.1 Infiltrate

Infiltrate im Thorax-Röntgenbild fanden sich im p.o. Verlauf seltener in der PrGr als in der KoGr. Wird nach Schweregrad differenziert, zeigt sich für die 'deutlichen' Infiltrate (Grad 2-5) statistisch eine Signifikanz ( $p = 0.014$ ), während sich bei Berücksichtigung aller Schweregrade unter Einschluß auch der 'diskreten' Infiltrate (Grad 1-5) im Gruppenvergleich - bei gleicher Tendenz - kein signifikanter Unterschied ergibt (Abb. 15).



**Abb. 15: Infiltrate im Thorax-Röntgenbild**

Dargestellt ist die Infiltrathäufigkeit einerseits der 'deutlichen' Infiltrate (= Grad 2-5), andererseits der Infiltrate aller Schweregrade (Grad 1-5) jeweils für die KoGr und die PrGr; Angaben in [%].

Ein klarer Unterschied zwischen den beiden Gruppen findet sich demnach bei den 'deutlichen' Infiltraten ab Tag 2, an dem die KoGr gleichzeitig die häufigsten Infiltrate zeigt. Die maximale Häufigkeit in der PrGr sowohl bei den 'deutlichen' Infiltraten als auch bei den Infiltraten aller Schweregrade - wie hier auch in der KoGr - ergibt sich für den Tag 3. Hier ist sicher die Einleitung einer antibiotischen Therapie zu berücksichtigen, die in der KoGr häufiger bereits am Tag 1 begonnen wurde, während Antibiotika in der PrGr seltener und später eingesetzt wurden, so daß deutliche

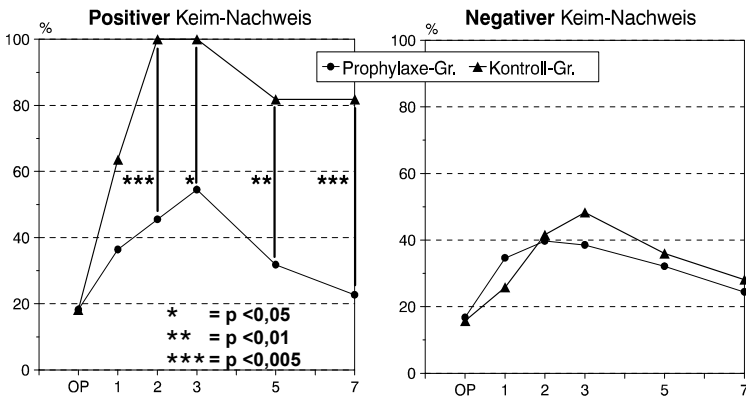


pneumonische Veränderungen durch früh einsetzende Behandlung auch früher zur Rückbildung gebracht worden sein könnten <sup>27</sup>.

Der Begriff 'Infiltrat' muß zunächst wertfrei verwendet werden, da es sich lediglich um die Deskription einer röntgenologisch erfaßten Lungenparenchym-Verdichtung handelt, die durch unterschiedliche patho-morphologische Veränderungen bedingt sein kann. Eine Differenzierung hinsichtlich ihrer Genese ist ohne weiteres nicht möglich. Da bakteriell-infektionsbedingte, entzündliche Veränderungen allerdings nicht auszuschließen sind, und auch einer diskreten Zeichnungsvermehrung zugrunde liegen können, scheint die quantitative Berücksichtigung grundsätzlich *aller* vorkommenden Infiltrate zunächst ohne qualitative Wertung nötig. Nur so ist die statistische Erfassung aller infektions-bedingten Infiltrate gewährleistet, die für eine Bewertung eines antibiotisch und somit infektions-hemmend wirksamen Prophylaxe-Regimes relevant sind.

### 4.3.2 Röntgen-Infiltrate und Keimnachweis

Die Abhängigkeit röntgenologischer Infiltrate von bakteriologischem Keimnachweis im Bronchialsekret am OP-Tag zeigt die folgende Abb. 16:

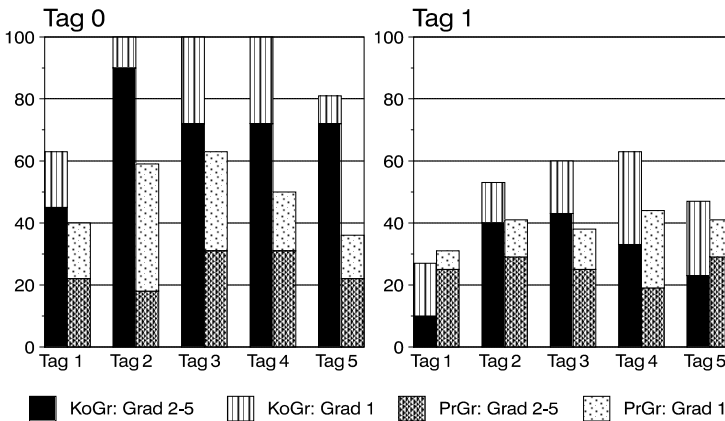


**Abb. 16: Röntgen-Infiltrate und Keimnachweis im Bronchialsekret am Tag 0**  
 Dargestellt ist die Infiltrat-Häufigkeit [%] im postoperativen Verlauf bei positivem oder negativem Keimnachweis unmittelbar praeoperativ (= Tag 0) jeweils für die PrGr bzw. KoGr.

In der KoGr ist ein pos. Keimnachweis am OP-Tag in allen Fällen verbunden mit der Entwicklung röntgenologischer Infiltrate im p.o. Verlauf, während Pat. mit sterilem Bronchialsekret am Tag 0 auch ohne APr deutlich seltener Infiltrate entwickeln. Damit

<sup>27</sup> Siehe: Abschnitt: **4.5.3 Antibiotika-Therapie und Risikofaktoren** - S. 98

scheint eine bakterielle Kolonisation des Bronchialbaums zum Zeitpunkt der Intubation ein deutliches Risiko darzustellen. Die Häufigkeit röntgenologischer Infiltrate ist in der PrGr bei pos. Keimnachweis am Tag 0 signifikant kleiner; bei neg. Keimnachweis ist der Unterschied zur KoGr minimal. Bezogen auf die Kriterien pos. / neg. Keimnachweis und Infiltrat im Röntgenbild, scheint die APr den Risikofaktor *bakterielle Kolonisation* aufzuheben. Neben der unterschiedlichen Häufigkeit sind auch qualitative Unterschiede festzustellen; in der folgenden Abb. 17 ist in der linken Graphik (pos. Keimnachweis am Tag 0) erkennbar, daß Pat. der KoGr seltener 'diskrete', aber überproportional häufig 'deutliche' Infiltrate aufweisen.



**Abb. 17: Röntgen-Infiltrate und Keimnachweis im Sputum / Bronchialsekret**

Dargestellt ist die Häufigkeit des Auftretens röntgenologischer Infiltrate im p.o. Verlauf mit Differenzierung der Schweregrade 'diskret' (= Grad 1) und 'deutlich' (= Grad 2-5) bei erstmalig pos. Keimnachweis am Tag 0 bzw. am Tag 1; Angaben in [%]

Vergleicht man die Entwicklung röntgenologischer Infiltrate unter Berücksichtigung eines erstmaligen Keimnachweises entweder am Tag 0 (Bronchialsekret bei Intubation am OP-Tag) bzw. am Tag 1 (Sputum), ist in beiden Pat.-Gruppen offensichtlich ein pos. Keimnachweis am Tag 0 deutlich häufiger mit der Entwicklung eines Infiltrates verbunden als bei erstem Keimnachweis am Tag 1. In beiden Sub-Gruppen (Pat. mit pos. bzw. neg. Keimnachweis) ist die Infiltrat-Häufigkeit in der PrGr geringer. Die Unterschiede zwischen den Sub-Gruppen sind bei Keimnachweis am Tag 1 weniger ausgeprägt als bei initialem Keimnachweis, und die Relationen 'diskrete' / 'deutliche' Infiltrate sind - mit Ausnahme der Zeitpunkte Tag 1 und Tag 5 - etwa ausgewogen.

**Tab. 15: Röntgen-Infiltrate, Keimnachweis im Sputum/Bronchialsekret und Antibiotika-Therapie**

Differenziert nach erstmalig pos. Keimnachweis am Tag 0 bzw. am Tag 1 ist die Infiltrat-Häufigkeit und die Zahl der antibiotisch behandelten Pat. für die p.o. Tage 1 - 5 ausgewiesen. Errechnet ist der durchschnittliche Schweregrad bezogen auf alle keim-kolonisierten Pat. (mit / ohne Infiltrat) und der durchschnittliche Schweregrad bei ausschließlicher Berücksichtigung der Infiltrat-Träger. Für die Infiltrat-Träger ist die durchschnittliche Ausdehnung (Lungenfelder mit Infiltrat-Nachweis) berechnet. Pat. mit Antibiotika-Therapie sind kumulativ ausgewiesen.

<b>Pos. Keimnachweis am Tag 0: ( PrGr: 22 Pat. / KoGr: 11 Pat. )</b>										
Gruppen	Tag 1		Tag 2		Tag 3		Tag 4		Tag 5	
	Pr	Ko	Pr	Ko	Pr	Ko	Pr	Ko	Pr	Ko
<b>Pat. mit Infiltraten</b>	9	7	13	11	14	11	11	11	8	9
<b>= % d. Pat. mit Keimnachw.</b>	40	63	59	100	63	100	50	100	36	81
<b>- Grad (Ø aller Pat.)</b>	0,77	1,18	0,95	2,36	1,27	2,45	1,18	2,45	0,9	1,63
<b>- Grad (Ø Inf.-Träger)</b>	1,88	1,85	1,61	2,36	2,00	2,45	2,36	2,45	2,5	2,0
<b>- Ø betroffene Felder</b>	1,33	1,42	1,38	1,63	1,78	2,09	1,63	2,0	1,75	2,0
<b>Pat. mit Antibiotika-Th.</b>	2	5	5	7	6	7	6	8	7	9

<b>Pos. Keimnachweis am Tag 1: ( PrGr: 17 Pat. / KoGr: 30 Pat. )</b>										
Gruppen	Tag 1		Tag 2		Tag 3		Tag 4		Tag 5	
	Pr	Ko	Pr	Ko	Pr	Ko	Pr	Ko	Pr	Ko
<b>Pat. mit Infiltraten</b>	5	8	7	16	6	18	7	19	7	14
<b>= % d. Pat. mit Keimnachw.</b>	31	27	41	53	38	60	44	63	41	47
<b>- Grad (Ø aller Pat.)</b>	0,75	0,45	1,0	1,1	0,88	1,17	0,94	1,17	1,0	0,87
<b>- Grad (Ø Inf.-Träger)</b>	2,40	1,62	2,43	2,06	2,33	1,94	2,14	1,84	2,43	1,86
<b>- Ø betroffene Felder</b>	2,0	1,25	1,71	1,38	2,0	1,39	1,86	1,32	1,86	1,43
<b>Pat. mit Antibiotika-Th.</b>	0	9	1	10	2	12	2	14	3	14

Ein Einfluß der unterschiedlich häufig eingeleiteten Antibiotika-Therapie auf die Häufigkeit, den Schweregrad und die Ausdehnung von Infiltraten ist zu diskutieren; der Zeitpunkt des Therapiebeginns korreliert allerdings - zumindest für die ersten p.o. Tage - nicht mit einem Infiltrat-Nachweis. So werden in der KoGr 8 von 9 Pat. mit erstmaligem Keimnachweis am Tag 1 von diesem Zeitpunkt an antibiotisch behandelt, obwohl noch kein Infiltrat vorliegt; 7 Pat. mit Infiltraten werden zunächst nicht, 3 davon werden später behandelt. Die Entwicklung von Infiltraten in der KoGr wird jedoch - trotz häufiger und früher begonnener Therapie - nicht verhindert.

Wie in Tab. 15 ausgewiesen, finden sich neben der unterschiedlichen Häufigkeit aufgetretener Infiltrate auch deutliche Unterschiede hinsichtlich der Infiltrat-Qualität und deren Ausdehnung auf ein oder mehrere Lungenfelder. Dies gilt sowohl bei

Betrachtung der beiden Pat.-Gruppen wie auch bei Differenzierung nach den Zeitpunkten des erstmaligen Keimnachweises im Bronchialsekret (Tag 0) bzw. im Sputum (Tag 1). Mit nur einer Ausnahme (Tag 1 bei erstem Keimnachweis am Tag 1) ist die Infiltrat-Häufigkeit an allen Tagen in der KoGr größer als in der PrGr (siehe auch Abb. 17) und dementsprechend der durchschnittliche Schweregrad bezogen auf alle Pat. mit Keimnachweis höher.

Berücksichtigt man jedoch bei der Mittelwertberechnung ausschließlich Pat. mit nachgewiesenen Infiltraten, zeigen die Infiltrat-Träger der PrGr - bei Keimnachweis am Tag 1 im Gegensatz zu den Verhältnissen bei Keimnachweis am Tag 0 - durchgehend im gesamten p.o. Verlauf stärker ausgeprägte und ausgedehntere Infiltrate. Da diese Differenz bereits am Tag 1 besteht, kann hierfür die unterschiedlich häufig zu diesem Zeitpunkt begonnene Antibiotika-Therapie nicht verantwortlich sein. Bei der Suche nach einer möglichen Ursache dieser Differenz ist die unterschiedliche Häufigkeit der Neu-Kolonisation mit grampos. / gramneg. Keimen im Sputum des 1. p.o. Tages zu berücksichtigen. Es findet sich ein relatives Überwiegen der gramneg. Keime in der PrGr bei absolut und relativ deutlich größerer Zahl grampos. Keime in der KoGr<sup>28</sup>. Um einen möglichen Einfluß dieser qualitativ unterschiedlichen Kolonisation zu klären, ist in der folgenden Tab. 16 das Gram-Färbeverhalten der erstmalig am Tag 1 nachgewiesenen Keime korreliert mit Schweregrad und Ausdehnung festgestellter Infiltrate, und die Zahl der antibiotisch zum entsprechenden Zeitpunkt therapierten Pat. der jeweiligen Gruppe angegeben.

Bei Differenzierung hinsichtlich des Gram-Färbeverhaltens der am Tag 1 nachgewiesenen Bakterien ist zunächst die unterschiedliche Häufigkeit zu berücksichtigen; es findet sich ein überproportional großer Anteil gramneg. Keime in der PrGr, während in der KoGr die grampos. Keime deutlich überwiegen. Die Zuordnung des durchschnittlichen Schweregrades wie auch der mittleren Ausdehnung unterstützt für Tag 1 und Tag 2 die These nicht, daß ein - evt. prophylaxe-bedingtes - Überwiegen der gramneg. Keime für die durchgehend ausgeprägteren Infiltrate in der PrGr verantwortlich wäre. In der PrGr ist der Anteil der Infiltrat-Träger in der Sub-Gruppe der gramneg. kolonisierten Pat. durchgehend niedriger als in der KoGr, steigt aber allmählich - wie auch in der KoGr - an, wo immerhin 5 von 6 Pat. am Tag 4 Infiltrate zeigen, obwohl vom Tag 1 an schon 3 Pat. (4 Pat. ab Tag 4) antibiotisch behandelt werden. Die entsprechenden Zahlen liegen für die PrGr niedriger: maximal 5 von 11 gramneg. kolonisierten Pat. zeigen Infiltrate; nur in 1 Fall wird antibiotisch behandelt (ab Tag 3). Im gesamten p.o. Verlauf ist allerdings die unterschiedliche Antibiotika-Therapie möglicherweise verantwortlich für den allmählichen Anstieg des mittleren Schweregrads bei etwa gleichbleibender Ausdehnung der Infiltrate in der PrGr

---

<sup>28</sup> Siehe: Abschnitt: **4.2.1 Bakteriologische Befunde** (Sputum / Bronchialsekret) - S. 44

(therapiert: 9%) gegenüber der tendenziellen Rückbildung der Schweregrade und ihrer Ausdehnung in der KoGr (therapiert: 83%).

**Tab. 16: Röntgen-Infiltrate, Keimnachweis (differenziert nach Gram-Färbeverhalten) im Sputum am Tag 1 und antibiotische Therapie**

Infiltrat-Häufigkeit und kumulative Zahl der antibiotisch behandelten Patienten mit erstmalig pos. Keimnachweis am Tag 1 ist für die p.o. Tage 1 - 5 ausgewiesen. Errechnet ist der durchschnittliche Schweregrad bzw. die durchschnittliche Ausdehnung (Lungenfelder mit Infiltrat-Nachweis) bei ausschließlicher Berücksichtigung der Infiltrat-Träger.

<b>Positiver Keimnachweis am Tag 1:</b>																				
											Prophylaxe-Gr.	Kontroll-Gr.								
<b>Pat. mit pos. Keimnachweis (gesamt)</b>											17	30								
- mit gram-positiven Keimen											4	19								
- mit gram-negativen Keimen											11	6								
- mit grampos. + gramneg. Keimen											2	5								
Gruppen	Tag 1		Tag 2		Tag 3		Tag 4		Tag 5											
	Pr	Ko	Pr	Ko	Pr	Ko	Pr	Ko	Pr	Ko										
<b>Pat. mit Infiltraten</b>																				
- grampos.											2	4	2	10	2	11	2	11	1	8
- gramneg.											3	2	4	3	4	4	5	5	5	3
- grampos. + gramneg.											0	2	1	3	0	3	0	2	1	2
= % d. Pat. mit Keimnachw.																				
- grampos.											50	21	50	53	50	58	50	58	25	42
- gramneg.											27	33	36	50	36	67	45	83	45	50
- grampos. + gramneg.											-	40	50	60	-	60	-	60	50	60
<b>Ø Schweregrad</b>																				
- grampos.											3,0	1,75	2,5	2,0	2,0	1,73	1,5	2,18	2,0	1,88
- gramneg.											2,0	1,5	2,25	2,3	2,5	2,25	2,4	1,6	2,6	1,67
- grampos. + gramneg.											-	1,5	3,0	2,0	-	1,67	-	1,33	2,0	2,0
<b>Ø betroffene Felder</b>																				
- grampos.											1,5	1,25	1,5	1,54	1,5	1,45	1,0	1,36	1,0	1,5
- gramneg.											2,3	1,5	2,0	1,3	2,25	1,0	2,2	1,0	2,2	1,0
- grampos. + gramneg.											-	1,0	1,0	1,67	-	1,67	-	1,67	1,0	1,67
<b>Pat. mit Antibiotika-Th.</b>																				
- grampos.											-	5	-	5	-	6	-	8	-	8
- gramneg.											-	3	-	3	1	4	1	4	1	4
- grampos. + gramneg.											-	1	1	2	1	2	1	2	2	2

Bei nur 4 Pat. mit grampos. Keimen in der PrGr weisen durchgehend 2 Pat. Infiltrate auf, die sich - ohne Therapie - in Qualität und Ausdehnung nach initial relativ starker Ausprägung bessern. Der Anteil der Infiltrat-Träger in der KoGr steigt bis zum Tag 3 auf 11 von 19 Pat. an, mit eher leicht zunehmendem Schweregrad und etwa gleichbleibender Ausdehnung.

Die Wertigkeit der stärkeren Ausprägung wie auch Ausdehnung der Infiltrate in der PrGr am Tag 1 ist durch die relativ kleine Zahl der Infiltrat-Träger beschränkt. Die Interpretation der im weiteren Verlauf gegenüber der KoGr durchgehend stärkeren Infiltrat-Ausprägung (höherer Schweregrad und die größere Ausdehnung) erfordert die Berücksichtigung aller Keime: Bei Differenzierung nach Keimarten zeigt sich ein sche-renartiger Verlauf mit einem initial unproportionalen Übergewicht von 2 grampos. kolonisierten Pat. in der PrGr (= kleine, nicht repräsentative Pat.-Zahl), während gleichzeitig nur mäßig höhere Werte bei den gramneg. kolonisierten Pat. gefunden werden, deren Situation sich dann allmählich weiter verschlechtert. Die im Verlauf etwas günstigeren Verhältnisse in der KoGr müssen im Hinblick auf die vergleichsweise deutlich häufigere Antibiotika-Therapie relativiert werden.

Einen Zusammenhang mit der durchgeführten Prophylaxe könnte man allenfalls über die These herstellen, daß die initial ausgeprägteren Infiltrate bei einigen Pat. durch besonders virulente, durch die Prophylaxe selektionierte Keime hervorgerufen sein könnten; bei der minimalen Patientenzahl ist dies jedoch keinesfalls als hinreichend wahrscheinlich zu werten.

#### **4.3.3 Röntgen-Infiltrate und Leukozyten-Zahl / Körpertemperatur**

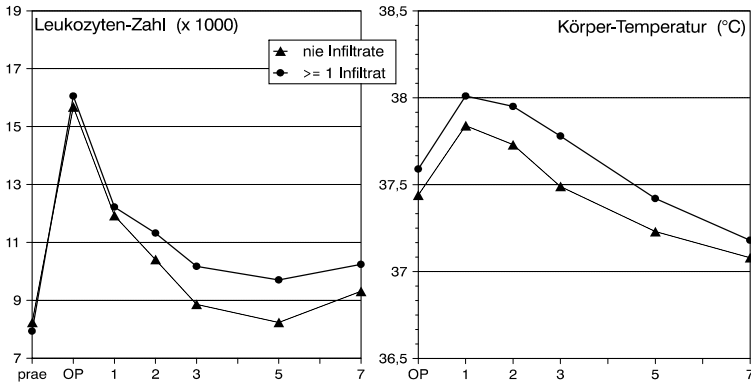
Zur Feststellung der Wertigkeit der Infiltrate in der Röntgenaufnahme des Thorax im p.o. Verlauf hinsichtlich pulmonaler Infekte können typisch infekti- ons-abhängige Merkmale wie Leukozyten-Zahl und maximale Körpertemperatur korreliert werden, wobei die grundsätzlichen Vorbehalte bei der Bewertung der medikamentös beeinflussten Körpertemperatur<sup>29</sup> weiterhin gelten. Dennoch zeigt sich ein Unterschied im Verlauf der Mittelwerte dieser beiden Merkmale (siehe Abb. 18), wenn Pat., die mindestens einmalig im p.o. Verlauf ein Infiltrat aufweisen (n = 123), mit Pat. verglichen werden, die durchgehend ohne Infiltrat bleiben (n = 77).

Bei den Leukozyten-Zahlen zeigt sich praeop., am OP-Tag und am Tag 1 ein nahezu paralleler Verlauf mit ähnlich hohen Werten, die dann zunehmend differieren, mit durchgehend höheren Werten bei den Infiltrat-Trägern, deren Leukozyten-Zahl am Tag 5 diejenige der Pat. ohne Infiltrate um immerhin 17,8% übersteigt (8,8% am

---

<sup>29</sup> Siehe: Abschnitt: **4.1.2 Körpertemperatur** - S. 37

Tag 2; 14,8% am Tag 3). Die maximale Körpertemperatur der Infiltrat-Träger liegt zwar zu allen Zeitpunkten über derjenigen der Pat. ohne Infiltrate; der größte Unterschied ist allerdings bei etwa gleichförmiger Entwicklung mit 0,3°C am Tag 3 wenig eindrucksvoll.

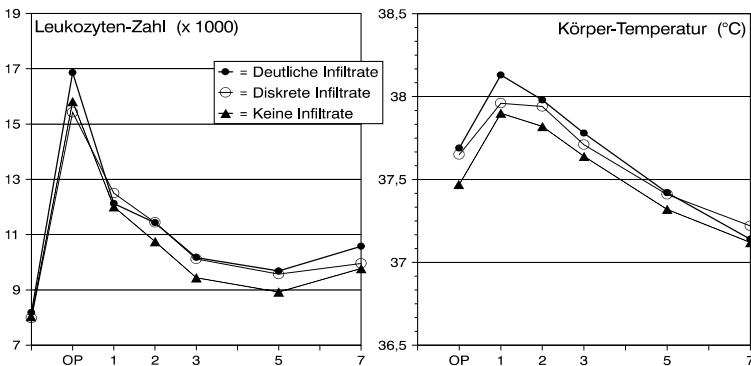


**Abb. 18: Röntgen-Infiltrate und Leukozyten-Zahl / Körper-Temperatur**

Dargestellt sind die arithmetischen Mittelwerte der Leukozyten-Zahlen [x 1000 /  $\mu$ l] und der maximalen Körpertemperatur [°C] für Pat. mit mindestens einmaligem Infiltrat-Nachweis gegenüber Patienten ohne Infiltrat-Nachweis.

**Abb. 19 bis 23: Röntgen-Infiltrate und Leukozyten-Zahl / Körper-Temperatur**

Dargestellt sind die arithmetischen Mittelwerte der Leukozyten-Zahlen [x 1000 /  $\mu$ l] und der max. Körpertemperatur [°C] für Pat. mit 'deutlichen' Infiltraten (= Schweregrad 2 - 5), mit 'diskreten' Infiltraten (= Schweregrad 1) und ohne Infiltrate differenziert nach dem Zeitpunkt des Infiltrat-Nachweises (Tag 1, Tag 2, Tag 3, Tag 5, Tag 7).



**Abb. 19: Infiltrat-Nachweis am Tag 1**

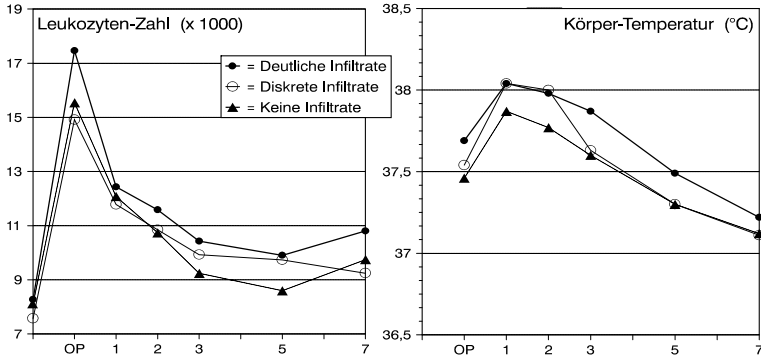


Abb. 20: Infiltrat-Nachweis am Tag 2

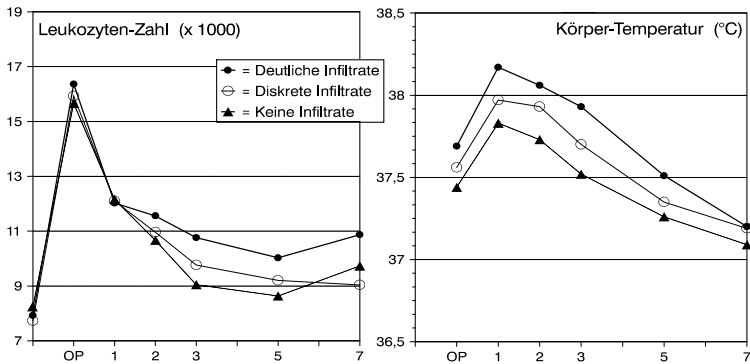


Abb. 21: Infiltrat-Nachweis am Tag 3

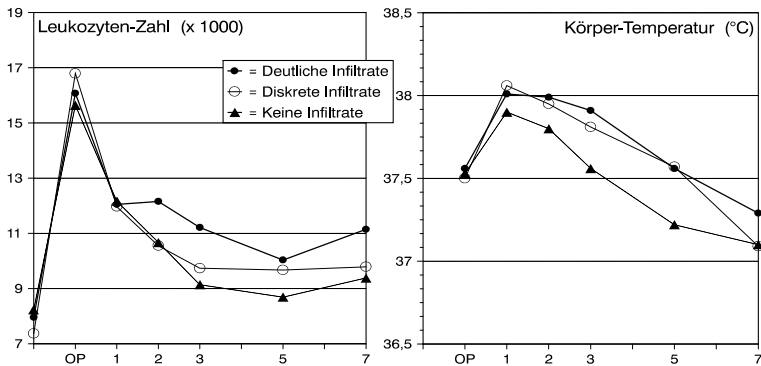
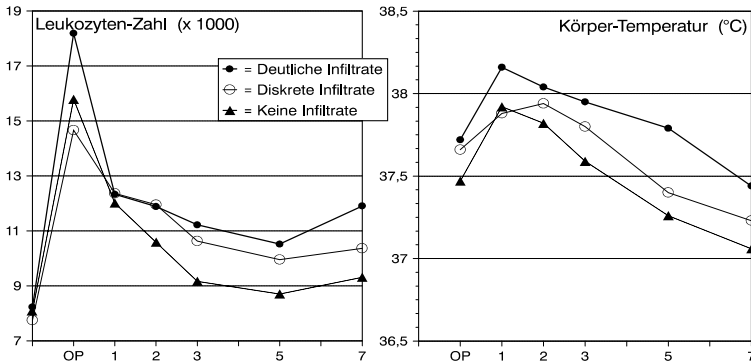


Abb. 22: Infiltrat-Nachweis am Tag 5





**Abb. 23: Infiltrat-Nachweis am Tag 7**

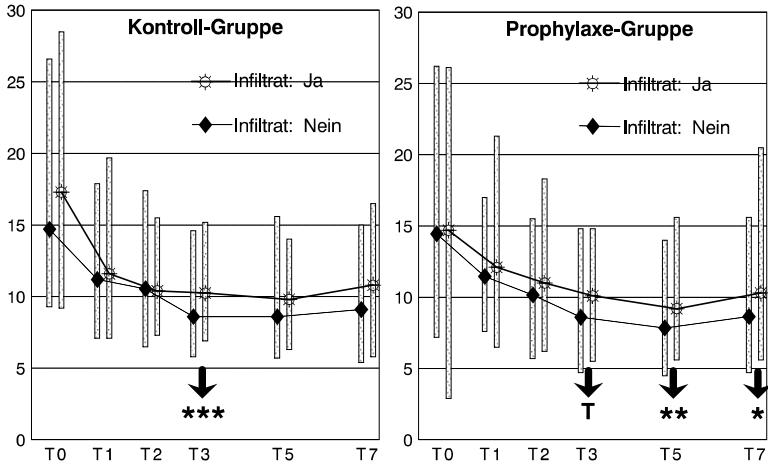
Deutlichere Unterschiede in der Entwicklung der Leukozyten-Zahlen, aber auch der max. Körpertemperatur zeigen sich bei Berücksichtigung des Zeitpunktes eines Infiltratnachweises, vor allem wenn zusätzlich zwischen 'diskreten' und 'deutlichen' Infiltraten unterschieden wird. In den Abb. 19 bis 23 sind für Pat.-Subgruppen, die am jeweils angegebenen Zeitpunkt 'keine' Infiltrate, 'diskrete' Infiltrate (= Schweregrad 1) oder 'deutliche' Infiltrate (= Schweregrad 2-5) aufweisen, die mittleren Leukozyten-Zahlen und die max. Körpertemperaturen im Verlauf dargestellt.

Tendenziell zeigt sich sowohl für die Leukozyten-Zahlen als auch für die max. Körpertemperatur im Verlauf eine größere Differenz, je später der Zeitpunkt des Infiltrat-Nachweises liegt. Bei Vergleich der Pat. mit 'deutlichen' Infiltraten mit Pat. ohne Infiltrate liegen die Werte der Infiltrat-Träger grundsätzlich höher. Etwas uneinheitlicher verhalten sich die Werte der Pat. mit 'diskreten' Infiltraten, die allerdings größtenteils zwischen den beiden anderen Subgruppen liegen. Auch ohne weitere Detailanalyse (z.B. Differenzierung nach erstmaligem oder sequentiellm Auftreten der Infiltrate) ist eine Verbindung zwischen den Röntgen-Infiltraten und infektions-spezifischen klinischen Merkmalen erkennbar.

In einer statistischen Analyse werden im folgenden Leukozyten-Zahl und Infiltrat-Nachweis - ohne Berücksichtigung von Schweregrad und Ausdehnung - verknüpft, und zusätzlich nach Patientengruppen (KoGr / PrGr) differenziert (Abb. 24).

Außer am Tag 2 in der KoGr liegen die Median-Werte der Leukozyten bei vorhandenen Infiltraten immer höher als die Werte von Pat. ohne Infiltrat-Nachweis. In der KoGr ist der Unterschied am Tag 3 signifikant ( $p = 0,0023$ ), in der PrGr ist ein Trend am Tag 3 ( $p = 0,0816$ ) sowie jeweils Signifikanz am Tag 5 und am Tag 7 ( $p = 0,0094$  bzw.  $p = 0,0124$ ) nachzuweisen. Mit wenigen Ausnahmen (Tag 1 bei Pat. mit / ohne Infiltrate, Tag 2 bei Pat. mit Infiltraten) liegen die Werte der PrGr unter den

vergleichbaren Werten der KoGr, und dieser Unterschied (in Abb. 24 nicht berücksichtigt) wird statistisch am Tag 5 für Pat. ohne Infiltrat-Nachweis signifikant ( $p = 0,0404$ ).



**Abb. 24: Röntgen-Infiltrate und Leukozyten**

Dargestellt sind pro Pat.-Gruppe Leukozyten-Werte ('boxplots' mit 95%- / Median / 5%-Quantile) für Pat. mit Infiltrat-Nachweis und Pat. ohne Infiltrat-Nachweis am gleichen Tag. Statistisch signifikante Unterschiede sind markiert (T =  $p < 0,1$ ; \* =  $p < 0,05$ ; \*\* =  $p < 0,01$ ; \*\*\* =  $p < 0,005$ ).

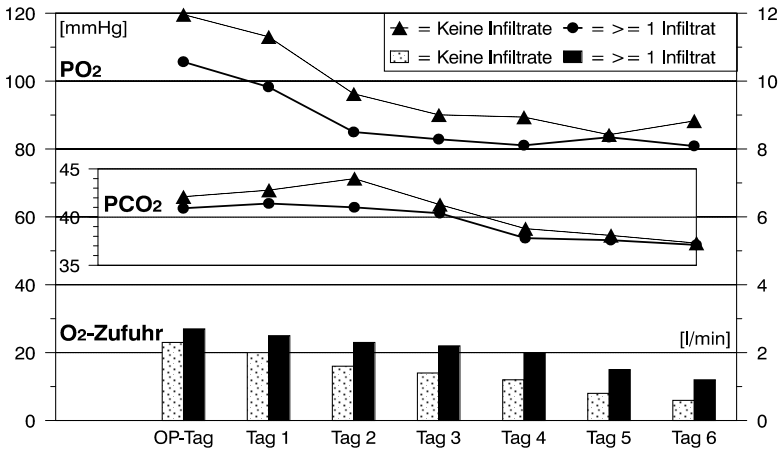
#### 4.3.4 Röntgen-Infiltrate und Lungenfunktion

Die Lungenfunktion manifestiert sich im p.o. Verlauf im pulmonalen Gasaustausch mit meßbaren Werten für Sauerstoff- und Kohlendioxid-Partialdruck ( $PO_2$  bzw.  $PCO_2$ ) im art. Blut. Hierbei ist zu berücksichtigen, daß durch routinemäßige Sauerstoffzufuhr eine Angleichung des art.  $PO_2$  an eine Zielgröße von mindestens 80 mmHg angestrebt wird. Somit sind die absoluten  $PO_2$ -Werte nur bedingt aussagefähig und müssen in Verbindung mit der jeweils aktuellen Sauerstoffzufuhr gesehen werden, die andererseits nur im Trend, jedoch nicht als absoluter Zahlenwert berücksichtigt werden kann, da individuelle Faktoren die relevante, im klinischen Alltag nicht näher definierbare inspiratorische Sauerstoffkonzentration bestimmen.

Nach klinischer Erfahrung führen röntgenologisch faßbare Infiltrate besonders bei entzündlicher Genese (= röntgen-morphologisches Pneumonie-Korrelat) durch eine lokale Störung des Ventilations- / Diffusions- und Perfusions-Verhältnisses mit Einschränkung der Sauerstoffaufnahme zu einer Verminderung des arteriellen  $PO_2$ , was autoregulatorisch über einen gesteigerten Atemantrieb zur einer Senkung des

arteriellen  $\text{PCO}_2$  führen kann. Weitere, hier in ihrer Auswirkung nicht näher evaluierbare, klinische Faktoren (z. B. Schmerzen, Sekretverhaltung, Vigilanz) spielen in diesem Zusammenhang eine Rolle.

Die folgende Abb. 25 zeigt für Pat. mit mindestens einmaligem Infiltrat-Nachweis im p.o. Verlauf bzw. für Pat. ohne jemals nachweisbares Infiltrat die verschiedenen Merkmale der Lungenfunktion: Art. Blutgaswerte ( $\text{PO}_2$  und  $\text{PCO}_2$  [mmHg]) und die zugeführte Sauerstoff-Menge [l/min].



**Abb. 25: Röntgen-Infiltrate und arterielle Blutgaswerte / Sauerstoff-Zufuhr**

Dargestellt sind die arithmetischen Mittelwerte des art. Sauerstoffpartialdruckes  $\text{PO}_2$  [mmHg], des art. Kohlendioxidpartialdruckes  $\text{PCO}_2$  [mmHg] und der Sauerstoffzufuhr [l/min] für Pat. mit mindestens einmaligem Infiltrat-Nachweis gegenüber Pat. ohne Infiltrat-Nachweis.

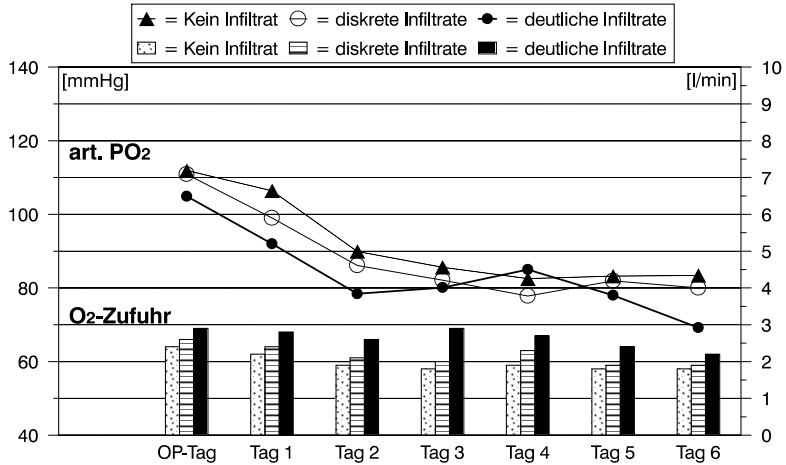
Mehr oder weniger ausgeprägt zeigt sich im gesamten p.o. Verlauf ein gleiches Verhalten der Merkmale: Bei höherem  $\text{PCO}_2$  und damit etwas geringerer Ventilation - eine Diskussion der Ursache hierfür kann unterbleiben - liegen die  $\text{PO}_2$ -Werte zu allen Zeitpunkten bei den Pat. ohne Infiltrat-Nachweis höher, obwohl ihnen durchgehend weniger Sauerstoff zugeführt wurde. Damit ist nachgewiesen, daß Infiltrat-Träger trotz höherer  $\text{O}_2$ -Zufuhr und teilweise deutlich besserer Atemtätigkeit durchgehend niedrigere  $\text{PO}_2$ -Werte erreichen und somit die röntgenologisch faßbaren Infiltrate tatsächlich für den Gasaustausch relevant sind.

Die Verlaufsunterschiede im Gasaustausch bestätigen sich auch bei Differenzierung hinsichtlich des Zeitpunktes eines Infiltrat-Nachweises und bei zusätzlicher Unterscheidung zwischen 'diskreten' und 'deutlichen' Infiltraten. In den folgenden Abb. 26 bis 29 sind für Patienten-Subgruppen, die am jeweils angegebenen Zeitpunkt

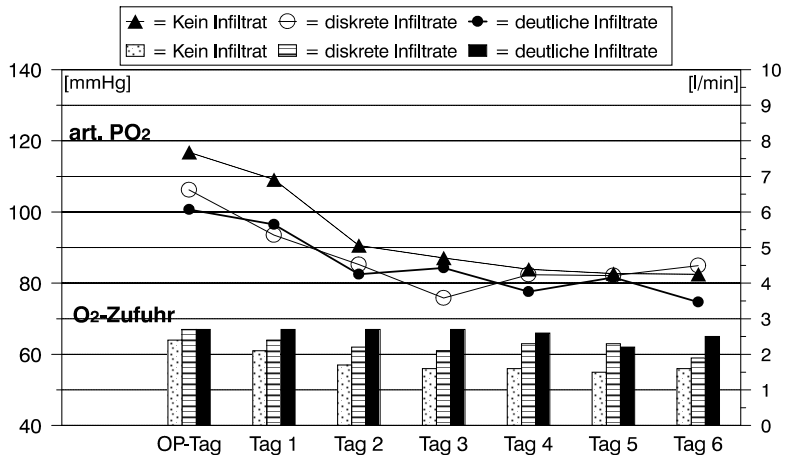
keine Infiltrate, 'diskrete' Infiltrate (= Schweregrad 1) oder 'deutliche' Infiltrate (= Schweregrad 2-5) aufweisen, die mittleren  $PO_2$ -Werte und die Größe der gleichzeitigen Sauerstoff-Zufuhr im Verlauf dargestellt.

**Abb. 26 bis 29: Röntgen-Infiltrate und art.  $PO_2$  / Sauerstoff-Zufuhr**

Dargestellt sind die arithmetischen Mittelwerte des art.  $PO_2$  [mmHg] und der Sauerstoff-Zufuhr [l/min] im p.o. Verlauf für Pat. ohne Infiltrate, mit 'diskreten' Infiltraten (= Schweregrad 1) und mit 'deutlichen' Infiltraten (= Schweregrad 2 - 5), differenziert nach dem Zeitpunkt des Infiltrat-Nachweises (Tag 1, Tag 2, Tag 3, Tag 5).



**Abb. 26: Infiltrat-Nachweis am Tag 1**



**Abb. 27: Infiltrat-Nachweis am Tag 2**

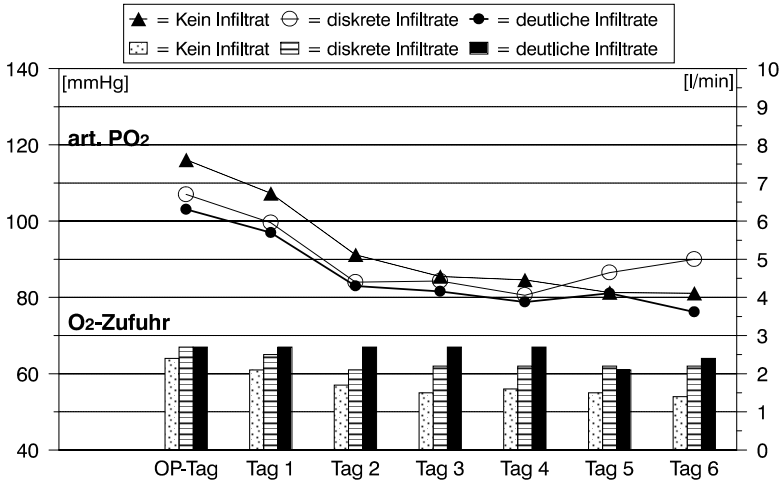


Abb. 28: Infiltrat-Nachweis am Tag 3

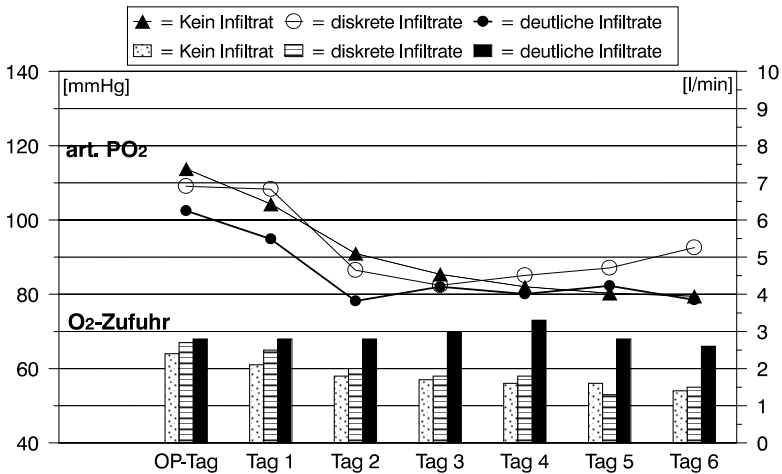


Abb. 29: Infiltrat-Nachweis am Tag 5

Die O<sub>2</sub>-Zufuhr bei Pat. ohne Infiltrat-Nachweis im p.o. Verlauf ist durchgehend niedriger als bei Pat. mit einem 'deutlichen' Infiltrat zu irgendeinem Zeitpunkt, und mit nur einer Ausnahme (Tag 5 bei Infiltrat am Tag 5) auch niedriger als bei Pat. mit mindestens einem 'diskreten' Infiltrat. Trotzdem liegen die art. PO<sub>2</sub>-Werte bei Vergleich der Subgruppen 'keine Infiltrate' und 'deutliche Infiltrate' mit nur wenigen Ausnahmen bei Pat. ohne Infiltrat höher. Das Verhalten bei Nachweis von 'diskreten' Infiltraten ist uneinheitlich: Weniger ausgeprägt bei Nachweis am Tag 1 und Tag 5,

jedoch deutlicher bei Nachweis am Tag 2 und Tag 3 liegen die  $PO_2$ -Werte unter denen der Pat. ohne Infiltrate und teilweise in der Nähe der Werte von Pat. mit 'deutlichen' Infiltraten. Die korrespondierend zugeführte Sauerstoff-Menge liegt dabei meist zwischen derjenigen der beiden anderen Subgruppen. Eine nicht weiter klärbare Tendenz ist dabei erwähnenswert: Vom Tag 4 an liegen die  $PO_2$ -Werte bei Pat. mit 'diskreten' Infiltraten meist - und nicht immer zu relativieren durch wesentlich höhere  $O_2$ -Zufuhr - höher als diejenigen von infiltratfreien Pat.; dies umso deutlicher ausgeprägt, je später das entsprechende Infiltrat nachgewiesen wird.

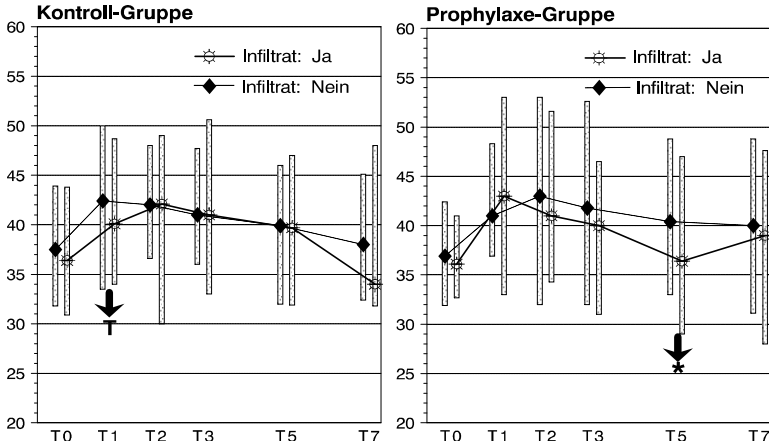
In einer statistischen Analyse werden im folgenden - differenziert nach Pat.-Gruppen (KoGr und PrGr) - der art.  $PO_2$  mit  $O_2$ -Zufuhr sowie der art.  $PCO_2$  verknüpft mit dem Nachweis eines Infiltrates am gleichen Tag; Schweregrad und Ausdehnung bleiben unberücksichtigt (siehe Abb. 30 / 31).

Der Median-Wert des art.  $PCO_2$  als Parameter der Ventilationsleistung liegt bei Pat. mit Röntgen-Infiltraten mit Ausnahme der Tage 2 und 3 in der KoGr sowie des Tages 1 in der PrGr immer niedriger als bei Pat. ohne Infiltrat-Nachweis, was als gesteigerte Ventilation zu werten ist. Für den Unterschied ergibt sich ein Trend am Tag 1 ( $p = 0,0887$ ) in der KoGr und eine Signifikanz ( $p = 0,0349$ ) am Tag 5 in der PrGr. Nur am Tag 1 in der PrGr findet sich ein höherer  $PCO_2$ -Median für die Infiltrat-Träger, während die Werte der Tage 2 und 3 bei Pat. mit und ohne Infiltrate in der KoGr identisch sind. Zwischen Pat. der KoGr bzw. der PrGr findet sich statistisch kein signifikanter Unterschied.

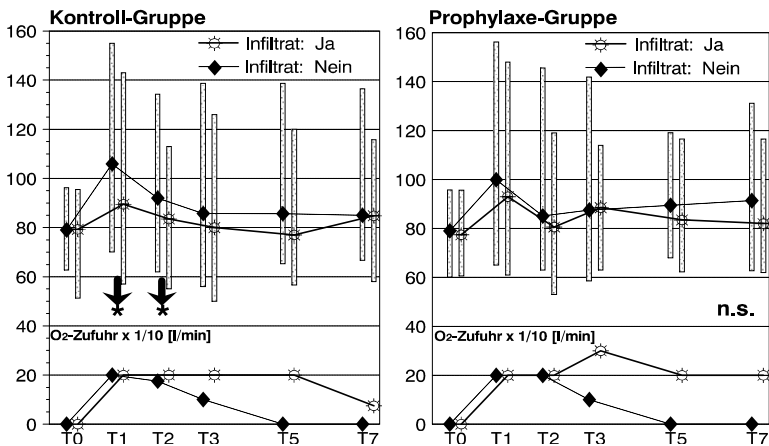
Die  $O_2$ -Zufuhr - in der graphischen Darstellung (Abb. 31) sind nur die errechneten Median-Werte berücksichtigt - ist bei Pat. ohne Infiltrat in der KoGr vom Tag 2, in der PrGr vom Tag 3 an geringer als bei Pat. mit Infiltrat-Nachweis und dieser Unterschied wird in der KoGr an den Tagen 2, 3 und 5 signifikant, und am Tag 7 ist noch ein Trend festzustellen (jeweilige p-Werte:  $0,0192 / 0,0118 / 0,0022 / 0,0504$ ); in der PrGr ergeben sich durchgehend signifikante Unterschiede (p-Werte:  $0,0047 / 0,0003 / 0,0005 / 0,0007$ ) für diese Zeitpunkte. Ein signifikanter Unterschied zeigt sich zwischen KoGr und PrGr bei Pat. mit Infiltrat-Nachweis am Tag 3 ( $p = 0,0100$ ) und am Tag 7 ( $p = 0,0465$ ) mit jeweils höheren Werten in der PrGr.

Mit nur einer Ausnahme (Tag 3 in der PrGr) liegen die Median-Werte des art.  $PO_2$  bei vorhandenen Infiltraten immer niedriger als die Werte von Pat. ohne Infiltrat-Nachweis, obwohl - wie oben ausgeführt - Pat. mit Infiltraten meist stärker ventilieren und vom Tag 2 bzw. Tag 3 an mehr Sauerstoff zugeführt bekommen. Die Ausnahme am Tag 3 in der PrGr ist erklärbar durch die hier deutlich höhere  $O_2$ -Zufuhr. Statistisch signifikant ist der Unterschied allerdings nur in der KoGr an den Tagen 1 und 2 ( $p = 0,0184$  bzw.  $p = 0,0448$ ). nachzuweisen. Zwischen der KoGr und der PrGr ist ein signifikant unterschiedliches Verhalten des art.  $PO_2$  nicht festzustellen. Die bei

Infiltrat-Trägern im Gruppenvergleich unterschiedliche Höhe der  $PO_2$ -Werte ist erklärbar durch eine jeweils korrespondierende, stärkere Ventilation (niedriger  $PCO_2$ ) bzw. eine höhere  $O_2$ -Zufuhr



**Abb. 30: Röntgen-Infiltrate und art. Kohlendioxid-Partialdruck**  
 Dargestellt sind pro Pat.-Gruppe die  $PCO_2$ -Werte [mmHg] ('boxplots' mit 95%- / Median / 5%-Quantile) für Pat. mit Infiltrat-Nachweis und Pat. ohne Infiltrat-Nachweis am gleichen Tag. (T = p < 0,1; n.s. = nicht signifikant).

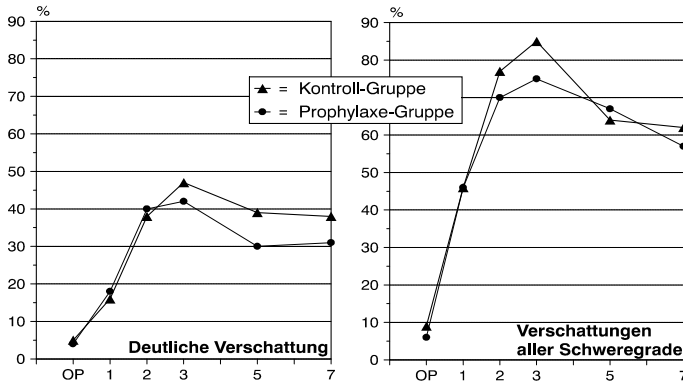


**Abb. 31: Röntgen-Infiltrate und art. Sauerstoff-Partialdruck / Sauerstoff-Zufuhr**  
 Dargestellt sind pro Pat.-Gruppe die  $PO_2$ -Werte [mmHg] ('boxplots' mit 95%- / Median / 5%-Quantile) und die  $O_2$ -Zufuhr [l/min] (Median) für Pat. mit Infiltrat-Nachweis und Pat. ohne Infiltrat-Nachweis am gleichen Tag. Statistisch signifikante Unterschiede sind markiert (\* = p < 0,05; n.s. = nicht signifikant).

### 4.3.5 Pleura-Verschattungen

Röntgenologische Veränderungen in Form homogener, milchglasartiger Trübung unterschiedlicher Intensität und Ausdehnung werden als Zeichen einer Flüssigkeitsansammlung im Thorax gewertet. Im p.o. Verlauf sind damit Verschattungen durch Blut und / oder seröse Flüssigkeit (= Haematothorax / Pleuraerguß), gegebenenfalls auch durch purulente Flüssigkeit bei Infektion (= Pleuraempyem) gekennzeichnet. Verschiedene röntgenologische Kriterien im Zusammenhang mit klinisch-operativer Erfahrung lassen häufig eine wahrscheinliche Differentialdiagnose zu. Da dies jedoch nicht klar reproduzierbar und definitionsfähig ist, werden bei der statistischen Aufarbeitung des Merkmals *Pleura-Verschattung* alle Veränderungen berücksichtigt, die der früher gegebenen Definition entsprechen <sup>30</sup>, und Schweregrade 'diskret' (= Schweregrad 1) bzw. 'deutlich' (= Schweregrade 2-5) entsprechend dem Vorgehen beim Merkmal *Infiltrat* erfaßt.

Abb. 32 zeigt die einerseits die Häufigkeit 'deutlicher' Verschattungen, andererseits die Häufigkeit von Verschattungen aller Schweregrade (= Schweregrad 1-5) unter Einbeziehung auch der diskreten Veränderungen.



**Abb. 32: Pleura-Verschattungen im Röntgenbild (Pleuraerguß / Haematothorax)**  
 Dargestellt ist die Häufigkeit der 'deutlichen' Verschattungen (= Schweregrad 2-5) und der Verschattungen 'aller Schweregrade' (= Grad 1-5) jeweils für die KoGr und die PrGr; Angaben in [%]

Während sich bei den 'deutlichen' Pleura-Verschattungen beginnend am Tag 3 eine etwas geringere Häufigkeit in der PrGr verglichen mit der KoGr zeigt, die statistisch zu keinem Zeitpunkt Signifikanz erreicht, sind Unterschiede bei Betrachtung

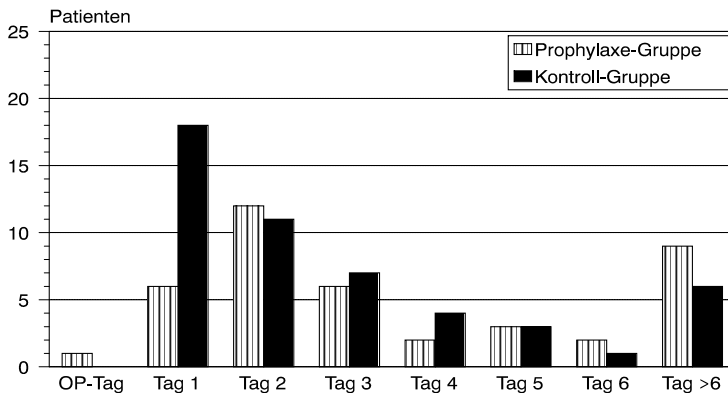
<sup>30</sup> Siehe: **METHODIK**, Abschnitt: **2.4.5 Definition der Röntgenbefunde** - S. 22



der Verschattungen aller Schweregrade - tendenziell gleich, jedoch nur gering ausgeprägt und ohne Signifikanz - nur am Tag 2 und Tag 3 festzustellen.

#### 4.4 ANTIBIOTIKA-THERAPIE

Bei insgesamt 91 Pat. wurde im p.o. Verlauf eine Behandlung mit Antibiotika durchgeführt (= 45,5%). Hiervon wurde in der PrGr bei insgesamt 41 Pat. in 2 Fällen mit operativ diagnostiziertem Tuberkulom ausschließlich eine übliche 3-fach Kombinationsbehandlung mit Tuberkulose-Medikamenten begonnen, so daß tatsächlich 39 Pat. der PrGr aufgrund eines klinischen Infektverdachts antibiotisch therapiert wurden (= 39%). Demgegenüber erhielten 50 Pat. der KoGr (= 50%) p.o. Antibiotika, wobei in dieser Gruppe die Behandlung sehr viel häufiger als in der PrGr schon am 1. p.o. Tag begonnen wurde (siehe Abb. 33).



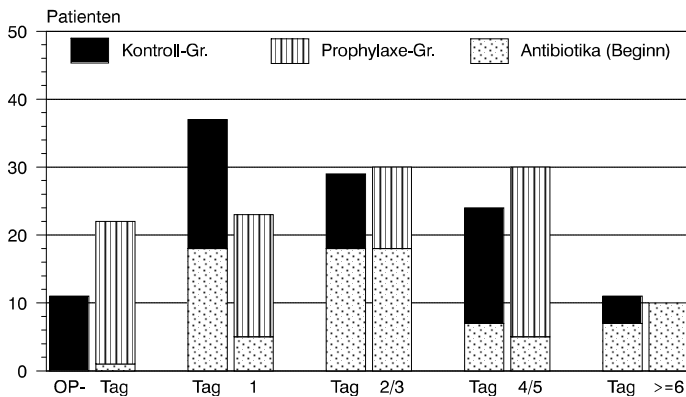
**Abb. 33: Postoperative Antibiotika-Therapie; Beginn**

Zeitpunkt des Beginns der Behandlung bei [n] Pat. in beiden Gruppen. Enthalten sind 2 Pat. der PrGr mit ausschließlicher Tuberkulose-Behandlung (je 1 Pat. am Tag 1 und am Tag >6).

##### 4.4.1 Antibiotika und Keimnachweis im Sputum / Bronchialsekret

Die Indikation zur Antibiotika-Behandlung wurde empirisch aufgrund klinischer Kriterien gestellt. Berücksichtigt man die Pat. mit pos. Keimnachweis im gesamten perioperativen Verlauf (66 Pat. in der PrGr, 67 Pat. in der KoGr), so werden in der PrGr nur 28 Pat. (=42%), in der KoGr jedoch 41 Pat. (= 61%) antibiotisch behandelt. Hier finden sich die deutlichsten Unterschiede im frühen p.o. Verlauf: Obwohl in der PrGr sehr viel häufiger am OP-Tag Keime im abgesaugten Bronchialsekret nachgewiesen

wurden (24 Keime bei 22 Pat.) als in der KoGr (11 Keime bei 11 Pat.), wurden von diesen Pat. im weiteren Verlauf nur 8 Pat. der PrGr (= 36% der initial kontaminierten Pat.), aber 10 Pat. der KoGr (= 91%) antibiotisch behandelt, wobei in diesen Fällen die Behandlung 5-mal am Tag 1 und 2-mal am Tag 2 begonnen wurde. Im weiteren p.o. Verlauf sind die Unterschiede zwischen den Gruppen weniger augenfällig: In der PrGr erhielten 45%, in der KoGr 55% der Pat. mit mindestens einmaligem Keimnachweis (Tag 1 bis Tag 14) Antibiotika. Die Abb. 34 zeigt die Rate der behandelten Pat. mit pos. Keimnachweis.



**Abb. 34: Antibiotika-Therapie (Beginn) und positiver Keimnachweis**  
 Dargestellt sind Pat. mit pos. Keimnachweis im Sputum / Bronchialsekret differenziert nach Gruppen und Zeitpunkten, und der Zeitpunkt des Beginns der Antibiotika-Therapie.

In der PrGr bleiben also insgesamt 38 Pat. mit mindestens einmaligem Keimnachweis (n = 66) ohne antibiotische Behandlung (= 58%); die Rate in der KoGr beträgt 39% (26 nicht behandelte Pat. bei 67 Pat. mit Keimnachweis). Andererseits wurden in der PrGr 12 Pat. und in der KoGr 9 Patienten mit Antibiotika therapiert, bei denen nie Keime im Sputum bzw. Bronchialsekret nachgewiesen wurden.

Berücksichtigt man darüber hinaus auch alle anderen untersuchten Materialien, liegt die Anzahl der durchweg keimfreien, behandelten Patienten in der PrGr bei 11, in der KoGr bei 5 Patienten. (Eine Antibiotika-Behandlung erfolgte bei 1 Pat. der PrGr mit pos. Keimnachweis im Pleurasekret am 9. Tag; in der KoGr wurde bei 4 Pat. jeweils in einem Fall Keime im Drainagekanal- / Wund-Abstrich (Tag 4, 6), am Venenkatheter (Tag 3), im Urin (Tag 3) und im Pleurasekret (Tag 1) gefunden.

Die differenzierte Zusammenstellung der Pat. mit p.o. Antibiotika-Behandlung (kumulativ) im Vergleich mit pos. bzw. neg. Keimnachweis im Sputum / Bronchialsekret unter Berücksichtigung des Nachweis-Zeitpunkts (vor, gleichzeitig bzw. nach Einleitung der Behandlung) zeigt Tab. 17.

**Tab. 17: Antibiotika-Therapie und Keimnachweis im Sputum / Bronchialsekret**  
Zeitlicher Zusammenhang zwischen Antibiotika-Therapie (kumulativ) und Keimnachweis, differenziert nach Pat.-Gruppen.

	Tag 1		Tag 2/3		Tag 4/5		Tag >5	
	Pr	Ko	Pr	Ko	Pr	Ko	Pr	Ko
<b>Pat. mit Antibiotika-Th. (kumul.)</b>	6	18	24	36	29	43	39	50
- <b>kein</b> Keimnachweis	3	2	7	7	9	9	11	9
- <b>mit</b> Keimnachweis	3	16	17	29	20	34	28	41
= <b>Zuwachs pro Tag</b>	3	16	14	13	3	5	8	7
<b>Keimnachweis vor Therapie</b>	2	5	6	6	3	4	8	7
<b>Keimnachweis gleichzeitig</b>	0	9	6	7	-	-	-	-
<b>Keimnachweis nach Therapie</b>	1	2	2	0	-	1	-	-

Während also in beiden Gruppen die Zahl der ohne Keimnachweis antibiotisch behandelten Pat. kaum nennenswert differiert, ist die Zahl der bakteriell kontaminierten Pat. in der KoGr deutlich höher; der relevante Zuwachs diesbezüglich findet am Tag 1 statt, wobei in der Mehrzahl der Fälle vorher oder zeitgleich mit Behandlungsbeginn Keime im Sputum / Bronchialsekret festgestellt wurden. Der Zuwachs der behandelten Pat. mit Keimnachweis ist in beiden Gruppen ab dem 2. p.o. Tag kaum unterschiedlich. Obwohl in der PrGr unmittelbar praeoperativ (Tag 0) bei doppelt so vielen Pat. Keime nachgewiesen wurden, ergab sich offensichtlich für diese Gruppe im weiteren p.o. Verlauf wesentlich seltener eine klinische Indikation für eine antibiotische Behandlung als in der KoGr <sup>31</sup>, wobei als relevante Kriterien für die Behandlungsindikation folgende Befunde berücksichtigt wurden: Eitriges Sputum (makroskopisch-klinisch) / Erhöhung der Körpertemperatur / pathologischer Röntgenbefund (Infiltrate). Bei Berücksichtigung der früher beschriebenen Keimsituation in beiden Gruppen <sup>32</sup> wie auch der Häufigkeit und Schweregrade nachgewiesener Röntgen-Infiltrate <sup>33</sup> sind die Unterschiede erklärlich.

#### 4.4.2 Behandlungskosten

Zur Berechnung der Kosten der durchgeführten Antibiotika-Behandlung ist die Dauer der jeweiligen Therapie und die Art bzw. Kombination der verwendeten Antibiotika zu berücksichtigen (siehe Tab. 18).

<sup>31</sup> Siehe: Abschnitt: **4.1 Klinische Befunde / Laborwerte** - S. 37

<sup>32</sup> Siehe: Abschnitt: **4.2.1 Bakteriologische Befunde** (Sputum / Bronchialsekret) - S. 44

<sup>33</sup> Siehe: Abschnitt: **4.3 Thorax-Röntgenbefunde** - S. 55

**Tab. 18: Antibiotika-Behandlung; Dauer und Anzahl eingesetzter Medikamente**

Angegeben ist die Gesamtzahl der eingesetzten Medikamente und die Gesamtsumme der pro Medikament festgestellten Behandlungszeiten in Tagen mit errechneter Durchschnittsdauer der Behandlung pro Medikament sowie ggf. erfolgte Kombinationsbehandlungen mit Zahl der gleichzeitig oder in Folge eingesetzten Medikamente pro Pat. und der Anteil so behandelter Pat. an der Gesamt-Patienten-Zahl.

	Prophylaxe-Gr.	Kontroll-Gr.
<b>Behandelte Pat.</b>	39	50
<b>Eingesetzte Medikamente</b>	85	98
<b>= Ø Medikament / Patient</b>	2,18	1,96
<b>Behandlungsdauer kumulativ [Tage]</b>	593	764
<b>= Ø Behandlungsdauer / Medik. [Tage]</b>	7,0	7,8
<b>Anzahl Patienten mit:</b>		
<b>- 1 Medikament</b>	11 (28%)	17 (34%)
<b>- 2 Medikamenten</b>	15 (38%)	21 (42%)
<b>- 3 Medikamenten</b>	11 (28%)	9 (18%)
<b>- 4 Medikamenten</b>	1 (3%)	3 (6%)
<b>- 6 Medikamenten</b>	1 (3%)	-

Bei bekannten Keimen und in Kenntnis des üblicherweise durchgeführten Resistogramms erfolgte eine gezielte Antibiotika-Gabe. Bei dringlicher klinischer Indikation ohne bisherigen Keimnachweis wurde meist eine Standardbehandlung unter Berücksichtigung der klinikspezifischen Keimsituation begonnen (Cephalosporin der 2. Generation + Aminoglykosid), die ggf. später angepaßt werden mußte.

Bei etwas kürzerer durchschnittlicher Behandlungsdauer pro Medikament in der PrGr werden hier im Mittel dagegen etwas mehr Medikamente eingesetzt, so daß der Anteil der mit 3 Medikamenten behandelten Pat. in dieser Gruppe bei 28% liegt (18% in der KoGr), während der Anteil der mit einem oder zwei Medikamenten behandelten Patienten in der KoGr um 6% bzw. 4% höher liegt. Überraschend ist allerdings, daß - trotz deutlich häufigerer und somit kumulativ längerer Behandlung in der KoGr - die tatsächlichen Kosten weniger ausgeprägt differieren: Berechnet man auf Basis der realen Preise (Apothekenpreise pro Einheit; Stand Ende 1992), unter Berücksichtigung der jeweiligen Behandlungsdauer, der verabreichten Präparate sowie deren Dosierung und Applikationsform, die tatsächlichen Kosten der antibiotischen Behandlung, ergeben sich die in Tab. 19 ausgewiesenen Zahlen.

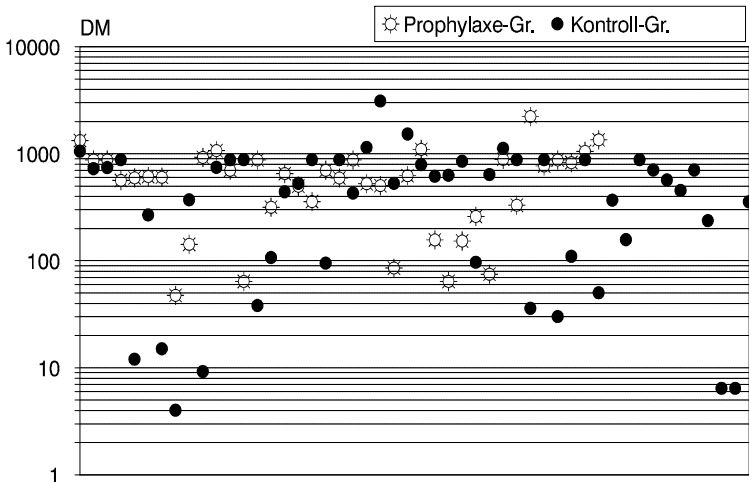
Die gesamten Behandlungskosten in der KoGr liegen, bedingt durch die größere Anzahl der behandelten Pat., höher als in der PrGr; dementsprechend sind die Mittelwerte der Behandlungskosten unter Berücksichtigung der jeweils 100 Pat. jeder Gruppe mit 251,88 DM in der PrGr günstiger als in der KoGr (282,75 DM). Berechnet

man jedoch die durchschnittlichen Kosten pro tatsächlich behandeltem Pat., sind diese in der PrGr größer. In einer graphischen Darstellung (Abb. 35) ist die Verteilung der Kosten erkennbar.

**Tab. 19: Kosten der antibiotischen Behandlung**

Berücksichtigt sind die verwendeten Präparate, die Dosierung, die Applikationsform, die Behandlungsdauer und die realen Apothekenpreise (ohne MWSt.), Stand Ende 1992; Angaben in DM.

	Prophylaxe-Gr.	Kontroll-Gr.	Σ bzw. Ø
<b>Behandlungskosten (gesamt)</b>	25 187,58	28 274,57	53 462,15
<b>Behandelte Pat.</b>	39	50	89
<b>Behandlungskosten pro Pat.</b>	645,84	565,49	600,70



**Abb. 35: Antibiotika-Behandlung: Behandlungskosten einzelner Patienten**

Dargestellt sind die jedem Pat. zugeordneten Kosten der Antibiotika-Behandlung in DM, differenziert nach Pat.-Gruppen. Beträge sind logarithmisch aufgetragen.

Während in der PrGr nur 5 Pat. mit Gesamtkosten unter 100.00 DM therapiert wurden, waren dies in der KoGr 12 Pat. (9 davon mit weniger als 50.00 DM). Therapiekosten von mehr als 1000.00 DM wurden in der PrGr in 6, in der KoGr in 5 Fällen erreicht; in dieser Höhe ist der Unterschied also nicht relevant. Allgemein fällt auf, daß die 'billigere' Antibiotika-Therapie mit wenigen Ausnahmen im späten p.o. Verlauf begonnen und überwiegend per oral appliziert wurde; bei 4 Pat. wurde ein klinisch und bakteriologisch diagnostizierter Harnwegsinfekt behandelt. Da nur in der KoGr

Harnwegsinfekte (n = 5) auftraten, wirkt sich die in der Regel kostengünstige Behandlung (Kosten pro Patient in DM: 4.00 / 6.40 / 35.84 / 50.04) nur in dieser Gruppe im Durchschnittswert 'kostendämpfend' aus. Bei Ausgrenzung dieser Pat., die ausschließlich wegen eines Harnwegsinfekts behandelt wurden, steigen die durchschnittlichen Kosten der verbleibenden 46 Pat. der KoGr auf 612,57 DM (von zunächst 565,49 DM).

Andrerseits wurde bei klinischem Infektverdacht ohne bakteriologisch nachweisbare Keime normalerweise 'breit' und damit 'teuer' behandelt; in der PrGr traf dies bei 11 Pat., in der KoGr nur bei 5 Pat. zu (alle untersuchten Materialien ohne Keimnachweis). Inwieweit zusätzlich die unterschiedliche Häufung von Keimarten oder aber in Einzelfällen individuelle Behandlungs-Präferenzen die Differenzen in den Kosten begründen, kann nicht einwandfrei nachvollzogen werden.

## 4.5 RISIKOGRUPPEN

### 4.5.1 Röntgen-Infiltrate und Risikofaktoren (RisF)

Im folgenden wird die Häufigkeit röntgenologisch festgestellter *Infiltrate* jeder Qualität und Ausdehnung unter Berücksichtigung verschiedener Risikogruppen <sup>34</sup> jeweils für die KoGr und die PrGr bearbeitet. Hierfür werden statistische Kreuzvergleiche mit den möglichen Gruppenkombinationen vorgenommen. Damit soll der Einfluß der APr auf eine Risikogruppe wie auch auf die korrespondierende *Nicht*-Risikogruppe, andererseits auch der Einfluß der verschiedenen RisF auf das Auftreten von Infiltraten im Thorax-Röntgenbild im p.o. Verlauf festgestellt werden. Es hat sich dabei gezeigt, daß Infiltrate an den Stichtagen Tag 2 und Tag 3 (= Referenztage) einerseits am häufigsten auftreten und andererseits, bezogen auf RisF und Prophylaxe, zu diesen Zeitpunkten die deutlichsten Unterschiede gefunden werden. Dies ist im Hinblick auf die lediglich einmalige APr am OP-Tag und die empirisch bekannte zeitliche Verzögerung in der röntgenologischen Manifestation entzündlicher Veränderungen der Lunge, auch unter Berücksichtigung der früher dargestellten Ergebnisse bakteriologischer Untersuchungen <sup>35</sup>, schlüssig.

---

<sup>34</sup> Siehe: **PATIENTENGUT**, Abschnitt: **3.2.1 Definition der Risikofaktoren (RisF)** - S. 30

<sup>35</sup> Siehe: Abschnitt: **4.2.1 Bakteriologische Befunde** (Sputum / Bronchialsekret) - S. 44

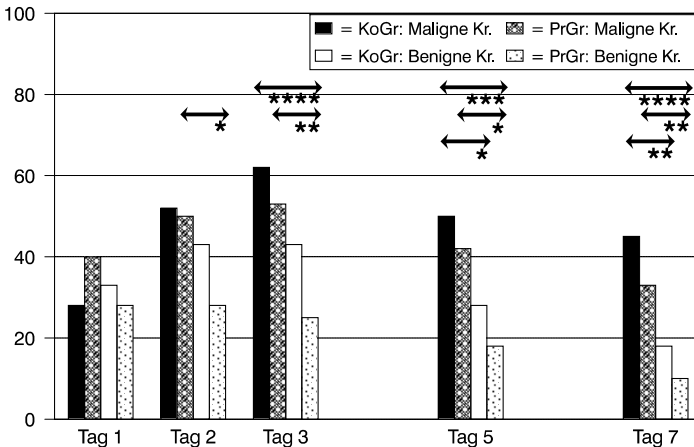


## Malignom

Pat. mit einer malignen Erkrankung werden als Risikogruppe den komplementären *Nicht-Risiko-Pat.* (mit benigner Grundkrankheit) gegenübergestellt und die Häufigkeit des Auftretens röntgenologischer Infiltrate im p.o. Verlauf für beide Patientengruppen (KoGr und PrGr) verglichen (siehe Abb. 36).

In der Risikogruppe weisen Pat. der PrGr am 1. p.o. Tag zunächst häufiger, am Tag 2 minimal seltener und ab Tag 3 durchgehend seltener Infiltrate auf, als die entsprechenden Pat. der KoGr, wobei dieser Unterschied nie statistische Signifikanz erreicht. Pat. mit benigner Erkrankung zeigen diesbezüglich ein einheitlicheres Verhalten, mit durchgehend - statistisch jedoch nie signifikant - selteneren Infiltraten in der PrGr.

Außer am Tag 1 in der KoGr sind zu allen Zeitpunkten und in beiden Pat.-Gruppen Infiltrate in der Risikogruppe (Malignom-Pat.) deutlich häufiger als bei den *Nicht-Risiko-Pat.* und diese Unterschiede werden mehrfach signifikant: Bei Pat. der KoGr an den Tagen 5 und 7 ( $p < 0,05$  bzw.  $p < 0,01$ ), bei Pat. der PrGr mit  $p < 0,05$  an den Tagen 2 und 5 sowie an den Tagen 3 und 7 mit einem  $p < 0,01$ .



**Abb. 36: Röntgen-Infiltrate und Malignom**

Dargestellt ist die Häufigkeit der Röntgen-Infiltrate jeder Qualität (in Prozent) für die KoGr und die PrGr, stratifiziert nach Risikogruppe (= Pat. mit maligner Erkrankung) und *Nicht-Risiko-Gruppe* (= Pat. mit benigner Grundkrankheit).

Die häufigsten Infiltrate werden immer in der Risikogruppe gefunden. Dabei zeigt die Verknüpfung mit der KoGr - mit Ausnahme des 1. Tages - immer die höchste Infiltrat-Rate. Am seltensten werden Infiltrate in der Subgruppe der *Nicht-Risiko-Pat.* innerhalb der PrGr gefunden, deren Häufigkeit an den Referenztagen (Tag 2, Tag 3)

mit 28% bzw. 25% am niedrigsten liegt. Dabei zeigt sich hier, im Vergleich dieser Subgruppe mit den identischen Subgruppen aller übrigen RisF, die geringste Infiltrat-Rate überhaupt. Dementsprechend ergibt sich eine hohe statistische Signifikanz bei Vergleich der günstigsten (PrGr & benigne Erkrankung) mit der ungünstigsten (KoGr & maligne Erkrankung) Subgruppe für die Tage 3 und 7 ( $p < 0,001$ ) sowie für Tag 5 ( $p < 0,005$ ).

Bleibt Tag 1 als der Zeitpunkt mit oft uncharakteristischem Verhalten außer Betracht, ergibt sich für den RisF *Malignom* immer eine höhere Infiltrat-Rate als für den *Nicht-RisF* (benigne Erkrankung), und für beide Gruppen ist bei durchgeführter APR eine Senkung der Infiltrat-Häufigkeit zu beobachten. Diese Senkung ist in der *Nicht-Risikogruppe* etwas deutlicher, zumal die Pat. der KoGr an den ersten beiden Zeitpunkten ein zunächst Gegenteiliges, dann indifferentes Verhalten zeigen. Auffällig ist die ausgesprochen geringe Infiltrat-Häufigkeit in der Kombination 'PrGr & benigne Erkrankung', die bei Berücksichtigung häufiger Koinzidenz von RisF und bestehender Abhängigkeiten besonders bei der komplementären Risikogruppe (Malignom-Pat.) erklärbar wird; dies lässt sich im Rahmen weiterer statistischer Analysen aufarbeiten<sup>36</sup>.

## **Alter**

Abb. 37 zeigt die Häufigkeit röntgenologischer Infiltrate jeder Qualität bezogen auf den RisF *Alter* der Pat. für die beiden Pat.-Gruppen. Die Schnittstelle wurde willkürlich auf das 60. Lebensjahr festgelegt; als Risikogruppe werden somit Pat. mit einem Lebensalter von 60 Jahren und mehr definiert, die *Nicht-Risikogruppe* rekrutiert sich aus Pat. bis zum 59. Lebensjahr.

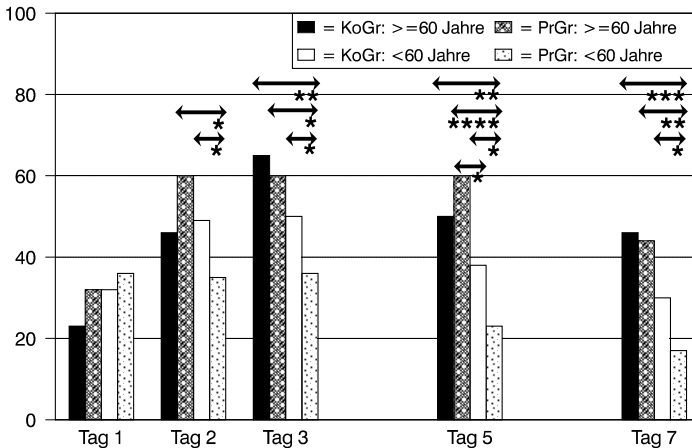
In der Risikogruppe der älteren Patienten ist die Häufigkeit der Infiltrate im Gruppenvergleich nicht signifikant unterschiedlich, wobei an den Tagen 1, 2 und 5 die PrGr sogar etwas häufiger Infiltrate aufweist als die KoGr. Demgegenüber zeigen *Nicht-Risiko-Pat.* (<60 J.) signifikant seltener Infiltrate ( $p < 0,05$ ) in der PrGr als die Pat. der KoGr. Außer an den Tagen 1 und 2 weisen die jüngeren Pat. gegenüber den älteren Pat. sowohl in der KoGr als auch - noch etwas deutlicher ausgeprägt - in der PrGr deutlich seltener Infiltrate auf; in der PrGr sind die Unterschiede zwischen Risiko-Pat. und *Nicht-Risiko-Pat.* vom Tag 2 an signifikant, mit hohem Signifikanzgrad am Tag 5 ( $p < 0,001$ ).

---

<sup>36</sup> Siehe: **PATIENTENGUT**, Abschnitt: **3.2.4 Koinzidenz von Risikofaktoren (RisF)** und **STATISTISCHE ANALYSEN**, Abschnitt: **5.1 Abhängigkeiten zwischen Risikofaktoren (RisF)** - S. 32 bzw. S. 102



Wird ein Gruppenvergleich für den RisF *Alter* durchgeführt, sind deutliche und statistisch signifikante Unterschiede nur im Vergleich der Risikogruppe gegenüber der *Nicht*-Risikogruppe nach APr (PrGr) festzustellen. In der KoGr ergeben sich bei gleicher Tendenz vom Tag 3 an geringere, nicht signifikante Unterschiede, während am Tag 2 eine nahezu gleiche Infiltrat-Häufigkeit gefunden wird. Die Verhältnisse am Tag 1 sind für den weiteren Verlauf untypisch, da hier sowohl die jüngeren, im Vergleich zu den älteren Pat., wie auch die Pat. der PrGr gegenüber der KoGr etwas häufiger Infiltrate aufweisen.



**Abb. 37: Röntgen-Infiltrate und Alter**

Dargestellt ist die Häufigkeit der Röntgen-Infiltrate jeder Qualität (in Prozent) für die KoGr und die PrGr, stratifiziert nach Risikogruppe (= Alter  $\geq$  60 Jahre) und *Nicht*-Risikogruppe (= Alter < 60 Jahre).

Bei Betrachtung der Referenztage 2 bzw. 3 ist die geringste Infiltrat-Häufigkeit mit 35% bzw. 36% in der Kombination '*Nicht*-RisF & PrGr' festzustellen.

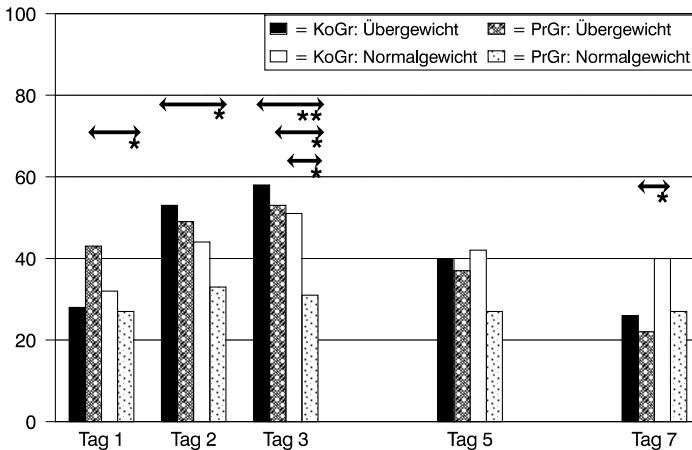
Für den RisF *Alter* scheint also die APr eine eher untergeordnete Rolle hinsichtlich der Infiltrat-Häufigkeit zu spielen, während diesbezüglich der RisF bzw. *Nicht*-RisF den mächtigeren Einfluß zu haben scheint. Der Grund für dieses Ergebnis ist zunächst unklar; in weiteren statistischen Analysen wird dem nachzugehen sein, um gegebenenfalls den Effekt einer ungleichen Gruppenzusammensetzung z. B. mit einer Kumulation von RisF bei den älteren Pat. (Malignom-Häufigkeit, Übergewicht, längere OP-Dauer, Obstruktion und Pos. Bakteriologie am Tag 0)<sup>37</sup> zu berücksichtigen

<sup>37</sup> Siehe: **PATIENTENGUT**, Abschnitt: **3.2.4 Koinzidenz von Risikofaktoren (RisF)** und **STATISTISCHE ANALYSEN**, Abschnitt: **5.1 Abhängigkeiten zwischen Risikofaktoren (RisF)** - S. 32 bzw. S. 102

und zu relativieren. Andererseits ist die gewählte Schnittstelle im vorliegenden statistischen Vergleich zwar relevant, aber zunächst willkürlich. Weitere Analysen könnten für das Merkmal *Infiltrat* eine noch schärfere Definition der Risikogruppe durch Variation der Schnittstelle ermöglichen<sup>38</sup>.

### Übergewicht

Als Risikogruppe (RisF *Übergewicht*) werden Pat. gewertet, die einen 'ROHRER-Index' der "Körperfülle" (RI) von größer als 1,4 aufweisen ( $RI \geq 1,4$ )<sup>39</sup>. Dementsprechend werden Pat. mit jeweils niedrigerem RI als normalgewichtig (= *Nicht-Risikogruppe*) gewertet, wobei hier eventuell *unter*-gewichtige Pat. nicht gesondert ausgewiesen und analysiert sind. Abb. 38 zeigt die Häufigkeit der Röntgen-Infiltrate in beiden Pat.-Gruppen in Abhängigkeit vom RI.



**Abb. 38: Röntgen-Infiltrate und Übergewicht**

Dargestellt ist die Häufigkeit der Röntgen-Infiltrate jeder Qualität (in Prozent) für die KoGr und die PrGr, stratifiziert nach Risikogruppe (= ROHRER-Index (RI)  $\geq 1,4$ ) und *Nicht*-Risikogruppe (= RI  $< 1,4$ ).

Pat. der PrGr weisen, mit Ausnahme des 1. p.o. Tages und mit teilweise nur minimalem Unterschied in der Risikogruppe, seltener Röntgen-Infiltrate auf als die jeweiligen Pat. der KoGr. Dieser Unterschied wird dementsprechend nur einmal signifikant: Am Tag 3 in der *Nicht*-Risikogruppe.

<sup>38</sup> Siehe: **STATISTISCHE ANALYSEN**, Abschnitt: **5.4.2 AUC-Werte beim RisF Alter** - S. 139

<sup>39</sup> Siehe: **PATIENTENGUT**, Abschnitt: **3.2.1 Definition der Risikofaktoren (RisF)** - S. 30

Die geringste Infiltrat-Häufigkeit findet sich bis zum Tag 5 immer in der Kombination 'Nicht-RisF & PrGr'; sie liegt an den Tagen 2 und 3 bei 33% bzw. 31%.

Pat. der Risikogruppe zeigen mit oder ohne APr nur wenig häufiger Infiltrate als *Nicht-Risiko-Pat.*, und diese Unterschiede werden lediglich in der PrGr an den Tagen 1 und 3 signifikant ( $p < 0.05$ ). Die APr führt in der Risikogruppe aber nur zu einer unwesentlichen Verminderung der Infiltrate; am Tag 1 sind sie hier nach Prophylaxe sogar häufiger. Andererseits ist auch in der KoGr der Unterschied zwischen Risiko-Pat. und *Nicht-Risiko-Pat.* wenig ausgeprägt.

Nachdem Pat. mit Übergewicht gegenüber Normalgewichtigen - jeweils gruppenintern (PrGr bzw. KoGr) verglichen - im p.o. Verlauf nicht häufiger antibiotisch behandelt wurden und die unwesentlichen Unterschiede in der Infiltrat-Häufigkeit nicht bedingt sein können durch eine relevant häufiger durchgeführte Therapie <sup>40</sup>, scheint der RisF *Übergewicht* bei Vergleich mit dem komplementären *Nicht-RisF* wenig prädisponierend für die Entwicklung von Infiltraten im p. o. Verlauf zu sein. Dies entspricht einer empirischen Erfahrung, daß in der Thoraxchirurgie übergewichtige Pat. kein relevant erhöhtes OP-Risiko zu haben scheinen.

Die *Nicht-Risiko-Pat.* profitieren über den gesamten Zeitraum deutlich von der APr, während bei den Risiko-Pat., die überdies vom Tag 5 an weniger Infiltrate zeigen als *Nicht-Risiko-Pat.* der KoGr, nach Prophylaxe eine nur unwesentliche Reduzierung der Infiltrat-Häufigkeit gefunden wird.

### **Operationsdauer**

Die Schnittstelle für die OP-Dauer wurde willkürlich auf 150 min festgelegt. Damit werden Pat. mit einer Operationszeit von 150 min und mehr als Risikogruppe definiert und korrespondierend hierzu bilden Pat. mit kürzerer OP-Dauer die *Nicht-Risiko*-gruppe. Eine Überprüfung dieser Schnittstelle, mit Assoziation der Röntgen-Infiltrate zur absoluten Zeit der OP-Dauer wird im Rahmen der statistischen Analysen durchgeführt <sup>41</sup>.

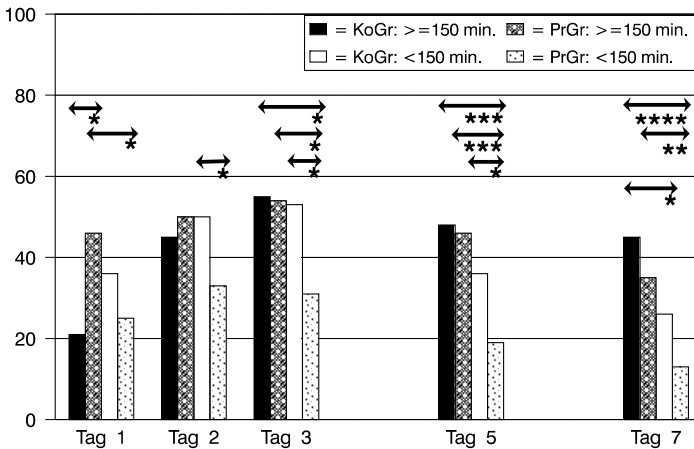
In der PrGr finden sich nur für die *Nicht-Risiko-Pat.* (= kurze OP-Dauer) deutlich seltener röntgenologische Infiltrate als bei den entsprechenden Pat. der KoGr, und an den Tagen 2, 3 und 5 wird dieser Unterschied signifikant ( $p < 0.05$ ). In der Risikogruppe zeigt sich nach APr ein uneinheitliches Verhalten: An den Tagen 1 - hier signifikant - und 2 finden sich häufiger Infiltrate als bei Risiko-Pat. der KoGr, an den

---

<sup>40</sup> Siehe: Abschnitt: **4.5.3 Antibiotika-Therapie und Risikofaktoren (RisF)** - S. 98

<sup>41</sup> Siehe: **STATISTISCHE ANALYSEN**, Abschnitt: **5.4.4 AUC-Werte beim RisF Operationsdauer** - S. 147

Tagen 3 und 5 ist kein relevanter Unterschied, am Tag 7 nach Prophylaxe eine etwas geringere Infiltrat-Häufigkeit ohne statistische Signifikanz festzustellen.



**Abb. 39: Röntgen-Infiltrate und Operationsdauer**

Dargestellt ist die Häufigkeit der Röntgen-Infiltrate jeder Qualität (in Prozent) für die KoGr und die PrGr, stratifiziert nach Risikogruppe (= OP-Dauer  $\geq$  150 min) und *Nicht*-Risikogruppe (= OP-Dauer < 150 min).

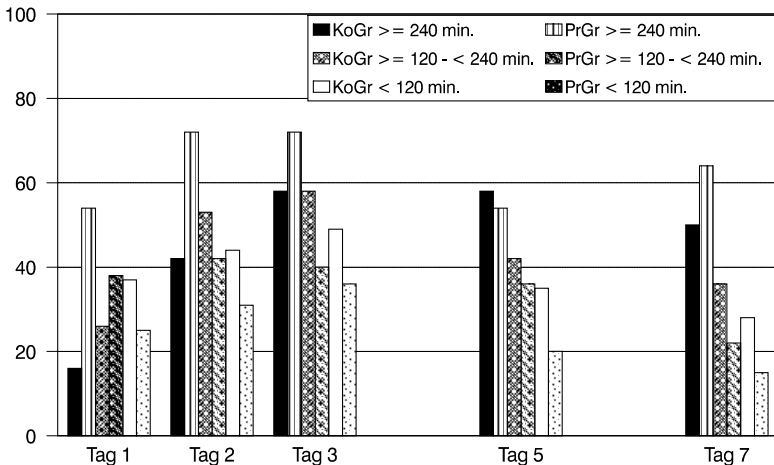
Vergleicht man innerhalb der PrGr die Risiko-Pat. mit den *Nicht*-Risiko-Pat., finden sich zu allen Zeitpunkten deutlich weniger Infiltrate bei den Pat. mit kürzerer OP-Dauer gegenüber Pat. mit einer OP-Dauer von  $\geq$  150 min; diese Unterschiede sind mit einem  $p < 0.05$  am Tag 1 und Tag 3, einem  $p < 0.005$  am Tag 5 und am Tag 7 mit  $p < 0.01$  signifikant. In der KoGr dagegen zeigen *Nicht*-Risiko-Pat. am Tag 1 und 2 häufiger Infiltrate; erst am Tag 5 und - signifikant ( $p < 0.05$ ) - am Tag 7 sind Infiltrate bei *Nicht*-Risiko-Pat. seltener zu finden als bei Risiko-Pat.

Die geringste Infiltrat-Häufigkeit zeigen an den Referenztagen 2 und 3 die *Nicht*-Risiko-Pat. (OP-Dauer < 150 min) der PrGr mit 33% bzw. 31%; am Tag 3 und Tag 5 werden die Unterschiede im statistischen Vergleich mit den drei übrigen Untergruppen mindestens schwach signifikant ( $p < 0.05$ ), wobei sich im Vergleich zu den Risiko-Pat. mit und ohne APr am Tag 5 ein  $p < 0.005$  ergibt.

Nach der bisherigen Analyse ist die Dauer der Operation als RisF für die Infiltrat-Entwicklung entscheidender als die APr. Diese zeigt besonders bei kürzerer OP-Dauer günstige Effekte hinsichtlich der Infiltrat-Häufigkeit, während bei den längeren Eingriffen die Ergebnisse in der PrGr bis zum 7. Tag nicht besser, anfangs sogar schlechter sind. Hier ist allerdings zu berücksichtigen, daß sowohl bei längerer wie auch bei kürzerer OP-Dauer die Pat. der KoGr im p.o. Verlauf deutlich häufiger

antibiotisch behandelt wurden, wobei eine Antibiotika-Behandlung bei Risiko-Pat. mit langer OP-Dauer generell häufiger durchgeführt wurde <sup>42</sup>.

In einer zweiten Analyse zur Auswirkung der Operationsdauer auf die Infiltrat-Häufigkeit wurden folgende 3 Gruppen gebildet: OP-Dauer unter 120 min, OP-Dauer von 120 min bis 240 min und OP-Dauer von 240 min und mehr. Die Infiltrat-Häufigkeit in den 3 Gruppen ist in Abb. 40 dargestellt.



**Abb. 40: Röntgen-Infiltrate und Operationsdauer**

Dargestellt ist die Häufigkeit der Röntgen-Infiltrate (in Prozent) für drei Patienten-Gruppen mit folgenden Operationszeiten:  $\geq 240$  min /  $\geq 120$  min bis  $< 240$  min /  $< 120$  min jeweils für die KoGr und die PrGr.

Es zeigt sich bei dieser Gruppierung sowohl für die Pat. mit kurzer wie auch mit mittlerer OP-Dauer ein vergleichbares Verhalten, wobei nach APR vom 2. Tag an die Rate der Röntgen-Infiltrate - verglichen mit den Pat. der KoGr - niedriger ist. Dabei zeigen Pat. mit kürzerer OP-Dauer in der PrGr wie in der KoGr, mit Ausnahme des 1. Tages, seltener Infiltrate.

Pat. mit langer OP-Dauer ( $\geq 240$  min) verhalten sich - außer am 5. Tag - gegensätzlich: Die Infiltrate sind in der PrGr beträchtlich häufiger. Bei der geringen Größe der Subgruppen kann dies durch Prüfung hinsichtlich einer Koinzidenz mit weiteren RisF analysiert werden (siehe Tab. 20):

Bei ähnlicher Subgruppen-Größe und wenig unterschiedlichem Durchschnittsalter ist die Verteilung der RisF deutlich unterschiedlich: In der PrGr finden sich mehr Pat. mit Obstruktion, keine Nichtraucher bei einer hohen Anzahl von Rauchern bis zum

<sup>42</sup> Siehe: Abschnitt: **4.5.3 Antibiotika-Therapie und Risikofaktoren (RisF)** - S. 98

OP-Tag und mehr Pat. mit einem pos. Keimnachweis im Bronchialsekret bei Intubation. Alle genannten RisF erweisen sich im Hinblick auf die Häufigkeit der Infiltrate als relevant. Andererseits ist die Zahl der Pat. mit Pneumonektomie in der KoGr deutlich höher: Diese Pat. können p.o. auf der operierten Seite keine Infiltrate aufweisen, so daß dies bei der Gesamtzahl der gefundenen Infiltrate als vermeintlicher Vorteil zu Buche schlägt; bei kleinerer Pneumonektomie-Rate kann die Anzahl der Infiltrate in der PrGr höher sein. Die nachweisbare Kumulation von RisF macht einsichtig, daß die Häufigkeit der Röntgen-Infiltrate bei Pat. mit langer OP-Dauer in der PrGr deutlich höher liegt als in der KoGr. Diesbezüglich ist auf die weiteren, statistischen Analysen zur Koinzidenz von RisF und zu gegenseitigen Abhängigkeiten zu verweisen <sup>43</sup>.

**Tab. 20: Kumulation von Risikofaktoren bei Pat. mit langer OP-Dauer (≥ 240 min.)**

Angegeben ist die Zahl der Pat. bei denen jeweils ein zweiter RisF vorliegt. In Klammern angegeben ist der Anteil an der gesamten Subgruppe in Prozent.

	PrGr	KoGr
<b>Zahl der Pat. (n)</b>	11	12
<b>Alter</b>	53,4 Jahre	56,6 Jahre
<b>Obstruktion</b>	5 (= 45%)	1 (= 8%)
<b>Rauchen</b>		
- bis zur OP	9 (= 82%)	0
- bis 4 Wochen praeop.	2 (= 18%)	8 (= 67%)
- Nichtraucher	0	4 (= 33%)
<b>Pos. Keimnachweis am Tag 0 (Br.-Sekret)</b>	3 (= 27%)	1 (= 8%)
<b>OP-Eingriff: Pneumonektomie</b>	1 (= 9%)	4 (= 33%)

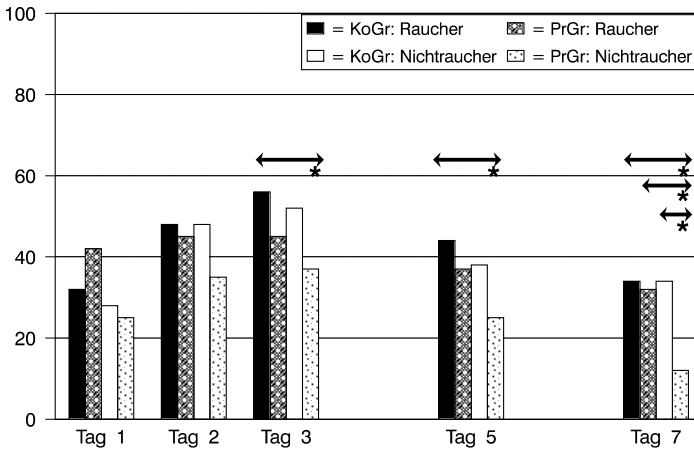
### **Rauchen**

Als Nichtraucher (= *Nicht*-Risiko-Pat.) wurden Pat. gewertet, die entweder nie geraucht oder mindestens in den letzten 4 Wochen vor der Operation nicht mehr geraucht hatten. Dementsprechend sind alle Raucher ohne Rücksicht auf die Zahl der gerauchten Zigaretten als Risiko-Pat. eingestuft, sofern sie auch innerhalb der letzten 4 Wochen vor Operation noch geraucht haben.

Außer am Tag 1 (Raucher) finden sich nach APr immer weniger Infiltrate als bei den vergleichbaren Pat. der KoGr, wobei diese Unterschiede bei den *Nicht*-Risiko-

<sup>43</sup> Siehe: **PATIENTENGUT**, Abschnitt: **3.2.4 Koinzidenz von Risikofaktoren (RisF)** und **STATISTISCHE ANALYSEN**, Abschnitt: **5.1 Abhängigkeiten zwischen Risikofaktoren (RisF)** - S. 32 bzw. S. 102

Pat. deutlicher sind, aber im direkten Vergleich nur am Tag 7 schwach signifikant werden ( $p < 0.05$ ).



**Abb. 41: Röntgen-Infiltrate und Rauchen**

Dargestellt ist die Häufigkeit der Röntgen-Infiltrate jeder Qualität (in Prozent) für die KoGr und die PrGr, stratifiziert nach Risikogruppe (= Rauchen bis zur OP) und *Nicht*-Risikogruppe (Nichtraucher und Raucher mit Nikotinkarenz mindestens 4 Wochen praeoperativ).

Vergleicht man Risiko-Pat. mit *Nicht*-Risiko-Pat., so finden sich deutlich weniger Infiltrate nach durchgeführter APr und dieser Unterschied wird ebenfalls schwach signifikant am Tag 7; in der KoGr zeigen die Nichtraucher an den Tagen 1, 3 und 5 etwas seltener und an den Tagen 2 und 7 gleich häufig Infiltrate ohne Signifikanz.

An allen Zeitpunkten ist die Rate aufgetretener Infiltrate in der Kombination 'Nichtraucher & PrGr' am kleinsten. Sie liegt an den Referenztagen 2 und 3 bei 35% bzw. bei 37%. Im Vergleich zur Kombination 'Raucher & KoGr' zeigt sich für diese Subgruppe ein signifikanter Unterschied ( $p < 0.05$ ) an den Tagen 3, 5 und 7.

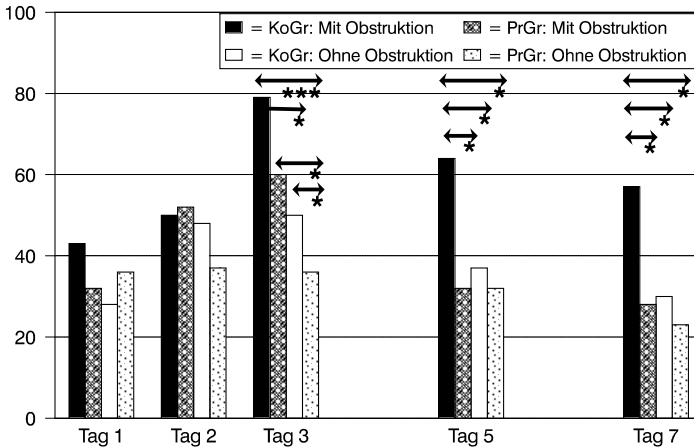
Hinsichtlich p.o. auftretender Röntgen-Infiltrate ergeben sich durch die APr Vorteile für Raucher wie - hier deutlicher ausgeprägt - für Nichtraucher. Raucher zeigen generell etwas häufiger Infiltrate als Nichtraucher; hier scheint die Prophylaxe den RisF *Rauchen* auszugleichen und die Infiltrat-Häufigkeit unter diejenige der Nichtraucher ohne APr zu senken (Ausnahme: Tag 1). Wiederum ist zu berücksichtigen, daß Raucher sowohl der PrGr, aber vor allem der KoGr im p. o. Verlauf häufiger antibiotisch behandelt wurden<sup>44</sup>; die günstigste Infiltrat-Rate findet sich in der Kombination

<sup>44</sup> Siehe: Abschnitt: **4.5.3 Antibiotika-Therapie und Risikofaktoren (RisF)** - S. 98

'Nichtraucher & PrGr', obwohl in dieser Subgruppe eindeutig seltener antibiotisch therapiert wurde als in allen anderen Subgruppen .

### Obstruktion

Das Vorliegen einer obstruktiven Ventilationsstörung wird anhand des praeoperativ ganzkörperplethysmographisch gemessenen Atemwegs-Widerstandes ( $R_{aw}$ ) festgestellt; dabei wird als Schnittstelle ein Gesamt-Atemwegswiderstand ( $R_T$ ) von 0,3 [kPa  $\times$  sec / l] entsprechend der anerkannten Normgrenze festgelegt. Somit ist die Gruppe der Risiko-Pat. mit Obstruktion durch einen Atemwegswiderstand von  $\geq 0.3$  [kPa  $\times$  sec / l], die Gruppe der *Nicht*-Risiko-Pat. mit einem kleineren  $R_T$  definiert. Für die Absolutwerte des  $R_T$  wird später eine direkte Beziehung zur Häufigkeit und Qualität der Röntgen-Infiltrate zur Prüfung der Schnittstelle hergestellt <sup>45</sup>.



**Abb. 42: Röntgen-Infiltrate und Obstruktion**

Dargestellt ist die Häufigkeit der Röntgen-Infiltrate jeder Qualität (in Prozent) für die KoGr und die PrGr, stratifiziert nach Risikogruppe (=  $R_T \geq 0.3$  [kPa  $\times$  sec / l]) und *Nicht*-Risikogruppe (=  $R_T < 0.3$  [kPa  $\times$  sec / l]).

Mit nur zwei Ausnahmen (*Nicht*-Risiko-Pat. am Tag 1 und Risiko-Pat. am Tag 2) finden sich bei Vergleich der korrespondierenden Subgruppen nach durchgeführter APr z. T. beträchtlich weniger Infiltrate als bei Pat. der KoGr. Dieser Unterschied wird einerseits für die Pat. mit einer Obstruktion (= Risiko-Pat.) an den Tagen 5 und 7, andererseits für die *Nicht*-Risiko-Pat. am Tag 3 signifikant ( $p < 0.05$ ).

<sup>45</sup> Siehe: **STATISTISCHE ANALYSEN**, Abschnitt: **5.4.6 AUC-Werte beim RisF Obstruktion** - S. 154



Die Häufigkeit p. o. feststellbarer Röntgen-Infiltrate ist in der Risikogruppe generell am höchsten; sie wird - mit Ausnahme des 2. Tages - durch die Prophylaxe deutlich, an den Tagen 5 und 7 signifikant reduziert und liegt zu diesen Zeitpunkten etwa im Niveau der *Nicht*-Risiko-Pat., wobei dies nicht Effekt einer Antibiotika-Therapie sein kann, da gerade die Subgruppe 'Obstruktion & PrGr' nur etwa halb so oft antibiotisch behandelt wurde wie die entsprechende Subgruppe von Risiko-Pat. ohne APr<sup>46</sup>. In der *Nicht*-Risikogruppe ist der Effekt der APr hinsichtlich p.o. Infiltrate tendenziell ähnlich (mit Ausnahme des 1. Tages), jedoch weniger ausgeprägt und wird nur am Tag 3 mit einem  $p < 0.05$  signifikant.

Die kleinste Zahl von Infiltrat-Trägern findet sich in der Kombination von PrGr und *Nicht*-Obstruktion vom 2. Tag an, und am Tag 3 werden die Unterschiede gegenüber allen anderen Subgruppen schwach signifikant bzw. mit einem  $p < 0.005$  im Vergleich mit der Subgruppe 'Obstruktion & KoGr' signifikant. An den Tagen 5 und 7 ergeben sich beim Vergleich dieser beiden Subgruppen wieder schwach signifikante Unterschiede. An den Referenztagen 2 und 3 zeigt die Subgruppe '*Nicht*-Obstruktion & PrGr' wiederum die niedrigste Infiltrat-Rate mit 37% bzw. 36%.

Von der APr profitieren also besonders die Risiko-Pat. mit einer obstruktiven Ventilationsstörung, wobei die deutlichsten Effekte erst im späteren p.o. Verlauf manifest werden. Ein günstiger, allerdings eher etwas früher einsetzender und weniger augenfälliger Effekt der Prophylaxe ergibt sich jedoch auch für die *Nicht*-Risiko-Pat. ohne Obstruktion.

### **Pos. Bakteriologie am Tag 0**

Pat. mit Keimnachweis im praeoperativ unmittelbar nach Intubation abgesaugten Bronchialsekret (Pos. Bakt. Tag 0) werden als Risikogruppe einer *Nicht*-Risikogruppe (steriles Bronchialsekret am Tag 0) gegenübergestellt.

Die Abhängigkeit der Röntgen-Infiltrate von einem pos. Keimnachweis im praeoperativ gewonnenen Bronchialsekret wurde bereits früher eingehend gewertet, und hierbei wurden besonders auch die bakteriologischen Befunde und die Durchführung einer p.o. Antibiotika-Therapie abgehandelt<sup>47</sup>. Im Gruppenvergleich findet man außer den erwähnten, signifikant häufigeren Infiltraten in der Risikogruppe ohne APr weitere deutliche Unterschiede:

Die Prophylaxe reduziert die Infiltrat-Häufigkeit signifikant am Tag 2, 5 und 7 und schwach signifikant am Tag 3 in der Risikogruppe auf ein Niveau etwa in Höhe der

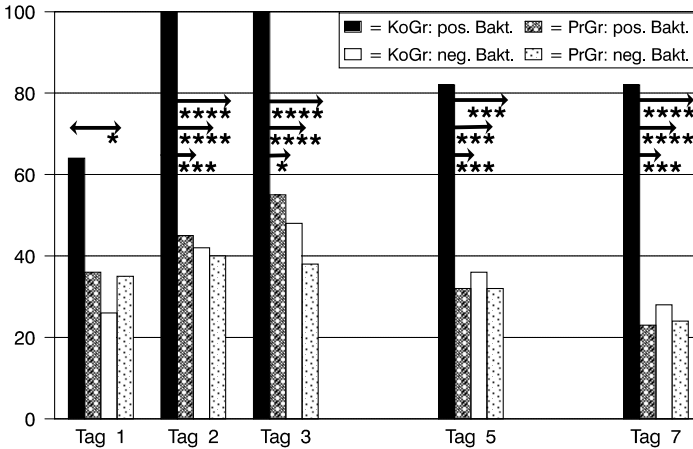
---

<sup>46</sup> Siehe: Abschnitt: **4.5.3 Antibiotika-Therapie und Risikofaktoren (RisF)** - S. 98

<sup>47</sup> Siehe: Abschnitt: **4.3.2 Röntgen-Infiltrate und Keimnachweis** - S. 56



*Nicht*-Risikogruppe, während die Pat. mit sterilem Bronchialsekret nur am 3. Tag in der PrGr etwas weniger Infiltrate aufweisen als die vergleichbaren Pat. der KoGr.



**Abb. 43: Röntgen-Infiltrate und Pos. Bakteriologie am Tag 0**

Dargestellt ist die Häufigkeit der Röntgen-Infiltrate jeder Qualität (in Prozent) für die KoGr und die PrGr, stratifiziert nach Risikogruppe (= pos. Keimnachweis) und *Nicht*-Risikogruppe (= steriles Bronchialsekret).

Im Vergleich der Risiko-Pat. mit den *Nicht*-Risiko-Pat. finden sich in beiden Gruppen (KoGr und am Tag 2 und 3 auch in der PrGr) häufiger Infiltrate in den Thorax-Röntgenaufnahmen bei praeop. pos. Keimnachweis. Dieser Unterschied wird in der KoGr an allen Tagen signifikant ( $p < 0.05$  am Tag 1,  $p < 0.005$  am Tag 5,  $p < 0.001$  an den Tagen 2, 3 und 7), erreicht jedoch in der PrGr durch die deutliche, offensichtlich prophylaxe-bedingte Verminderung der Infiltrat-Häufigkeit in der Risikogruppe zu keinem Zeitpunkt eine statistische Signifikanz.

Die geringste Infiltrat-Häufigkeit findet sich an den Tagen 2 und 3 in der Subgruppe 'Neg. Bakteriologie & PrGr' (40% bzw. 38%). Der Unterschied zur konträren Subgruppe 'Pos. Bakteriologie & KoGr' wird an den Tagen 2, 3 und 7 hochsignifikant ( $p < 0.001$ ) und am Tag 5 signifikant ( $p < 0.005$ ).

Durch die APr profitiert also besonders die Risikogruppe mit Keimnachweis im Bronchialsekret am OP-Tag, so daß die Prophylaxe den RisF hinsichtlich der Entwicklung p.o. Röntgen-Infiltrate nahezu neutralisiert. Die *Nicht*-Risiko-Pat. zeigen generell deutlich seltener Infiltrate, so daß hier der günstige Effekt der Prophylaxe in der Tendenz zwar erkennbar, jedoch weit weniger augenfällig ist.

#### 4.5.2 Leukozyten und Risikofaktoren (RisF)

Bei Berücksichtigung der beiden Pat.-Gruppen unterscheidet sich die Zahl der Leukozyten im peripheren Blutbild nur gering, mit etwas niedrigeren Werten in der PrGr<sup>48</sup>. Ein schwach signifikanter Unterschied findet sich am Tag 3 beim Gruppenvergleich in einer Subgruppe mit pos. Keimnachweis im praeoperativ abgesaugten Bronchialsekret<sup>49</sup>. Nachfolgend werden die Leukozyten-Zahlen unter Berücksichtigung der verschiedenen Risikogruppen<sup>50</sup> jeweils für die KoGr und die PrGr analysiert und statistisch verglichen.

##### ***Malignom***

Für die Risikogruppe der Pat. mit einer malignen Erkrankung ergibt sich im Vergleich der beiden Gruppen (Abb. 44) bezüglich der Leukozyten-Zahl ein uneinheitliches Verhalten, wobei die PrGr gegenüber der KoGr nur an den Tagen 3, 5 und 7 etwas niedrigere Werte aufweist. Eine Signifikanz ( $p < 0,01$ ) ergibt sich für den - allerdings geringen - Unterschied am Tag 5 (KoGr: 9.924 vs. PrGr: 9.881). Dagegen finden sich an allen Zeitpunkten gleichsinnige Unterschiede in der *Nicht*-Risikogruppe der Pat. mit einer benignen Grunderkrankung, wonach die Werte nach APr niedriger liegen als in der entsprechenden KoGr und dieser Unterschied wird wiederum am Tag 5 signifikant ( $p < 0,01$ ).

Die Leukozyten-Werte sind in der Risikogruppe grundsätzlich höher als in der *Nicht*-Risikogruppe, ungeachtet der Zugehörigkeit zur KoGr oder PrGr. Während jedoch in der KoGr zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied vorliegt, ergibt sich für die PrGr ein Unterschied mit hohem Signifikanzgrad ( $p < 0,001$ ) zwischen Risiko-Pat. und den komplementären Pat. mit benigner Grunderkrankung.

Die Verhältnisse bei den Leukozyten-Zahlen und insbesondere auch deren Verhalten im Abhängigkeit von der APr entsprechen tendenziell den Gegebenheiten beim Merkmal Röntgen-*Infiltrate*<sup>51</sup>. Dabei ist hier ebenfalls in Verbindung mit der APr besonders in der *Nicht*-Risikogruppe eine Senkung der Werte, entsprechend der Verminderung der Infiltrate, zu beobachten. Aber auch bei den Pat. mit maligner Erkrankung ist das uneinheitliche und im Gruppenvergleich (KoGr vs. PrGr) weniger ausgeprägte Verhalten weitgehend ähnlich.

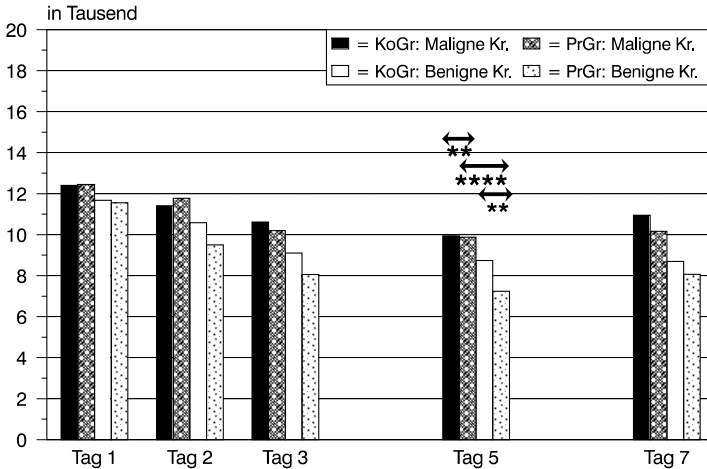
---

<sup>48</sup> Siehe: Abschnitt: **4.1.4 Klinische Befunde / Laborwerte** (Leukozyten) - S. 39

<sup>49</sup> Siehe: Abschnitt: **4.1.1 Klinische Befunde / Laborwerte** (Untersuchungsbefunde und Infektionszeichen) - S. 37

<sup>50</sup> Siehe: **PATIENTENGUT**, Abschnitt: **3.2.1 Definition der Risikofaktoren (RisF)** - S. 30

<sup>51</sup> Siehe: Abschnitt: **4.5.1 Röntgen-Infiltrate und Risikofaktoren (RisF)** (*Malignom*) - S. 78



**Abb. 44: Leukozyten-Zahl und Malignom**

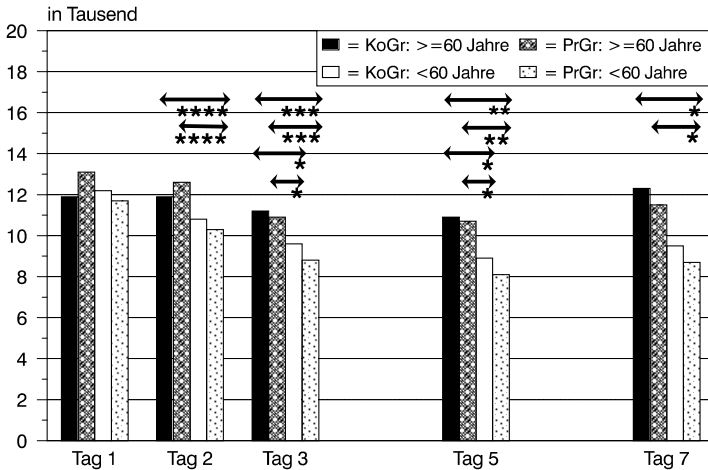
Dargestellt ist die Zahl der Leukozyten im peripheren Blutbild [ $\times 1000/\mu\text{l}$ ] für die KoGr und die PrGr, stratifiziert nach Risikogruppe (= Pat. mit maligner Erkrankung) und Nicht-Risikogruppe (= Pat. mit benigner Grundkrankheit).

### Alter

Die folgende Abb. 45 zeigt die Leukozyten-Zahl im Zusammenhang mit dem RisF Alter der Patienten (< 60 Jahre = Nicht-Risikogruppe bzw.  $\geq 60$  Jahre = Risikogruppe) unter Berücksichtigung der beiden Patientengruppen.

Die Leukozyten-Zahl ist - mit Ausnahme des Zeitpunkts Tag 1 in der KoGr - in der Nicht-Risikogruppe jüngerer Pat. immer niedriger als in der Risikogruppe der älteren Pat., wobei dies unabhängig von der APr zu sein scheint. So finden sich signifikante Unterschiede ( $p < 0.05$  am Tag 3 und 5) sowohl zwischen älteren und jüngeren Pat. der KoGr, als auch - ausgeprägter - in der PrGr ( $p < 0.001$  am Tag 2,  $p < 0.005$  am Tag 3,  $p < 0.01$  am Tag 5,  $p < 0.05$  am Tag 7). Der Unterschied zwischen den jeweiligen Extrem-Kombinationen 'Risiko-Pat. & KoGr' gegen 'Nicht-Risiko-Pat. & PrGr' wird gleichermaßen signifikant.

Im Vergleich der Pat. mit und ohne APr gruppiert nach RisF ist in der Gruppe der jüngeren Pat. die Zahl der Leukozyten in der PrGr immer niedriger als in der KoGr, während dies bei den älteren Pat. am Tag 1 und 2 umgekehrt, an den übrigen Tagen jedoch gleich ist. Zu keinem Zeitpunkt erreichen diese Unterschiede (PrGr vs. KoGr) statistische Signifikanz.



**Abb. 45: Leukozyten-Zahl und Alter**

Dargestellt ist die Zahl der Leukozyten im peripheren Blutbild [x1000/ $\mu$ l] für die KoGr und die PrGr, stratifiziert nach Risikogruppe (= Alter  $\geq$  60 Jahre) und *Nicht*-Risikogruppe (= Alter < 60 Jahre).

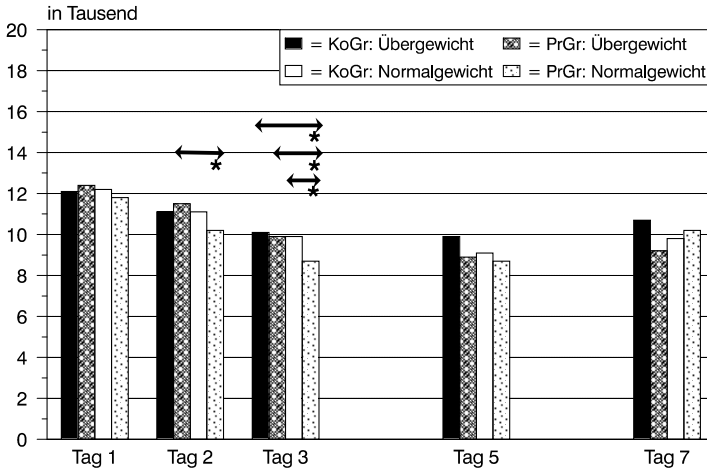
Damit ergibt sich bei Vergleich der Leukozyten-Zahl eine ähnliche Situation wie bei den Röntgen-*Infiltraten*<sup>52</sup>: Für den RisF *Alter* liegt offensichtlich der 'mächtigere' Einfluss im Unterschied Risikogruppe gegen *Nicht*-Risikogruppe. Die APr wirkt sich mit gering niedrigeren Werten im Vergleich zur KoGr schwächer aus, wobei die Unterschiede bei den jüngeren Pat. etwas deutlicher und konstanter zu beobachten sind als bei den älteren Risikopatienten.

## Übergewicht

Das Verhalten der Leukozyten-Zahlen bei Pat mit Übergewicht und mit Normalgewicht (Risikogruppe bzw. *Nicht*-Risikogruppe) mit und ohne Antibiotika-Prophylaxe (PrGr bzw. KoGr) zeigt die folgende Abb. 46.

Bei Betrachtung der Leukozyten-Zahlen findet man nur geringe Unterschiede zwischen den Gruppen, die zudem selten eine statistische Signifikanz erreichen. In der Risikogruppe ergibt sich erst ab Tag 3 nach APr eine zunächst minimale, am Tag 5 und 7 etwas deutlicher verminderte Leukozyten-Zahl, während die Verhältnisse am Tag 1 und 2 umgekehrt sind. In der *Nicht*-Risikogruppe liegen die Leukozyten nach APr niedriger (mit schwacher Signifikanz von  $p < 0.05$  am Tag 3) mit Ausnahme des 7. Tages.

<sup>52</sup> Siehe: Abschnitt: **4.5.1 Röntgen-Infiltrate und Risikofaktoren (RisF) (Alter)** - S. 79



**Abb. 46: Leukozyten-Zahl und Übergewicht**

Dargestellt ist die Zahl der Leukozyten im peripheren Blutbild [ $\times 1000/\mu\text{l}$ ] für die KoGr und die PrGr, stratifiziert nach Risikogruppe (= ROHRER-Index (RI)  $\geq 1,4$ ) und *Nicht*-Risikogruppe (= RI  $< 1,4$ ).

Vergleicht man innerhalb der KoGr die Leukozyten-Zahl mit Gruppierung nach Risiko, liegen die Werte in der *Nicht*-Risikogruppe vom 3. Tag an etwas niedriger (ohne Signifikanz). In der PrGr dagegen sind die Leukozyten-Zahlen - mit Ausnahme des 7. Tages - in der Gruppe der Normalgewichtigen kleiner als bei den Übergewichtigen (mit  $p < 0.05$  signifikant an den Tagen 2 und 3).

Die höheren Leukozyten-Werte in der Risikogruppe der Übergewichtigen nach APR am Tag 1 und 2 könnten zusammenhängen mit der Tatsache, daß in dieser Subgruppe am OP-Tag häufiger Keime im Bronchialsekret nachgewiesen wurden ( $n = 14$ ) als in der vergleichbaren KoGr ( $n = 4$ ).

Ein signifikanter Effekt der APR ist also nur bei den Normalgewichtigen am Tag 3 festzustellen. Während in der KoGr zunächst zwischen Risiko-Pat. und *Nicht*-Risiko-Pat. keinerlei Unterschied, und erst am Tag 5 und 7 eine etwas kleinere Leukozyten-Zahl gefunden wird, wirkt sich in der PrGr das Risiko deutlicher und vor allem früher aus, mit den insgesamt niedrigsten Leukozyten-Zahlen in der Gruppe der Normalgewichtigen, die nach Prophylaxe gegenüber den Übergewichtigen signifikant kleinere Werte aufweisen. Damit zeigt die APR vorwiegend in Kombination mit Normalgewicht einen Effekt. Dies entspricht den gefundenen Relationen bei Auswertung der Röntgen-Infiltrate<sup>53</sup>.

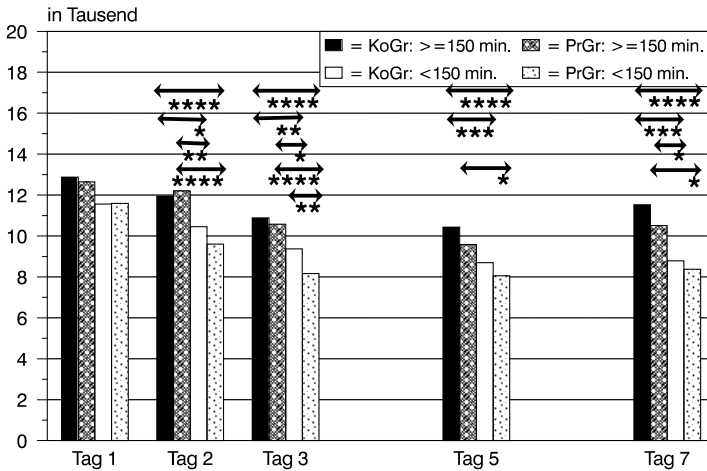
<sup>53</sup> Siehe: Abschnitt: **4.5.1 Röntgen-Infiltrate und Risikofaktoren (RisF) (Übergewicht)** - S. 81



### Operationsdauer

Abb. 47 zeigt die Leukozyten-Zahl in Beziehung mit der jeweiligen OP-Dauer und der APr. Die Risikogruppe wird durch eine OP-Dauer von 150 min und länger definiert.

In der Risikogruppe liegt die Zahl der Leukozyten nach APr mit Ausnahme des 2. Tages etwas niedriger als in der entsprechenden KoGr, wobei die Differenz nie signifikant ist. Die Unterschiede zwischen KoGr und PrGr in der *Nicht*-Risikogruppe mit kürzerer OP-Dauer sind etwas deutlicher (außer nahezu gleichen Werten am Tag 1) und erreichen am Tag 3 Signifikanz ( $p < 0.01$ ).



**Abb. 47: Leukozyten-Zahl und Operationsdauer**

Dargestellt ist die Zahl der Leukozyten im peripheren Blutbild [ $\times 1000/\mu\text{l}$ ] für die KoGr und die PrGr, stratifiziert nach Risikogruppe (= OP-Dauer  $\geq 150$  min) und *Nicht*-Risikogruppe (= OP-Dauer  $< 150$  min).

Sowohl in der KoGr wie auch in der PrGr finden sich durchgehend niedrigere Leukozyten-Zahlen in der *Nicht*-Risikogruppe gegenüber den Pat. mit längerer OP-Dauer und in der statistischen Analyse sind die Unterschiede - außer am Tag 1 bei hier jedoch gleicher Tendenz - signifikant: In der KoGr am Tag 2 ist  $p < 0.05$ , am Tag 3 ist  $p < 0.01$  und an den Tagen 5 und 7 ist  $p < 0.005$ ; in der PrGr ist an den Tagen 2 und 3 das  $p < 0.001$  und an den Tagen 5 und 7 das  $p < 0.05$ .

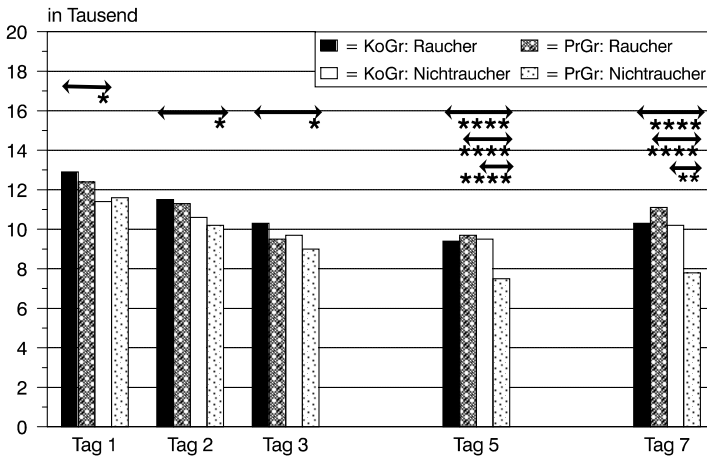
Der Unterschied zwischen Risiko-Pat. ohne Prophylaxe (= KoGr) als Subgruppe mit den höchsten Leukozyten-Werten (außer am Tag 2) und der Subgruppe '*Nicht*-Risiko-Pat. & PrGr', die die niedrigsten Werte aufweist, wird mit  $p < 0.001$  an allen Tagen mit Ausnahme des 1. Tages hochsignifikant.

Mit nur einer Ausnahme (Risiko-Pat. am Tag 1) entsprechen die dargestellten Verhältnisse denen der Röntgen-*Infiltrate* <sup>54</sup>. Dort, wie bei den hier bearbeiteten Leukozyten-Zahlen, ist offensichtlich die Dauer der durchgeführten OP 'mächtiger' als die APr, die allerdings jeweils in Kombination mit der *Nicht*-Risikogruppe die niedrigsten Werte zur Folge hat.

### Rauchen

Die Abhängigkeit der Leukozyten-Zahl von den Rauch-Gewohnheiten unter Berücksichtigung der beiden Patientengruppen (KoGr und PrGr) ist in der folgenden Abb. 48 dargestellt:

In der Risikogruppe 'Raucher' liegen die Leukozyten-Zahlen in den ersten 3 p.o. Tagen nach APr etwas niedriger als in der entsprechenden KoGr, sind dagegen am Tag 5 und 7 jeweils höher. Bei den Nichtraucher (= *Nicht*-Risikogruppe) findet man in der PrGr ab Tag 2 durchgehend niedrigere Leukozyten-Werte als in der KoGr und an den Tagen 5 und 7 ist dieser Unterschied signifikant ( $p < 0.001$  bzw.  $p < 0.01$ ).



**Abb. 48: Leukozyten-Zahl und Rauchen**

Dargestellt ist die Zahl der Leukozyten im peripheren Blutbild [ $\times 1000/\mu\text{l}$ ] für die KoGr und die PrGr, stratifiziert nach Risikogruppe (= Rauchen bis zur OP) und *Nicht*-Risikogruppe (= Nichtraucher und Raucher mit Nikotinkarenz mindestens 4 Wochen praeoperativ).

<sup>54</sup> Siehe: Abschnitt: **4.5.1 Röntgen-Infiltrate und Risikofaktoren (RisF)** (*Operationsdauer*) - S. 82



Legt man dem Vergleich zuerst die Eingruppierung in KoGr und PrGr zugrunde und bildet Subgruppen mit Berücksichtigung des RisF, ergibt sich für die KoGr ein allmählich verschwindender Unterschied zwischen Rauchern und Nichtrauchern, die anfänglich - schwach signifikant mit  $p < 0.05$  am Tag 1 - niedrigere Leukozyten-Zahlen aufweisen als Raucher. In der PrGr sind die Unterschiede deutlicher, mit hoher Signifikanz ( $p < 0.001$ ) an den Tagen 5 und 7. Dementsprechend findet man für die Subgruppe 'Nichtraucher & PrGr' vom 2. Tag an die niedrigsten Leukozyten-Werte und im Vergleich zur ungünstigsten Kombination 'Raucher & KoGr' ergeben sich mehrfach Signifikanzen ( $p < 0.05$  an den Tagen 2 und 3,  $p < 0.001$  an den Tagen 5 und 7).

Es ergeben sich wiederum Parallelen zur Häufigkeit der Röntgen-*Infiltrate*<sup>55</sup>, vor allem bei Berücksichtigung der *Nicht*-Risiko-Pat., bei denen die APr gleichermaßen zu einer Verminderung der Infiltrat-Rate, wie auch - deutlicher im späteren p.o. Verlauf - der Leukozyten führt. Weniger Übereinstimmung findet man für die Risikogruppe der Raucher, bei denen sich Infiltrat-Häufigkeit und Leukozyten-Zahl an den Tagen 1, 5 und 7 konträr verhalten, ohne daß hier Signifikanz erreicht würde.

### **Obstruktion**

Abb. 49 zeigt die Abhängigkeit der Leukozyten-Zahl vom RisF *Obstruktion* und der Durchführung der Antibiotika-Prophylaxe.

In der Risikogruppe ergibt sich hinsichtlich der APr bei den Leukozyten-Zahlen ein unterschiedliches Bild: In der PrGr findet man höhere Leukozyten-Werte an den Tagen 1, 5 und 7, und niedrigere an den Tagen 2 und 3 (ohne Signifikanz). In der *Nicht*-Risikogruppe dagegen liegt die Leukozyten-Zahl nach APr immer niedriger als in der entsprechenden KoGr, mit schwacher Signifikanz ( $p < 0.05$ ) an den Tagen 5 und 7.

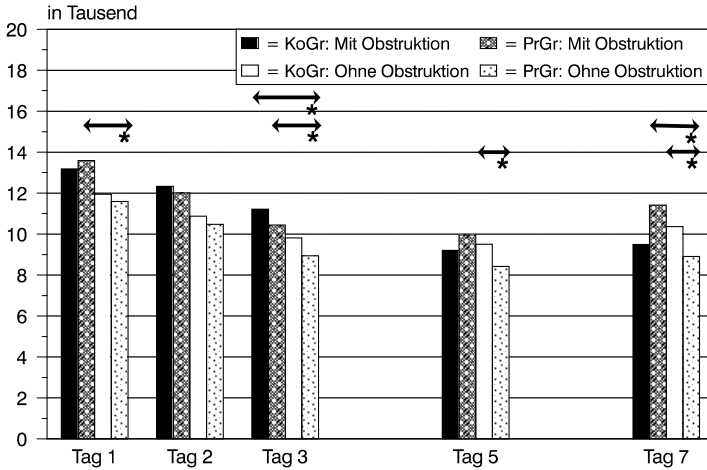
Mit Ausnahme der Tage 5 und 7 in der KoGr ergeben sich zu allen anderen Zeitpunkten sowohl für die KoGr als auch für die PrGr niedrigere Leukozyten-Zahlen bei den *Nicht*-Obstruktiven gegenüber den Pat. mit obstruktiver Ventilationsstörung (= Risikogruppe), und diese Differenz wird in der PrGr an den Tagen 1, 3 und 7 signifikant ( $p < 0.05$ ). Die niedrigste Leukozyten-Zahl weist immer die Subgruppe '*Nicht*-Risiko-Pat. (= ohne Obstruktion) & PrGr' auf, während - bei Berücksichtigung anderer RisF - die meist ungünstigste Kombination 'Risikogruppe & KoGr' hier vor allem an den Tagen 5 und 7 relativ niedrige Leukozyten-Werte aufweist. Hier könnte sich allerdings auswirken, daß gerade in dieser Subgruppe sehr viel häufiger antibiotisch

---

<sup>55</sup> Siehe: Abschnitt: **4.5.1 Röntgen-Infiltrate und Risikofaktoren (RisF) (Rauchen)** - S. 85



behandelt wurde (bei 79% der Pat.) als in der korrespondierenden Subgruppe 'Risiko-Pat. & PrGr' (Antibiotika-Therapie bei 40% der Pat.)<sup>56</sup>. Dies könnte eventuell auch Grund sein für die deutlichen Unterschiede beim Vergleich der Leukozyten-Zahlen mit der Häufigkeit der Röntgen-Infiltrate, besonders ausgeprägt an den Tagen 5 und 7 in der Risikogruppe, nachdem ein tendenziell gleichsinniges Verhalten der beiden Merkmale nur für den Tag 3 gefunden wird<sup>57</sup>.



**Abb. 49: Leukozyten-Zahl und Obstruktion**

Dargestellt ist die Zahl der Leukozyten im peripheren Blutbild [ $\times 1000/\mu\text{l}$ ] für die KoGr und die PrGr, stratifiziert nach Risikogruppe ( $= R_T \geq 0.3 [\text{kPa} \times \text{sec} / \text{l}]$ ) und Nicht-Risikogruppe ( $= R_T < 0.3 [\text{kPa} \times \text{sec} / \text{l}]$ ).

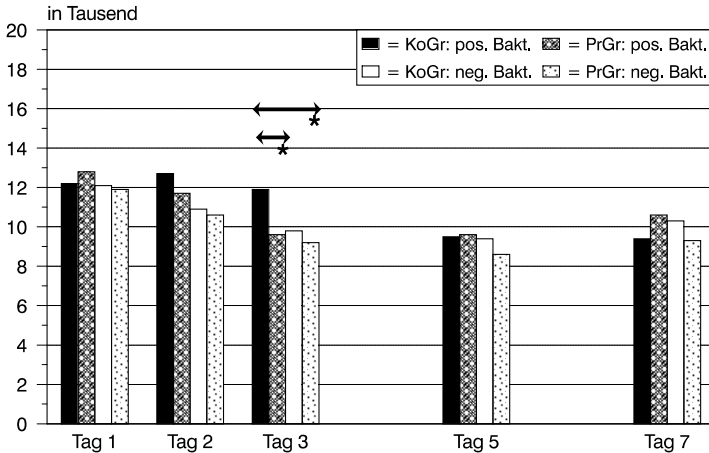
### Pos. Bakteriologie am Tag 0

Als Risikogruppe werden Pat. mit Keimnachweis im praeop. abgesaugten Bronchialsekret einer Gruppe mit sterilem Bronchialsekret (= Nicht-Risiko-Pat.) gegenübergestellt und der Effekt der APr auf die Leukozyten-Zahl untersucht (Abb. 50):

In der Risikogruppe liegen die Leukozyten-Zahlen nach APr nur an den Tagen 2 und 3 niedriger als in der entsprechenden KoGr, wobei allerdings am Tag 3 die Differenz signifikant wird ( $p < 0.05$ ). Bei den Nicht-Risiko-Pat. findet man nach APr an allen Zeitpunkten - ohne Signifikanz - weniger Leukozyten.

<sup>56</sup> Siehe: Abschnitt: **4.5.3 Antibiotika-Therapie und Risikofaktoren (RisF)** - S. 98

<sup>57</sup> Siehe: Abschnitt: **4.5.1 Röntgen-Infiltrate und Risikofaktoren (RisF) (Obstruktion)** - S. 87



**Abb. 50: Leukozyten-Zahl und Pos. Bakteriologie am Tag 0**

Dargestellt ist die Zahl der Leukozyten im peripheren Blutbild [ $\times 1000/\mu\text{l}$ ] für die KoGr und die PrGr, stratifiziert nach Risikogruppe (= positiver Keimnachweis) und Nicht-Risikogruppe (= steriles Bronchialsekret).

In der KoGr liegen die Leukozyten-Zahlen - außer am Tag 7 - bei Pat. mit initial sterilem Bronchialsekret deutlich, jedoch nicht signifikant (Tag 2 und 3), bzw. minimal (Tag 1 und 5) niedriger als bei den Risiko-Pat. mit pos. Keimnachweis. Dieser Unterschied ist dagegen, ebenfalls zu keinem Zeitpunkt signifikant, in der PrGr an allen Tagen zu finden.

Die niedrigsten Leukozyten-Zahlen weist die Subgruppe 'neg. Keimnachweis & PrGr' auf. Wenngleich die Leukozyten-Zahlen und die Häufigkeit der Röntgen-*Infiltrate* an den Tagen 2 und 3 eine ähnliche Tendenz zeigen, stimmen ansonsten die Ergebnisse - vor allem bei den Risiko-Pat. - wenig überein<sup>58</sup>. Die Diskrepanz lässt sich wiederum mit der in der Subgruppe 'pos. Keimnachweis & KoGr' wesentlich häufiger durchgeführten Antibiotika-Therapie erklären (91 % der Pat. der KoGr gegen 36% der Pat. der PrGr bei jeweils pos. Keimnachweis am OP-Tag)<sup>59</sup>.

#### 4.5.3 Antibiotika-Therapie und Risikofaktoren (RisF)

Tab. 21 zeigt hinsichtlich der verschiedenen RisF eine deutlich unterschiedliche Häufigkeit antibiotisch behandelter Patienten<sup>60</sup>. Hierbei zeigt sich nur für den RisF

<sup>58</sup> Siehe: Abschnitt: **4.5.1 Röntgen-Infiltrate und Risikofaktoren (RisF)** (*Pos. Bakteriologie am Tag 0*) - S. 88

<sup>59</sup> Siehe: Abschnitt: **4.5.3 Antibiotika-Therapie und Risikofaktoren (RisF)** - S. 98

<sup>60</sup> Siehe: **PATIENTENGUT**, Abschnitt: **3.2.1 Definition der Risikofaktoren (RisF)** - S. 30

*Alter* ein abweichendes Verhalten, wobei hier die Pat. der PrGr etwas häufiger antibiotisch behandelt wurden als die entsprechenden älteren Pat. der KoGr. Die übrigen Risiko-Pat. wurden nach durchgeführter APr seltener therapiert, wobei der Unterschied bei den RisF *Obstruktion* und *Pos. Bakteriologie am Tag 0* beträchtlich wird. Berücksichtigt man nur die KoGr, so wurden die jeweils komplementären Pat. ohne RisF - mit Ausnahme von *Nicht-Alter* und *Nicht-Übergewicht* - deutlich seltener behandelt als die jeweiligen Risiko-Pat.; ein fehlender RisF wirkt sich also hinsichtlich einer Behandlungsbedürftigkeit günstig aus. Die APr führt bei den Pat. ohne RisF in allen Subgruppen mit Ausnahme der Malignom-Pat. zu einer mäßigen bis deutlichen Verminderung der Therapie-Häufigkeit. Beim RisF *Alter* ist in der KoGr der Prozentsatz der antibiotisch behandelten Pat. für Risiko- und *Nicht-Risiko*-Pat. identisch; lediglich die jüngeren Pat. scheinen von der APr zu profitieren. Pat. mit Übergewicht wurden nicht häufiger antibiotisch behandelt als Normalgewichtige, sondern nach durchgeführter APr sogar seltener.

**Tab. 21: Antibiotika-Therapie bei Risikogruppen**

Ausgewiesen ist die Häufigkeit der durchgeführten Antibiotika-Behandlung in der jeweiligen risiko-definierten Subgruppe ( $\oplus$  = RisF vorhanden;  $\emptyset$  = RisF *nicht* vorhanden) unter Berücksichtigung der Hauptgruppen PrGr und KoGr (Angaben in [%]).

RISIKOFAKTOR	$\oplus$		$\emptyset$	
	KoGr.	PrGr	KoGr	PrGr
<b>Malignom</b>	65	45	28	30
<b>Alter <math>\geq 60</math> Jahre]</b>	50	52	50	35
<b>Übergewicht [ RI <math>\geq 1,4</math>]</b>	51	37	49	41
<b>OP-Dauer [ <math>\geq 150</math> min]</b>	59	46	43	33
<b>Rauchen</b>	58	42	42	35
<b>Obstruktion</b>	71	36	46	39
<b>Pos. Bakteriologie Tag 0</b>	91	36	45	40

Die in Tab. 22 aufgelisteten, nach Subgruppen differenzierten Therapiekosten sind zunächst angegeben als durchschnittliche Kosten, bezogen auf alle Pat. der jeweiligen Subgruppe, und zusätzlich als mittlere Kosten bei Berücksichtigung nur der behandelten Patienten. Da der Anteil der behandelten Pat. in der PrGr - mit Ausnahme der älteren Patienten - immer kleiner ist als in der komplementären KoGr (ausgewiesen in Tab. 21), ist die Diskrepanz zwischen den teilweise sehr hohen Durchschnittskosten einer Behandlung in der PrGr, und den trotzdem im Vergleich zur KoGr niedrigeren Durchschnittskosten aller PrGr-Pat. erklärt.

Die mittleren Kosten der verschiedenen Subgruppen verhalten sich mit wenigen Ausnahmen gleichförmig: Die Kosten liegen in der PrGr niedriger als in der KoGr; gegensätzlich (mit höheren Kosten in der PrGr) verhalten sich die älteren Pat. ( $\geq 60$  Jahre), Pat. mit benigner Erkrankung (kein Malignom), Pat. mit Normalgewicht und die Raucher.

**Tab. 22: Kosten der Antibiotika-Behandlung für Risiko- / Nicht-Risikogruppen**

Ausgewiesen sind die Durchschnittskosten der Antibiotika-Behandlung (Angaben in DM) in der jeweiligen risiko-definierten Subgruppe ( $\oplus$  = RisF vorhanden;  $\emptyset$  = RisF *nicht* vorhanden) unter Berücksichtigung der beiden Gruppen PrGr und KoGr, sowie die entsprechenden Durchschnittskosten bei Berücksichtigung ausschließlich der behandelten Pat.

RISIKOFAKTOR	$\oplus$		$\emptyset$	
	KoGr.	PrGr	KoGr	PrGr
<b>Malignom</b>	386,10	325,54	127,70	141,37
- behandelte Pat.	609,64	723,43	425,70	471,24
<b>Alter [ <math>\geq 60</math> Jahre]</b>	284,66	451,02	282,07	185,48
- behandelte Pat.	569,33	867,36	564,14	535,08
<b>Übergewicht [ RI <math>\geq 1,4</math>]</b>	314,06	222,17	259,12	282,79
- behandelte Pat.	613,85	596,36	527,50	692,83
<b>OP-Dauer [ <math>\geq 150</math> min]</b>	353,05	335,21	231,83	174,95
- behandelte Pat.	593,13	731,36	537,85	535,15
<b>Rauchen</b>	278,54	293,91	286,95	188,83
- behandelte Pat.	480,24	705,37	683,22	539,51
<b>Obstruktion</b>	336,31	274,76	271,77	244,25
- behandelte Pat.	476,43	763,29	593,61	610,62
<b>Pos. Bakteriologie Tag 0</b>	325,44	252,45	277,47	251,71
- behandelte Pat.	357,99	784,24	617,37	633,34

Die mittleren Kosten ausschließlich der behandelten Pat. aller Risikogruppen liegen - mit Ausnahme der Übergewichtigen - nach durchgeführter AP<sub>r</sub> (= PrGr) beträchtlich höher als in der jeweiligen KoGr; dies trifft bei den komplementären *Nicht*-Risiko-Pat. gleichermaßen bei den Normalgewichtigen, den Pat. mit benigner Erkrankung und - weniger ausgeprägt - bei den *Nicht*-Obstruktiven und den Pat. mit sterilem Bronchialsekret am Tag 0 zu. Die Gründe für dieses Verhalten sind vielschichtig; einerseits treffen die bei der globalen Kostenanalyse angeführten Unterschiede zwischen KoGr und PrGr auch hier zu, andererseits liegt in der PrGr eine Häufung und Kumulation von RisF vor<sup>61</sup>, die später näher analysiert wird.

<sup>61</sup> Siehe: **PATIENTENGUT**, Abschnitt: **3.2 Risikogruppen** - S. 29



Auffallend ist allerdings, daß, besonders ausgeprägt beim RisF *Alter*, etwas geringer beim RisF *Rauchen*, und schließlich bei den Nicht-Risiko-Pat. mit benigner Erkrankung bzw. mit Normalgewicht, sowohl die relativen Kosten der behandelten Pat. als auch die Durchschnittskosten aller Pat. der Subgruppe in der PrGr höher liegen als in der KoGr, wobei hier die älteren Pat. sowohl hinsichtlich der Häufigkeit der Antibiotika-Therapie wie auch der Kosten eine Sonderstellung einnehmen.

## 5. STATISTISCHE ANALYSEN

### 5.1 ABHÄNGIGKEITEN ZWISCHEN RISIKOFAKTOREN (RisF)

In Erweiterung der früher beschriebenen Koinzidenz von Risikofaktoren (RisF)<sup>62</sup> erscheint nötig, eine gegenseitige Abhängigkeit verschiedener RisF und damit eine mögliche Beeinflussung festzustellen.

Eine Abhängigkeit zwischen zwei Variablen - hier zwischen zwei RisF - lässt sich als Vierfeldertafel mit zwei Zeilen ( $i = 1, 2$ ) und zwei Spalten ( $j = 1, 2$ ) darstellen, wie dies im folgenden Beispiel für die RisF *Alter* und *Malignom* erfolgt ist. Über die Berechnung eines 'odds ratio' - dies stellt eine Approximation an das 'Relative Risiko' dar - kann eine Assoziation näherungsweise festgestellt oder ausgeschlossen werden. Eine weitergehende statistische Überprüfung der Abhängigkeit kann mit dem 'log-linearen Modell' erfolgen.

**Tab. 23: Beispiel Vierfeldertafel**

Dargestellt ist die Ausprägung (RisF vorhanden bzw. RisF *nicht* vorhanden) der RisF *Alter* und *Malignom*

Anzahl (n) Prozent (%)		MALIGNOM		
		Ja	Nein	Total
ALTER	Ja	46 23.00	5 2.50	51 25.50
	Nein	74 37.00	75 37.50	149 74.50
	Total	120 60.00	80 40.00	200 100.00

#### 5.1.1 Assoziation von Risikofaktoren ('odds ratio')

In der obigen Vierfeldertafel (Tab. 23) ist zunächst die Anzahl ( $n$ ) der Patienten dargestellt, bei denen einer der genannten RisF (*Alter / Malignom*) vorliegt bzw. nicht vorliegt. Dabei kennzeichnet  $n_{ij}$  die Anzahl in einer Zelle in der Zeile  $i$  und der Spalte  $j$ . Im Beispiel beträgt die Anzahl der Pat., bei denen beide RisF vorliegen, demnach  $n_{11} = 46$ .

<sup>62</sup> Siehe: **PATIENTENGUT**, Abschnitt: **3.2.4 Koinzidenz von Risikofaktoren (RisF)** - S. 32

Das 'odds ratio' (Quotenverhältnis) errechnet sich nach folgender Formel:

$$\frac{n_{11} \times n_{22}}{n_{12} \times n_{21}}$$

Im Beispiel (Tab. 23) also:

$$\frac{46 \times 75}{5 \times 74} = 9,08$$

Die folgende Tab. 24 zeigt die 'odds ratios' für die möglichen Kombinationen der definierten RisF für alle untersuchten Pat., wobei ein 'odds ratio' >1 eine positive Assoziation - damit eine Risikoverstärkung - und ein 'odds ratio' <1 eine negative Assoziation - also eine Risikoverminderung - ausdrückt. Die beiden Patientengruppen (KoGr / PrGr) bleiben hier unberücksichtigt.

**Tab. 24: 'Odds ratios' bei Assoziation von Risikofaktoren**

Angegeben ist die 'odds ratio' für die jeweilige Kombination zweier Risikofaktoren.

	Alter	Übergewicht	OP-Dauer	Rauchen	Obstruktion	Pos. Bakt. Tag 0
Malignom	9,32	3,30	10,52	0,90	2,99	2,37
Alter		1,75	3,32	0,46	2,48	1,37
Übergewicht			1,98	0,53	2,58	1,34
OP-Dauer				0,91	2,39	1,58
Rauchen					1,54	2,70
Obstruktion						3,09

### 5.1.2 Abhängigkeit zwischen Risikofaktoren ('log-lineares Modell')

Eine weitergehende statistische Überprüfung der Abhängigkeit verschiedener Risikofaktoren kann über das sog. '*log-lineare Modell*' erfolgen. Hierbei wird hinsichtlich einer gegenseitigen Beeinflussung und somit einer Abhängigkeit geprüft. Im verwendeten Modell bleiben die beiden Pat.-Gruppen (KoGr und PrGr) unberücksichtigt.

Wenn in der oben beispielhaft dargestellten Vierfeldertafel (Tab. 23)  $n_{ij}$  die Anzahl der Fälle (Patientenzahl) in einer Zelle in der Zeile  $i$  und der Spalte  $j$  bezeichnet und  $n$  die Gesamtzahl der Fälle in allen Zellen ( $=\sum_{ij} n_{ij}$ ), wird der relative Anteil  $\pi_{ij}$  an Individuen einer *Grundgesamtheit* mit einer Kombination von RisF  $ij$  mit einem  $i = 1, 2$  und  $j = 1, 2$  (entsprechend: RisF vorhanden = 1 ; RisF nicht vorhanden = 2)



bestimmt durch den Schätzer  $p_{ij}$ , der definiert ist als  $n_{ij} / n$ . Im obigen Beispiel ist  $n_{12} = 5$  und bei  $n = 200$  der Schätzer  $p_{12} = 2,5\% = 0,025$ .

Die *empirischen Randverteilungen* sind die Zeilen- und Spaltensummen der  $p_{ij}$  und werden mit  $p_{i+} = \sum_j p_{ij}$  für die Zeilenvariable (im Beispiel: *Alter*) und für die Spaltenvariable (im Beispiel: *Malignom*)  $p_{+j} = \sum_i p_{ij}$  bezeichnet (im Beispiel ist  $p_{1+} = 25,50\%$  für die Zeile 1 und  $p_{+2} = 40,00\%$  für die Spalte 2). Die entsprechenden *Randverteilungen* für die *Grundgesamtheit* werden damit bezeichnet als  $\pi_{i+}$  bzw.  $\pi_{+j}$  und unter der Annahme der Unabhängigkeit der beiden Variablen (hier: Risikofaktoren) ist für alle  $i, j$

$$\pi_{ij} = \pi_{i+} \pi_{+j}.$$

Die unter dieser Annahme zu erwartenden *Zellhäufigkeiten* ( $m_{ij} = n \pi_{ij}$  in Zelle  $ij$ ) ist dann aus den *Randverteilungen* zu bestimmen nach der Formel:

$$m_{ij} = n \pi_{i+} \pi_{+j}$$

und das ist äquivalent zur additiven Darstellung auf einer logarithmischen Skala:

$$\log m_{ij} = \log n + \log \pi_{i+} + \log \pi_{+j}.$$

In diesem Modell ist der Logarithmus der erwarteten *Zellhäufigkeit* eine additive Funktion des  $i$ -ten Zeilen- und des  $j$ -ten Spalteneffekts. Eine andere Schreibweise für dieses *log-lineare Modell* - unter der Voraussetzung der Unabhängigkeit der Variablen (RisF) - ist:

$$\log m_{ij} = \mu + \lambda_i^x + \lambda_j^y$$

und ein komplexeres Modell, das auch Abhängigkeiten zwischen den Variablen (RisF) zuläßt und für unsere Berechnungen verwendet wurde, ist:

$$\log m_{ij} = \mu + \lambda_i^x + \lambda_j^y + \lambda_{ij}^{xy}$$

mit der Interpretation, daß für  $\lambda_{ij}^{xy} > 0$  die erwartete Häufigkeit in Zelle  $(i, j)$  größer ist als der Wert  $n \pi_{i+} \pi_{+j}$ . Damit bedeutet  $\lambda_{ij}^{xy} = 0$  dann *Unabhängigkeit* der beiden Variablen (im Beispiel *Alter* und *Malignom*) voneinander.

Das hier für zwei Variable dargestellte Modell läßt sich kanonisch auf höhere Dimensionen - hier mehrere RisF - verallgemeinern ( $\log m_{ijk}$ ); dabei treten auch Terme der Form  $\lambda_{ijk}^{xyz}$  auf, die eine *Dreifach-Wechselwirkung* beschreiben. Diese liegt vor, wenn die Stärke der Abhängigkeit je zweier RisF voneinander noch vom Vorhandensein bzw. vom *Nicht-Vorhandensein* eines dritten RisF beeinflusst wird.

Ein 'goodness-of-fit-Test' hat in unseren Analysen gezeigt, daß unter den betrachteten RisF von *keiner* Dreifach- (oder höheren) Wechselwirkung auszugehen ist.

Demnach wird im folgenden nach Herausfiltern anderer Abhängigkeiten ausschließlich die Abhängigkeit der genannten RisF voneinander berücksichtigt.

Unter diesen Modellannahmen ergeben sich nun für die betrachteten, definierten RisF (*Malignom*, *Alter*, *Übergewicht*, *OP-Dauer*, *Rauchen*, *Obstruktion*, *Pos. Bakteriologie Tag 0*) die in der folgenden Tab. 25 dargestellten Abhängigkeits-Strukturen, wobei eine Reihung der gegenseitig abhängigen RisF-Paare nach der Irrtums-Wahrscheinlichkeit (p-Wert) vorgenommen wurde:

**Tab. 25: 'log-lineares Modell'; Abhängigkeit von Risikofaktoren**

Angegeben sind signifikant abhängige RisF-Paare geordnet nach der statistischen Irrtumswahrscheinlichkeit für  $p < 0,1$ .

Rang	Abhängige Risikofaktoren	$\lambda$	p-Wert
1	Malignom } { OP-Dauer	- 0,55	0,0000
2	Malignom } { Alter	- 0,48	0,0005
3	Malignom } { Gewicht	- 0,28	0,002
4	Alter } { Rauchen	0,26	0,009
5	Pos. Bakteriologie Tag 0 } { Obstruktion	- 0,24	0,029
6	Pos. Bakteriologie Tag 0 } { Rauchen	- 0,31	0,032
7	Obstruktion } { Übergewicht	- 0,19	0,052

Nach den Ergebnissen des *log-linearen Modells* sind signifikante Abhängigkeiten zwischen dem RisF *Malignom* und jeweils den RisF *OP-Dauer*  $\geq 150$  min., *Alter*  $\geq 60$  Jahre und *Übergewicht* festzustellen. Eine weitere signifikante Abhängigkeit - bei positivem Wert für ' $\lambda$ ' eine Abhängigkeit des komplementären *Nicht-RisF* - besteht zwischen den Risiken *Alter* und *Rauchen*, nachdem die jüngeren Pat. (<60 J.) häufiger als die Pat. der Risikogruppe ( $\geq 60$  J.) rauchen. Abhängigkeiten bestehen zwischen einem Keimnachweis im Bronchialsekret am Tag 0 (*Pos. Bakteriologie Tag 0*) und den RisF *Rauchen* und *Obstruktion*. Für eine Abhängigkeit zwischen *Übergewicht* und *Obstruktion* läßt sich statistisch gerade eben keine Signifikanz, jedoch noch ein Trend ( $p < 0,1$ ) nachweisen.

## 5.2 RELATIVE HÄUFIGKEIT VON RÖNTGEN-INFILTRATEN

*Infiltrate* im Thorax-Röntgenbild waren bei differenzierter Betrachtung der verschiedenen Risikogruppen unterschiedlich häufig festzustellen; damit mußte ein Einfluß der jeweiligen RisF auf die Wahrscheinlichkeit der Infiltrat-Entwicklung angenommen werden. Liegen einem RisF numerische Werte zugrunde, die nach willkürlicher

Festlegung einer Schnittstelle die Risikogruppe von der *Nicht*-Risikogruppe trennen, und damit den RisF definieren, kann die Infiltrat-Wahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von den jeweiligen Absolutwerten des Merkmals errechnet werden. Bei Zugehörigkeit eines Pat. zu mehreren Risikogruppen könnte sich die Infiltrat-Wahrscheinlichkeit verstärken oder abschwächen.

Zunächst wird für Pat. mit einem definierten RisF das '*relative Risiko*' für die Entwicklung eines Infiltrates ( $RR_{inf}$ ) berechnet. Eine Abhängigkeit des Auftretens von Röntgen-Infiltraten von den jeweiligen Absolutwerten der Merkmale wird dann über die Berechnung '*logistischer Regressionen*' festgestellt. In einem weiteren Schritt wird unter Berücksichtigung der beschriebenen Koinzidenz von Risiken das ' $RR_{inf}$ ' für Risiko-Kombinationen errechnet. Schließlich wird die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Infiltraten in Abhängigkeit von der Anzahl gleichzeitig vorhandener RisF, also bei *Kumulation* von RisF, ermittelt.

### 5.2.1 'Relatives Risiko' für Röntgen-Infiltrate ( $RR_{inf}$ )

Das '*Relative Risiko*' für die Entwicklung eines Infiltrates ( $RR_{inf}$ ) entspricht der relativen Häufigkeit (Prob), mit der Infiltrate festzustellen sind, wenn ein definierter Risikofaktor vorliegt, verglichen mit der Infiltrat-Häufigkeit, wenn dieser RisF *nicht* vorliegt. Der hierfür errechnete Quotient weist somit aus, um wieviel häufiger Pat. mit vorhandenem RisF ein Infiltrat entwickeln als Pat. *ohne* diesen RisF. Im Umkehrschluß könnte man für Pat. *ohne* RisF mit dem reziproken Wert ausdrücken, um wieviel *seltener* sie Infiltrate aufweisen als Pat. der entsprechenden Risikogruppe.

Die jeweiligen Infiltrat-Häufigkeiten lassen sich wiederum in einer Vierfeldertafel darstellen, im Beispiel (Tab. 26) für den RisF *Malignom*.

**Tab. 26: Beispiel Vierfeldertafel; 'Relatives Risiko'**

Dargestellt ist die Anzahl der Pat. mit Infiltrat-Nachweis bei vorhandenem bzw. *nicht* vorhandenem Risikofaktor *Malignom*

Anzahl (n)		INFILTRATE		
		Ja	Nein	Total
MALIGNOM	Ja	95	25	120
	Nein	41	39	80
	Total	136	64	200

Basis für die Berechnungen sind die 'area under curve' (AUC) -Werte der röntgenologischen Infiltrate <sup>63</sup>. Bei Berechnung des  $RR_{inf}$  wird allerdings nicht die absolute Größe der AUC-Werte berücksichtigt, sondern jeder pos. AUC-Wert als 'Infiltrat: Ja' gegenüber 'Infiltrat: Nein' (AUC = 0) definiert; somit bleiben Häufigkeit, Schweregrad und Ausdehnung der Infiltrate ohne Relevanz. Es wird also das 'Relative Risiko' ausgewiesen, zur irgendeinem Zeitpunkt im p.o. Verlauf ein röntgenologisches Infiltrat zu entwickeln (in der mathematischen Aussage:  $AUC \geq 1$ ).

Dabei gilt folgendes: Für zwei dichotome Variable, einem *Infiltrat* im Röntgenbild (Inf) und einem bestehenden, definierten *Risikofaktor* (RisF) ist das 'Relative Risiko', ein Infiltrat zu entwickeln, definiert als:

$$RR_{inf} = \text{Prob} (\text{Inf} = \text{ja} \mid \text{RisF} = \text{ja}) / \text{Prob} (\text{Inf} = \text{ja} \mid \text{RisF} = \text{nein})$$

Im o.g. Beispiel (Tab. 26) ergibt dies:

$$RR_{inf} = \frac{95}{120} : \frac{41}{80} = 0,792 / 0,513 = 1,545$$

Bei Betrachtung einer Risikogruppe mit der komplementären *Nicht*-Risikogruppe bedeutet also für die betrachtete Risikogruppe ein Wert  $RR_{inf} > 1$  ein 'Relatives Risiko', das um das x-fache gegenüber der Gruppe ohne Risiko erhöht ist (im Beispiel ist das  $RR_{inf}$  für *Malignom*-Pat. um das 1,545-fache gegenüber Pat. *ohne Malignom* erhöht). Komplementär läßt sich eine relative Infiltrat-Wahrscheinlichkeit bei *nicht* vorhandenem RisF formulieren: Sie verhält sich reziprok ( $1 / RR_{inf}$ ), so daß bei erhöhtem  $RR_{inf}$  ( $x > 1$ ) in einer Risikogruppe für die komplementäre *Nicht*-Risikogruppe die Infiltrat-Wahrscheinlichkeit erniedrigt sein muß ( $x < 1$ ). Im Beispiel ist für Pat. *ohne Malignom* die relative Wahrscheinlichkeit, ein Röntgen-Infiltrat zu entwickeln, demnach um das 0,647-fache gegenüber den *Malignom*-Pat. seltener.

Die so errechneten  $RR_{inf}$ -Werte werden für alle definierten RisF <sup>64</sup> in der folgenden Tab. 25 aufgelistet. Der zusätzlich angegebene p-Wert belegt ggf. eine statistische Signifikanz ( $p < 0,05$ ) oder einen Trend ( $p < 0,1$ ) für die Höhe des  $RR_{inf}$ .

Das höchste  $RR_{inf}$  - mit hoher Signifikanz - ergibt sich für die Pat. mit einer *malignen* Erkrankung und damit komplementär die - nicht aufgeführte - niedrigste relative Infiltrat-Wahrscheinlichkeit für die entsprechende *Nicht*-Risikogruppe (Pat. mit benigner Grundkrankheit). Dabei sind allerdings die vorbeschriebenen Ergebnisse des '*log-linearen Modells*' zu berücksichtigen, wo eine jeweilige Abhängigkeit

<sup>63</sup> Siehe: Abschnitt: **5.3.3 AUC-Werte für Röntgen-Infiltrate und Risikofaktoren (RisF)** - S. 132

<sup>64</sup> Siehe: **PATIENTENGUT**, Abschnitt: **3.2.1 Definition der Risikofaktoren (RisF)** - S. 30

zwischen dem RisF *Malignom* und den Risikofaktoren *OP-Dauer*, *Alter* und *Übergewicht* gefunden wurde. Für diese drei RisF wird - jeweils mit statistischer Signifikanz bzw. mit mindestens einem Trend - ein erhöhtes  $RR_{inf}$  gefunden. Hieraus kann geschlossen werden, daß der RisF *Malignom*, mit oder ohne eigene Wirkung, vorwiegend ein Sammelbegriff für andere RisF darstellt.

**Tab. 27: 'Relatives Risiko' für Infiltrat-Entwicklung für definierte Risikofaktoren**  
 Angegeben ist das 'Relative Risiko', im p.o. Verlauf ein Infiltrat beliebiger Qualität und Ausdehnung zu entwickeln ( $RR_{inf}$ ), sowie der p-Wert der Irrtums-Wahrscheinlichkeit.

Risikofaktoren	$RR_{inf}$	p-Wert
<b>Malignom</b>	1,545	0,00005
<b>Alter <math>\geq 60</math> Jahre</b>	1,217	0,082
<b>Gewicht <math>\geq 1,4</math> RI</b>	1,386	0,0009
<b>OP-Dauer <math>\geq 150</math> min</b>	1,259	0,022
<b>Rauchen</b>	1,215	0,097
<b>Obstruktion</b>	1,111	0,457
<b>Pos. Bakteriologie am Tag 0</b>	1,300	0,038

Obleich der RisF *Pos. Bakteriologie Tag 0* sich bezüglich der Infiltrat-Häufigkeit wie auch der Infiltrat-Qualität bisher als ausgesprochen 'mächtig' erwiesen hat <sup>65</sup>, ist das  $RR_{inf}$  in diesem Fall nur um das 1,3-fache erhöht ( $p = 0,038$ ). Da in der bisherigen Analyse die hier nachgewiesenermaßen wirksame AP<sub>r</sub> unberücksichtigt bleibt, ist dies erklärlich, zumal außerdem der Stichprobenumfang ( $n = 33$ ) relativ klein ist. Die Auswirkungen der AP<sub>r</sub> werden in einer späteren Analyse dargestellt <sup>66</sup>. Die  $RR_{inf}$ -Werte für die RisF *Rauchen* und *Obstruktion* sind - mit knappem Erreichen eines Trends bzw. ohne Signifikanz - nur mäßig erhöht.

## 5.2.2 Infiltrat-Risiko in Abhängigkeit von Absolutwerten ('log. Regressionen')

Für die Risikofaktoren *Alter*, *Übergewicht*, *OP-Dauer* und *Obstruktion* wurden Schnittstellen zur Definition der Risikogruppen willkürlich bzw. bei Überschreiten

<sup>65</sup> Siehe: **ERGEBNISSE**, Abschnitt: **4.3.2 Röntgen-Infiltrate und Keimnachweis** und Abschnitt: **4.5.1 Röntgen-Infiltrate und Risikofaktoren (RisF)** (Pos. Bakteriologie am Tag 0) und: **STATISTISCHE ANALYSEN**, Abschnitt: **5.4.7 AUC-Werte beim RisF Pos. Bakteriologie am Tag 0** - S. 56 bzw. S. 88 bzw. S. 158

<sup>66</sup> Siehe: Abschnitt: **5.2.3 'Relatives Risiko' für Röntgen-Infiltrate ( $RR_{inf}$ ) bei Koinzidenz von Risikofaktoren (RisF)** - S. 116

anerkannter Normalwerte festgelegt<sup>67</sup>. Über die Berechnung 'logistischer Regressionen' kann die Wahrscheinlichkeit [P] für das Auftreten von Röntgen-Infiltraten in Abhängigkeit von den jeweiligen Absolutwerten der Merkmale errechnet werden. Das zugrunde liegende Modell für die 'logistische Regression' ist im folgenden dargestellt:

Es sei:  $P(\text{Infiltrat} = \text{ja}) = \pi(x)$

$$\text{Dann ist: } \pi(x) = \frac{\exp(\alpha + \beta x)}{1 + \exp(\alpha + \beta x)} \Leftrightarrow \log \frac{\pi(x)}{1 - \pi(x)} = \alpha + \beta x$$

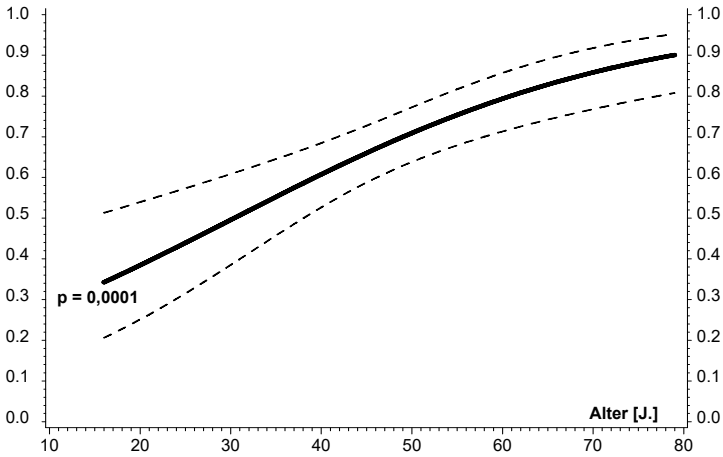
Die nach diesem Modell berechnete Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Infiltraten wird zunächst graphisch als 'logistische Regression' für die gesamte Pat.-Stichprobe dargestellt. Die folgenden beiden Abb. zeigen die entsprechenden 'log. Regressionen' gesondert errechnet für die beiden Pat.-Gruppen (KoGr und PrGr). Dabei wird auf der y-Achse die ermittelte Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Infiltraten für die Absolutwerte des jeweiligen Merkmals (z.B. [Jahre] für den RisF *Alter*) dargestellt. Besteht keine Abhängigkeit, ergibt sich eine Gerade ohne Steigung ( $y = \text{const.}$ ). Ändert sich jedoch die Wahrscheinlichkeit mit zunehmender / abnehmender Größe des Merkmals, ergibt sich eine mathematische Beziehung, deren evt. statistische Signifikanz sich jeweils im errechneten p-Wert zeigen kann.

### **Alter**

Die Definition des RisF *Alter* erfolgte mit einer zunächst willkürlichen Schnittstelle bei 60 Jahren. Über eine 'log. Regression' wird die Infiltrat-Wahrscheinlichkeit abhängig vom tatsächlichen Absolutwert des Alters der Pat. errechnet.

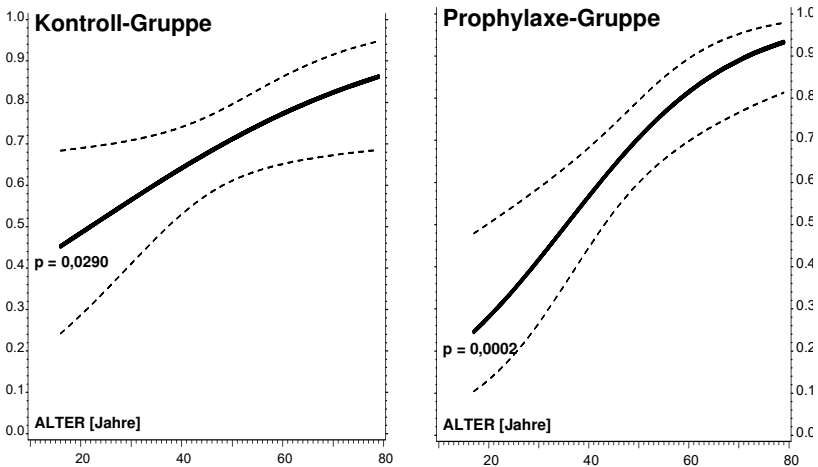
Die Wahrscheinlichkeit, ein Röntgen-Infiltrat zu entwickeln, steigt mit zunehmendem Alter und wird in der statistischen Analyse signifikant ( $p = 0,0001$ ). Betrachtet man die beiden Patientengruppen, ergibt sich für die KoGr eine Kurve mit geringerer Steigung, jedoch höherem Achsenabschnitt, so daß eine Abhängigkeit zwar besteht ( $p = 0,0290$ ), die Zunahme der Wahrscheinlichkeit mit zunehmendem Alter jedoch geringer ist als in der vergleichbaren PrGr. In der PrGr liegt die Infiltrat-Wahrscheinlichkeit bei niedrigem Alter deutlich unter der Wahrscheinlichkeit der KoGr (kleinerer Achsenabschnitt), jedoch bei hohem Alter etwas darüber, so daß sich für die PrGr eine steilere Kurve ( $p = 0,0002$ ) als für die KoGr ergibt. Somit ist in der PrGr besonders bei den jüngeren Pat. (= *Nicht-Risikogruppe*) eine Senkung der Infiltrat-Wahrscheinlichkeit - wahrscheinlich als Effekt der APR - festzustellen.

<sup>67</sup> Siehe: **PATIENTENGUT**, Abschnitt: **3.2.1 Definition der Risikofaktoren (RisF)** - S. 30



**Abb. 51: Röntgen-Infiltrate und Alter; Logistische Regression**

Aufgetragen ist die Wahrscheinlichkeit für Entwicklung von Röntgen-Infiltraten in Abhängigkeit vom Alter der Pat. [J.] als logistische Regression mit 95%-Konfidenz-Streifen.



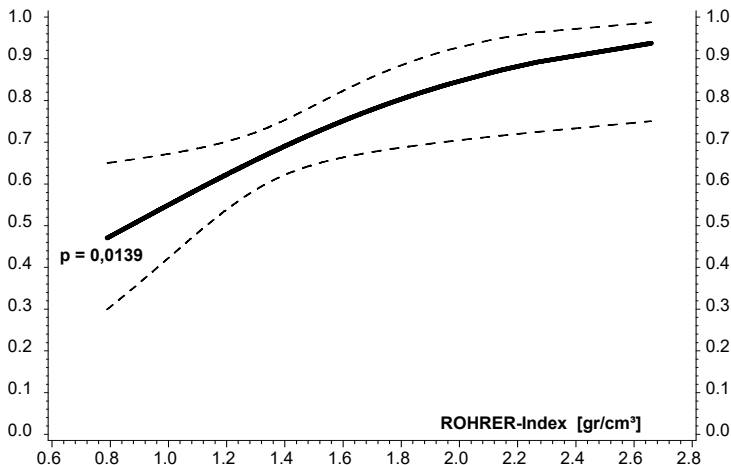
**Abb. 52: Röntgen-Infiltrate und Alter für KoGr / PrGr; Logistische Regressionen**

Aufgetragen ist die Wahrscheinlichkeit für Entwicklung von Röntgen-Infiltraten in Abhängigkeit vom Alter der Pat. [J.] als logistische Regression mit 95%-Konfidenz-Streifen für beide Patientengruppen.

Nachdem graphisch eine annähernd gleichmäßige Steigung der Kurven mit einer geringen Abflachung nur für höheres Alter gefunden wird, ergibt sich aus dieser Analyse keine 'mächtigere' Schnittstelle für die Definition der Risikogruppe.

### Übergewicht

Die Festlegung des Risikofaktors *Übergewicht* ist in einem Verhältnis des Körpergewichts zur Körpergröße definiert. Entsprechend der hier verwendeten Definition im ROHRER-Index (der "Körperfülle") und der Begrenzung des 'Normal-Bereichs' bis zu einem Index von 1,4 wurde die Schnittstelle zur Definition der Risikogruppe auf diesen Wert festgelegt <sup>68</sup>. Der Zusammenhang zwischen dem Absolutwert des ROHRER-Index (RI) und dem Auftreten von Infiltraten im Thorax-Röntgenbild, und damit die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Infiltrates, lässt sich in der 'log. Regression' darstellen.



**Abb. 53: Röntgen-Infiltrate und Körpergewicht; Logistische Regression**

Aufgetragen ist die Wahrscheinlichkeit für Entwicklung von Röntgen-Infiltraten in Abhängigkeit vom ROHRER-Index (der "Körperfülle") der Pat. [gr / cm³] als logistische Regression mit 95%-Konfidenz-Streifen.

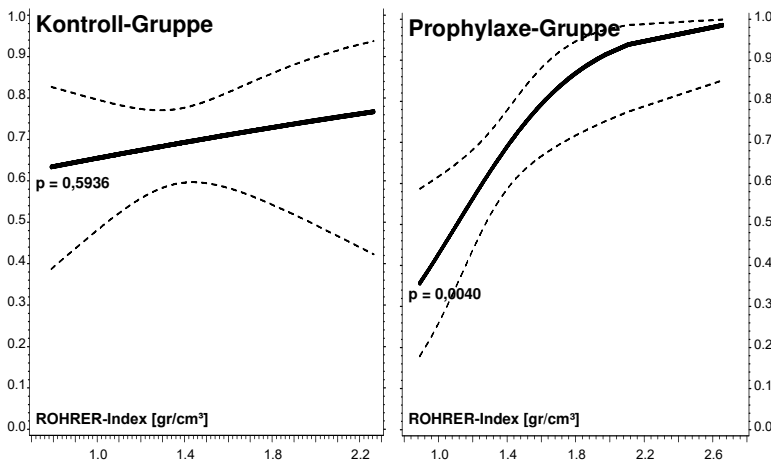
Die Wahrscheinlichkeit, ein Infiltrat im Thorax-Röntgenbild zu entwickeln steigt statistisch signifikant ( $p = 0,0139$ ) mit zunehmender 'Körperfülle'; Pat. mit *Übergewicht* (ROHRER-Index  $\geq 1,4$  [= Risikogruppe]) weisen also häufiger ein Infiltrat auf als Normal-Gewichtige. Dabei steigt die Kurve zunächst weitgehend gleichmäßig an und

<sup>68</sup> Siehe: **PATIENTENGUT**, Abschnitt: **3.2.1 Definition der Risikofaktoren (RisF)** - S. 30



zeigt erst bei hohen RI-Werten eine mäßige Abflachung. Eine angedeutete 'Taille' im 95%-Konfidenz-Streifen bei etwa einem RI von 1,2 bis 1,4 weist für diesen Bereich die geringsten Abweichungen von der Regressions-Kurve auf. Obwohl dies die Schnittstelle bei der 'Normalitäts-Grenze' (RI = 1,4) nicht wirksam bestätigt, läßt sich der Graphik immerhin keine 'mächtigere' Schnittstelle zur Definition der Risikogruppe entnehmen.

Im Gruppenvergleich zeigt sich ein beträchtlicher Unterschied der Abhängigkeit der Infiltrat-Wahrscheinlichkeit vom relativen Gewicht der Pat., wobei in der KoGr diesbezüglich nur eine mäßige Zunahme bei zunehmendem RI-Wert ohne statistische Absicherung dieser Beziehung (keine Signifikanz) gefunden wird. Eine Signifikanz ( $p = 0,004$ ) ergibt sich dagegen für die Abhängigkeit der Infiltrat-Wahrscheinlichkeit in der PrGr mit steilem Kurvenverlauf und angedeuteter Plateau-Bildung bei einem RI > 1,8. Hier ist wiederum die deutlich kleinere Wahrscheinlichkeit bei Pat. mit niedrigem RI - im Vergleich zur KoGr - Hinweis darauf, daß besonders Pat. der *Nicht*-Risiko-Gruppe bezüglich der Infiltrat-Entwicklung von einer APr profitieren, wobei sich die Verhältnisse - schwächer ausgeprägt - bei höheren RI-Werten umkehren.

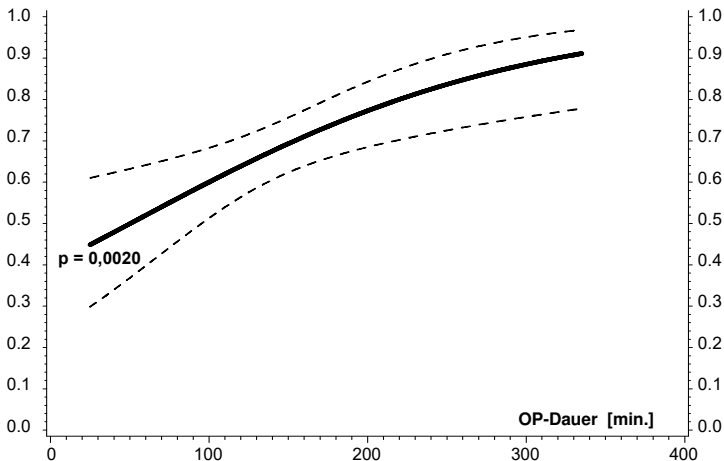


**Abb. 54: Röntgen-Infiltrate und Körpergewicht für KoGr / PrGr; Log. Regressionen**  
 Aufgetragen ist die Wahrscheinlichkeit für Entwicklung von Röntgen-Infiltraten in Abhängigkeit vom ROHRER-Index (der "Körperfülle") der Pat. [gr / cm³] als logistische Regression mit 95%-Konfidenz-Streifen für beide Patientengruppen.



## Operationsdauer

Die Definition des RisF *Operationsdauer* erfolgte über eine willkürliche Schnittstelle bei 150 min<sup>69</sup>. Die 'log. Regression' stellt die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Infiltraten in Abhängigkeit vom Absolutwert der protokollierten der OP-Dauer dar.



**Abb. 55: Röntgen-Infiltrate und OP-Dauer; Logistische Regression**

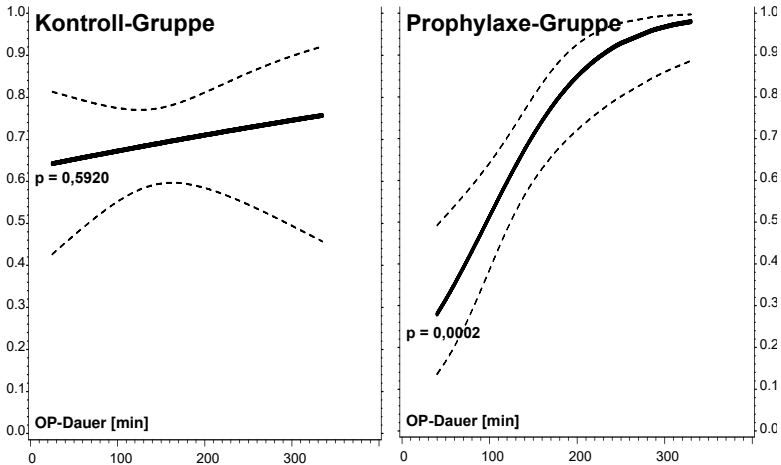
Aufgetragen ist die Wahrscheinlichkeit für Entwicklung von Röntgen-Infiltraten in Abhängigkeit von der Dauer der Operation [min] als logistische Regression mit 95%-Konfidenzstreifen

Die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung von Röntgen-Infiltraten wächst mit zunehmender Dauer der Operation ( $p = 0,002$ ). Dabei steigt die Kurve bis zu einer Zeit von 200 min etwa gleichmäßig an und flacht dann geringfügig ab. Bei etwas größerer Streuung bei kurzer OP-Dauer zeigt der 95%-Konfidenz-Streifen etwa in der willkürlich angenommenen Schnittstelle von 150 min die geringste Streuung.

Bei recht hoher Ausgangs-Wahrscheinlichkeit bei kurzer OP-Dauer in der KoGr (großer y-Achsenabschnitt) steigt hier im Gruppenvergleich die Infiltrat-Wahrscheinlichkeit gegenüber einem steilen Anstieg in der PrGr nur noch mäßig an und in der KoGr bleibt die Beziehung zwischen OP-Dauer und Infiltrat-Wahrscheinlichkeit ohne Signifikanz-Nachweis. Die Wahrscheinlichkeit für eine kurze OP-Dauer liegt in der PrGr deutlich niedriger als in der KoGr, steigt dann allerdings steil und zunächst gleichmäßig mit zunehmender OP-Dauer an ( $p = 0,0002$ ). Wie bei den vorgenannten

<sup>69</sup> Siehe: **PATIENTENGUT**, Abschnitt: **3.2.1 Definition der Risikofaktoren (RisF)** - S. 30

RisF ist auch hier der deutlichste Unterschied - eine geringere Infiltrat-Wahrscheinlichkeit in der PrGr - in der *Nicht*-Risikogruppe (kurze OP-Dauer) zu finden.



**Abb. 56: Röntgen-Infiltrate und OP-Dauer für KoGr / PrGr; Logistische Regressionen**

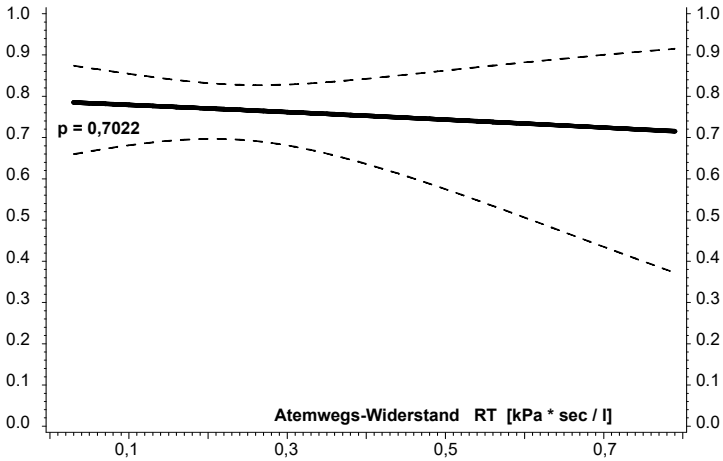
Aufgetragen ist die Wahrscheinlichkeit für Entwicklung von Röntgen-Infiltraten in Abhängigkeit von der OP-Dauer [min] als logistische Regression mit 95%-Konfidenz-Streifen für beide Patientengruppen.

### **Obstruktion**

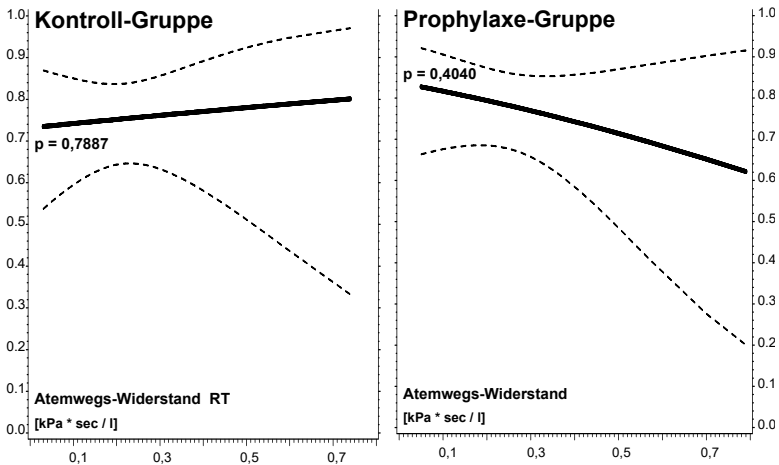
Die Definition des Risikofaktors *Obstruktion* basiert auf gemessene Werte des Atemwegswiderstandes ( $R_T$ ), wobei die Grenze zwischen normal / pathologisch entsprechend anerkannten Normen bei einem Wert von  $0,3 \text{ [kPa} \times \text{sec / l]}$  angesetzt ist <sup>70</sup>. Über eine 'log. Regression' wird die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Infiltraten in Abhängigkeit vom gemessenen Absolutwert des  $R_T$  errechnet.

Bei Betrachtung der gesamten Pat.-Stichprobe, aber auch bei Differenzierung nach Gruppen zeigt sich statistisch keine Abhängigkeit der Infiltrat-Wahrscheinlichkeit von der Höhe des Atemwegswiderstandes. Die Abnahme der Infiltrat-Wahrscheinlichkeit mit zunehmenden  $R_T$ -Werten in der PrGr ist in der Tendenz überraschend, liegt jedoch wegen der hohen Streuung (breite 95%-Konfidenz-Streifen) statistisch im Zufallsbereich und bleibt deshalb irrelevant.

<sup>70</sup> Siehe: **PATIENTENGUT**, Abschnitt: **3.2.1 Definition der Risikofaktoren (RisF)** - S. 30



**Abb. 57: Röntgen-Infiltrate und Atemwegswiderstand; Logistische Regression**  
 Aufgetragen ist die Wahrscheinlichkeit für Entwicklung von Röntgen-Infiltraten in Abhängigkeit vom Atemwegswiderstand ( $R_T$ ) [kPa \* sec / l] als logistische Regression mit 95%-Konfidenz-Streifen



**Abb. 58: Röntgen-Infiltrate und Atemwegswiderstand für KoGr / PrGr; Logistische Regressionen**  
 Aufgetragen ist die Wahrscheinlichkeit für Entwicklung von Röntgen-Infiltraten in Abhängigkeit vom Atemwegswiderstand ( $R_T$ ) [kPa \* sec / l] als logistische Regression mit 95%-Konfidenz-Streifen für beide Patientengruppen.

### 5.2.3 'Relatives Risiko' für Röntgen-Infiltrate (RR<sub>inf</sub>) bei Koinzidenz von Risikofaktoren (RisF)

Unter Berücksichtigung der beschriebenen Koinzidenz von RisF<sup>71</sup> wird für Pat. mit einem definierten RisF (z.B. *Malignom*) das 'Relative Risiko' für die Entwicklung eines Infiltrates (RR<sub>inf</sub>) berechnet, wenn gleichzeitig ein *Zweit-Risikofaktor* (ZwRisF) vorliegt bzw. wenn dieser ZwRisF *nicht* vorliegt. Es handelt sich also um eine 'stratifizierte Analyse' mit Trennung nach dem ZwRisF (ZwRisF = ja; ZwRisF = nein). In die jetzige Analyse wird zusätzlich die Zugehörigkeit zur *Kontroll-Gruppe* (KoGr) als ZwRisF aufgenommen und der Zugehörigkeit zur PrGr gegenübergestellt, da die bisherigen Ergebnisse verschiedentlich einen *günstigen* Einfluß der APr auf die Infiltrat-Entwicklung erkennen lassen (PrGr = *Nicht-Risikogruppe*).

Die jeweiligen Infiltrat-Wahrscheinlichkeiten lassen sich wiederum in einem Paar von Vierfeldertafeln darstellen, im Beispiel (Tab. 28) für den RisF *Malignom* und den ZwRisF *Alter*.

**Tab. 28: Beispiel Vierfeldertafeln (Paar); 'Relatives Risiko' für den RisF *Malignom* bei vorhandenem / nicht vorhandenem ZwRisF *Alter***

Dargestellt ist die Anzahl (Absolutwert) der *Malignom*-Pat. (= Risikogruppe) mit Infiltrat-Nachweis bei vorhandenem bzw. *nicht* vorhandenem Zweit-Risikofaktor *Alter*.

		<i>Alter = JA</i>			<i>Alter = NEIN</i>		
		INFILTRATE			INFILTRATE		
		Ja	Nein	Total	Ja	Nein	Total
<i>Malignom</i>	Ja	37	9	46	58	16	74
	Nein	3	2	5	36	37	75
	Total	40	11	51	96	53	149

Das früher angegebene Modell<sup>72</sup> für die Berechnung der RR<sub>inf</sub>-Werte wird hier gleichermaßen angewendet: Für zwei dichotome Variable, einem 'Infiltrat' im Röntgenbild (Inf) und einem definierten Risikofaktor (RisF) *Malignom* ist - bei Stratifizierung nach einem zusätzlichen Zweit-Risikofaktor (ZwR = ja; ZwR = nein) - das 'Relative Risiko', ein Röntgen-Infiltrat zu entwickeln (RR<sub>inf</sub>), definiert als:

$$RR_{inf}(ZwR=ja, nein) = \text{Prob}(\text{Inf} = ja \mid \text{RisF} = ja) / \text{Prob}(\text{Inf} = ja \mid \text{RisF} = nein)$$

<sup>71</sup> Siehe: **PATIENTENGUT**, Abschnitt: **3.2.4 Koinzidenz von Risikofaktoren (RisF)** - S. 32

<sup>72</sup> Siehe: Abschnitt: **5.2.1 'Relatives Risiko' für Röntgen-Infiltrate (RR<sub>inf</sub>)** - S. 106

Im o.g. Beispiel (Tab. 28) ergibt dies bei vorhandenem Zweit-Risikofaktor *Alter*:

$$RR_{\text{inf}}(\text{Alter=ja}) = \frac{37}{46} : \frac{3}{5} = 0,804 / 0,6 = 1,341$$

und bei *nicht* vorhandenem Zweit-Risikofaktor:

$$RR_{\text{inf}}(\text{Alter=nein}) = \frac{58}{74} : \frac{38}{75} = 0,784 / 0,507 = 1,547$$

Die errechneten  $RR_{\text{inf}}$ -Werte werden für die verschiedenen Kombinationen der definierten RisF <sup>73</sup> aufgelistet, wobei die komplementäre relative Infiltrat-Wahrscheinlichkeit bei *nicht* bestehendem RisF nicht gesondert ausgewiesen ist; auch hier gelten die früher formulierten, grundsätzlichen Überlegungen <sup>74</sup>. Bezüglich der Zweit-Risikofaktoren wird das  $RR_{\text{inf}}$  sowohl bei vorhandenem, als auch bei *nicht* vorhandenem ZwRisF ausgewiesen.

### **Malignom**

**Tab. 29: 'Relatives Risiko' für Infiltrat-Entwicklung bei Koinzidenz von Risikofaktoren für den RisF Malignom**

Angegeben ist das 'Relative Risiko', im p.o. Verlauf ein Infiltrat zu entwickeln ( $RR_{\text{inf}}$ ) für den RisF *Malignom* in der Verknüpfung mit / ohne ZwRisF, sowie der p-Wert bei Signifikanz (p <0,05) oder Trend (p <0,1).

Risikofaktoren		$RR_{\text{inf}}$	p-Wert
<b>Malignom</b>		<b>1,545</b>	
<b>Alter ≥60 Jahre</b>	<b>ja</b>	1,341	n.s.
	<b>nein</b>	1,547	0,0006
<b>Übergewicht ≥1,4 RI</b>	<b>ja</b>	1,138	n.s.
	<b>nein</b>	1,793	0,0008
<b>OP-Dauer ≥150 min</b>	<b>ja</b>	0,908	n.s.
	<b>nein</b>	1,880	0,00002
<b>Rauchen</b>	<b>ja</b>	1,329	0,014
	<b>nein</b>	2,852	0,0003
<b>Obstruktion</b>	<b>ja</b>	3,955	0,0004
	<b>nein</b>	1,381	0,0068
<b>Pos. Bakt. Tag 0</b>	<b>ja</b>	1,167	n.s.
	<b>nein</b>	1,586	0,0002
<b>Gruppe</b>	<b>KoGr</b>	1,333	0,050
	<b>PrGr</b>	1,815	0,0002

<sup>73</sup> Siehe: **PATIENTENGUT**, Abschnitt: **3.2 Risikogruppen** - S. 29

<sup>74</sup> Siehe: Abschnitt: **5.2.1 'Relatives Risiko' für Röntgen-Infiltrate ( $RR_{\text{inf}}$ )** - S. 106



Das 'Relative Risiko', ein Röntgen-Infiltrat zu entwickeln, ist bei den Malignom-Pat. mit nur einer Ausnahme (Kombination mit einer *OP-Dauer* >150 min.) teilweise beträchtlich und oft signifikant erhöht (siehe Tab. 29). Zutreffend ist diese Feststellung sowohl bei bestehender Koinzidenz mit einem Zweit-Risikofaktor, als auch bei *nicht* vorhandenem *ZwRisF*, und ist gerade dann besonders deutlich ausgeprägt. Eine Ausnahme hiervon - mit einem deutlich kleineren  $RR_{inf}$  - findet sich nur in der Beziehung *Malignom* und *Nicht-Obstruktion*, nachdem sich im Vergleich mit allen anderen, möglichen Kombinationen für das Zusammentreffen von *Malignom* und *Obstruktion* das höchste  $RR_{inf}$  überhaupt ergibt. In der Umkehrung wäre somit - wieder mit Ausnahme der *OP-Dauer* >150 min. - festzustellen, daß *Nicht-Malignom-Pat.* - also Pat. mit einer benignen Grunderkrankung - besonders bei *nicht* vorhandenem *ZwRisF* eine beträchtlich verminderte relative Infiltrat-Wahrscheinlichkeit aufweisen.

### Alter

**Tab. 30: 'Relatives Risiko' für Infiltrat-Entwicklung bei Koinzidenz von Risikofaktoren für den RisF Alter**

Angegeben ist das 'Relative Risiko', im p.o. Verlauf ein Infiltrat zu entwickeln ( $RR_{inf}$ ) für den RisF *Alter* in der Verknüpfung mit / ohne *ZwRisF*, sowie der p-Wert bei Signifikanz ( $p < 0,05$ ) oder Trend ( $p < 0,1$ ).

Risikofaktoren		$RR_{inf}$	p-Wert
<b>Malignom</b>	ja	1,026	n.s.
	nein	1,184	n.s.
<b>Alter ≥60 Jahre</b>		<b>1,217</b>	
<b>Übergewicht ≥1,4 RI</b>	ja	1,011	n.s.
	nein	1,453	0,082
<b>OP-Dauer ≥150 min</b>	ja	0,936	n.s.
	nein	1,579	0,014
<b>Rauchen</b>	ja	1,084	n.s.
	nein	1,762	0,013
<b>Obstruktion</b>	ja	1,379	n.s.
	nein	1,140	n.s.
<b>Pos. Bakt. Tag 0</b>	ja	1,123	n.s.
	nein	1,215	n.s.
<b>Gruppe</b>	KoGr	1,082	n.s.
	PrGr	1,370	0,049

Statistisch auffällig erhöhte  $RR_{inf}$ -Werte (mit Signifikanz oder Trend) lassen sich für den RisF *Alter* (≥60 Jahre) nur in Verbindung mit *nicht* vorhandenem *ZwRisF*, nämlich bei kurzer *OP-Dauer* (<150 min.), bei *Nicht-Rauchen*, *Normal-Gewicht* und

für Pat. der PrGr nachweisen. Ohne statistische Signifikanz bleibt der einzige, stärker erhöhte  $RR_{inf}$ -Wert in der Koinzidenz zweier RisF, nämlich *Alter* und *Obstruktion*. Durch einen zusätzlich vorhandenen, zweiten Risikofaktor ergibt sich also kein relevant erhöhtes  $RR_{inf}$  für den RisF *Alter*, wie auch in der Umkehrung die *Nicht*-Risiko-Gruppe - also die jüngere Pat. - bei vorhandenem ZwRisF keine wesentliche Verminderung der relativen Infiltrat-Wahrscheinlichkeit aufweist. Die komplementären *Nicht*-Risiko-Pat. zeigen eine - in Klammern ausgewiesene - deutlich verminderte relative Wahrscheinlichkeit, ein Röntgen-Infiltrat zu entwickeln nur, wenn sie zusätzlich entweder Nichtraucher (0,568) oder normalgewichtig (0,688) sind, bei kürzerer Operationsdauer (0,633) oder Zugehörigkeit zur PrGr (0,730).

### Übergewicht

**Tab. 31: 'Relatives Risiko' für Infiltrat-Entwicklung bei Koinzidenz von Risikofaktoren für den RisF *Übergewicht***

Angegeben ist das 'Relative Risiko', im p.o. Verlauf ein Infiltrat zu entwickeln ( $RR_{inf}$ ) für den RisF *Übergewicht* in der Verknüpfung mit / ohne ZwRisF, sowie der p-Wert bei Signifikanz ( $p < 0,05$ ) oder Trend ( $p < 0,1$ ).

Risikofaktoren		$RR_{inf}$	p-Wert
<b>Malignom</b>	ja	1,093	n.s.
	nein	1,722	0,016
<b>Alter ≥60 Jahre</b>	ja	1,050	n.s.
	nein	1,509	0,0009
<b>Übergewicht ≥1,4 RI</b>		<b>1,386</b>	
<b>OP-Dauer ≥150 min</b>	ja	1,070	n.s.
	nein	1,677	0,0007
<b>Rauchen</b>	ja	1,350	0,0081
	nein	1,597	0,061
<b>Obstruktion</b>	ja	1,050	n.s.
	nein	1,474	0,0007
<b>Pos. Bakt. Tag 0</b>	ja	1,283	n.s.
	nein	1,398	0,0037
<b>Gruppe</b>	KoGr	1,215	n.s.
	PrGr	1,630	0,0013

Das  $RR_{inf}$  für den RisF *Übergewicht* ist generell erhöht (häufig signifikant), wobei wiederum besonders die *Nicht*-Risiko-Pat. des zugeordneten ZwRisF in jeder Kombination ein höheres  $RR_{inf}$  aufweisen als die entsprechenden Pat. mit vorhandenem, zweitem Risikofaktor. In der Umkehrung ergibt sich demnach für die komplementären, normalgewichtigen Patienten *ohne* ZwRisF in allen Fällen eine deutlich verminderte, relative Infiltrat-Wahrscheinlichkeit (reziproker Wert:  $1 / RR_{inf}$ ). Nachdem diese



Analyse keine isolierte Betrachtung der jeweiligen Risikofaktoren darstellt und eine relativ häufige Koinzidenz des RisF *Übergewicht* mit verschiedenen anderen RisF vorliegt, wird eine definitive Interpretation dieser Ergebnisse unmöglich. Es ist hierbei auch ein Einfluß der bei Übergewichtigen größeren Weichteil-Masse, mit Verstärkung oder Imitation von 'Infiltraten', ursächlich zu diskutieren, und diesbezüglich auf weitere Analysen mit Einbeziehung der Infiltrat-Häufigkeit und -Qualität zu verweisen, die diese Interpretation unterstützen <sup>75</sup>.

### **Operationsdauer**

**Tab. 32: 'Relatives Risiko' für Infiltrat-Entwicklung bei Koinzidenz von Risikofaktoren für den RisF *Operationsdauer***

Angegeben ist das 'Relative Risiko', im p.o. Verlauf ein Infiltrat zu entwickeln ( $RR_{inf}$ ) für den RisF *OP-Dauer* in der Verknüpfung mit / ohne ZwRisF, sowie der p-Wert bei Signifikanz ( $p < 0,05$ ) oder Trend ( $p < 0,1$ ).

Risikofaktoren		$RR_{inf}$	p-Wert
<b>Malignom</b>	<b>ja</b>	0,883	n.s.
	<b>nein</b>	1,828	0,026
<b>Alter ≥60 Jahre</b>	<b>ja</b>	0,833	n.s.
	<b>nein</b>	1,404	0,0077
<b>Übergewicht ≥1,4 RI</b>	<b>ja</b>	0,985	n.s.
	<b>nein</b>	1,546	0,013
<b>OP-Dauer ≥150 min</b>		<b>1,259</b>	
<b>Rauchen</b>	<b>ja</b>	1,116	n.s.
	<b>nein</b>	1,795	0,014
<b>Obstruktion</b>	<b>ja</b>	1,292	n.s.
	<b>nein</b>	1,236	0,086
<b>Pos. Bakt. Tag 0</b>	<b>ja</b>	0,951	n.s.
	<b>nein</b>	1,330	0,015
<b>Gruppe</b>	<b>KoGr</b>	1,001	n.s.
	<b>PrGr</b>	1,605	0,0013

Eine längere *OP-Dauer* ( $\geq 150$  min.) führt in der Verbindung mit einem zweiten Risikofaktor nur bei gleichzeitig bestehender *Obstruktion* oder bei *Rauchern* zu einem mäßig und nicht signifikant erhöhten  $RR_{inf}$ , während die Kombination mit weiteren RisF entweder keine relevante Beeinflussung, oder mehrfach sogar eine Verminderung des  $RR_{inf}$  ergibt. Deutlich, teilweise signifikant erhöhte  $RR_{inf}$ -Werte ergeben sich auch hier in der Kombination des RisF *OP-Dauer* mit *nicht* vorhandenen Zweit-Risikofaktoren, so daß in der komplementären Kombination des *Nicht-RisF* - also einer

<sup>75</sup> Siehe: Abschnitt: **5.4.3 AUC-Werte beim RisF *Übergewicht*** - S. 143

kürzeren OP-Dauer <150 min. - und *nicht* vorhandenen ZwRisF eine durchgehend verminderte relative Infiltrat-Wahrscheinlichkeit gegeben ist. In dieser komplementären *Nicht*-Risikogruppe (OP-Dauer <150 min.) ergeben sich - nachstehend in Klammern angegeben - mäßig erhöhte, reziproke Werte ( $1 / RR_{inf}$ ) und damit eine etwas gesteigerte Infiltrat-Wahrscheinlichkeit nur in der Verknüpfung mit den ZwRisF *Alter* (1,200), *Malignom* (1,133) und *Pos. Bakteriologie Tag 0* (1,052).

## Rauchen

**Tab. 33: 'Relatives Risiko' für Infiltrat-Entwicklung bei Koinzidenz von Risikofaktoren für den RisF *Rauchen***

Angegeben ist das 'Relative Risiko', im p.o. Verlauf ein Infiltrat zu entwickeln ( $RR_{inf}$ ) für den RisF *Rauchen* in der Verknüpfung mit / ohne ZwRisF, sowie der p-Wert bei Signifikanz ( $p < 0,05$ ) oder Trend ( $p < 0,1$ ).

Risikofaktoren		$RR_{inf}$	p-Wert
<b>Malignom</b>	<b>ja</b>	1,019	n.s.
	<b>nein</b>	2,187	0,013
<b>Alter <math>\geq 60</math> Jahre</b>	<b>ja</b>	0,937	n.s.
	<b>nein</b>	1,524	0,010
<b>Übergewicht <math>\geq 1,4</math> RI</b>	<b>ja</b>	1,167	n.s.
	<b>nein</b>	1,380	n.s.
<b>OP-Dauer <math>\geq 150</math> min</b>	<b>ja</b>	0,952	n.s.
	<b>nein</b>	1,532	0,033
<b>Rauchen</b>		<b>1,215</b>	
<b>Obstruktion</b>	<b>ja</b>	0,970	n.s.
	<b>nein</b>	1,263	0,074
<b>Pos. Bakt. Tag 0</b>	<b>ja</b>	1,143	n.s.
	<b>nein</b>	1,177	n.s.
<b>Gruppe</b>	<b>KoGr</b>	1,224	n.s.
	<b>PrGr</b>	1,227	n.s.

Ein mäßig erhöhtes  $RR_{inf}$  ergibt sich für den RisF *Rauchen* in der Koinzidenz mit einem weiteren RisF nur für die folgenden ZwRisF: *Pos. Bakteriologie Tag 0*, *Übergewicht* und *Kontrollgruppe*, wobei die Verbindung bei entsprechend *nicht* vorhandenem ZwRisF nur beim *Normalgewicht* zu einer geringen Steigerung, in den beiden anderen Kombinationen (*Negative Bakteriologie Tag 0* bzw. *Prophylaxegruppe*) jedoch zu nahezu identischen  $RR_{inf}$ -Werten wie beim isoliert betrachteten RisF *Rauchen* führt. In keiner Kombination ergibt sich eine Signifikanz. *Rauchen* in Verknüpfung mit den übrigen ZwRisF ist verbunden mit einem minimal erhöhten (*Malignom*), ansonsten jedoch mit einem erniedrigten  $RR_{inf}$ . Deutlich erhöhte  $RR_{inf}$ -Werte (signifikant bzw. mit nachweisbarem Trend) finden sich ausschließlich in der Verknüpfung

des RisF *Rauchen* mit *nicht* vorhandenen ZwRisF, nämlich bei benigner Grunderkrankung, jüngerem Lebensalter, kurzer OP-Dauer und normaler Lungenfunktion. Für diese Merkmale ist somit die relative Infiltrat-Wahrscheinlichkeit in der komplementären *Nicht*-Risikogruppe - also bei Nichtrauchern - erheblich vermindert (entsprechende  $1 / RR_{inf}$ -Werte: 0,457 bzw. 0,656 bzw. 0,653 bzw. 0,792).

### Obstruktion

**Tab. 34: 'Relatives Risiko' für Infiltrat-Entwicklung bei Koinzidenz von Risikofaktoren für den RisF *Obstruktion***

Angegeben ist das 'Relative Risiko', im p.o. Verlauf ein Infiltrat zu entwickeln ( $RR_{inf}$ ) für den RisF *Obstruktion* in der Verknüpfung mit / ohne ZwRisF, sowie der p-Wert bei Signifikanz ( $p < 0,05$ ) oder Trend ( $p < 0,1$ ).

Risikofaktoren		$RR_{inf}$	p-Wert
<b>Malignom</b>	<b>ja</b>	1,158	n.s.
	<b>nein</b>	0,405	0,084
<b>Alter <math>\geq 60</math> Jahre</b>	<b>ja</b>	1,200	n.s.
	<b>nein</b>	0,992	n.s.
<b>Übergewicht <math>\geq 1,4</math> RI</b>	<b>ja</b>	0,924	n.s.
	<b>nein</b>	1,297	n.s.
<b>OP-Dauer <math>\geq 150</math> min</b>	<b>ja</b>	1,077	n.s.
	<b>nein</b>	1,031	n.s.
<b>Rauchen</b>	<b>ja</b>	1,028	n.s.
	<b>nein</b>	1,339	n.s.
<b>Obstruktion</b>		<b>1,111</b>	
<b>Pos. Bakt. Tag 0</b>	<b>ja</b>	1,169	n.s.
	<b>nein</b>	1,012	n.s.
<b>Gruppe</b>	<b>KoGr</b>	1,243	n.s.
	<b>PrGr</b>	1,020	n.s.

Das  $RR_{inf}$  beim RisF *Obstruktion* ist - mit Ausnahme der Koinzidenz mit einem *Übergewicht* - in der Kombination mit den übrigen ZwRisF nur gering erhöht; eine statistische Signifikanz ergibt sich nicht. Ein deutlich erniedrigter  $RR_{inf}$ -Wert - statistisch ist ein Trend festzustellen - findet sich für *Nicht-Malignome*, also bei benigner Grunderkrankung. Im Gegensatz zu den bisher besprochenen RisF werden erstmalig für die *Obstruktion* bei Verknüpfung mit verschiedenen *Nicht*-ZwRisF in der Mehrzahl der Fälle *niedrigere*  $RR_{inf}$ -Werte gefunden, als in der gegenteiligen Assoziation mit einem zweiten Risikofaktor; eine Ausnahme hiervon zeigt sich nur bei den ZwRisF *Rauchen* und *Übergewicht*. Außer beim oben erwähnten *Nicht-Malignom* differieren die jeweiligen Werte jedoch kaum vom Wert 1; sie sind demnach nicht relevant und folgerichtig statistisch nicht auffällig. In der Umkehrung sind die reziproken  $RR_{inf}$ -

Werte - also die relative Infiltrat-Wahrscheinlichkeit - für die *Nicht-Obstruktion* sämtlich mäßig erniedrigt ( $< 1$ ) mit nur drei Ausnahmen: In der Kombination mit einer benignen Erkrankung (2,469), mit dem RisF *Übergewicht* (1,082), und minimal bei jüngeren Pat. (1,008).

### Pos. Bakteriologie am Tag 0

**Tab. 35: 'Relatives Risiko' für Infiltrat-Entwicklung bei Koinzidenz von Risikofaktoren für den RisF Pos. Bakteriologie am Tag 0**

Angegeben ist das 'Relative Risiko', im p.o. Verlauf ein Infiltrat zu entwickeln ( $RR_{inf}$ ) für den RisF *Pos. Bakteriologie am Tag 0* in der Verknüpfung mit / ohne *ZwRisF*, sowie der p-Wert bei Signifikanz ( $p < 0,05$ ) oder Trend ( $p < 0,1$ ).

Risikofaktoren		$RR_{inf}$	p-Wert
<b>Malignom</b>	<b>ja</b>	1,135	n.s.
	<b>nein</b>	1,543	n.s.
<b>Alter <math>\geq 60</math> Jahre</b>	<b>ja</b>	1,212	n.s.
	<b>nein</b>	1,312	n.s.
<b>Übergewicht <math>\geq 1,4</math> RI</b>	<b>ja</b>	1,234	n.s.
	<b>nein</b>	1,344	n.s.
<b>OP-Dauer <math>\geq 150</math> min</b>	<b>ja</b>	1,093	n.s.
	<b>nein</b>	1,525	0,044
<b>Rauchen</b>	<b>ja</b>	1,269	0,065
	<b>nein</b>	1,306	n.s.
<b>Obstruktion</b>	<b>ja</b>	1,409	n.s.
	<b>nein</b>	1,219	n.s.
<b>Pos. Bakt. Tag 0</b>		<b>1,300</b>	
<b>Gruppe</b>	<b>KoGr</b>	1,534	0,016
	<b>PrGr</b>	1,180	n.s.

Das  $RR_{inf}$  ist bei *Pos. Keimnachweis im Bronchialsekret am Tag 0* in der Koinzidenz mit allen anderen Risikofaktoren (= *ZwRisF*), aber auch in der Verknüpfung mit den jeweiligen *Nicht-ZwRisF* erhöht. Dies ist jedoch nur bei Kombination mit dem RisF *Kontrollgruppe* ( $p = 0,016$ ), bei kurzer *OP-Dauer* ( $p = 0,044$ ), sowie in der Koinzidenz mit dem *ZwRisF Rauchen* ( $p = 0,065$ ) statistisch auffällig. Damit dürfte der RisF *Pos. Bakteriologie Tag 0* unabhängig von anderen Risikofaktoren das erhöhte  $RR_{inf}$  bedingen. Die Antibiotika-Prophylaxe bewirkt offensichtlich - erkennbar im direkten Vergleich der *PrGr* mit der *Kontrollgruppe*, wo das  $RR_{inf}$  signifikant um das 1,534-fache erhöht ist - eine Senkung des  $RR_{inf}$ ; es ist in der *PrGr* nur noch mäßig erhöht (= 1,180) und weist keine statistische Signifikanz mehr auf. Die reziproken Werte ( $1 / RR_{inf}$ ) für die komplementäre *Nicht-Risikogruppe* - also Pat. mit

*negativem* Keimnachweis am Tag 0 - liegen sämtlich  $<1$ , und lassen damit eine verminderte relative Infiltrat-Wahrscheinlichkeit erkennen.

### **Kontrollgruppe**

**Tab. 36: 'Relatives Risiko' für Infiltrat-Entwicklung bei Koinzidenz von Risikofaktoren für den RisF Kontrollgruppe**

Angegeben ist das 'Relative Risiko', im p.o. Verlauf ein Infiltrat zu entwickeln ( $RR_{inf}$ ) für den RisF *Kontrollgruppe* in der Verknüpfung mit / ohne ZwRisF, sowie der p-Wert bei Signifikanz ( $p < 0,05$ ) oder Trend ( $p < 0,1$ ).

Risikofaktoren		$RR_{inf}$	p-Wert
<b>Malignom</b>	<b>ja</b>	0,939	n.s.
	<b>nein</b>	1,278	n.s.
<b>Alter <math>\geq 60</math> Jahre</b>	<b>ja</b>	0,870	n.s.
	<b>nein</b>	1,102	n.s.
<b>Übergewicht <math>\geq 1,4</math> RI</b>	<b>ja</b>	0,942	n.s.
	<b>nein</b>	1,263	n.s.
<b>OP-Dauer <math>\geq 150</math> min</b>	<b>ja</b>	0,829	n.s.
	<b>nein</b>	1,328	0,080
<b>Rauchen</b>	<b>ja</b>	1,059	n.s.
	<b>nein</b>	1,062	n.s.
<b>Obstruktion</b>	<b>ja</b>	1,211	n.s.
	<b>nein</b>	0,994	n.s.
<b>Pos. Bakt. Tag 0</b>	<b>ja</b>	1,313	n.s.
	<b>nein</b>	1,009	n.s.
<b>Kontrollgruppe</b>			

Für den RisF *Kontrollgruppe* sind die  $RR_{inf}$ -Werte nur in der Kombination mit den ZwRisF *Rauchen*, *Obstruktion* und *Pos. Bakteriologie Tag 0* - ohne Signifikanz - erhöht, während ansonsten wieder die Verbindung mit den *Nicht-ZwRisF* zu einem gesteigerten  $RR_{inf}$  führt. Dabei zeigt sich jedoch nur für eine *OP-Dauer*  $< 150$  min (= *Nicht-ZwRisF*) statistisch ein Trend. Verschiedentlich ergibt sich in der Kombination des RisF *Kontrollgruppe* mit einem zweiten Risikofaktor (*Malignom*, *Alter*, *Übergewicht*, *OP-Dauer*) bzw. in der Verbindung mit der *Nicht-Obstruktion* ein erniedrigter  $RR_{inf}$ -Wert ( $< 1$ ), was darauf hinweist, daß für diese ZwRisF die relative Infiltrat-Wahrscheinlichkeit - der reziproke  $1 / RR_{inf}$ -Wert ist jeweils in Klammern angegeben - in der *Nicht-Risikogruppe*, also der Prophylaxegruppe mäßig erhöht ist: *OP-Dauer* (1,206), *Alter* (1,149), *Malignom* (1,065), *Übergewicht* (1,062) und *Nicht-Obstruktion* (1,006). Für alle übrigen Kombinationen sind die reziproken Werte erniedrigt ( $< 1$ ).

## 5.2.4 Gruppenabhängiges $RR_{inf}$ bei definierten Risikofaktoren

Eine gruppenbezogene Zusammenfassung der Ergebnisse wird in der folgenden Tab. 37 hergestellt, wobei für jeden RisF die Assoziation mit dem vorhandenen *ZwRisF Kontrollgruppe* bzw. *nicht* vorhandenem *ZwRisF* - dies entspricht der PrGr - hergestellt und das 'Relative Infiltrat-Risiko' ( $RR_{inf}$ ) ausgewiesen wird. Mit dem ebenfalls angegebenen, reziproken Wert ( $1 / RR_{inf}$ ) wird nunmehr auch die relative Infiltrat-Wahrscheinlichkeit für die komplementäre *Nicht-Risikogruppe* jeweils in der Verknüpfung mit dem *ZwRisF KoGr* bzw. der PrGr ausgewiesen.

Die relative Wahrscheinlichkeit, ein Röntgen-Infiltrat zu entwickeln, wird mit statistischer Signifikanz vorwiegend in Verbindung mit dem *Nicht-ZwRisF* - also in der PrGr und damit abhängig von der Antibiotika-Prophylaxe - verändert. Dementsprechend ist hier die Abweichung des  $RR_{inf}$  - und damit des reziproken Wertes ( $1 / RR_{inf}$ ) für die *Nicht-Risikogruppe* - vom Wert 1 besonders groß. Dies trifft für die Kombination der RisF *Malignom*, *Übergewicht*, *OP-Dauer* und *Alter* jeweils mit dem *Nicht-ZwRisF* (= Prophylaxegruppe) zu, wo immer ein deutlich erhöhtes  $RR_{inf}$  gefunden wird; demzufolge ergibt sich für die komplementären *Nicht-RisF* - wiederum in der PrGr - eine deutliche Verminderung der relativen Wahrscheinlichkeit, ein Infiltrat zu entwickeln ( $= 1 / RR_{inf}$ ). Für diese genannten RisF liegen die  $RR_{inf}$ -Werte in der PrGr immer höher als in der *KoGr* und damit die reziproken Werte in der *Nicht-Risikogruppe* niedriger. Auf Grund der bisherigen Berechnungen ist damit nicht festzustellen, ob die APr sich primär günstig in der *Nicht-Risikogruppe* (Senkung des  $1 / RR_{inf}$ ) oder primär ungünstig in der Risikogruppe (Vergrößerung des  $RR_{inf}$ ) auswirkt, da die beiden Werte sich gegensätzlich - sinngemäß wie ein Waagebalken - verändern. Daß der Effekt über eine Senkung der Infiltrat-Häufigkeit in der *Nicht-Risikogruppe* zustande kommt, kann gefolgert werden durch die Betrachtung der verschiedenen Einzelanalysen <sup>76</sup> wie auch der später aufgeführten AUC-Werte für Röntgen-Infiltrate, die zusätzlich Quantität und Qualität der Infiltrate repräsentieren <sup>77</sup>.

Für den RisF *Rauchen* ergeben sich in der Verknüpfung mit der *KoGr* wie auch der PrGr fast identische  $RR_{inf}$ -Werte; sie sind gleichermaßen für die Risikogruppe (*Raucher*) erhöht und komplementär für die *Nicht-Risikogruppe* (*Nichtraucher*) verringert. Für die RisF *Obstruktion* und *Pos. Bakteriologie Tag 0* zeigt sich in der Verbindung mit der Antibiotika Prophylaxe (PrGr = *Nicht-ZwRisF*) eine Senkung des  $RR_{inf}$ , so daß hier komplementär in der jeweiligen *Nicht-Risikogruppe* die Werte erhöht sind. Die günstige Wirkung der APr kann hier - unter Berücksichtigung der oben erwähnten,

<sup>76</sup> Siehe: **ERGEBNISSE**, Abschnitt: **4.5.1 Röntgen-Infiltrate und Risikofaktoren (RisF)** - S. 77

<sup>77</sup> Siehe: Abschnitt: **5.3.3 AUC-Werte für Röntgen-Infiltrate und Risikofaktoren (RisF)** - S. 132

weiteren Analysen - auf eine Senkung der Infiltrat-Häufigkeit in der Risikogruppe zurückgeführt werden.

**Tab. 37: RR<sub>inf</sub> für verschiedene Risikofaktoren, stratifiziert nach Patientengruppen (KoGr / PrGr)**

Zusammenstellung der Relativen Risiken, im p.o. Verlauf ein Infiltrat zu entwickeln (RR<sub>inf</sub>) für die Verknüpfung der definierten Risikofaktoren mit / ohne ZwRisF (KoGr / PrGr). Zusätzlich werden die jeweilig reziproken Werte (1 / RR<sub>inf</sub>) angegeben; sie repräsentieren die relative Infiltrat-Wahrscheinlichkeit für die komplementären *Nicht*-Risiko-Pat. Bei Signifikanz ( $p < 0,05$ ) oder Trend ( $p < 0,1$ ) ist der entsprechende p-Wert angegeben.

RISIKOFAKTOR		JA	NEIN	p-Wert
		RR <sub>inf</sub>	1 / RR <sub>inf</sub>	
<b>Malignom</b>	<b>KoGr</b>	1,333	0,750	0,050
	<b>PrGr</b>	1,815	0,551	0,0002
<b>Alter ≥60 Jahre</b>	<b>KoGr</b>	1,082	0,924	n.s.
	<b>PrGr</b>	1,370	0,730	0,049
<b>Übergewicht ≥1,4 RI</b>	<b>KoGr</b>	1,215	0,823	n.s.
	<b>PrGr</b>	1,630	0,613	0,001
<b>OP-Dauer ≥150 min</b>	<b>KoGr</b>	1,001	0,999	n.s.
	<b>PrGr</b>	1,605	0,623	0,001
<b>Rauchen</b>	<b>KoGr</b>	1,224	0,817	n.s.
	<b>PrGr</b>	1,227	0,815	n.s.
<b>Obstruktion</b>	<b>KoGr</b>	1,243	0,805	n.s.
	<b>PrGr</b>	1,020	0,980	n.s.
<b>Pos. Bakt. Tag 0</b>	<b>KoGr</b>	1,534	0,652	0,016
	<b>PrGr</b>	1,180	0,847	n.s.

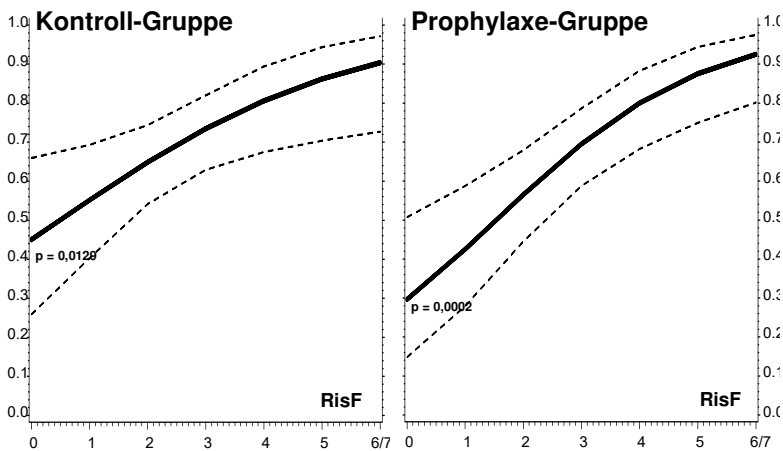
Die *Kontrollgruppe* wurde für die Betrachtung der Koinzidenz von RisF als Risikogruppe definiert, da sich in dieser Gruppe gegenüber der PrGr verschiedentlich vermehrt Infiltrate zeigten. Da diese Patientengruppe jedoch - im Gegensatz zu den Pat. der Prophylaxegruppe - nicht exogen durch die Antibiotikagabe beeinflusst ist, kann an dieser Stelle die KoGr als Referenzgruppe dienen, so daß in dieser Verknüpfung die unbeeinflussten RR<sub>inf</sub>-Werte der jeweiligen RisF erkennbar werden. Dennoch ist zu beachten, daß - wie nachgewiesen<sup>78</sup> - Abhängigkeiten zwischen verschiedenen RisF bestehen und unberücksichtigt bleiben. Ein signifikant erhöhtes RR<sub>inf</sub> findet sich nur in der Verknüpfung 'KoGr & Pos. Bakteriologie Tag 0', und damit komplementär in der *Nicht*-Risikogruppe (= steriles Bronchialsekret am Tag 0) ein erniedrigter Wert. Ein gleichsinniger, etwas geringer ausgeprägter Unterschied ist für den

<sup>78</sup> Siehe: Abschnitt: **5.1.2 Abhängigkeit zwischen Risikofaktoren ('log-lineares Modell')** - S. 103

RisF *Malignom* im Vergleich zum *Nicht-RisF* (= benigne Grunderkrankung) festzustellen ( $p = 0,05$ ), und dies gilt gleichermaßen - mit nur noch mäßig erhöhtem  $RR_{inf}$  und ohne statistische Signifikanz - für die RisF *Übergewicht*, *Rauchen* und *Obstruktion*. In der Verbindung mit dem *ZwRisF Kontrollgruppe* läßt sich für die RisF *Alter* nur noch ein minimaler, für den RisF *OP-Dauer* keinerlei Einfluß mehr auf die Größe des  $RR_{inf}$  feststellen.

### 5.2.5 Infiltrat-Risiko bei Kumulation von Risikofaktoren (RisF)

Nachdem eine Abhängigkeit des 'Relativen Infiltrat-Risikos' ( $RR_{inf}$ ) von verschiedenen Einzel-RisF festzustellen ist, könnte die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Röntgen-Infiltraten mit der Zahl gleichzeitig vorhandener Risikofaktoren (= Kumulation von RisF) zusammenhängen. Eine approximative Darstellung dieser Beziehung kann - im Sinne einer einheitlichen Darstellung des Infiltrat-Risikos - wieder über die Berechnung von '*logistischen Regressionen*' erfolgen (Abb. 59).



**Abb. 59: Röntgen-Infiltrate und Kumulation von Risikofaktoren; log. Regressionen**  
 Aufgetragen ist die Wahrscheinlichkeit für Entwicklung von Röntgen-Infiltraten in Abhängigkeit von der absoluten Anzahl gleichzeitig vorhandener Risikofaktoren (RisF) als logistische Regression mit 95%-Konfidenzstreifen für beide Patientengruppen.



Der Berechnung liegt das früher ausführlich beschriebene Modell zugrunde <sup>79</sup>, das hier nur eine Tendenz aufzeigen soll, nachdem eine zusätzliche Analyse mit Einbeziehung der Quantität und Qualität der Infiltrate (AUC-Werte) zu aussagekräftigeren - tendenziell jedoch gleichsinnigen - Ergebnissen führt <sup>81</sup>. Die Infiltrat-Wahrscheinlichkeit - aufgetragen auf der y-Achse - wird für eine zunehmende Anzahl gleichzeitig vorhandener RisF - aufgetragen auf der x-Achse - errechnet; in Abb. 59 ist sie differenziert für beide Pat.-Gruppen dargestellt.

Die Infiltrat-Wahrscheinlichkeit steigt sowohl in der KoGr ( $p = 0,0129$ ), als auch - ausgeprägter - in der PrGr ( $p = 0,0002$ ) mit zunehmender Zahl gleichzeitig vorhandener RisF an. Dabei ist die größere Steigung der Kurve in der PrGr auf den niedriger liegenden Ausgangspunkt der Kurve bei Pat., die *keinen* der definierten Risikofaktoren aufweisen (= Null-Risikogruppe), zurückzuführen.

### 5.3 DIE 'AREA UNDER CURVE' (AUC) IM MERKMAL-VERGLEICH

In den bisherigen Analysen wurden für die jeweiligen Merkmale Meßwerte bzw. Häufigkeiten pro Untersuchungszeitpunkt berücksichtigt; damit waren zunächst nur interpretatorisch Veränderungen im *Verlauf* zu erfassen. Schon die Benennung eines Zeitpunktes mit der 'stärksten' Aussage - z.B. hinsichtlich des Effekts der Antibiotika-Prophylaxe - wird damit problematisch, zumal bei Berücksichtigung der verschiedenen Merkmale und der definierten Risikofaktoren die deutlichsten Unterschiede zu verschiedenen Zeitpunkten gefunden werden können.

In der Beurteilung von Meßreihen - hier in Form einer chronologischen Befunderhebung im p.o. Verlauf - werden in der medizinischen Statistik heutzutage zur Charakterisierung von Verläufen und zur Feststellung eines ggf. signifikanten Unterschieds hilfsweise Flächenintegrale für einen definierten Zeitraum unter den Verbindungslinien zwischen Befunddaten errechnet ('*Area Under Curve*' (AUC)). Die gefundenen Werte stellen damit die Zusammenfassung der verschiedenen Befunde bzw. Meßwerte innerhalb eines längeren Zeitraumes dar. Dabei ergeben sich vergleichbare Absolutwerte für die verschiedenen Merkmale; dies macht statistische Vergleiche der Entwicklung von Merkmalen im Verlauf, Berechnungen von Regressionen und eine Analyse der Einflüsse verschiedener Faktoren (z.B. Antibiotika-Prophylaxe, Risikofaktoren) möglich.

---

<sup>79</sup> Siehe: Abschnitt: **5.2.2 Infiltrat-Risiko in Abhängigkeit von Absolutwerten ('log. Regressionen')** - S. 108

<sup>81</sup> Siehe: Abschnitt: **5.3.4 AUC-Werte der Röntgen-Infiltrate bei Kumulation von Risikofaktoren (RisF)** - S. 134

### 5.3.1 Berechnung der 'Area Under Curve' (AUC)

Für die verschiedenen Merkmale erfolgt die Berechnung der AUC nach dem im folgenden angegebenen Modell, wobei statt der hier beispielhaft verwendeten Werte für den Schweregrad und die Ausdehnung von Röntgen-Infiltraten die absoluten Meßwerte anderer Merkmale (z.B. Leukozytenzahl) zugrunde gelegt werden.

Die Berechnung der jeweiligen Gesamtfläche wird entsprechend dem folgenden graphischen Beispiel (Abb. 60) durchgeführt; sie stellt die Summe der Teilflächen  $[A_{1/2}, \dots, A_{7/14}]$  jeweils für die Differenz der Tage dar (Tag 14 - Tag 7 = 7). Die Fläche berechnet sich - im Beispiel für das Merkmal Röntgen-Infiltrate - aus dem Absolutwert des Infiltrat-Schweregrades (= Grad) multipliziert mit der Anzahl der betroffenen Lungenfelder (= Felder). Somit ist:

$$AUC_{\text{Inf}} = A_{1/2} + A_{2/3} + A_{3/5} + A_{5/7} + A_{7/14}$$

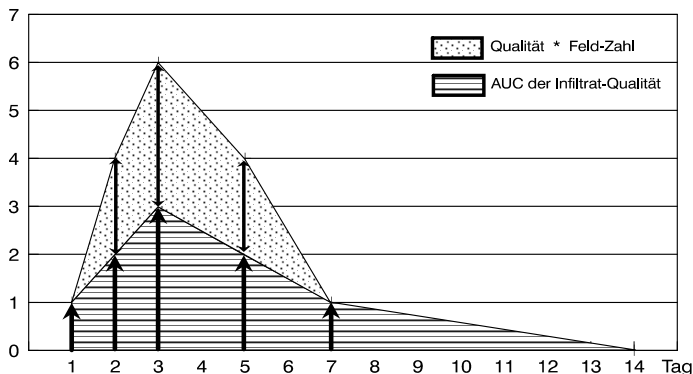
$$A_{x/y} = ((\text{Grad}_x \times \text{Felder}_x)) + ((\text{Grad}_y \times \text{Felder}_y)) \times \text{Tage}_{y-x} / 2$$

Beispiel der Teilfläche zwischen Tag 5 und Tag 7:

$$A_{5/7} = ((2 \times 2) + [1 \times 1]) \times 2 / 2 = 5$$

Entsprechend gilt für andere Merkmale (z.B. Leukozyten):

$$AUC_{\text{leuk}} = [(\text{Leukozyten}_1 + \text{Leukozyten}_2) \times \text{Tage}_{2-1} / 2] + \dots + [(\text{Leukozyten}_7 + \text{Leukozyten}_{14}) \times \text{Tage}_{14-7} / 2]$$



**Abb. 60: AUC-Berechnung (Beispiel: Röntgen-Infiltrate)**

Errechnet wird die durch den Grad der Infiltrate (Grad 1, ..., 5) definierte 'area under curve', multipliziert mit der Anzahl der beteiligten Lungenfelder (1, ..., 6 bei je 3 Feldern in beiden Seiten). Im Beispiel also am Tag 2 und Tag 3 Infiltrat mit Grad 2 bzw. 3 jeweils multipliziert mit Faktor 2 (2 Felder betroffen).

### 5.3.2 AUC-Werte verschiedener Merkmale im Gruppenvergleich

Im Hinblick auf die notwendige Evaluation der Infiltrate im Röntgenbild wurden schon bei der Beschreibung der Ergebnisse Assoziationen zu weiteren Merkmalen (Leukozyten / Körpertemperatur / art. Blutgaswerte und O<sub>2</sub>-Zufuhr) hergestellt, und zusätzlich das Verhalten eines weiteren, röntgenologischen Merkmals (Pleura-Verschattungen) analysiert. Dabei wurden Einzelvergleiche zwischen den jeweiligen Merkmalen für die verschiedenen Zeitpunkte im p.o. Verlauf durchgeführt, die verschiedentlich erkennbare Abhängigkeiten zeigten. Statt unübersehbarer statistischer Einzelvergleiche bietet sich an, die 'Area Under Curve' (AUC) als Ausdruck des Verhaltens eines Merkmals im relevanten Zeitraum - also dem p.o. Verlauf - zu berechnen und statistischen Vergleichen zugrunde zu legen.

Für den hier erfaßten p.o. Verlauf (OP-Tag bis Tag 14) wurden für folgende Merkmale AUC-Werte berechnet: *Infiltrat* und *Pleura-Verschattungen* in den Thorax-Röntgenbildern, *Leukozyten* und *art. Blutgaswerte* inklusive der *O<sub>2</sub>-Zufuhr*.

Bei Berechnung der AUC-Werte der Röntgen-*Infiltrate* wurde - wie im obigen Beispiel gezeigt - neben dem Schweregrad auch die Anzahl der betroffenen Lungenfelder berücksichtigt. Im Hinblick auf die Fragestellung (Auswirkungen der APr) und die diesbezüglich erkennbar geringe Aussagekraft des Merkmals *Pleura-Verschattungen*<sup>82</sup> schien hier eine ähnlich umfassende Einbeziehung aller zum Merkmal vorliegenden Informationen irrelevant; es wurden demnach bei der Berechnung der AUC-Werte lediglich die zusammenfassend codierten Daten verwendet (0 = keine Verschattung, 1 = 'minimale' Verschattung, 2 = 'deutliche' Verschattung)<sup>83</sup>. Für die übrigen Merkmale wurden die Absolutwerte der jeweiligen Zeitpunkte berücksichtigt.

Die folgenden Abb. 61 und 62 zeigen die AUC's der genannten Merkmale differenziert für beide Patientengruppen (KoGr / PrGr). Dargestellt sind sog. 'boxplots' mit den 75%- und 25%-Quantilen und dem Median. Die 5%-Quantile liegen bei den Röntgenbefunden beim Wert '0', bei den übrigen Merkmalen sind sie graphisch markiert. Die korrespondierenden 95%-Quantile sind bei den Röntgen-Infiltraten numerisch in die Graphik einbezogen, bei den anderen Merkmalen graphisch markiert. Für die O<sub>2</sub>-Zufuhr sind nur Median-Werte berücksichtigt. Es ist jeweils der statistisch gefundene p-Wert angegeben, wenn mindestens ein Trend ( $p < 0,1$ ) erkennbar wird.

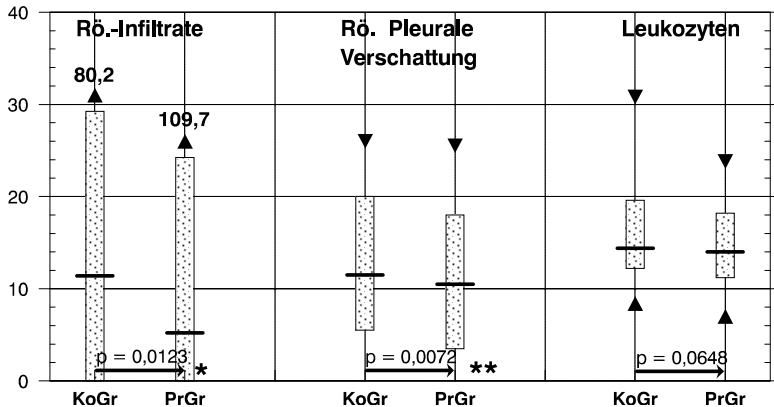
Obwohl die jeweiligen Mediane der AUC's für Pleura-Verschattungen und Leukozyten in den beiden Gruppen im Absolutwert nicht wesentlich differieren, sind die Unterschiede statistisch doch auffällig (p-Werte: 0,0072 bzw. 0,0648). Während in der

---

<sup>82</sup> Siehe: **ERGEBNISSE**, Abschnitt: **4.3.5 Pleura-Verschattung** - S. 71

<sup>83</sup> Siehe: **METHODIK**, Abschnitt: **2.4.5 Definition der Röntgenbefunde** - S. 22

Einzelanalyse <sup>84</sup> jeweils etwas niedrigere Werten in der PrGr ohne Signifikanz für beide Merkmale gefunden wurden, zeigt der Vergleich der AUC-Werte mit Erfassung des gesamten Zeitraumes nunmehr einen statistisch erfaßbaren Unterschied. Die AUC-Werte der Röntgen-Infiltrate liegen für die PrGr - trotz größerer Streuung mit einigen Ausreißer-Werten (in der 95%-Quantile erkennbar) - in den Werten der 75%-Quantile und vor allem dem Median deutlich niedriger als in der KoGr. Der Unterschied zwischen KoGr und PrGr wird signifikant ( $p = 0,0123$ ).



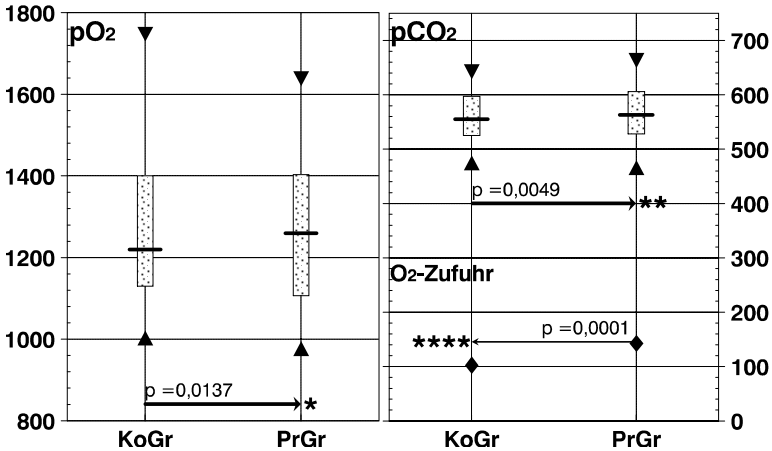
**Abb. 61: AUC-Werte (Infiltrate / Pleura-Verschattung / Leukozyten) und Gruppen**

Angegeben sind die Quantile der AUC-Werte als 'boxplots' mit 95%, [75%, Median, 25%], (5%) für beide Patientengruppen (KoGr / PrGr). Unterschiede zwischen den Gruppen sind durch die errechneten p-Werte ausgewiesen.

Auch die AUC's der Blutgaswerte - dargestellt in Abb. 62 - zeigen ein ähnliches Bild wie die Daten der Einzelanalyse <sup>85</sup>: Bei minimal geringerer Ventilation (etwas höherer Medianwert für  $PCO_2$ ) liegt der  $PO_2$ -Median in der PrGr etwas höher. Nachdem der Median der  $O_2$ -Zufuhr in der PrGr aber ebenfalls höher liegt als der Vergleichswert in der KoGr, dürfte dies den höheren  $PO_2$ -AUC-Wert erklären. Die Unterschiede zwischen KoGr und PrGr erreichen für alle drei Merkmale Signifikanz, die jedoch eher die gegenseitige Abhängigkeit der Ventilationsgrößen bestätigt: Es zeigt sich eine physiologische Konstellation mit wechselseitiger Beeinflussung der Werte, so daß ein relevanter Einfluß der Gruppen, und damit der AP<sub>r</sub>, hieraus nicht abzuleiten ist.

<sup>84</sup> Siehe: **ERGEBNISSE**, Abschnitte: **4.1.4 Leukozyten** und **4.3.5 Pleura-Verschattungen** - S. 39 bzw. S. 71

<sup>85</sup> Siehe: **ERGEBNISSE**, Abschnitt: **4.1.5 Arterielle Blutgaswerte und  $O_2$ -Zufuhr** - S. 40



**Abb. 62: AUC-Werte (arterielle Blutgase PO<sub>2</sub> / PCO<sub>2</sub> und O<sub>2</sub>-Zufuhr) und Gruppen**  
 Angegeben sind die Quantile der AUC-Werte als 'boxplots' mit 95%, [75%, Median, 25%], 5% für beide Patientengruppen (KoGr / PrGr). Unterschiede zwischen den Gruppen sind durch die errechneten p-Werte ausgewiesen.

### 5.3.3 AUC-Werte für Röntgen-Infiltrate und Risikofaktoren (RisF)

Wegen der erkennbaren Bedeutung des Merkmals *Infiltrat* für die Bewertung der APr wurde bei Berechnung der AUC's nicht nur die Kriterien 'vorhanden / nicht vorhanden' (= Quantität), sondern zudem der Schweregrad jeweils nachgewiesener Infiltrate (= Qualität), wie auch deren Ausdehnung / Fläche nach den vorbeschriebenen Kriterien<sup>86</sup> berücksichtigt. Dabei wird - wie im obigen Beispiel<sup>87</sup> ausgeführt - der semiquantitativ bewertete Schweregrad (0 = kein Infiltrat, 1 - 5 = Infiltrate mit der Qualität 'diskret' bis 'schwer') pro Zeitpunkt mit der Anzahl der beteiligten Lungenfelder (1 - 3 in beiden Lungenflügeln) multipliziert.

Die folgende Tab. 38 weist die so errechneten AUC-Werte für die Infiltrate im Thorax-Röntgenbild für die verschiedenen Risikofaktoren mit zusätzlicher Differenzierung nach Zugehörigkeit zur KoGr bzw. PrGr aus. Dabei werden neben dem Median auch die Werte der 5%- bzw. 95%-Percentile angegeben.

<sup>86</sup> Siehe: **METHODIK**, Abschnitt: **2.4.5 Definition der Röntgenbefunde** - S. 22

<sup>87</sup> Siehe: Abschnitt: **5.3.1 Berechnung der 'Area Under Curve' (AUC)** - S. 128

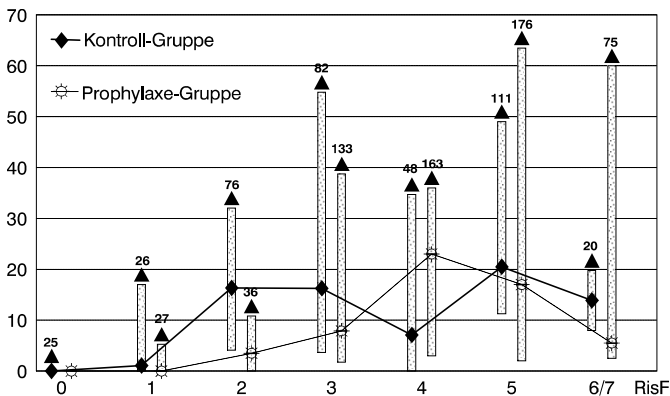
**Tab. 38: AUC-Werte der Röntgen-Infiltrate**

Ausgewiesen sind die AUC-Werte für die definierten Risikofaktoren und die komplementären *Nicht*-Risiko-Pat. jeweils für KoGr und PrGr. Es sind die Mediane und die 5%- bzw. 95%-Perzentile angegeben.

Risikofaktoren		Gruppe	Percentile 5%	Percentile 95%	Median
Malignom	nein	KoGr	0,00	39,00	4,83
		PrGr	0,00	63,92	0,00
	ja	KoGr	0,00	93,25	17,50
		PrGr	0,00	150,63	11,00
Alter	< 60 Jahre	KoGr	0,00	81,50	10,50
		PrGr	0,00	84,00	3,00
	≥60 Jahre	KoGr	0,00	73,00	17,00
		PrGr	0,00	172,50	21,50
Übergewicht	< 1,4 RI	KoGr	0,00	81,50	15,10
		PrGr	0,00	138,50	1,00
	≥1,4 RI	KoGr	0,00	49,0	10,00
		PrGr	0,00	84,0	8,88
OP-Dauer	< 150 min	KoGr	0,00	111,00	8,90
		PrGr	0,00	63,50	1,75
	≥150 min	KoGr	0,00	76,00	16,00
		PrGr	0,00	138,50	15,00
Rauchen	nein	KoGr	0,00	105,00	10,75
		PrGr	0,00	80,00	2,25
	ja	KoGr	0,00	60,33	11,25
		PrGr	0,00	138,50	7,65
Obstruktion	nein	KoGr	0,00	73,00	10,00
		PrGr	0,00	84,00	5,20
	ja	KoGr	0,00	118,60	19,75
		PrGr	0,00	127,50	5,50
Pos. Bakt. Tag 0	nein	KoGr	0,00	76,00	8,00
		PrGr	0,00	127,50	5,20
	ja	KoGr	11,00	127,00	35,42
		PrGr	0,00	91,83	6,00
Gruppe	KoGr		<b>0,00</b>	<b>80,20</b>	<b>11,38</b>
	PrGr		<b>0,00</b>	<b>109,67</b>	<b>5,23</b>

### 5.3.4 AUC-Werte der Röntgen-Infiltrate bei Kumulation von Risikofaktoren (RisF)

Bei Analyse der Infiltrat-Wahrscheinlichkeit bzw. der Berechnung der 'Relativen Risiken' für die Entwicklung von Röntgen-Infiltraten<sup>88</sup> ist bei Kumulation von RisF eine Abhängigkeit des Infiltrat-Risikos von der Anzahl gleichzeitig vorhandener RisF, aber auch von der Zugehörigkeit der Pat. zu einer der beiden Gruppen (KoGr und PrGr), festzustellen<sup>89</sup>. Mit den berechneten AUC-Werten der Röntgen-Infiltrate wird nun zusätzlich die Quantität und die Qualität der tatsächlich aufgetretenen Infiltrate berücksichtigt: In Abb. 63 sind die Absolutwerte der Infiltrat-AUC's für Pat. der KoGr und der PrGr, gruppiert nach der Anzahl gleichzeitig bestehender RisF, in 'boxplots' graphisch dargestellt (75%- / Median / 25%-Quantile; 95%-Quantile numerisch; 5%-Quantile ist in allen Fällen = 0).



**Abb. 63: Kumulation von Risikofaktoren und AUC-Werte der Röntgen-Infiltrate**  
 Angegeben sind die Quantile der AUC-Werte als 'boxplots' mit 95% (numerisch), [75%, Median, 25%], (5% = 0) für beide Patientengruppen (KoGr, PrGr) gruppiert nach Anzahl gleichzeitig vorhandener Risikofaktoren (RisF).

Die Tendenz der AUC-Werte bei steigender Anzahl gleichzeitig vorhandener RisF kann über die Berechnung einer 'linearen Regression' gezeigt werden, wobei die Steigung der Regressionsgeraden

$$y = a + k \cdot x$$

eine bestehende Abhängigkeit der AUC-Werte von der Anzahl der RisF darstellt, die statistisch durch Prüfung des 'Regressionskoeffizienten gegen Null' überprüft werden

<sup>88</sup> Siehe: Abschnitt: **5.2 Relative Häufigkeit von Röntgen-Infiltraten** - S. 105

<sup>89</sup> Siehe: Abschnitt: **5.2.5 Infiltrat-Risiko bei Kumulation von Risikofaktoren (RisF)** - S. 127

kann. Die lineare Regression kann in diesem Zusammenhang eine Beziehung zwischen RisF-Kumulation und AUC-Werten lediglich approximativ darstellen.

Bei gruppen-getrennter Berechnung der linearen Regressionen ergibt sich für die KoGr - im Vergleich zur PrGr - bei deutlich höherem Achsenabschnitt  $a$  eine geringere Steigung der Geraden

$$Y_{(KoGr)} = 11,07 + 3,88 * x \quad (p\text{-Wert} = 0,0407),$$

während für die PrGr eine größere Steigung  $k$  bei kleinerem Achsenabschnitt gefunden wird:

$$Y_{(PrGr)} = 0,18 + 7,24 * x \quad (p\text{-Wert} = 0,0009).$$

In der Einzelanalyse der AUC-Werte ('boxplots') ist dies entsprechend nachzuvollziehen: Bis zur Kumulation von 3 RisF sind in der KoGr deutlich höhere AUC-Werte festzustellen als in der PrGr. Bei 3 und mehr gleichzeitig vorhandenen RisF ist dann in der PrGr die Streuung - erkennbar in der numerisch angegebenen 95%-Quantile - wesentlich größer und bei der Kumulation von 4 RisF liegen ausnahmsweise alle AUC-Quantilen - vor allem auch der Median - der PrGr über den vergleichbaren Werten der KoGr. Dies begründet die größere Steigung der Regressionsgeraden mit kleinerem Achsenabschnitt für die PrGr im Vergleich zur KoGr. Eine weitere statistische Analyse der hierfür wahrscheinlich verantwortlichen, verschieden 'mächtigen' RisF-Kombinationen ist wirkungslos, da die Aufspaltung in kleinste Subgruppen eine vernünftige statistische Berechnung nicht mehr zulässt.

## 5.4 MERKMAL-VERGLEICH (AUC's) BEI GRUPPIERUNG NACH RISIKOFAKTOREN (RISF)

Gruppiert nach den eingeführten RisF (Risiko-Pat. vs. *Nicht*-Risiko-Pat.), und jeweils differenziert für KoGr und PrGr, werden die errechneten AUC's für die Merkmale *Infiltrat* und *Pleura-Verschattung* im Röntgenbild, *Leukozyten* und art. Blutgaswerte (*PO<sub>2</sub>* und *PCO<sub>2</sub>*) mit *O<sub>2</sub>-Zufuhr* graphisch dargestellt und ggf. zusätzlich eine statistische Signifikanz des Unterschieds zwischen den Subgruppen ausgewiesen. Zweckmäßigerweise werden die Darstellungen der verschiedenen Merkmale für die jeweilige Risikogruppe zusammengefasst.

Die AUC-Berechnungen wurden entsprechend den früheren Angaben <sup>90</sup> für die verschiedenen Merkmale durchgeführt. Neben den AUC-Werten (als 'boxplots') sind

---

<sup>90</sup> Siehe: Abschnitt: **5.3.1 Berechnung der 'Area Under Curve' (AUC)** - S. 128



zusätzlich die Irrtums-Wahrscheinlichkeiten mit dem jeweiligen p-Wert ausgewiesen, wobei ggf. noch ein Trend ( $p < 0,1$ ) berücksichtigt ist.

Für die RisF *Alter*, *Übergewicht*, *OP-Dauer* und *Obstruktion* werden zusätzlich die einzelnen Infiltrat-AUC-Werte den jeweiligen Absolutwerten der Pat. (Lebensalter, ROHRER-Index, OP-Dauer, Atemwegswiderstand) zugeordnet und als '*Punktwolke*' - für jede Gruppe (KoGr und PrGr) differenziert - graphisch dargestellt; deren steigende oder fallende Tendenz läßt sich mittels Berechnung einer '*linearen Regression*' zeigen. In Ergänzung zum sinngemäß ermittelten Infiltrat-Risiko<sup>91</sup> wird nunmehr eine Abhängigkeit der Infiltrat-Häufigkeit und -Qualität - im gesamten Beobachtungszeitraum - von der Größe der jeweiligen Absolutwerte geprüft. Aus Gründen einer einheitlichen Darstellung werden Punktwolken, Regressionsgeraden und p-Werte auch in Situationen angegeben, wo die Voraussetzung der Linearität und Normalverteilung der Daten nicht erfüllt ist.

In der errechneten linearen Regression zeigt sich eine Beziehung zwischen zunehmenden Absolutwerten der Merkmale (z.B. Alter) und der Höhe der individuellen AUC-Werte in einer Steigung der Regressionsgeraden (keine Abhängigkeit: Steigung = 0), die in der Gleichung

$$y = a + k \cdot x$$

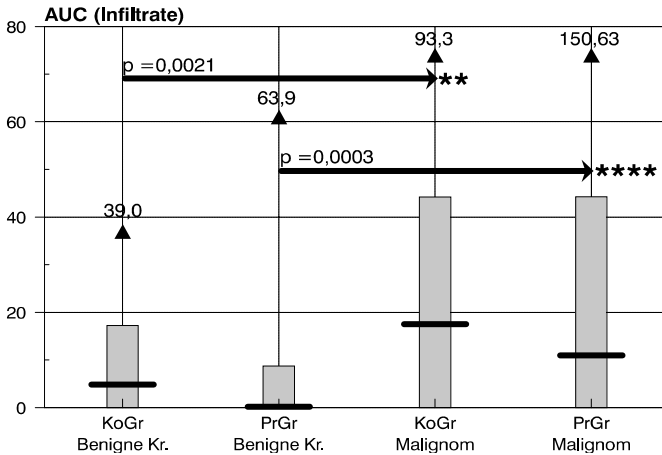
ausgedrückt wird [ $a$  = Achsenabschnitt der y-Achse;  $k$  = Steigung]. Die statistische Überprüfung einer bestehenden Abhängigkeit kann durch '*Prüfung des Regressionskoeffizienten gegen Null*' erfolgen; damit wird geprüft, ob sich der Regressionskoeffizient statistisch von Null unterscheidet, also eine Abhängigkeit besteht (Signifikanz [ $p < 0,05$ ] bzw. Trend [ $p < 0,1$ ]).

#### 5.4.1 AUC-Werte beim RisF *Malignom*

Beim Merkmal *Röntgen-Infiltrat* zeigen die AUC-Werte für die KoGr und die PrGr signifikante Unterschiede zwischen Pat. mit einer benignen Erkrankung und Pat. mit Malignomen. Die Unterschiede zwischen KoGr und PrGr innerhalb dieser Subgruppen werden nicht signifikant, obwohl die Median-Werte in der PrGr jeweils kleiner sind. Damit ist die Zugehörigkeit zur Risikogruppe *Malignom* in beiden Patientengruppen bestimmend für die größere Häufigkeit, Qualität und Ausdehnung der Röntgen-Infiltrate.

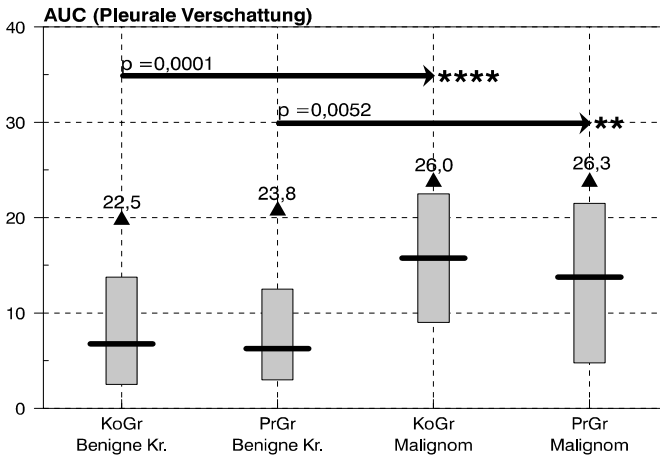
---

<sup>91</sup> Siehe: Abschnitt: **5.2.2 Infiltrat-Risiko in Abhängigkeit von Absolutwerten ('log. Regressionen')** - S. 108



**Abb. 64: AUC der Röntgen-Infiltrate ./. Risikofaktor Malignom**

Angegeben sind die Quantile der AUC-Werte als 'boxplots' mit 95%, [75%, Median, 25%], (5%) für Schweregrad (1 bis 5) und Zahl der betroffenen Lungenfelder im p.o. Verlauf. Unterschiede zwischen Subgruppen sind durch die errechneten p-Werte ausgewiesen.

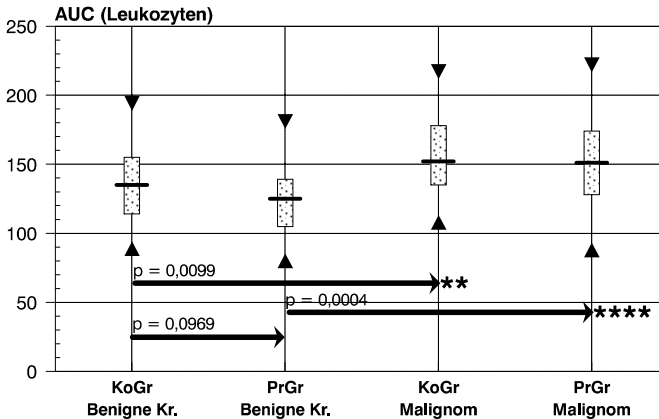


**Abb. 65: AUC der Pleura-Verschattungen ./. Risikofaktor Malignom**

Angegeben sind die Quantile der AUC-Werte als 'boxplots' mit 95%, [75%, Median, 25%], (5%) für 'Pleura-Verschattungen' in der Qualität 'minimal' (= 1) und 'deutlich' (= 2) im p.o. Verlauf. Unterschiede zwischen Subgruppen sind durch die errechneten p-Werte ausgewiesen.

Beim Merkmal *Pleura-Verschattungen* als Zeichen eines Pleuraergusses / Hae-matothorax finden sich - völlig entsprechend den Verhältnissen bei den Röntgen-Infiltraten - signifikant höhere AUC-Werte bei den Malignom-Pat. beider Gruppen

(PrGr / KoGr), wobei hier ein relevanter Effekt der APr nicht gefunden wird. Nur in der Risikogruppe (Malignom-Pat.) liegen die AUC-Werte nach APr (= PrGr) gering niedriger als in der KoGr. Somit ist auch bei den 'Pleural-Verschattungen' die Zugehörigkeit zur Risikogruppe / Nicht-Risikogruppe entscheidend.

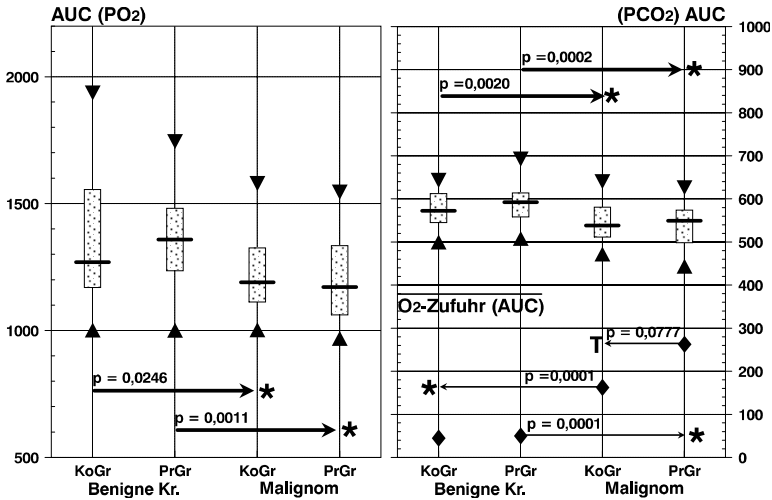


**Abb. 66: AUC der Leukozyten ./. Risikofaktor Malignom**

Angegeben sind die Quantile der AUC-Werte als 'boxplots' mit 95%, [75%, Median, 25%], 5% für Leukozyten (Absolutwerte) im p.o. Verlauf. Unterschiede zwischen Subgruppen sind durch die errechneten p-Werte ausgewiesen.

Auch bei den *Leukozyten* liegen die AUC-Werte bei Malignom-Pat. ungeachtet der Gruppenzugehörigkeit signifikant höher sind als bei Pat. mit einer benignen Grundkrankheit. Innerhalb der Risikogruppe ist, bezogen auf die APr, kein relevanter Unterschied der Mediane festzustellen, während in der *Nicht*-Risikogruppe (Pat. mit benigner Erkrankung) in der PrGr niedrigere Leukozyten-AUC's gefunden werden als in der KoGr, und hier ist gerade noch ein Trend ( $p < 0,1$ ) festzustellen. Die Senkung der AUC's in diesen Subgruppen entspricht dem Verhalten der Infiltrate, ohne daß dort der Unterschied signifikant würde.

Die höchsten AUC-Werte für das Merkmal *art. PO<sub>2</sub>* finden sich wiederum in der - auch bezüglich der Infiltrate und der Leukozyten - günstigsten Subgruppen-Verknüpfung '*Nicht*-Risiko-Pat. & PrGr', die gleichzeitig, als zusätzlichen Beleg einer vergleichsweise besseren Gasaustausch-Leistung, die höchsten *PCO<sub>2</sub>*-AUC-Werte bei niedrigem AUC der *O<sub>2</sub>-Zufuhr* aufweist. Bei allen drei Merkmalen zeigt sich eine signifikant ungünstigere Situation sowohl in der KoGr wie auch in der PrGr bei Vergleich der Risiko-Pat. mit den *Nicht*-Risiko-Pat.: Trotz deutlich höherer *O<sub>2</sub>-Zufuhr* und einer gesteigerten Ventilationsleistung (niedrigerer *PCO<sub>2</sub>*) liegen die AUC-Werte des *PO<sub>2</sub>* niedriger als in den jeweiligen Vergleichsgruppen.



**Abb. 67: AUC der art. PO<sub>2</sub>- / PCO<sub>2</sub>-Werte und der O<sub>2</sub>-Zufuhr / Risikofaktor Malignom**  
 Angegeben sind die Quantile der AUC-Werte als 'boxplots' mit 95%, [75%, Median, 25%], 5% für PO<sub>2</sub> / PCO<sub>2</sub> (Absolutwerte) und die Mediane für die O<sub>2</sub>-Zufuhr (Absolutwerte) im p.o. Verlauf. Unterschiede zwischen Subgruppen sind durch die errechneten p-Werte ausgewiesen.

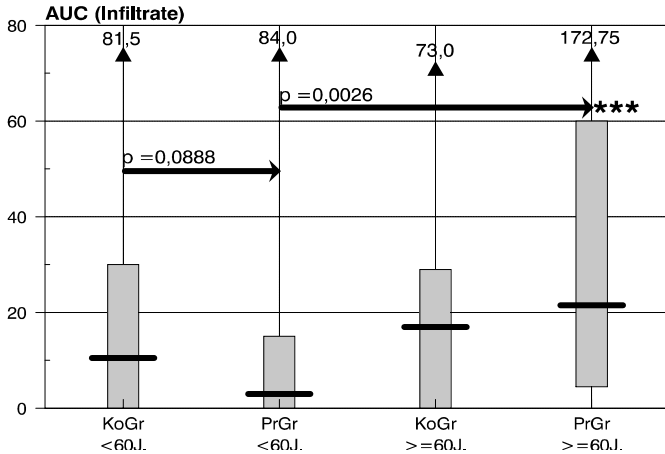
In Zusammenfassung der AUC-Werte der verschiedenen Merkmale zeigt demnach - ohne generelle statistische Signifikanz bei jedoch gleichartiger Tendenz - die Kombination 'Nicht-RisF & PrGr' die günstigsten Ergebnisse, wobei sich das Merkmal *Pleura-Verschattungen* unspezifisch verhält. Durchweg signifikant sind allerdings die Unterschiede bei Vergleich der Risiko-Pat. (Malignom-Träger) mit den Nicht-Risiko-Pat. (mit benigner Grunderkrankung), die in beiden Gruppen (KoGr / PrGr) und bei allen Merkmalen die ungünstigste Konstellation aufweisen. Innerhalb der Risikogruppe ist nur andeutungsweise und nur bei den Röntgen-Merkmalen eine Verbesserung der Situation im Zusammenhang mit der APr festzustellen.

### 5.4.2 AUC-Werte beim RisF Alter

Die AUC-Werte für das Merkmal Röntgen-*Infiltrat* spiegeln die bei Einzel-Analyse für die verschiedenen Zeitpunkte beschriebenen Verhältnisse wider<sup>92</sup>. Ein Vorteil der APr (Trend) ist nur in der Subgruppe der jüngeren Pat. (<60 J.) festzustellen (p = 0,0888). Bei den älteren Pat. (= Risikogruppe) liegen die AUC-Werte der Röntgen-Infiltrate nach Prophylaxe im Median etwas höher als in der entsprechenden KoGr. Während allerdings in der KoGr die Pat. der Nicht-Risikogruppe gegenüber den Pat. der Risikogruppe

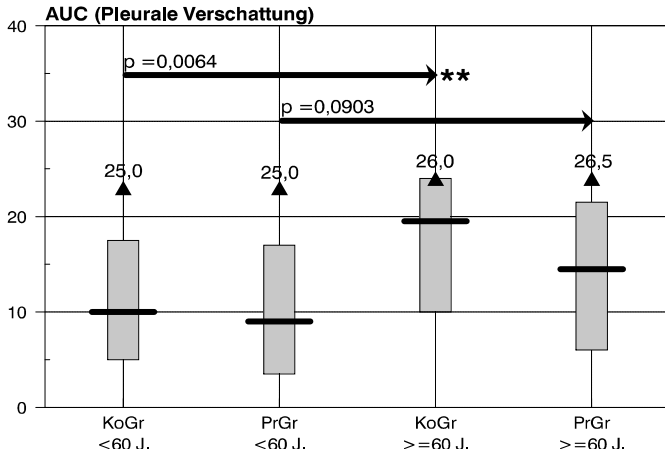
<sup>92</sup> Siehe: **ERGEBNISSE**, Abschnitt: **4.5.1 Röntgen-Infiltrate und Risikofaktoren (Alter)** - S. 79

(≥60 J.) nur geringe Unterschiede im Median zeigen, findet sich in der PrGr ein signifikanter Unterschied zwischen älteren und jüngeren Pat., wobei die älteren Pat. deutlich höhere AUC-Werte aufweisen.



**Abb. 68: AUC der Röntgen-Infiltrate ./. Risikofaktor *Alter***

Angegeben sind die Quantile der AUC-Werte als 'boxplots' mit 95%, [75%, Median, 25%], (5%) für Schweregrad (1 bis 5) und Zahl der betroffenen Lungenfelder im p.o. Verlauf. Unterschiede zwischen Subgruppen sind durch die p-Werte ausgewiesen.

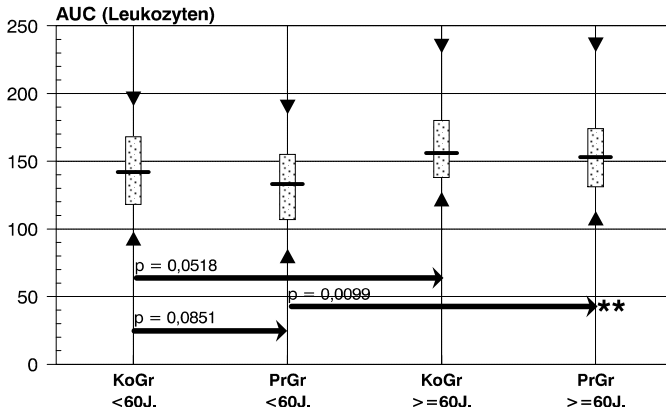


**Abb. 69: AUC der Pleura-Verschattungen ./. Risikofaktor *Alter***

Angegeben sind die Quantile der AUC-Werte als 'boxplots' mit 95%, [75%, Median, 25%], (5%) für 'Pleura-Verschattungen' in der Qualität 'minimal' (= 1) und 'deutlich' (= 2) im p.o. Verlauf. Unterschiede zwischen Subgruppen sind durch die p-Werte ausgewiesen.

Das Verhalten der *Pleura-Verschattungen* zeigt Ähnlichkeiten mit demjenigen der Infiltrate. Wiederum weisen die älteren Pat. höhere AUC-Werte auf und in der KoGr wird der Unterschied gegenüber jüngeren Pat. signifikant. Wohl zurückzuführen auf die im Median erkennbare, jedoch nicht signifikante Senkung der AUC's in der PrGr der älteren Pat., die sich bei den oben beschriebenen *Infiltraten* gerade nicht findet, ergibt sich nur ein Trend ( $p < 0,1$ ) für die Unterschiede zwischen den älteren und den jüngeren Pat. in der PrGr.

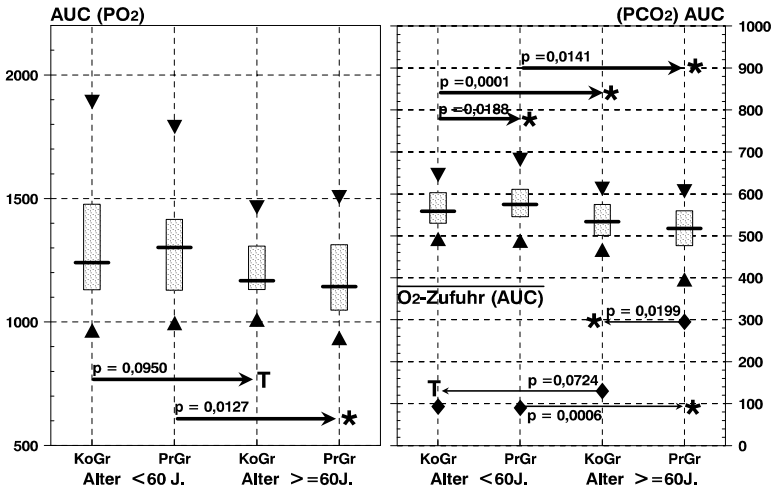
Die AUC-Werte der *Leukozyten* entsprechen in der Tendenz den röntgenologischen Merkmalen mit signifikant (PrGr) bzw. als Trend (KoGr) höheren Werten der Risiko-Pat. in beiden Gruppen. Wie bei den Infiltraten zeigt sich für die *Nicht-Risikogruppe* (<60 Jahre) nach APR (= PrGr) im Vergleich zur KoGr eine Senkung des AUC mit nachweisbarem Trend ( $p = 0,0851$ ). Der Unterschied zwischen der Risikogruppe und der *Nicht-Risikogruppe* ist damit in der PrGr deutlicher als in der KoGr.



**Abb. 70: AUC der Leukozyten ./. Risikofaktor Alter**

Angegeben sind die Quantile der AUC-Werte als 'boxplots' mit 95% [75%, Median, 25%] 5% für Leukozyten (Absolutwerte) im p.o. Verlauf. Unterschiede zwischen Subgruppen sind durch die p-Werte ausgewiesen.

Die Verhältnisse beim pulmonalen Gasaustausch entsprechen - inklusive festzustellender statistischer Signifikanzen - den übrigen Merkmalen. Trotz gesteigerter Ventilation, dokumentiert durch signifikant niedrigere  $PCO_2$ -Werte, und statistisch auffällig höherer  $O_2$ -Zufuhr, liegen die AUC-Werte des art.  $PO_2$  in der Risikogruppe (Pat.  $\geq 60$  J.) niedriger als in den entsprechenden Gruppen der *Nicht-Risiko-Pat.*; dies wird wiederum für die PrGr signifikant, in der KoGr ist ein Trend zu erkennen. Den günstigsten Gasaustausch weisen die jüngeren Pat. der PrGr auf: Bei niedrigster  $O_2$ -Zufuhr liegt der AUC-Wert des  $PO_2$  am höchsten, bei gleichzeitig - repräsentiert durch den größten  $PCO_2$ -AUC-Wert - geringster Ventilationsleistung.



**Abb. 71: AUC der art. PO<sub>2</sub>- / PCO<sub>2</sub>-Werte und der O<sub>2</sub>-Zufuhr / Risikofaktor Alter**

Angegeben sind die Quantile der AUC-Werte als 'boxplots' mit 95% [75%, Median, 25%] 5% für PO<sub>2</sub> / PCO<sub>2</sub> (Absolutwerte) und die Mediane für die O<sub>2</sub>-Zufuhr (Absolutwerte) im p.o. Verlauf. Unterschiede zwischen Subgruppen sind durch die p-Werte ausgewiesen.

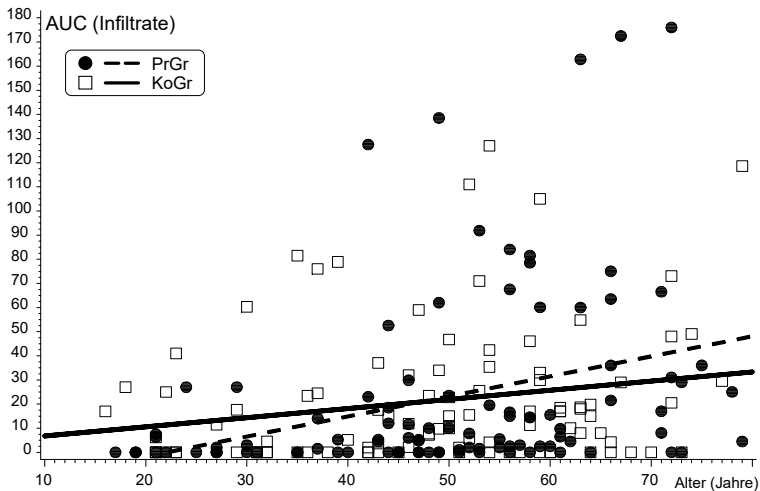
Bei Berücksichtigung der AUC-Werte sind sowohl die Röntgenmerkmale bei den älteren Pat. (Risikogruppe) häufiger bzw. stärker ausgeprägt und entsprechend verhalten sich die Leukozyten - umgekehrt proportional als Hinweis auf eine Störung - die Gasaustausch-Werte. Mit Ausnahme der Pleura-Verschattungen profitieren hinsichtlich aller übrigen Merkmale besonders die jüngeren Pat. von der prophylaktischen Antibiotika-Gabe, während diesbezüglich die APr beim RisF *Alter* offensichtlich keinen relevant-günstigen Effekt zeigt. Eine hohe und überproportional häufige Koinzidenz dieses RisF - im Vergleich zu den korrespondierenden, jüngeren *Nicht*-Risiko-Pat. - mit anderen RisF (*Malignom, OP-Dauer, Obstruktion*) könnte dies erklären<sup>93</sup>.

Die folgende Abb. 72 zeigt die Punktwolke und die für beide Gruppen berechneten Regressionsgeraden, die die steigende Tendenz der Beziehung zwischen dem individuellen Alter und den zugehörigen Infiltrat-AUC's darstellen. Mit Entsprechung zum früher in der 'logistischen Regression' dargestellten Infiltrat-Risiko<sup>94</sup> ergibt sich für die in der AUC repräsentierten Quantität und die Qualität der Infiltrate eine Differenz im Verlauf der Regressionsgeraden, die in der KoGr eine flachere Steigung mit höherem Achsenabschnitt ( $y = 2,97 + 0,38 \cdot x$ ) aufweist als in der PrGr ( $y = -18,51 + 0,83 \cdot x$ ). Eine Signifikanz für die bestehende Abhängigkeit von Alter und Infiltrat-AUC's wird für

<sup>93</sup> Siehe: **PATIENTENGUT**, Abschnitt: **3.2.4 Koinzidenz von Risikofaktoren (RisF)** - S. 32

<sup>94</sup> Siehe: Abschnitt: **5.2.2 Infiltrat-Risiko in Abhängigkeit von Absolutwerten ('log. Regressionen')** - S. 108

beide Pat.-Gruppen festgestellt (KoGr:  $p = 0,0382$ ; PrGr:  $p = 0,0007$ ). Die Diskrepanz im Verlauf ist wiederum zurückzuführen auf die kleineren AUC-Werte bei jüngeren Pat. (= *Nicht-Risikogruppe*) der PrGr im Vergleich zu den entsprechenden Pat. der KoGr. In der Punktwolke wird graphisch erkennbar, daß wenige Ausreißer-Werte in der PrGr bei Pat. mit einem Alter  $\geq 60$  Jahre wohl die größere Steigung bedingen. Früher wurde schon auf die ungünstigere RisF-Kumulation in der PrGr hingewiesen; eine ungleiche, in der PrGr häufigere Koinzidenz mit dem RisF *Alter* ergibt sich jedoch nur für die RisF *Rauchen* und *Pos. Bakteriologie Tag 0*<sup>95</sup>.



**Abb. 72: Beziehung: AUC der Infiltrate und Alter (Absolutwerte)**  
 Dargestellt ist die Punktwolke sowie die Regressionsgeraden für beide Pat.-Gruppen für die Infiltrat-AUC-Werte bezogen auf das individuelle Alter [Jahre].

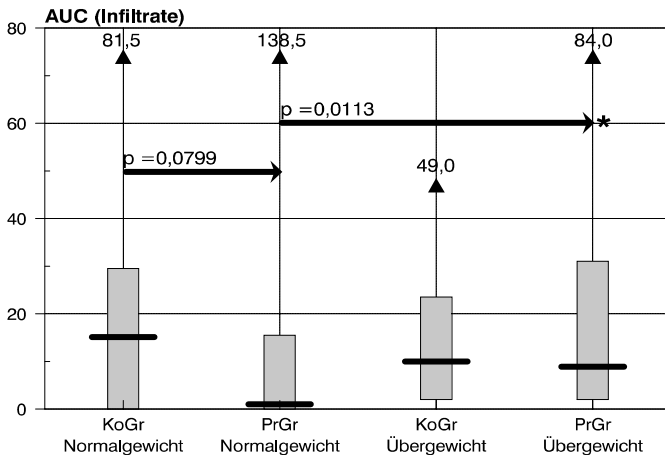
### 5.4.3 AUC-Werte beim RisF *Übergewicht*

Bei den Röntgen-*Infiltraten* profitieren wiederum die *Nicht-Risiko-Pat.* (mit Normalgewicht) deutlich von der Prophylaxe, wobei sich statistisch für den Unterschied zwischen der PrGr und der KoGr noch ein Trend ( $p < 0,1$ ) nachweisen läßt. Innerhalb der PrGr zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen Normal- und Übergewichtigen. Auffallenderweise liegt in der KoGr der AUC-Medianwert der Pat mit Übergewicht niedriger als bei den Pat. mit Normalgewicht, so daß - wie früher bereits in der Einzelanalyse

<sup>95</sup> Siehe: **PATIENTENGUT**, Abschnitt: **3.2.4 Koinzidenz von Risikofaktoren (RisF)** - S. 32



festgestellt <sup>96</sup> - das Übergewicht hinsichtlich der *Infiltrat*-Ausprägung im eigentlichen Sinn eher *nicht* als Risikofaktor zu werten ist.



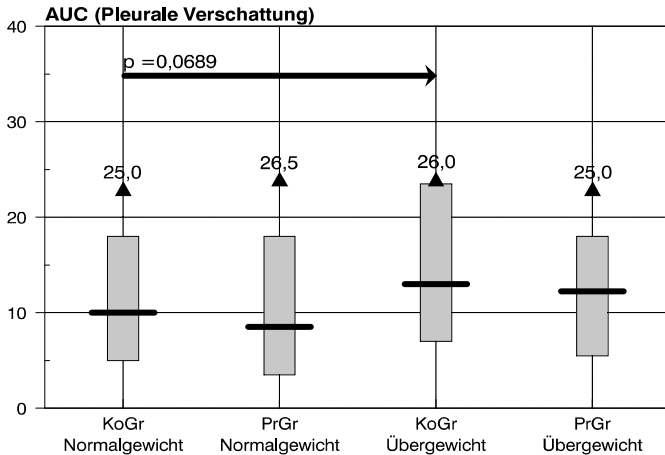
**Abb. 73: AUC der Röntgen-Infiltrate ./. Risikofaktor Übergewicht**

Angegeben sind die Quantile der AUC-Werte als 'boxplots' mit 95%, [75%, Median, 25%], (5%) für Schweregrad (1 bis 5) und Zahl der betroffenen Lungenfelder im p.o. Verlauf. Unterschiede zwischen Subgruppen sind durch die p-Werte ausgewiesen.

Die Unterschiede zwischen den Gruppen sind bei Betrachtung der AUC's der *Pleura-Verschattungen* wenig ausgeprägt: Die Werte sind jeweils in der PrGr etwas niedriger. Ein augenfälliger Effekt der AP<sub>r</sub> ist damit nicht nachzuweisen. Im statistischen Vergleich der Risiko-Pat. mit den *Nicht*-Risiko-Pat. läßt sich nur für die KoGr ein Trend feststellen ( $p = 0,0689$ ). Das weitgehend gleiche Verhalten mit jeweils geringeren AUC's bei den Normalgewichtigen in beiden Gruppen könnte Hinweis auf einen 'Verschattungs-Artefakt' infolge der kräftigeren Thoraxwand bei Pat. mit Übergewicht sein.

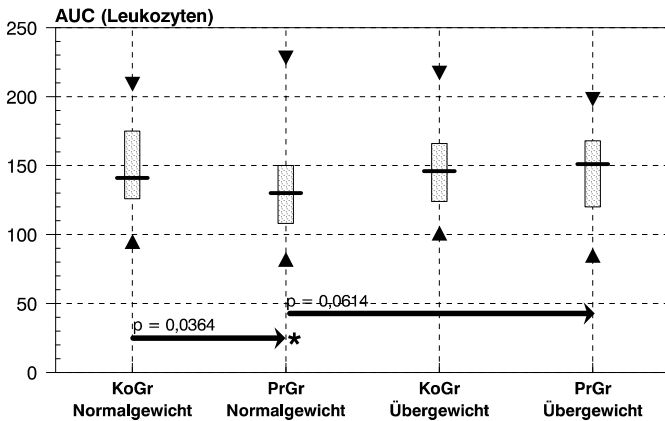
Die AUC-Werte der *Leukozyten* verhalten sich weitgehend wie diejenigen der Infiltrate: Auch hier weist die Subgruppe 'Normalgewicht & PrGr' einen signifikant geringeren Wert aus als die KoGr dieser *Nicht*-Risiko-Pat., und für den Unterschied zwischen Normalgewichtigen und Pat. mit Übergewicht läßt sich in der PrGr noch ein Trend nachweisen ( $p = 0,0614$ ). Innerhalb der Risikogruppe der Übergewichtigen ist - entsprechend den röntgenologischen Befunden - kein Unterschied zwischen den beiden Pat.-Gruppen (KoGr vs. PrGr) erkennbar.

<sup>96</sup> Siehe: **ERGEBNISSE**, Abschnitt: **4.5.1 Röntgen-Infiltrate und Risikofaktoren (RisF) (Übergewicht)** - S. 81



**Abb. 74: AUC der Pleura-Verschattung ./. Risikofaktor *Übergewicht***

Angegeben sind die Quantile der AUC-Werte als 'boxplots' mit 95%, [75%, Median, 25%], (5%) für 'Pleura-Verschattungen' in der Qualität 'minimal' (= 1) und 'deutlich' (= 2) im p.o. Verlauf. Unterschiede zwischen Subgruppen sind durch die p-Werte ausgewiesen.

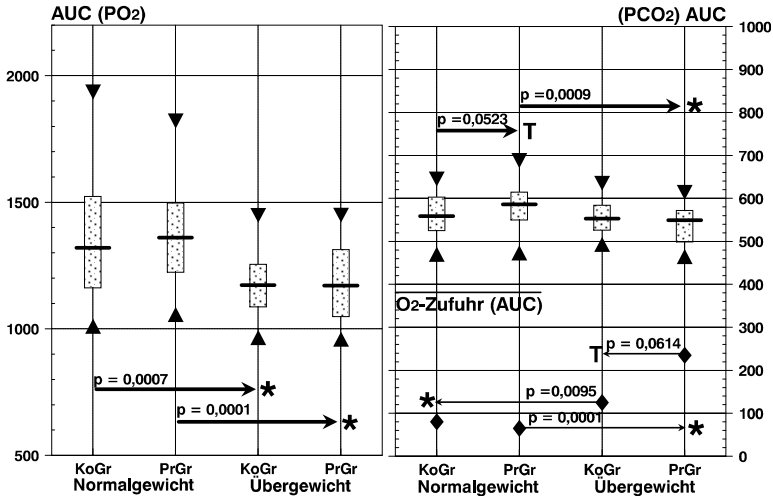


**Abb. 75: AUC der Leukozyten ./. Risikofaktor *Übergewicht***

Angegeben sind die Quantile der AUC-Werte als 'boxplots' mit 95% [75%, Median, 25%] 5% für Leukozyten (Absolutwerte) im p.o. Verlauf. Unterschiede zwischen Subgruppen sind durch die p-Werte ausgewiesen.

Bei den AUC-Werte der Gasaustausch-Merkmale zeigen sich die deutlichsten Unterschiede zwischen Risiko- und *Nicht*-Risiko-Pat. beider Gruppen (KoGr / PrGr) und statistisch ist jeweils eine Signifikanz beim art.  $PO_2$  und bei der  $O_2$ -Zufuhr festzustellen. Ein Trend ( $p < 0,1$ ) ergibt sich für den Unterschied zwischen KoGr und PrGr bei den  $PCO_2$ -Werten in der Gruppe der Pat. mit Normalgewicht und für die  $O_2$ -Zufuhr der

übergewichtigen Patienten. Bei geringster Ventilation (höchster Wert für  $PCO_2$ ) und geringster  $O_2$ -Zufuhr liegt der  $PO_2$ -Wert wiederum in der Subgruppe 'Normalgewichtige & PrGr' am höchsten und belegt das hier beste Gasaustausch-Verhältnis.



**Abb. 76: AUC der art.  $PO_2$  /  $PCO_2$ -Werte und der  $O_2$ -Zufuhr /. Risikofaktor *Übergewicht***

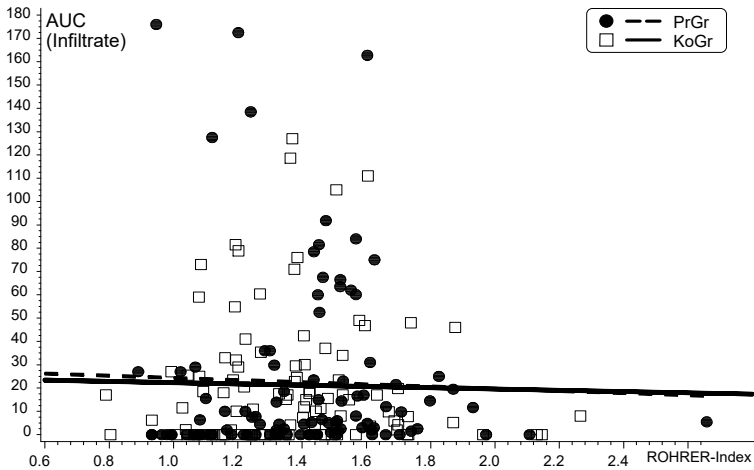
Angegeben sind die Quantile der AUC-Werte als 'boxplots' mit 95% [75%, Median, 25%] 5% für  $PO_2$  /  $PCO_2$  (Absolutwerte) und die Mediane für die  $O_2$ -Zufuhr (Absolutwerte) im p.o. Verlauf. Unterschiede zwischen Subgruppen sind durch die p-Werte ausgewiesen.

Generell ist für den RisF *Übergewicht* beim Vergleich zwischen KoGr und PrGr kein wesentlicher Unterschied festzustellen, so daß hier für die APr keine Vorteile nachzuweisen sind. Dies ist in der *Nicht*-Risikogruppe (Pat. mit Normalgewicht) anders: Mit statistischer Signifikanz (Leukozyten) oder als Trend ( $PCO_2$  und Infiltrate), und tendenziell durch niedrigere Median-Werte zeigen sich günstigere Verhältnisse in der PrGr.

In beiden Pat.-Gruppen läßt sich statistisch keine Abhängigkeit der Infiltrat-AUC-Werte vom ROHRER-Index feststellen ( $\bar{y}_{PrGr} = 28,82 - 4,63 * x$  bzw.  $\bar{y}_{KoGr} = 25,01 - 2,72 * x$ ). Dies stellt eine Diskrepanz dar zur früher gefundenen Zunahme des Infiltrat-Risikos mit zunehmendem Gewicht bzw. ROHRER-Index<sup>97</sup>. Nachdem die hier zugrunde liegenden AUC-Werte sowohl Quantität als auch Qualität der Röntgen-Infiltrate berücksichtigen, wird damit die mit zunehmendem ROHRER-Index einhergehende, signifikant steigende Infiltrat-Wahrscheinlichkeit dahingehend relativiert, daß tatsächlich - wie früher diskutiert - die bei höherem Körpergewicht größere Weichteil-

<sup>97</sup> Siehe: Abschnitt: **5.2.2 Infiltrat-Risiko in Abhängigkeit von Absolutwerten ('log. Regressionen') (*Übergewicht*)** - S. 111

Masse die Befundung zu beeinflussen scheint, indem die resultierende Transparenzminderung über eine stärkere pulmonale Zeichnung 'Infiltrate' imitieren oder verstärken kann<sup>98</sup>. Andererseits wird hierdurch auch die aus der Einzelanalyse abgeleitete Aussage betätigt, der RisF *Übergewicht* sei, auch unter Berücksichtigung der in dieser Risikogruppe *seltener* durchgeführten Antibiotika-Therapie, wenig prädisponierend für die Entwicklung relevanter Infiltrate<sup>99</sup>.



**Abb. 77: Beziehung: AUC der Infiltrate und ROHRER-Index (Absolutwerte)**

Dargestellt ist die Punktwolke sowie die linearen Regressionsgeraden für beide Pat.-Gruppen für die Infiltrat-AUC-Werte bezogen auf den individuellen ROHRER-Index der "Körperfülle" [gr/cm<sup>2</sup>].

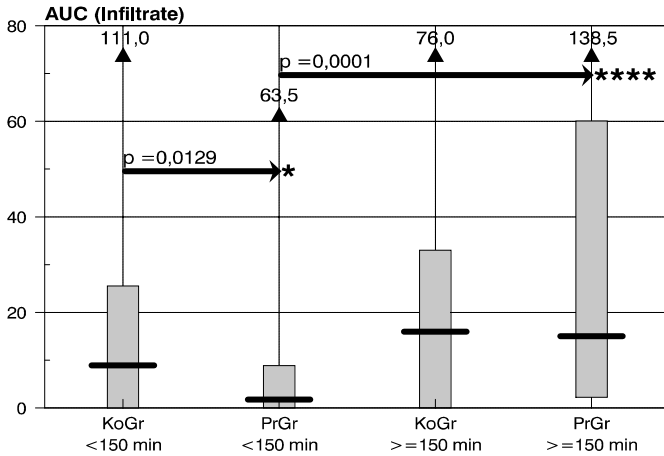
#### 5.4.4 AUC-Werte beim RisF *Operationsdauer*

In der *Nicht-Risikogruppe* (OP-Dauer <150 min) findet sich nach AP<sub>r</sub> eine signifikante Verminderung der *Infiltrat-AUC's* gegenüber der vergleichbaren KoGr. In der Risikogruppe (OP-Dauer ≥150 min) liegen die AUC-Werte mit nur geringfügigem Unterschied in beiden Pat.-Gruppen (KoGr und PrGr) deutlich höher, so daß sich für den Unterschied zwischen Risiko- und *Nicht-Risiko-Pat.* in der PrGr eine hohe Signifikanz ergibt. Bezogen auf die Ausprägung der Röntgen-Infiltrate im p.o. Verlauf scheint der RisF *OP-*

<sup>98</sup> Siehe: Abschnitt: **5.2.3 'Relatives Risiko' für Röntgen-Infiltrate (RR<sub>inf</sub>) bei Koinzidenz von Risikofaktoren (RisF) (*Übergewicht*)** - S. 119

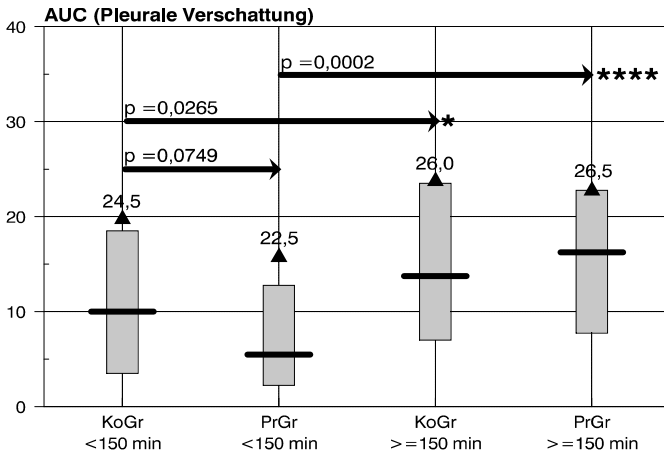
<sup>99</sup> Siehe: **ERGEBNISSE**, Abschnitt: **4.5.1 Röntgen-Infiltrate und Risikofaktoren (RisF) (*Übergewicht*)** - S. 81

*Dauer* 'mächtiger' zu sein als die *APr*, die sich hier nur bei den *Nicht-Risiko-Pat.* - hier allerdings mit signifikantem Effekt - günstig auswirken kann.



**Abb. 78: AUC der Röntgen-Infiltrate ./. Risikofaktor Operationsdauer**

Angegeben sind die Quantile der AUC-Werte als 'boxplots' mit 95%, [75%, Median, 25%], (5%) für Schweregrad (1 bis 5) und Zahl der betroffenen Lungenfelder im p.o. Verlauf. Unterschiede zwischen Subgruppen sind durch die p-Werte ausgewiesen.

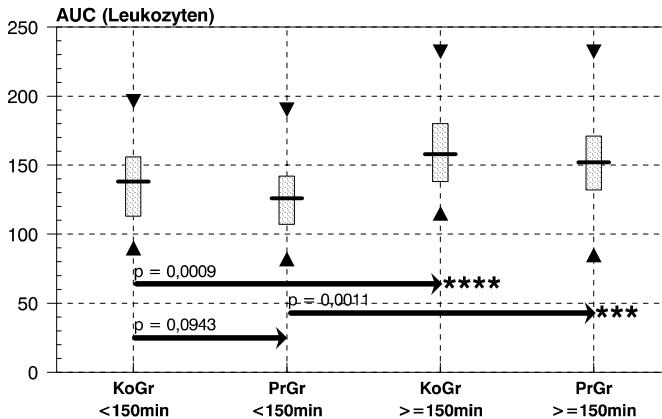


**Abb. 79: AUC der Pleura-Verschattung ./. Risikofaktor Operationsdauer**

Angegeben sind die Quantile der AUC-Werte als 'boxplots' mit 95%, [75%, Median, 25%], (5%) für 'Pleura-Verschattungen' in der Qualität 'minimal' (= 1) und 'deutlich' (= 2) im p.o. Verlauf. Unterschiede zwischen Subgruppen sind durch die p-Werte ausgewiesen.

Tendenziell gleichsinnig verhält sich das Merkmal *Pleura-Verschattungen*; statistisch lässt sich für die *Nicht-Risikogruppe* noch ein Trend ( $p < 0,1$ ) für den Unterschied zwischen KoGr und PrGr nachweisen. Signifikant höhere AUC-Werte finden sich jeweils in der Risikogruppe (OP-Dauer  $\geq 150$  min), sowohl für die KoGr als auch für die PrGr.

Beide Röntgenmerkmale werden also in ihrer Ausprägung vorwiegend von der Dauer der durchgeführten OP bestimmt. Dabei lässt sich nur in der *Nicht-Risikogruppe* eine relevante Verminderung der AUC-Werte nach APr nachweisen.



**Abb. 80: AUC der Leukozyten ./. Risikofaktor Operationsdauer**

Angegeben sind die Quantile der AUC-Werte als 'boxplots' mit 95% [75%, Median, 25%] 5% für Leukozyten (Absolutwerte) im p.o. Verlauf. Unterschiede zwischen Subgruppen sind durch die p-Werte ausgewiesen.

Die *Leukozyten* (AUC-Werte) verhalten sich gleichsinnig wie die beiden Röntgenmerkmale mit niedrigeren Werten in der *Nicht-Risikogruppe* (OP-Dauer <150 min), und die Unterschiede sind in beiden Gruppen (KoGr / PrGr) signifikant. Während im Zusammenhang mit der APr in der Risikogruppe mit längerer OP-Dauer nur eine diskrete, nicht signifikante Senkung der Leukozyten festzustellen ist, zeigt die Statistik - in Entsprechung zu den Röntgenmerkmalen - für den Unterschied zwischen PrGr und KoGr bei den Pat. mit kurzer OP-Dauer einen Trend.

Der Gasaustausch der Pat. mit kurzer OP-Dauer ist - in Entsprechung zu den anderen Merkmalen - wiederum nach durchgeführter APr am günstigsten (bei geringerer  $O_2$ -Zufuhr und etwas höheren  $PCO_2$ -Werten ist der  $PO_2$ -Wert am höchsten). In der Risikogruppe (OP-Dauer  $\geq 150$  min) finden sich nahezu gleiche AUC's für die Blutgase in beiden Pat.-Gruppen, mit minimal günstigerer Konstellation in der PrGr, die jedoch durch die höhere  $O_2$ -Zufuhr erklärt werden kann. Während die Pat. der PrGr bei Unterscheidung nach RisF / *Nicht-RisF* für alle Merkmale eine Signifikanz ( $PCO_2$  /  $O_2$ -Zufuhr)

oder mindestens einen Trend (PO<sub>2</sub>) im Unterschied aufweisen, sind die Differenzen bei Pat. ohne AP<sub>r</sub> (KoGr) bezüglich des PO<sub>2</sub>-Wertes weniger deutlich.

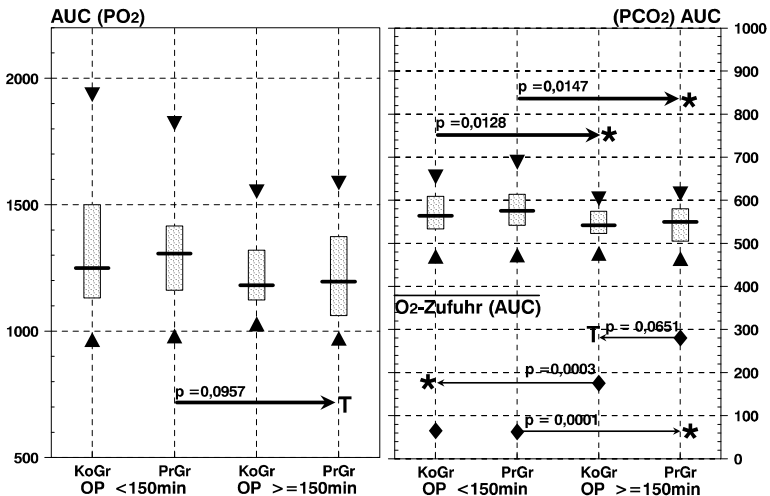


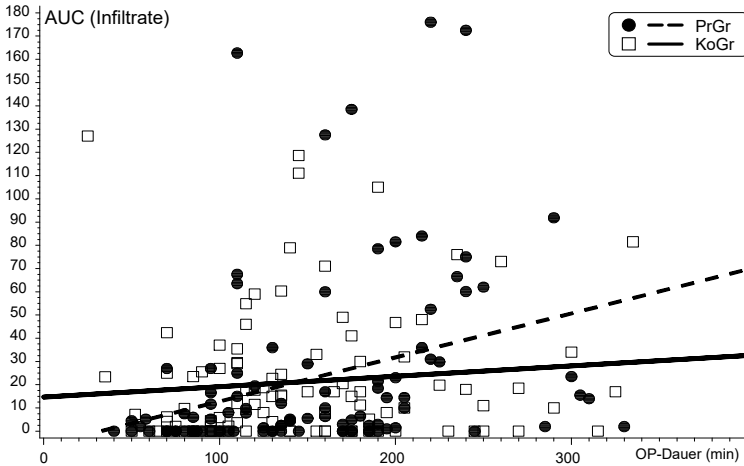
Abb. 81: AUC der art. PO<sub>2</sub>- / PCO<sub>2</sub>-Werte und der O<sub>2</sub>-Zufuhr .J. Risikofaktor *Operat*-*tionsdauer*

Angegeben sind die Quantile der AUC-Werte als 'boxplots' für 95% [75%, Median, 25%] 5% für PO<sub>2</sub> / PCO<sub>2</sub> (Absolutwerte) und die Mediane für die O<sub>2</sub>-Zufuhr (Absolutwerte) im p.o. Verlauf. Unterschiede zwischen Subgruppen sind durch die p-Werte ausgewiesen.

Alle Merkmale zeigen etwas ungünstigere AUC-Werte in der Risikogruppe gegenüber der Gruppe mit kürzerer OP-Dauer (*Nicht*-Risikogruppe); nur in der Kombination 'OP-Dauer <150 min & PrGr' ist - allerdings durchgängig - eine verschiedentlich signifikante Verbesserung der Werte im Vergleich zu allen anderen Subgruppen festzustellen. Damit lässt sich für eine AP<sub>r</sub> in der Risikogruppe (OP-Dauer ≥150 min) statistisch kein wesentlicher Effekt nachweisen.

In der Beziehung zwischen OP-Dauer und den jeweiligen AUC-Werten der Röntgen-Infiltrate ergibt sich eine steigende Tendenz der Punktwolken, wobei die 'lineare Regression' für die KoGr ( $y = 14,68 + 0,045 x$ ) eine geringere Steigung zeigt als für die PrGr ( $y = -6,27 + 0,189 x$ ). Während sich für die KoGr keine signifikante Abhängigkeit der Infiltrat-AUC's von der OP-Dauer ergibt, lässt sich für die PrGr diesbezüglich eine Signifikanz feststellen. In der Tendenz entspricht das Ergebnis dieser Analyse weitgehend der gruppenspezifisch unterschiedlichen Wahrscheinlichkeit, mit längerer OP-Dauer Infiltrate im Thorax-Röntgenbild zu entwickeln (log.

Regression)<sup>100</sup>. Hinsichtlich der Gruppenunterschiede ist wiederum auf die Risiko-Kumulation in der PrGr zu verweisen<sup>101</sup>.



**Abb. 82: Beziehung: AUC der Infiltrate und OP-Dauer (Absolutwerte)**

Dargestellt ist die Punktwolke sowie die linearen Regressionsgeraden für beide Pat.-Gruppen für die Infiltrat-AUC-Werte bezogen auf die individuelle OP-Dauer [min].

### 5.4.5 AUC-Werte beim RisF Rauchen

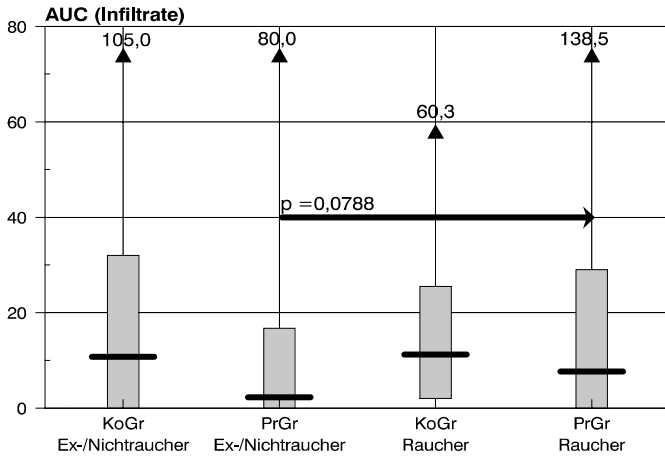
Übereinstimmend mit der bisherigen Definition werden als Nichtraucher auch Ex-Raucher bezeichnet, die innerhalb der letzten 4 Wochen vor der Operation nicht mehr geraucht hatten. In einer zweiten Analyse erfolgte eine stringenter Definition der Nichtraucher; hier wurden alle Pat. der Risikogruppe 'Raucher' zugerechnet, die im letzten Halbjahr noch geraucht hatten. Ein wesentlicher Unterschied in den AUC-Werten für die p.o. Röntgen-Infiltrate ergibt sich hierdurch nicht. In der KoGr liegt der AUC-Medianwert für die absoluten Nichtraucher überraschenderweise höher als derjenige der Raucher (15,5 bzw. 11,1), was beim Vergleich zwischen Rauchern und Ex-/Nichtrauchern - dies entspricht der bisher zugrunde liegenden Definition - nicht gefunden wird (11,3 bzw. 10,8). Es zeigt sich dagegen eine Verkleinerung der AUC-Werte nach APr bei Rauchern und - wiederum sehr viel deutlicher ausgeprägt - bei den Nicht-Risiko-Pat. (=

<sup>100</sup> Siehe: Abschnitt: **5.2.2 Infiltrat-Risiko in Abhängigkeit von Absolutwerten ('log. Regressionen') (Operationsdauer)** - S. 113

<sup>101</sup> Siehe: **PATIENTENGUT**, Abschnitt: **3.2.4 Koinzidenz von Risikofaktoren (RisF)** - S. 32

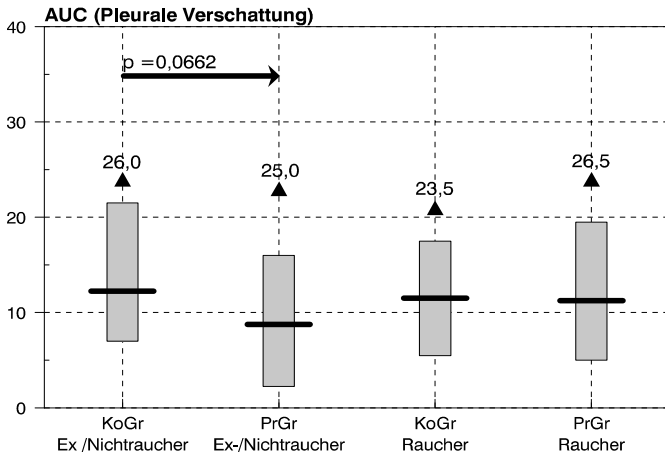


Nichtraucher). Der Unterschied zwischen Rauchern und Ex-/Nichtrauchern in der PrGr ist statistisch noch als Trend auffällig.



**Abb. 83: AUC der Röntgen-Infiltrate ./. Risikofaktor Rauchen**

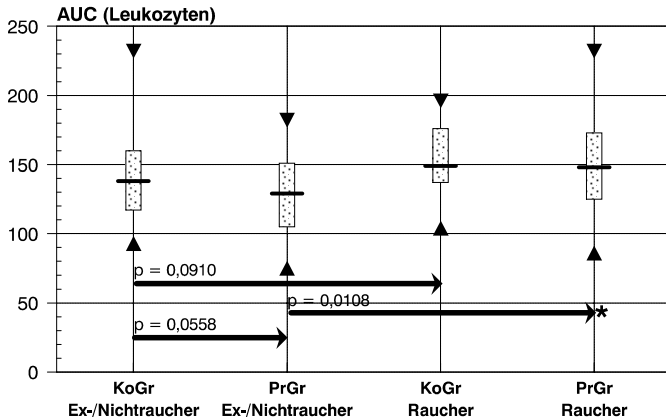
Angegeben sind die Quantile der AUC-Werte als 'boxplots' mit 95%, [75%, Median, 25%], (5%) für Schweregrad (1 bis 5) und Zahl der betroffenen Lungenfelder im p.o. Verlauf. Unterschiede zwischen Subgruppen sind als Signifikanz bzw. Trend ausgewiesen (p-Wert).



**Abb. 84: AUC der Pleura-Verschattungen ./. Risikofaktor Rauchen**

Angegeben sind die Quantile der AUC-Werte als 'boxplots' mit 95%, [75%, Median, 25%], (5%) für 'Pleura-Verschattungen' in der Qualität 'minimal' (= 1) und 'deutlich' (= 2) im p.o. Verlauf. Unterschiede zwischen Subgruppen sind als Signifikanz bzw. Trend ausgewiesen (p-Wert).

Die AUC-Werte der *Pleura-Verschattungen* unterscheiden sich in den verschiedenen Gruppen mit Ausnahme der Ex-/Nichtraucher der PrGr kaum; hier allerdings ergibt sich für den Unterschied gegenüber den *Nicht-Risiko-Pat.* der KoGr statistisch noch ein Trend ( $p < 0,1$ ).



**Abb. 85: AUC der Leukozyten ./. Risikofaktor Rauchen**

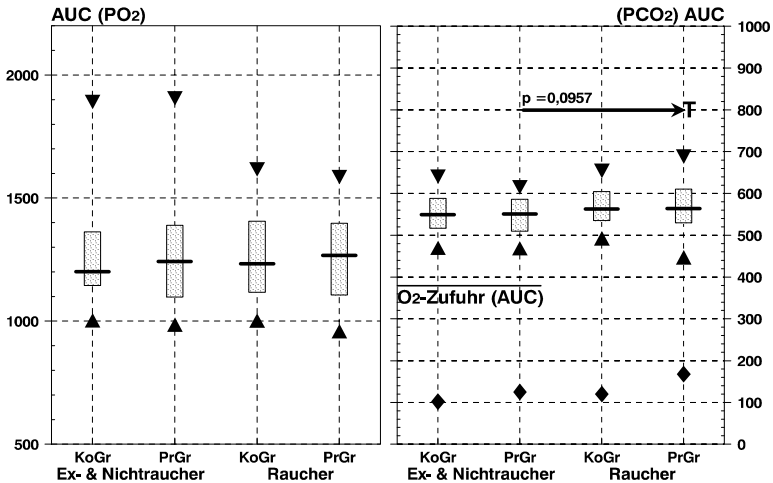
Angegeben sind die Quantile der AUC-Werte als 'boxplots' [95%, 75%, Median, 25%, 5%] für Leukozyten (Absolutwerte) im p.o. Verlauf. Unterschiede zwischen Subgruppen sind als Signifikanz bzw. Trend ausgewiesen (p-Wert).

Die *Leukozyten*-AUC's liegen in der Risikogruppe der Raucher sowohl in der KoGr (mit nachweisbarem Trend) und deutlicher in der PrGr (signifikant) höher als bei den Ex-/Nichtrauchern, wobei sich innerhalb der Gruppe der Raucher kein relevanter Effekt der APr nachweisen läßt; in der *Nicht-Risiko*gruppe finden sich nach APr niedrigere AUC-Werte für Leukozyten mit nachweisbarem Trend im Vergleich mit den Pat. der KoGr. In der oben erwähnten, stringenteren Definition Raucher / Nichtraucher läßt sich - bei sonst weitgehend identischen Werten - der letztgenannte Unterschied (KoGr vs. PrGr bei *Nicht-Risiko*-Pat.) statistisch nicht sichern.

Mit Ausnahme des  $PO_2$ -Wertes der Subgruppe '*Nicht-RisF* & PrGr', der bei absoluten Nichtrauchern etwas höher liegt, ergibt sich kein wesentlicher Unterschied bezüglich des Gasaustauschs auch bei unterschiedlicher Definition des Rauchens / Nichtrauchens. Während in der PrGr der  $PCO_2$ -AUC bei Nichtrauchern minimal niedriger liegt als bei Rauchern (mit nachweisbarem Trend) sind die AUC's der  $PO_2$ -Werte jeweils in der PrGr minimal höher. Für keines der Merkmale erreichen die Unterschiede statistische Signifikanz.

Der RisF *Rauchen* hat offensichtlich nur auf die Leukozyten-Werte, ansonsten weder auf die Pleura-Verschattungen noch auf die Röntgen-Infiltrate einen relevanten Einfluß,

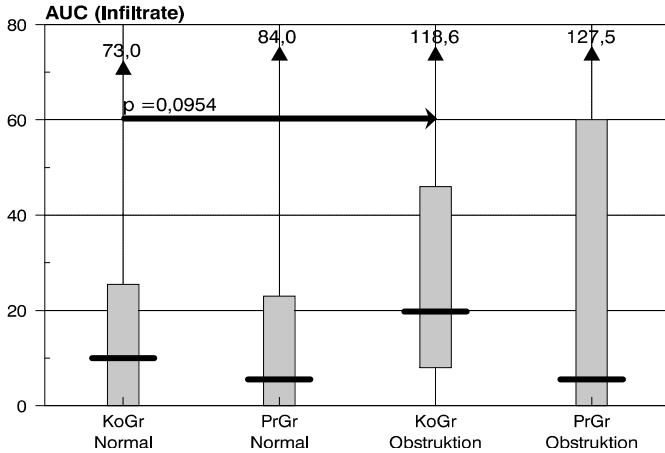
und auch hinsichtlich des Gasaustausches ergeben sich weitgehend ähnliche Befunde. Damit ist das *Rauchen* hinsichtlich der genannten Merkmale nicht im eigentlichen Sinn als Risikofaktor zu erkennen. Ohne signifikanten Unterschied in den jeweiligen Subgruppen mit / ohne RisF sind allerdings die AUC-Werte der Röntgen-Merkmale jeweils in der PrGr niedriger und dieses Verhalten findet sich - mit nachweisbarem Trend - bei den Leukozyten der Ex- / Nichtraucher. Damit ist - in der Übersicht der verschiedenen Merkmale - statistisch kaum ein Effekt der APr in der Risikogruppe, und allenfalls ein geringer Effekt in der *Nicht*-Risikogruppe festzustellen.



**Abb. 86: AUC der art. PO<sub>2</sub>- / PCO<sub>2</sub>-Werte und der O<sub>2</sub>-Zufuhr / Risikofaktor *Rauchen***  
 Angegeben sind die Quantile der AUC-Werte als 'boxplots' mit 95% [75%, Median, 25%] 5% für PO<sub>2</sub> / PCO<sub>2</sub> (Absolutwerte) und die Mediane für die O<sub>2</sub>-Zufuhr (Absolutwerte) im p.o. Verlauf. Unterschiede zwischen Subgruppen sind als Signifikanz bzw. Trend ausgewiesen (p-Wert).

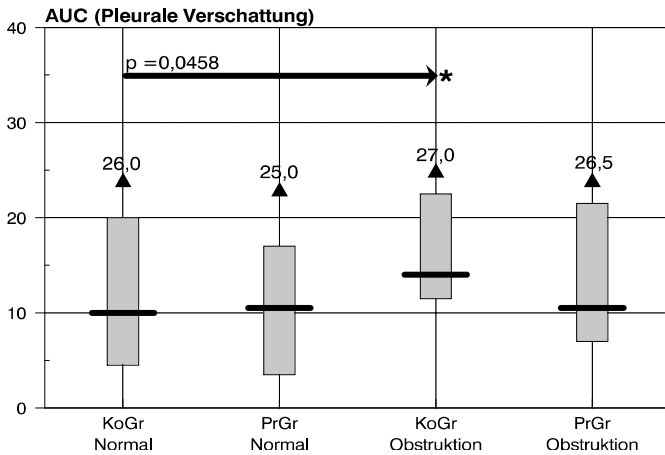
### 5.4.6 AUC-Werte beim RisF *Obstruktion*

Nur in der KoGr finden sich deutlich höhere AUC-Werte der Röntgen-*Infiltrate* bei Risiko-Pat. mit obstruktiver Ventilationsstörung im Vergleich zu den *Nicht*-Risiko-Pat. mit normaler Lungenfunktion, mit einem als Trend ( $p < 0,1$ ) ausgewiesenen Unterschied. In der PrGr sind die Unterschiede zwischen *Nicht*-Risiko-Pat. und Risiko-Pat. im Medianwert unerheblich, wobei die Werte in der Risikogruppe breiter streuen. Sowohl bei Pat. mit normaler Lungenfunktion wie auch - deutlicher ausgeprägt - bei Pat. mit Obstruktion liegen die AUC-Medianwerte nach APr deutlich niedriger, ohne daß sich die Unterschiede statistisch sichern lassen würden.



**Abb. 87: AUC der Röntgen-Infiltrate .J. Risikofaktor Obstruktion**

Angegeben sind die Quantile der AUC-Werte als 'boxplots' mit 95%, [75%, Median, 25%], (5%) für Schweregrad (1 bis 5) und Zahl der betroffenen Lungenfelder im p.o. Verlauf. Unterschiede zwischen Subgruppen sind durch die p-Werte ausgewiesen.

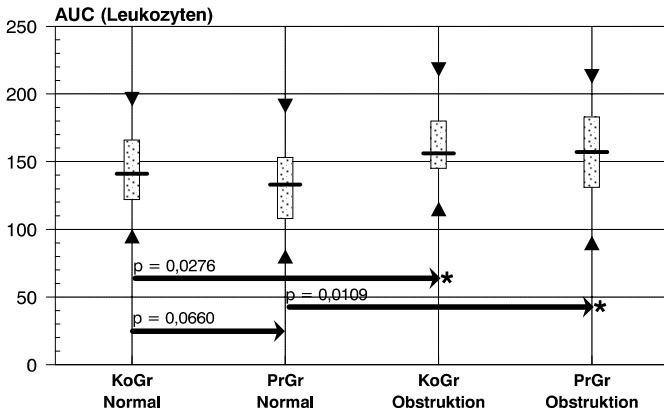


**Abb. 88: AUC der Pleura-Verschattung .J. Risikofaktor Obstruktion**

Angegeben sind die Quantile der AUC-Werte als 'boxplots' mit 95%, [75%, Median, 25%], (5%) für 'Pleura-Verschattungen' in der Qualität 'minimal' (= 1) und 'deutlich' (= 2) im p.o. Verlauf. Unterschiede zwischen Subgruppen sind durch die p-Werte ausgewiesen.

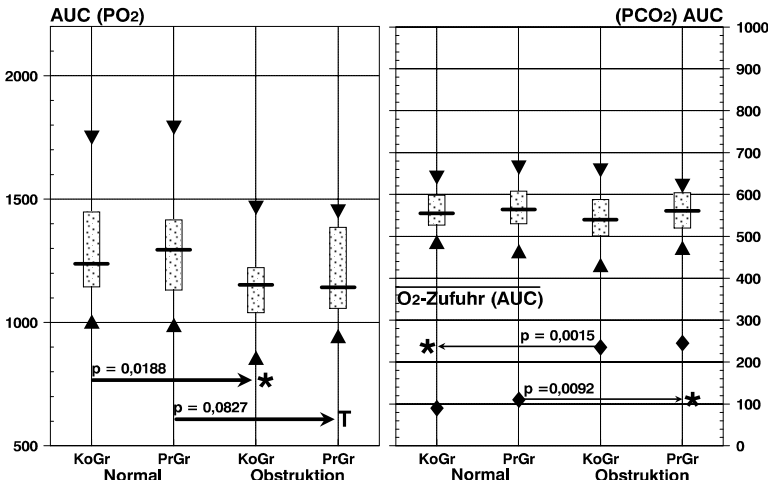
Für das Merkmal *Pleura-Verschattungen* ergeben sich nur für Pat. mit einer Obstruktion in der KoGr etwas höhere AUC-Werte, wobei der Unterschied zu den vergleichbaren *Nicht-Risiko-Pat.* signifikant wird. In der PrGr findet sich kein wesentlicher Unterschied zwischen dem AUC-Median der Risikogruppe und der *Nicht-Risikogruppe*. Die

APr zeigt demnach nur bei bestehender Obstruktion einen mäßigen, nicht signifikanten Effekt.



**Abb. 89: AUC der Leukozyten ./. Risikofaktor Obstruktion**

Angegeben sind die Quantile der AUC-Werte als 'boxplots' mit 95% [75%, Median, 25%] 5% für Leukozyten (Absolutwerte) im p.o. Verlauf. Unterschiede zwischen Subgruppen sind durch die p-Werte ausgewiesen.



**Abb. 90: AUC der art. PO<sub>2</sub> / PCO<sub>2</sub>-Werte und der O<sub>2</sub>-Zufuhr ./. Risikofaktor Obstruktion**

Angegeben sind die Quantile der AUC-Werte als 'boxplots' mit 95% [75%, Median, 25%] 5% für PO<sub>2</sub> / PCO<sub>2</sub> (Absolutwerte) und die Mediane für die O<sub>2</sub>-Zufuhr (Absolutwerte) im p.o. Verlauf. Unterschiede zwischen Subgruppen sind durch die p-Werte ausgewiesen.

Ein deutlicher Unterschied in den AUC-Werten der *Leukozyten* zeigt sich - für beide Pat.-Gruppen signifikant - bei Vergleich der Risikogruppe mit der *Nicht*-Risikogruppe, wobei nur bei Pat. mit normaler Lungenfunktion im Zusammenhang mit der AP<sub>r</sub> (PrGr) niedrigere AUC-Werte als in der entsprechenden KoGr festzustellen sind. Die Differenz zwischen diesen beiden Subgruppen (*Nicht*-Obstruktive) kann statistisch als Trend erfaßt werden.

Bei signifikant größeren AUC-Werten der *O<sub>2</sub>-Zufuhr* in der Risikogruppe gegenüber den *Nicht*-Risiko-Pat. finden sich - als Zeichen einer Gasaustauschstörung - niedrigere Werte für den art. *PO<sub>2</sub>* bei Pat. mit Obstruktion, wobei in der KoGr dieser Unterschied Signifikanz erreicht und für die PrGr noch ein Trend ausgewiesen ist. Die günstigste Konstellation ergibt sich wiederum für die Kombination '*Nicht*-Obstruktion & PrGr' mit den höchsten *PO<sub>2</sub>*- und *PCO<sub>2</sub>*-Werten bei vergleichsweise niedriger *O<sub>2</sub>-Zufuhr*. Innerhalb der Risikogruppe (Pat. mit Obstruktion) ergibt sich hinsichtlich des *PO<sub>2</sub>* kein relevanter Unterschied zwischen KoGr und PrGr und nur ein mäßig erhöhter *PCO<sub>2</sub>*-Wert in der PrGr - als Hinweis auf eine etwas geringere Ventilationsleistung - kann bei fast identischem *PO<sub>2</sub>*-Median als gering günstigere Gasaustausch-Situation gewertet werden (statistisch nicht signifikant).

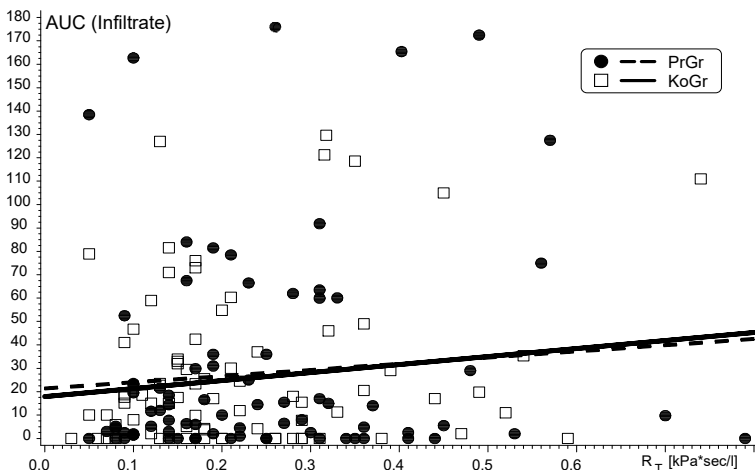
Eine obstruktive Ventilationsstörung stellt - im Hinblick auf die AUC-Werte der Röntgen-*Infiltrate* - in der KoGr ein deutliches Risiko dar. Negative Auswirkungen dieses RisF sind offensichtlich durch die AP<sub>r</sub> deutlich zu reduzieren, so daß Pat. mit einer Obstruktion nach AP<sub>r</sub> im AUC-Median vergleichbar sind mit lungenfunktionell normalen Pat. mit AP<sub>r</sub>. Diese wiederum weisen niedrigere AUC-Werte auf als die *Nicht*-Risiko-Pat. ohne Prophylaxe (KoGr). Ähnliche Verhältnisse liegen in abgeschwächter Form auch beim Merkmal *Pleura-Verschattungen* vor. Die übrigen Merkmale bestätigen einerseits die ungünstige Auswirkung des RisF *Obstruktion* und andererseits die günstigeren Verhältnisse in der Subgruppe 'normale Lungenfunktion & PrGr'; innerhalb der Risikogruppe kann jetzt eine relevante Änderung im Hinblick auf die AP<sub>r</sub> nicht mehr festgestellt werden.

Für beide Pat.-Gruppen ergibt sich eine gering ansteigende Tendenz der Punktwolken für die Beziehung zwischen dem Absolutwert des Atemwegs-Widerstandes und der Höhe der Infiltrat-AUC-Werte; bei der statistischen Prüfung ergibt sich hier jedoch keine Signifikanz. Die Steigung der Regressionsgeraden beider Pat.-Gruppen ( $y_{PrGr} = 21,19 + 2,65 x$  bzw.  $y_{KoGr} = 17,92 + 3,42 x$ ) unterscheidet sich kaum; damit ergibt sich im Vergleich zum früher dargestellten Infiltrat-Risiko<sup>102</sup> in Abhängigkeit vom Absolutwert des Atemwegs-Widerstandes (log. Regression) hinsichtlich der PrGr eine Diskrepanz: Während das Infiltrat-Risiko trotz Zunahme des Atemwegs-Widerstandes - mit

<sup>102</sup> Siehe: Abschnitt: **5.2.2 Infiltrat-Risiko in Abhängigkeit von Absolutwerten ('log. Regression') (Obstruktion)** - S. 114



allerdings hoher Streubreite - abnimmt, findet sich eine Zunahme der AUC-Werte, und damit der Häufigkeit und des Schweregrades der Infiltrate bei höheren  $R_T$ -Werten, die im Vergleich mit der KoGr lediglich geringfügig weniger ausgeprägt ist.

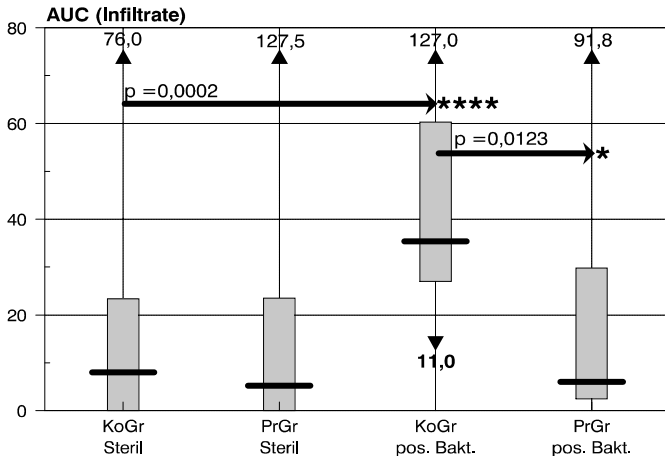


**Abb. 91: Beziehung: AUC der Infiltrate und Atemwegs-Widerstand (Absolutwerte)**  
Dargestellt ist die Punktwolke sowie die linearen Regressionsgeraden für beide Patientengruppen für die Infiltrat-AUC-Werte bezogen auf den individuellen Atemwegs-Widerstand ( $R_T$ ) [kPa \* sec / l].

#### 5.4.7 AUC-Werte beim RisF Pos. Bakteriologie am Tag 0

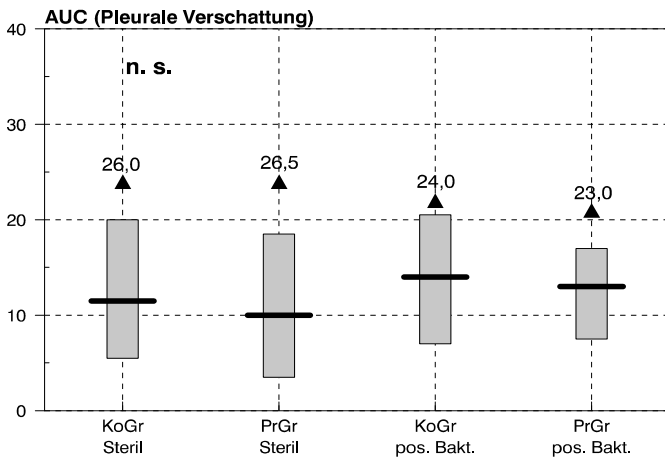
Hochsignifikant höhere AUC-Werte für Röntgen-*Infiltrate* finden sich bei Pat. mit positivem Keimnachweis im Bronchialsekret am OP-Tag, sofern *keine* APr (= KoGr) durchgeführt wurde, während die AUC's in der PrGr sich kaum von den Werten der *Nicht-Risikogruppe* mit initial sterilem Bronchialsekret unterscheiden. Die Pat. der PrGr weisen - mit oder ohne Keimnachweis am Tag 0 - sogar etwas niedrigere AUC-Median-Werte auf als Pat. mit initial sterilem Sekret ohne APr. Dementsprechend kann in der Risikogruppe statistisch eine Signifikanz für die Unterschiede zwischen KoGr und PrGr nachgewiesen werden.

Die AUC-Werte der *Pleura-Verschattungen* unterscheiden sich nur wenig und nicht signifikant. Bei pos. Keimnachweis im Bronchialsekret am OP-Tag liegen die AUC-Mediane etwas höher als bei sterilem Sekret, und nach durchgeführter APr sind pleurale Veränderungen innerhalb der Subgruppen jeweils etwas seltener. Für das Merkmal 'Pleura-Verschattungen' stellt ein pos. Keimnachweis im Bronchialsekret bei OP-Beginn demnach kein wesentliches Risiko dar.



**Abb. 92: AUC der Röntgen-Infiltrate ./. Risikofaktor Pos. Bakteriologie am Tag 0**

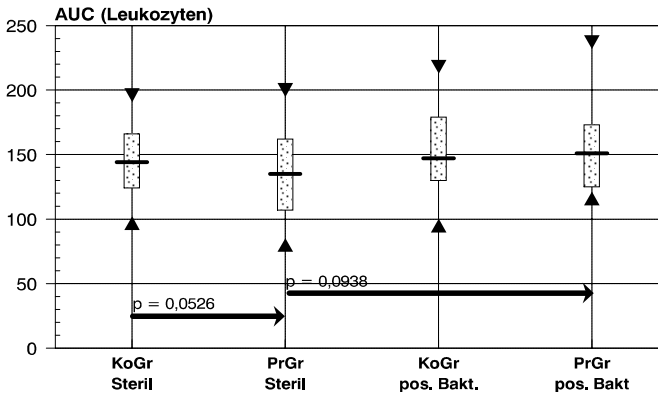
Angegeben sind die Quantile der AUC-Werte als 'boxplots' mit 95%, [75%, Median, 25%], (5%) für Schweregrad (1 bis 5) und Zahl der betroffenen Lungenfelder im p.o. Verlauf. Unterschiede zwischen den Subgruppen sind als Signifikanz bzw. Trend ausgewiesen (p-Wert).



**Abb. 93: AUC der Pleura-Verschattungen ./. Risikofaktor Pos. Bakteriologie am Tag 0**

Angegeben sind die Quantile der AUC-Werte als 'boxplots' mit 95%, [75%, Median, 25%], (5%) für 'Pleura-Verschattungen' in der Qualität 'minimal' (= 1) und 'deutlich' (= 2) im p.o. Verlauf. Unterschiede zwischen Subgruppen sind als Signifikanz bzw. Trend ausgewiesen (p-Wert).





**Abb. 94: AUC der Leukozyten ./. Risikofaktor Pos. Bakteriologie am Tag 0**

Angegeben sind die Quantile der AUC-Werte als 'boxplots' mit 95% [75%, Median, 25%] 5% für Leukozyten (Absolutwerte) im p.o. Verlauf. Unterschiede zwischen Subgruppen sind als Signifikanz bzw. Trend ausgewiesen (p-Wert).

Höhere AUC-Werte der *Leukozyten* - statistisch zeigt sich jedoch nur für die PrGr ein Trend ( $p < 0,1$ ) - finden sich in der Risikogruppe mit pos. Keimnachweis im Bronchialsekret am OP-Tag gegenüber den Pat. ohne Keimnachweis. Innerhalb der *Nicht-Risikogruppe* sind die Leukozyten nach APr niedriger als bei der entsprechenden KoGr und auch dies ist als Trend erfaßbar. In der Risikogruppe ergibt sich jedoch zwischen KoGr und PrGr keine relevante Differenz.

Demgegenüber findet sich - entsprechend den Ergebnissen der Röntgen-Infiltrate - in der Kombination 'pos. Keimnachweis & KoGr' die deutlichste Einschränkung des pulmonalen Gasaustausches mit niedrigstem  $PO_2$ -AUC bei verstärkter Ventilationsleistung (niedrigster  $PCO_2$ -Wert) und relativ hoher  $O_2$ -Zufuhr. Hinsichtlich der Blutgaswerte läßt sich für die Unterschiede zur Vergleichsgruppe ('steriles Bronchialsekret & KoGr') jeweils ein Trend ( $p < 0,1$ ) nachweisen. Nach APr liegen die Blutgaswerte innerhalb der *Nicht-Risikogruppe* günstiger als bei der entsprechenden KoGr; dieser Effekt der APr ist deutlicher ausgeprägt in der Risikogruppe mit pos. Bakteriologie am Tag 0. Hier findet sich - ohne Signifikanz - gegenüber der Subgruppe 'pos. Bakteriologie Tag 0 & KoGr', bei allerdings etwas größerer  $O_2$ -Zufuhr, ein höherer  $PO_2$ -AUC-Median bei gleichzeitig geringerer Ventilationsleistung (höherer  $PCO_2$ -AUC-Median).

Der über die deutlich häufigeren und stärker ausgeprägten Röntgen-*Infiltrate* für die KoGr ausgewiesene, recht 'mächtige' Risikofaktor *Pos. Bakteriologie am Tag 0* kann durch die APr offensichtlich völlig kompensiert, und hinsichtlich der Ausprägung der Röntgen-Infiltrate auf das Niveau der *Nicht-Risikogruppe* (= steriles Bronchialsekret) gesenkt werden. Eine Entsprechung findet sich - jedoch ohne Signifikanz - bei den Gasaustausch-Merkmalen, während die Leukozyten im Vergleich der beiden Pat.-



Gruppen bei vorhandenem RisF Pos. *Bakteriologie Tag 0* keinen Unterschied erkennen lassen.

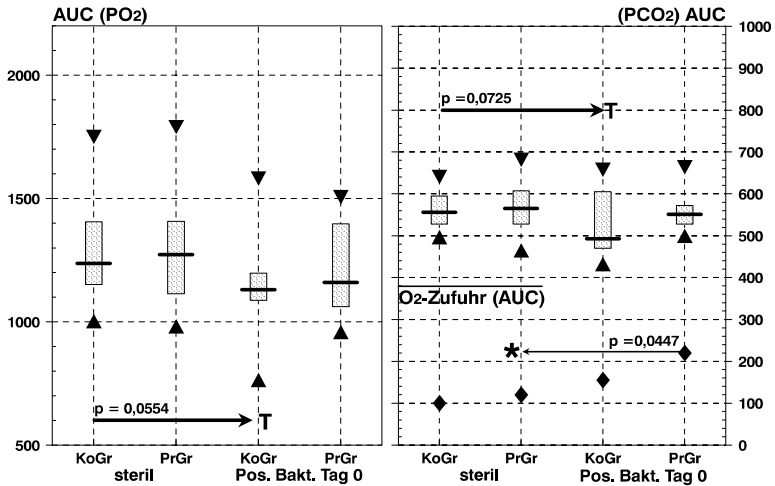


Abb. 95: AUC der art. PO<sub>2</sub>- / PCO<sub>2</sub>-Werte und der O<sub>2</sub>-Zufuhr /. Risikofaktor *Pos. Bakteriologie am Tag 0*

Angegeben sind die Quantile der AUC-Werte als 'boxplots' mit 95% [75%, Median, 25%] 5% für PO<sub>2</sub> und PCO<sub>2</sub> (Absolutwerte) und die Mediane für die O<sub>2</sub>-Zufuhr (Absolutwerte) im p.o. Verlauf. Unterschiede zwischen Subgruppen sind als Signifikanz bzw. Trend ausgewiesen (p-Wert).

## 6. DISKUSSION

Ziel der vorliegenden Studie war die Prüfung der Effektivität einer 'single-shot'-Antibiotika-Prophylaxe in der Thoraxchirurgie. Hierfür wurde eine prospektive, randomisierte und kontrollierte Studie an unselektierten Patienten durchgeführt, die sich einem thoraxchirurgischen Eingriff zu unterziehen hatten.

Als Kriterien der Prüfung wurden zunächst die Merkmale der eigentlichen Ziel-Infektionen einer APr, nämlich Zeichen einer lokalen Infektion im Pleuraraum und im Wundbereich ausgewertet, und außerdem allgemeine Infektionszeichen registriert. Regelmäßige bakteriologische Untersuchungen verschiedener Materialien sollten die spezifische Wirkung einer antibiotischen Maßnahme zeigen.

Als Nebeneffekt einer APr ist eine Verminderung p.o. Infektions-Komplikationen möglich; im Feld der Thoraxchirurgie ist diesbezüglich vorwiegend das Auftreten manifester Pneumonien relevant, deren beträchtlicher Anteil an der p.o. Morbidität und Mortalität allgemein bestätigt wird. Schwierigkeiten in der Definition der 'Pneumonie' sind zu vermindern durch isolierte Betrachtung geeigneter Merkmale und Symptome, die generell diesem Krankheitsbild zugeordnet werden. Hierfür scheint besonders das Merkmal *Infiltrat* im Thorax-Röntgenbild - im Verbindung mit weiteren Merkmalen - geeignet, nachdem es mehrheitlich als relevantes Kriterium benannt wird, und oft sogar als Trenn-Merkmal für die Differentialdiagnose dient.

Über die Untersuchung des Merkmals *Infiltrat* und dessen Verknüpfung mit weiteren klinischen und bakteriologischen Befunden und Risikofaktoren sollten eventuell günstige Auswirkungen der 'single-shot'-APr im Sinne einer vorteilhaften Nebenwirkung festgestellt werden. Eine Prüfung der Validität des Merkmals *Infiltrat* im Hinblick auf diese Fragestellung war hierfür Voraussetzung; in der Assoziation mit weiteren Merkmalen und mittels geeigneter statistischer Analysen wurde die Aussagekraft des Merkmals *Infiltrat* bewertet. Im folgenden werden die verschiedenen Felder mit den zugehörigen Merkmalen im unmittelbaren Zusammenhang gesondert diskutiert, und dabei bestehende oder festgestellte Verbindungen betrachtet.

### 6.1 KLINISCHE BEFUNDE / LABORWERTE

Der Effekt einer APr in der Chirurgie wird überwiegend an der Häufigkeit der p.o. aufgetretenen Wundinfektionen oder Infektionen in eröffneten Körperhöhlen (z.B. Pleuraempyem) oder des Operationssitus, ggf. mit Beteiligung von Implantaten (z.B. Prothesen) evaluiert. Wie einleitend ausgeführt, stellt die Verhinderung derartiger Infektionen definitionsgemäß das Ziel der APr dar. Hier finden sich demzufolge in den

meisten Arbeiten verwertbare Definitionen, die sich allerdings oft deutlich unterscheiden und damit, selbst für die eigentlich einfach definierbare, lokale Situation, Probleme in der Vergleichbarkeit der verschiedenen Untersuchungsergebnisse bereiten. Setzt man einmal eine objektive und lückenlose, konsequente Bewertung der Wundverhältnisse in den Studien voraus - und die Erfahrung läßt hier bereits Schwierigkeiten erwarten - so bleibt doch das Merkmal einer Infektion wieder subjektiver Einschätzung erhobener Befunde vorbehalten. Dies um so mehr, je komplexer die Definition mit Einbeziehung verschiedener Kriterien angelegt ist; hier zeigen die häufigen 'score'-artigen Definitionen wiederum Unsicherheiten, während eher klinisch-pragmatische Definitionen ("wounds, which appeared to be infected ..." [28]) in der Bewertung der Ergebnisse einer Studie zwar schlecht nachvollziehbar, im statistischen Vergleich jedoch erfahrungsgemäß oft gut verwertbare Aussagen erlauben.

Wie schon in der Darstellung der Ergebnisse erkennbar, soll diese Arbeit sich nur marginal mit den 'konventionellen' Ziel-Infektionen befassen, zumal diese Problematik, dem ursprünglichen Studienziel entsprechend, an anderer Stelle eingehend abgehandelt werden soll [130]. Die erhobenen Befunde einerseits und die entsprechenden Abhandlungen in der Literatur andererseits lassen ohnehin für das Gebiet der Thoraxchirurgie keine wesentlich neuen Erkenntnisse erwarten. Diesbezüglich ist in der Einleitung schon ausführlich Bezug zur vorliegenden Literatur hergestellt und dabei besonders auch die Problematik der Effektivitäts-Bewertung auf der Basis statistischer 'Signifikanz' diskutiert worden. Es hat sich gezeigt, daß Ergebnisse mit möglicherweise umfassenderer Tragweite gerade nicht im 'Ziel'-Bereich, sondern in den bisher nur am Rande beschriebenen und beachteten 'Nebeneffekten' gefunden werden.

### **6.1.1 Untersuchungsbefunde**

Die Zahl der Pat. mit klinischen Wundheilungsstörungen ist in den beiden Pat.-Gruppen nahezu identisch. Das Auftreten eines Seroms oder Haematoms ist hinsichtlich der Fragestellung dieser Arbeit nicht relevant. Das Kriterium einer Rötung im Wundbereich ist zunächst unspezifisch und wird ohne signifikanten Unterschied nur geringfügig seltener in der PrGr gefunden und die gebräuchlichen Infektionszeichen (Pus & bakteriologischer Keimnachweis) sind für den Wundbereich, wie auch für den Pleuraraum, nur in der KoGr aufgetreten und entziehen sich schon auf Grund des Stichprobenumfangs (Patientenzahl) in der gefundenen Häufigkeit von 3% bzw. 1% gegenüber 0% in der PrGr dem Signifikanz-Nachweis. Dennoch wird der vorteilhaftere Befund in der Gruppe mit durchgeführter APr gefunden, oder anders - in der erlaubten Negativ-Formulierung - ausgedrückt: Die nachteiligen Befunde wurden nicht in der PrGr, sondern in der KoGr ohne APr festgestellt.

Trotz unterschiedlicher Definition einer "Wundinfektion" mit Einbeziehung weiterer Faktoren wird doch häufig das Kriterium "Eiter (Pus)" als klinisch relevantes Infektionszeichen zugrunde gelegt [1, 16, 32, 36, 37, 45, 51, 53, 59, 62, 66, 80, 87, 112, 113, 115, 116, 122, 150, 154], jedoch verschiedentlich ein zusätzlicher Keimnachweis für nötig erachtet [1, 59, 62, 120], während andere Autoren einen Keimnachweis ausdrücklich nicht zwingend fordern [87, 113, 122, 150, 154]. Die "Rötung" der Wunde wird gelegentlich bei den Definitionskriterien erwähnt, jedoch nie eigenständig als Kriterium herangezogen [9, 31, 66, 112, 150, 154]; in unseren Ergebnissen sprechen wir diesem Kriterium keine verwertbare Bedeutung zu, nachdem eine 'Reizung' der Wundränder bei posterolateraler Schnittführung am Thorax erfahrungsgemäß häufig durch mechanische Beanspruchung (Liegen auf der Wunde), eventuell verstärkt durch Schwitzen in der warmen Jahreszeit, vorwiegend im dorsalen Wundbereich angetroffen wird.

Angesichts der in unserem Patientengut ohnehin nur selten festgestellten, klinischen Infektionszeichen im Wundbereich scheint eine verschiedentlich eingeführte, weitere Auftrennung in verschiedene Schweregrade (z. B. oberflächlich / tief oder "mild / moderate / severe") nicht sinnvoll, zumal der Effekt einer APr ohnehin nur im direkten Vergleich einheitlich definierter Erscheinungen aussagekräftig sein kann. Die Berücksichtigung beschriebener, der Definition nach vergleichbarer Infektionsraten im eigenen chirurgischen Fachgebiet ist jedoch geboten, um ungewöhnlich hohe Infektionsraten festzustellen und so anderweitige Aussagen zur Effizienz einer APr relativieren zu können.

Die in der Literatur im Zusammenhang mit einer APr in der Thoraxchirurgie mitgeteilten Wundinfektionsraten liegen in den Kontrollgruppen bei maximal 22% [34], und in anderen Publikationen werden folgende Zahlen genannt: 20% [154], 19% [55], 18,3% "oberflächlich" und 5,4% "tief" [80], 16% [113], 10% [102, 133], 9,6% [28], und <4% [103]. Somit erfüllen unsere vergleichsweise günstig liegenden Ergebnisse (3%) den geforderten chirurgischen Standard (<5% bei elektiven, primär sterilen Eingriffen) ungeachtet der anerkannten Einstufung in die Eingriffs-Kategorie "clean-contaminated" [27]. Die genannten Wundinfektionsraten in den verschiedenen Prophylaxegruppen schwanken zwischen 0% [113, 122, 133, 144] und max. 7,5% [28]; diesbezüglich sind allerdings die APr-Regime oft nicht vergleichbar. In Übersichtsstatistiken werden Raten von 1,2% bei genereller APr [120], bzw. 1,8% [117], 3,8% [70] und 5,1% [53] ohne Angaben zur APr genannt. Damit ist unsere Rate von Wundinfektionen in der PrGr (0%) ebenfalls vergleichbar günstig, wenngleich nicht statistisch signifikant unterschiedlich zur Rate in der KoGr. Allgemein läßt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen KoGr und PrGr nur sichern bei unadäquat hohen [34, 55, 80, 113, 154], nicht jedoch bei vertretbar niedrigen Infektionsraten in der KoGr [24, 102, 103, 122]. Vergleichbare Ergebnisse - mit teilweise extremen, durch APr signifikant

verminderten Wundinfektions-Raten - werden auch aus der Allgemeinchirurgie [16, 36, 115, 116] und der Herzchirurgie [9, 50] beschrieben. Oft werden allerdings nur verschiedene Prophylaxe-Regime verglichen und die Ergebnisse liegen im oben beschriebenen Rahmen [1, 6, 32, 45, 59, 60, 62, 83, 87].

Für eine Infektion des Pleuraraumes (Pleuraempyem) gelten ähnliche Kriterien, zumal es sich hier ebenfalls um eine lokale Infektion handelt. Zunächst ist bei unserem Patientengut auf die an anderer Stelle noch zu diskutierende Diskrepanz pos. Keimnachweise aus dem Pleurasekret<sup>103</sup> und einem klinisch manifesten und behandlungsbedürftigen Empyem zu verweisen, das nur bei einem Pat. der KoGr (1%), in der PrGr in keinem Fall (0%) feststellbar war. Entsprechende Aussagen finden sich in der Literatur [66, 102]. Nachdem allerdings in verschiedenen Publikationen eine klare Definition einer Infektion des Pleuraraumes fehlt, kann ein Vergleich mit den genannten, manchmal recht hohen "Empyem"-Raten in der KoGr nur mit Vorbehalt erfolgen. So werden Raten von 22% [34], 9,6% [28] 6,5% [80], 6% [154], 5% [103] und 2,6% [102] genannt und unter diversen APr-Regimen Empyem-Raten von 5,3% [6], 5% [34], 4,3% [55], 4,2% [80], 4,0% [154], 3,7% [28], 3,3% [144], 3% [122] bis zu 0% [6, 102, 133]. Damit lassen sich, in Entsprechung zu unseren Ergebnissen, überwiegend keine signifikanten Unterschiede zwischen der KoGr und der PrGr sichern; dies wird nur in einer Publikation bei unadäquat hoher Infektionsrate in der KoGr beschrieben [34].

### 6.1.2 Körpertemperatur

Bedingt durch die Tatsache, daß die Körpertemperatur medikamentös oder physikalisch beeinflussbar ist, dürfte dieses klinische Merkmal keine große Aussagekraft besitzen, so daß die - ohne statistische Signifikanz - geringfügig niedriger liegende max. Körpertemperatur in der PrGr allenfalls tendenziell zu werten ist. Dabei ist zu berücksichtigen, daß bei deutlich erhöhter Körpertemperatur zur Vermeidung von Temperaturspitzen oft symptomatisch mit Antipyretika behandelt wurde und außerdem peripher wirkende Analgetika mit deutlich antipyretischer Nebenwirkung zunächst als Zusatzmedikation neben Opiaten und im weiteren p.o. Verlauf oft auch alleine verabreicht wurden; Antipyretika wurden in beiden Patientengruppen nahezu gleich häufig gegeben.

Trotz der medikamentösen Beeinflussung ließen sich bei differenzierter Betrachtung auch für die durchschnittliche max. Körpertemperatur Unterschiede feststellen, die dann im Vergleich mit der Entwicklung der Leukozytenzahlen gut korrelieren. Durchgehend höhere Temperaturen wurden in einer Subgruppe von Pat. der KoGr mit pos. Keimnachweis im Bronchialsekret am Tag 0 gefunden; die entsprechenden Pat. der PrGr zeigten

---

<sup>103</sup> Siehe: Abschnitt: **6.2.2 Pleurasekret** - S. 177

- ohne statistische Signifikanz - zu allen Zeitpunkten niedrigere Temperaturen. Im Zusammenhang mit dem gleichsinnigen Verhalten der Leukozyten als weiteres, allgemeines Infektionszeichen kann dies als Hinweis auf eine Unterdrückung infektionstypischer Befunde durch die APr in einer - zusätzlich durch die röntgenologischen Veränderungen belegten - Subgruppe mit bakteriologisch bedingt erhöhtem pulmonalem Infektions-Risiko gewertet werden.

Gleichfalls erhöht ist die durchschnittliche max. Körpertemperatur bei Gruppierung der Pat. nach Röntgen-Infiltraten <sup>104</sup>, mit durchgehend höheren Temperaturen bei Pat., die im p.o. Verlauf zu irgendeinem Zeitpunkt ein Infiltrat im Thorax-Röntgenbild aufwiesen, gegenüber solchen ohne Infiltrat-Nachweis. Dabei ist häufig noch eine Differenzierung in der Höhe der mittleren Körpertemperatur korrelierend zur Infiltrat-Qualität ('deutlich' bzw. 'diskret') festzustellen. Dieser Sachverhalt wird besonders im Zusammenhang mit der Bedeutung des röntgenologischen Infiltrates an anderer Stelle diskutiert werden müssen.

Dieses Verhalten der durchschnittlichen max. Körpertemperatur findet definitionsgemäß seinen Niederschlag in der Häufigkeit 'klinischer Pneumoniezeichen' mit einer unterschiedlichen Häufigkeit in den beiden Pat.-Gruppen. Dies wird in der Folge noch im Zusammenhang besprochen. Wenn überhaupt Angaben zur Körpertemperatur gemacht werden, wird in der Literatur bei Betrachtung von KoGr und PrGr - vergleichbar mit unseren Ergebnissen - kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen gefunden [24, 66, 102, 122, 151]. Dies trifft auch für Publikationen aus anderen Disziplinen zu, z.B. der Herzchirurgie [1]. In einer Studie aus der Abdominal-Chirurgie wird allerdings im Zusammenhang mit klinischen und radiologischen Hinweisen auf "chest complications" von einer größeren Pat.-Zahl mit p.o. erhöhter Körpertemperatur in der KoGr gegenüber der PrGr, mit Entsprechung im klinischen und radiologischen Befund, berichtet [30].

### **6.1.3 Blut-Haemoglobin / Haematokrit**

Ein Einfluß der APr auf die Haemoglobin- und Haematokrit-Werte im Blutbild ist nicht zu erwarten und wird im Vergleich der beiden Gruppen bei nahezu identischen mittleren Werten tatsächlich auch nicht gefunden. Immerhin können die beiden Merkmale die Vergleichbarkeit beider Gruppen hinsichtlich der Eingriffsverteilung und -größe und dem

---

<sup>104</sup> Siehe: **ERGEBNISSE**, Abschnitt: **4.3.3 Röntgen-Infiltrate und Leukozyten-Zahl / Körpertemperatur** - S. 61

damit verbundenen Blutverlust belegen; für die Evaluierung der Leukozytenzahl ist so eine vergleichbare Basis hinsichtlich der vorhandenen Blutmenge belegt.

#### 6.1.4 Leukozyten

Im direkten Vergleich der beiden Pat.-Gruppen liegt die mittlere Leukozytenzahl in der PrGr am OP-Tag und vom 3. p.o. Tag an niedriger als in der KoGr. Eine statistische Signifikanz läßt sich für diesen Unterschied nicht sichern; es findet sich jedoch ein Trend für die Tag 0 und 3. Dies ändert sich - mit Parallelen zum oben besprochenen Verhalten der Körpertemperatur - bei Betrachtung einer Subgruppe von Pat. mit pos. Keimnachweis im Bronchialsekret praeop. (OP-Tag) mit einem am Tag 3 signifikanten Unterschied zwischen Pat. der KoGr und der PrGr.

Entsprechend dem Verlauf der mittleren Körpertemperatur zeigt sich auch eine deutliche Beziehung zwischen der Leukozytenzahl und röntgenologisch feststellbaren Infiltraten. Wiederum liegen die Leukozyten-Werte bei Pat., die im p.o. Verlauf jemals ein Infiltrat aufweisen, vom Tag 1 an höher als diejenigen von Pat. ohne Infiltrate. Bei Auftrennung der Infiltrat-Nachweise auf verschiedene Tage wie auch auf die beiden Qualitäten 'diskrete' Infiltrate und 'deutliche' Infiltrate gegen 'keine' Infiltrate lassen die Graphiken klare Abhängigkeiten erkennen<sup>105</sup>. Damit ist zunächst eine gegenseitige Abhängigkeit zwischen dem 'Infiltrat' - als röntgen-morphologischem Befund mit wahrscheinlicher Bedeutung im Sinne eines Entzündungszeichens der Lunge - und den Leukozytenzahlen festzustellen, die anerkanntermaßen als allgemeines Infektionszeichen gelten. Zusätzlich sind anderweitige, ebenfalls bekannte Mechanismen für die Entwicklung einer Leukozytose (z.B. Operations-Stress / "Postaggressionssyndrom") zu berücksichtigen; sie wirken sich allerdings in beiden Pat.-Gruppen - bei belegtem, vergleichbarem Operationstrauma - gleichermaßen aus und führen zunächst zu einer fast identischen Leukozytose am Abend des OP-Tages (Zeitpunkt '0') und am p.o. Tag 1. Differenzen sind erst im weiteren Verlauf im Zusammenhang mit der APr, also zwischen KoGr und PrGr, erkennbar. Deutlichere Unterschiede zeigen sich dann zwischen diesen Gruppen nach pos. Keimnachweis im Bronchialsekret am Tag 0, wobei die eigentlich festgestellte Kolonisation der tiefen Atemwege immerhin empirisch als Prädisposition für eine Infektion gewertet werden kann. Schließlich ist eine Korrelation der Leukozytenzahl zur Anwesenheit, und darüber hinaus auch zur Qualität von Röntgen-Infiltraten erkennbar.

Damit kommt den Leukozyten sicher eine Funktion als Indikator für die Beurteilung der Effizienz eine APr zu; sie werden deshalb - im Sinne einer leicht objektivierbaren 'Referenz-Größe' neben den Infiltraten - im weiteren noch differenziert betrachtet und

---

<sup>105</sup> Siehe: **ERGEBNISSE**, Abschnitt: **4.3.3 Röntgen-Infiltrate und Leukozyten-Zahl / Körpertemperatur** - S. 61



hier, vor allem auch im Zusammenhang mit der Besprechung der verschiedenen Risikogruppen, an anderer Stelle im Kontext zusätzlich diskutiert.

Das Schrifttum enthält wenig Angaben zum Verhalten der Leukozytenzahlen im Zusammenhang mit einer APr. Die Feststellung, die Leukozyten-Zahl sei "... not helpful in the diagnosis of infectious complications ...", da zwischen "... infected and non-infected patients ..." keine signifikant unterschiedlichen Werte gefunden worden seien [55], wird durchaus durch unsere Basis-Analyse bestätigt. Möglicherweise ist die - ohne weitere Differenzierung - geringe Aussagekraft der Leukozytenzahl Grund dafür, daß kaum dezidiert auf dieses Merkmal eingegangen wird. Man findet es verschiedentlich im 'Paket' als Definitions-Kriterium für "Pneumonie" bzw. äquivalente Begriffe, mehrheitlich im Sinne eines 'Score-Merkmals' und auch dann werden üblicherweise keine konkreten Angaben gemacht [3, 10, 26, 35, 39, 43, 60, 85]. Damit ist eine vergleichende Diskussion der diesbezüglich erhobenen Befunde nicht möglich.

### **6.1.5 Arterielle Blutgaswerte und O<sub>2</sub>-Zufuhr**

Schon bei der Darstellung der Ergebnisse wurden Erläuterungen angefügt, die die Aussagekraft der arteriellen Blutgaswerte hinsichtlich der Effizienz einer APr einschränken. Tatsächlich ergeben sich bei der notwendigen Berücksichtigung der verschiedenen Größen, besonders auch der dokumentierten, allerdings kaum objektivierbaren Sauerstoff-Zufuhr, nur minimale Unterschiede zwischen den beiden Gruppen, so daß ein Einfluß der APr nicht gesehen werden kann.

Werden allerdings die Blutgaswerte zur Evaluierung der deutlich prophylaxe-abhängigen Infiltrate herangezogen, ergibt sich ein anderes Bild. Wie schon bei den Merkmalen Körpertemperatur und Leukozyten-Zahl im gleichen Zusammenhang beschrieben, findet sich nunmehr eine deutliche Beziehung: Bei höherer O<sub>2</sub>-Zufuhr und - repräsentiert durch einen niedrigeren CO<sub>2</sub>-Partialdruck - stärkerer alveolärer Ventilation liegen die PO<sub>2</sub>-Werte im p.o. Verlauf bis zum Tag 4 niedriger, wenn Pat. mit mindestens einem Infiltrat-Nachweis verglichen werden mit Pat., die nie ein solches aufweisen <sup>106</sup>. In der weiteren Differenzierung sind auch Abhängigkeiten von der Qualität der Infiltrate wie auch andeutungsweise vom Nachweis-Zeitpunkt festzustellen; dies wird später näher diskutiert.

In Publikationen zur APr in der Thoraxchirurgie sind Kriterien der p.o. Lungenfunktion nicht beschrieben. Selbst bei der Betrachtung pneumonischer oder äquivalenter Veränderungen wird auf das Verhalten der art. Blutgase als Kriterium des

---

<sup>106</sup> Siehe: **ERGEBNISSE**, Abschnitt: **4.3.4 Röntgen-Infiltrate und Lungenfunktion** - S. 65

Gasaustausches nicht eingegangen. Dies findet sich in einer Publikation aus der Abdominal-Chirurgie mit vergleichbaren Ergebnissen: Nach 'single-shot'-APr (Trimethoprim / Sulfamethoxazol) wurden deutlich seltener "chest infections" in der PrGr festgestellt als in der entsprechenden KoGr (9% vs. 32%) und der art. PO<sub>2</sub> lag in der Gruppe mit Infektion signifikant niedriger als in der infektfreien Patientengruppe [115]. Ohne Zusammenhang mit einer APr wird eine Abhängigkeit der art. Blutgaswerte von allerdings pathomorphologisch unterschiedlichsten "cardio-pulmonary complications" nach thoraxchirurgischen Operationen beschrieben (niedriger PO<sub>2</sub>, signifikant höherer PCO<sub>2</sub>) [47]. Ähnliche Ergebnisse finden sich in Publikationen aus der Allgemeinchirurgie [72, 97] und aus der Herzchirurgie, wobei hier allerdings eine deutliche Hyperventilation (niedrigere PCO<sub>2</sub>-Werte) bei art. Hypoxämie im Zusammenhang mit "postoperative pulmonary complications" gefunden wurde [155].

Die beiden zitierten Arbeiten bestätigen - wegen der Diskrepanz in den Definitionen jedoch mit Einschränkung zu bewerten - unsere Befunde. Wenn auch die Blutgaswerte primär nicht als Kriterium im Sinne der ursprünglichen Fragestellung (Effizienz der APr) taugen, so kommt ihnen doch mittelbar für die Evaluierung der Infiltrate Bedeutung zu. Aus diesem Grund wird im Rahmen weiterer statistischer Analysen, bezogen auf die verschiedenen Risikogruppen, darauf noch eingegangen. Dabei ist zu berücksichtigen, daß eine Störung der Lungenfunktion im p.o. Verlauf auf verschiedene Ursachen zurückgeführt werden muß [74].

### **6.1.6 Klinische Pneumoniezeichen**

Grundsätzliche Ausführungen diesbezüglich wurden bereits in der Einleitung gemacht und die relevante Literatur in ihrer Aussage besprochen. Die Bewertung der Befunde ist einerseits erschwert durch unterschiedliche Definitionen, und vielleicht mehr noch durch die Definition überhaupt, da zwangsläufig zur Erreichung einer maximalen Sensitivität und Spezifität möglichst 'valide' Merkmale einbezogen und angesichts der Schwierigkeiten 'score'-artig (z.B. "neues Infiltrat im Röntgenbild plus mindestens 2 bzw. 3 der folgenden ... Merkmale") zusammengefaßt werden. Damit ergeben sich Ausgrenzungen möglicherweise relevanter Befunde, ohne daß dies zu einer völligen diagnostischen Sicherheit führen kann. Bei der Auswertung unserer Ergebnisse hat sich gezeigt, daß ein zunächst wertfreier Vergleich einzelner Merkmale mit gegenseitiger Evaluierung klare Ergebnisse erbringen kann. Die Schwäche eines definierten Merkmal-'Paketes' für die Analyse kann schon mit dem Verweis auf die iatrogene Manipulation der Körpertemperatur verdeutlicht werden.

Immerhin zeigt sich in unserer Untersuchung in der Zusammenfassung von Fieber, Leukozytose und Röntgen-Infiltrat zu 'klinischen Pneumoniezeichen' - in Über-

einstimmung mit gängigen Definitionen in der Literatur - doch ein Zusammenhang mit der durchgeführten APr, nachdem diese Zeichen im p.o. Verlauf durchgängig häufiger in der KoGr auftraten. Es wurde bewußt darauf verzichtet, die gefundenen Unterschiede statistisch zu sichern, da derartige Analysen für alle drei Merkmal-Komponenten - jeweils einzeln betrachtet - mit größerer Aussicht auf Relevanz vorgenommen werden.

Nachdem sich allerdings in der Literatur zur APr derartige Einzelanalysen nicht finden, muß - will man auf einen Vergleich nicht verzichten - Vergleichbarkeit hergestellt werden. Die so in unserem Patientengut gefundenen Ergebnisse entsprechen im wesentlichen den Angaben im Schrifttum, wo mit nur wenigen Ausnahmen [24, 55, 96, 133] - teilweise signifikante - Vorteile für die APr beschrieben werden [9, 16, 28, 30, 33, 36, 66, 67, 80, 102, 113].

Häufig wird in der Literatur im Zusammenhang mit pulmonalen Komplikationen das Merkmal "purulentes Sputum" entweder als pathognomonisches Zeichen, oder mindestens als ein Definitions-Kriterium verwendet [3, 10, 26, 32, 35, 36, 43, 45, 55, 57, 59, 60, 62, 70, 85, 96, 102, 115]. Nur gelegentlich finden sich statt einer pragmatischen Evaluation ("visual inspection" [10]) genauer gefaßte Definitionen der 'Purulenz' mit mikroskopischer Bewertung der Leukozyten-Zahl und der Plattenepithelzellen im Sputum [26, 35]. Ein Keimnachweis aus dem Sputum / Bronchialsekret wird verschiedentlich als weiteres Kriterium angeführt [32, 39, 45, 57, 62, 102], jedoch nur in einer Publikation zur Inzidenz nosokomialer, beatmungsabhängiger Pneumonien [35] und in einer anderen Arbeit zu exogen / endogen erworbenen tiefen Atemwegsinfektionen in der Intensivmedizin [3] obligat gefordert. Andererseits wird beschrieben, daß eine Pneumonie bei Keimnachweis zwar häufiger vorliege [85], jedoch bei fehlendem Keimnachweis nicht ausgeschlossen werden könne [10, 43, 85]. In der CDC-Definition (Centers for Disease Control) der "Pneumonie" als nosokomiale Infektion ist ein pos. Keimnachweis dementsprechend nicht gefordert [69, 70].

In unserem Studienprotokoll waren neben den mikroskopisch-quantitativen Untersuchungen des Sputums hinsichtlich der Anwesenheit von Leukozyten / Plattenepithelien und der danach dokumentierten Bewertung 'purulent' auch eine klinische Beurteilung nach makroskopischem Aspekt auf der Station vorgesehen. Bei Analyse der Daten war das letztgenannte Kriterium - weil schlecht reproduzierbar, uneinheitlich bewertet und verschiedentlich "vergessen" - ausgesprochen wenig aussagekräftig, so daß der Befund einer 'Sputum-Purulenz' ausschließlich auf Grund mikroskopischer Laborbefunde festgestellt wurde. Nachdem routinemäßig alle so untersuchten Präparate auch kulturell aufgearbeitet wurden, sollte sich in der Zusammenfassung der Purulenz mit einem pos. Keimnachweis ein verlässliches Kriterium für die Beurteilung der Auswirkungen einer APr ergeben, da ein diesbezüglich pos. Befund mindestens als Korrelat zu einer klinischen,

'eitrigen Bronchitis' zu werten ist. Diese hat neben - oder auch statt - einer manifesten Pneumonie gerade im p.o. Verlauf nach thoraxchirurgischen Operationen über eine gesteigerte Sekretproduktion und evt. -retention eine eigene pathologische Bedeutung und kann anerkanntermaßen Grundlage einer Pneumonie sein [102, 118]. Es zeigt sich innerhalb der ersten p.o. Tage eine günstigere Situation mit seltenerem Nachweis dieses Befundes in der PrGr.

Aus dem Gebiet der Thoraxchirurgie ist in vergleichbaren Studien zur APr eine eigenständige Aufarbeitung der Sputum-Purulenz mit / ohne einen pos. Keimnachweis nur selten durchgeführt und ergibt dann als Einzelergebnis keine klare Aussage, obgleich der Befund 'eitrig Bronchitis' in der KoGr gegenüber zwei Vergleichsgruppen mit unterschiedlichen Prophylaxe-Regimen deutlich häufiger erhoben wird [102]. Diesbezüglich kann sonst nur auf Angaben zur Häufigkeit von 'Pneumonie'-Äquivalenten zurückgegriffen werden, die im Zusammenhang mit den im folgenden diskutierten bakteriologischen Befunden noch ausführlich besprochen werden. Wenn allerdings in Publikationen aus anderen Disziplinen, im Zusammenhang mit einer APr, auf den Sputum-Befund eingegangen wird, ist eine günstige Wirkung beschrieben [9, 30, 96].

## **6.2 BAKTERIOLOGISCHE BEFUNDE**

### **6.2.1 Sputum / Bronchialsekret**

Im Rahmen von Studien zur APr in der Thoraxchirurgie wird selten über bakteriologische Untersuchungen des Sputums bzw. des Bronchialsekrets berichtet [6, 28, 34, 101, 102, 103, 113, 144] und die Folgerungen bleiben generell vage. Immerhin wird auch von anderen Autoren eine Kolonisation des Tracheobronchialsystems mit Keimen beschrieben und dies ist der eigentliche Grund, lungenchirurgische Eingriffe der Kategorie "clean-contaminated" zuzurechnen. In unserem Krankengut fanden sich bei direkter Absaugung von Bronchialsekret nach Intubation bei insgesamt 33 Patienten (= 16,5%) im kulturellen Nachweis pathogene Keime. Dies entspricht etwa der beschriebenen Rate bakterieller Kontamination von intraoperativ gewonnenen Bronchus-Gewebsproben (15,9% [103] und 21,4% [101]) bzw. der Häufigkeit eines pos. Keimnachweises im intraoperativ gewonnenen Bronchialsekret (26,4% [101], 14,4% [144] und 11% [34]). An anderer Stelle wird über eine wesentlich höhere Kolonisations-Häufigkeit praeoperativer Sputumproben berichtet (54%), wobei hier zusätzlich eine hohe Neukolonisation (72%) im p.o. Sputum auffällt; da keine näheren Angaben zur Präparatergewinnung gemacht werden, ist eine Interpretation schwierig [113]. Es zeigt sich hier jedoch exemplarisch das hinreichend bekannte Problem der pathogenetischen Bedeutung positiver, aber auch falsch negativer Keimnachweise aus dem Sputum, dem man durch Optimierung der Materialgewinnung (z.B. "endotracheale Absaugung"),

endoskopische Absaugung von Sekret, "geschützte Bürste" u.s.w.) entgegenwirkt, um eine Erhöhung der Sensitivität und der Spezifität zu erreichen [10, 11, 26, 81, 108, 123]. Im direkten Vergleich wurde eine deutliche Diskrepanz in der kulturellen Keimnachweis-Häufigkeit aus praeop. gewonnenen Sputumproben (60%) zu intraoperativen Abstrichpräparaten aus dem Bronchuslumen (11% Keimnachweis) beschrieben [34].

Zunächst ist wohl davon auszugehen, daß ein Keimnachweis aus direkt und unter sterilen Kautelen abgesaugtem Bronchialsekret relevant ist. Dies belegen unsere röntgenologischen Befunde: In der nicht antibiotisch beeinflussten KoGr fanden sich nach pos. Keimnachweis praeop. in allen Fällen (100%), bei sterilem Bronchialsekret nur in maximal 48% Infiltrate im p.o. Verlauf. Diesbezüglich finden sich in der Literatur aus dem Feld der Thoraxchirurgie keine eindeutigen Angaben, zumal in keiner Publikation das 'Infiltrat' als Kriterium gesondert behandelt, sondern allenfalls in einem klinischen Kontext mit 'Pneumonie'-Äquivalenten abgehandelt wird. Eine tendenziell gleiche Beobachtung wird jedoch aus der Herzchirurgie berichtet [25]. Die hohe Abhängigkeit der Infiltrat-Entwicklung von pos. Kulturbefunden finden wir allerdings nicht mehr bei erstmaligem Keimnachweis aus dem Sputum vom p.o. Tag 1; hier scheinen - den zitierten Studien-Ergebnissen entsprechend - pos. Bakteriologie-Befunde nicht in allen Fällen eine pathogenetische Relevanz zu haben. Hierzu kann, wenngleich nicht direkt vergleichbar, die Feststellung passen, daß keine direkte Beziehung zwischen einem praeop. bakteriologisch pos. Sputumbefund und einer p.o. "Infektion" gefunden worden sei [33, 34, 113].

Die bei unseren Untersuchungen im praeop. gewonnenen Bronchialsekret nachgewiesenen Keime sind in der PrGr in 82%, in der KoGr jedoch nur in 36% der Fälle im Sputum des Folgetags (Tag 1) *nicht* mehr nachweisbar. Vergleichbar damit wird in einer Publikation - ebenfalls für die Substanz *Cefuroxim* - eine Dezimierung praeop. im Bronchialsekret nachgewiesener Keime nach Durchführung einer APr beschrieben; in der KoGr wurde eine derartige Dezimierung sehr viel seltener gefunden. Gleichzeitig seien - vergleichbar mit unseren Ergebnissen - p.o. in der Cefuroxim-Gruppe deutlich seltener (55%) neue Keime gefunden worden als in der KoGr (82%) [113]. Wenn auch die Rate der Neu-Kolonisation in unserem Patientengut mit 24% in der PrGr und 39% in der KoGr erfreulicherweise deutlich niedriger liegt, kann hier ein identischer Effekt der APr angenommen werden. An anderer Stelle wird der Mechanismus einer tracheobronchialen Kolonisation durch eine meist oropharyngeal geführte Intubation über eine nachweisbare Keimverschleppung beschrieben, und gleichzeitig deren Verminderung durch eine - jedoch nicht randomisierte - APr (wiederum mit *Cefuroxim*) im Vergleich mit einer Pat.-Gruppe ohne APr erwähnt [118]. Ohne weitere statistische Analysen folgern beide Autoren, daß die Keimverminderung durch die APr wahrscheinlich auch eine Reduzierung bronchopulmonaler Infektionen bewirken könne [113, 118]; auch andere

Autoren diskutieren diesen Vorteil einer AP<sub>r</sub>, ohne diesen Annahmen weiter nachzugehen [102, 144, 154]. Indirekt wird allerdings in einer Studie aus der Allgemeinchirurgie ein Zusammenhang zwischen einer oropharyngealen Keim-Kolonisation (praeop. Nachweis von *Haemophilus* im oropharyngealen Abstrich) und der Rate p.o. "chest infections" beschrieben: Bei pos. Abstrich traten in 51%, bei negativem Abstrich in 16,5% der Fälle Infektionen auf [43].

Deutlich höhere Raten lokaler Wundinfektionen, die bakteriologisch eindeutig auf eine endogene Kontamination der Wunde - nachgewiesen am Ende der OP - zurückzuführen sind, wurden in der Allgemeinchirurgie gefunden, wenn, im Vergleich zu Eingriffen der Kategorie "clean", Operationen berücksichtigt werden, bei denen über eine Organeröffnung eine Kontamination möglich ist [19]. Diese Ergebnisse sind weitestgehend akzeptiert, was sich dementsprechend in der Differenzierung der Eingriffs-Kategorie "clean-contaminated" niederschlägt. Eine Keim-Eliminierung, mindestens -Dezimirung im Bronchialsystem, bzw. die Verhinderung einer Kolonisation bisher steriler innerer Oberflächen (z.B. durch Intubation / endotracheale Absaugungen) muß damit vorteilhaft sein, da - trotz zwangsläufiger Eröffnung des Bronchialsystems - de facto eine Umwandlung im Sinne des 'down-staging' vom komplikations-belasteteren "clean-contaminated" auf das optimale "clean" erreicht wird. Dies wird in einer Arbeit aus der Thoraxchirurgie bestätigt, in der eine signifikante Reduzierung der Keimkolonisation des Bronchialsystems durch 2-tägige "Prophylaxe" vor dem OP-Tag mit *Tetracyclin*, und damit eine "signifikante Senkung" der p.o. Empyemrate beschrieben wird [101].

Aus pharmakologischen Untersuchungen ist bekannt, daß nach i.m. und i.v. Injektion von *Cefuroxim* hohe Serumspiegel [20, 58, 73, 94, 106, 109, 139] zu erzielen sind und im Bronchialsekret wurden Spiegel von ca. 14% [14] bzw. von ca. 18% [15] des Serumspiegels gemessen. Für die Penetration ins Bronchialsystem ("blood-bronchus-barrier") ist ein relativ hoher, nicht-proteingebundener Substanzspiegel (= antibakteriell wirksamer Teil) im Serum wichtig [77]. Die für Cefuroxim vergleichsweise minimale Proteinbindung und die relativ lange Halbwertszeit wirke sich im Zusammenhang mit einer günstigen, antibakteriellen Wirksamkeit im grampos. wie auch im gramneg. Spektrum so aus, daß über einen relativ langen Zeitraum hinweg ein aktiver Serumspiegel vorliege, der über dem MIC-Wert verschiedener, pathogenetisch relevanter Keime liege [20, 104]. Zusätzlich besteht wegen vergleichsweise hoher Stabilität gegen  $\beta$ -Lactamasen und Penicillinasen eine gute Wirksamkeit gegen - in unserem Bereich häufig auftretende - Staphylokokken [68, 98, 131, 139].

Eine schnelle Substanz-Anflutung ins Bronchialsekret ist zu folgern, wenn für Sputumproben schon 1 Std. nach i.m.-Injektion Spiegel gefunden werden, die die MIC-Werte für *Haemophilus*, Pneumokokken und penicillinase-bildende Staphylokokken überschreiten, wobei diese Spiegel im Sputum für 6-8 Std. nachweisbar seien [73]. In

einer anderen Publikation wird dies bestätigt: Bis zu 5,5 Std. nach i.m. Injektion über-treffen die Spiegel im Bronchialsekret die MIC-Werte für die meisten Referenzkeime mit Ausnahme methicillinresistenter Staphylokokken [14]. Nach i.v. Kurzinfusion der Sub-stanz (1,5 g) - wie in unserem Studienprotokoll ausgeführt - sind ohne Latenzzeit initial wesentlich höhere Serumspiegel als nach i.m. Gabe vorhanden, die im weiteren Verlauf bei beiden Applikationsarten - bei einer Halbwertszeit von 87 min [121] - gleichförmig abfallen [20, 73]. Dies entspricht den Angaben in einer Studie zur Penetra-tion von Antibiotika in das Bronchialsystem mit - vom Serumspiegel abhängiger - schneller Anflutung von Gentamycin bei i.v. Gabe ("peak" nach 30 - 60 min) gegenüber einer protrahierten Anflutung (Maximum nach 2 Std.) bei i.m. Gabe [124]. Ähnliche Er-gebnisse wurden bei Vergleich einer "Bolus-i.v.-Gabe" ("peak" nach 30 min) mit einer kontinuierlichen Infusion von Netilmycin ("Plateau auf niedrigerem Level") gefunden [149]. Nachdem für die Substanz Cefuroxim bei i.m. Applikation die höchsten Serum-spiegel ca. 45 min nach der Injektion gefunden wurden [73, 121], kann davon ausge-gangen werden, daß hohe Substanzspiegel im Bronchialsekret unserer Pat. bei OP-Beginn vorhanden, und über die gesamte OP-Dauer hinweg erhalten geblieben sind. Somit ist pharmakologisch ein relevanter antibiotischer Effekt im Bronchialsystem pe-rioperativ für das verwendete Cefuroxim mit seiner spezifischen Wirksamkeit erklärbar [65, 136].

Die Literatur zur APR enthält jedoch in den wenigsten Fällen verwertbare Angaben zu bakteriologischen Befunden im Bronchialsekret / Sputum und zu einem evt. Befundwan-del als Auswirkungen der APR. Diesbezügliche Resultate sind dann allenfalls klinischen Befunden oder Diagnosen - hier zusammengefaßt unter den diversen, vorbeschriebe-nen 'Pneumonie'-Äquivalenten - zu entnehmen, wenn die Definition derartiger Komplika-tionen das Kriterium eines bakteriologischen Keimnachweises beinhaltet. So wurde in der Herzchirurgie eine randomisierte und kontrollierte APR-Studie - auch hier wurde *Cefuroxim* verwendet - wegen diesbezüglich schlechter Ergebnisse (vermehrt "chest-infection" und deutlich häufigeres Auftreten von purulentem Sputum mit Nachweis pa-thogener Keime in der Kontrollgruppe gegenüber der APR-Gruppe) vorzeitig aus ethi-schen Gründen abgebrochen [9]. In einer Studie aus der Allgemeinchirurgie wird in einer kontrollierten und randomisierten *Ampicillin*-APR bei "Bronchitikern" in der PrGr eine deutlich geringere Rate von Keimnachweisen im p.o. Sputum beschrieben; die Häufig-keit p.o. "chest-complications" sei hierdurch jedoch nicht beeinflusst worden, wobei "se-vere complications" nur in der Kontrollgruppe aufgetreten seien (13%) [96]. Aus der Ab-dominal-Chirurgie - untersucht wurden Pat. mit Oberbaucheingriffen an der Gallenbla-se - wird über eine signifikant höhere Rate von "chest infections" in der KoGr (32%) gegenüber einer PrGr (9% nach "single-shot"-APR mit *Trimethoprim* & *Sulfamethoxazol*) berichtet; ein Keimnachweis im Sputum sei bei 10 von 14 Fällen mit "chest infection", jedoch nur in 1 von 36 Pat. bei blandem Verlauf gelungen [115]. In einer frühen

Publikation aus der Thoraxchirurgie wird nach AP<sub>r</sub> mit *Penicillin* ebenfalls eine Reduktion der Häufigkeit einer "lung infection" (1,2% vs. 13,5% in der KoGr) und der - recht hohen - infekt-abhängigen Letalität beschreiben (9 von 14 Pat. mit "lung infection" verstarben, mit einer gruppenspezifischen Letalität von 3,8% in der PrGr vs. 14,6% in der KoGr); ein Keimnachweis aus dem Sputum fand sich bei 11 der 14 Pat. mit "lung infection" [28].

Ein Anstieg der tracheo-bronchialen Kolonisationsrate nach Intubation und Beatmung, jedoch unabhängig von der Dauer der Intubation, wurde in einer Studie aus der Herzchirurgie gefunden (Keimnachweis: 4% praeop., 14,3 % unmittelbar p.o., 28% vor Extubation durchschnittlich etwa 19 Std. p.o.); eine 'prophylaktische' Antibiotikagabe habe dies nicht verhindern können [46]. Diese Aussage ist allerdings zu relativieren durch die Tatsache, daß die "Prophylaxe" teilweise mit ungeeigneten Medikamenten, und normalerweise erst *nach* Ende der Operation ausgeführt wurde, was nach Meinung der Autoren jedoch gegen die Auffassung spreche, die AP<sub>r</sub> begünstige die Kolonisation mit gramneg. Keimen.

Eine bakterielle Kolonisation der oberen Luftwege mit multiplen gramneg. Keimen, nach einem Eingriff unter Intubationsnarkose, wurde bei 34% der vorher nicht kolonisierten Pat. gefunden; eine signifikante Abhängigkeit von der OP-Art ("major / minor"), der OP-Dauer und von einer "vorbestehenden Bronchitis" wird beschrieben und es ließ sich ein Zusammenhang mit einer Änderung der bakteriellen Adhäsion an Schleimhaut-Epithelzellen feststellen [86]. Vor allem aus der Intensivmedizin wird im Rahmen von Untersuchungen nosokomialer Kolonisation des Tracheobronchialsystems mehrfach von einer schnellen Keimbesiedelung, häufig mit gramneg. Keimen berichtet [3, 26, 35, 84, 85, 91, 152]. Dabei wird mehrheitlich eine Keimverschleppung im Rahmen der Intubation aus dem oropharyngealen Raum als ursächlich genannt und einmal über eine deutliche Verminderung der oft konsekutiv auftretenden "lower respiratory tract infection" bzw. "lung infection" durch lokale und systemische AP<sub>r</sub> berichtet [3, 152]. Nach Extubation wurde innerhalb von mehreren Wochen eine spontane Rückbildung gefunden [91]. Eine Keimkolonisation durch Aspiration nach dem gängigen Pathomechanismus - mit selbst bei Gesunden nachgewiesener Mikro-Aspiration im Schlaf [79] - ist hier nur im übertragenen Sinn zu diskutieren: Immerhin bildet der u. U. stundenlang liegende Tubus eine 'Aspirations'-Schiene und die spontane Reinigungsfunktion des Hustens ist narkosebedingt ausgeschlossen. Damit ist eine Kolonisation oberhalb des geblockten Tubus-Cuffs möglich und wahrscheinlich; sie wird zudem bei der intraoperativen Absaugung des Bronchialsystems jenseits der Tubus-Spitze normalerweise nicht erfaßt. Die intraoperativ häufiger notwendigen, bronchialen Absaugungen bieten ihrerseits - auch bei der gebotenen Sorgfalt mit sterilen Kautelen - die Möglichkeit einer Keimverschleppung ins Bronchialsystem. Die Rolle einer diskutierten "Eigen-



Infektion" des Pat. durch naso-pharyngeale Keime ist in diesem Zusammenhang wohl ebenfalls als Intubations-Folge zu sehen; für 'Staphylokokken-Träger' wurde eine deutlich erhöhte Inzidenz von pulmonalen und lokalen (Empyemrate) Komplikationen im p.o. Verlauf beschrieben [156].

In unseren Untersuchungen fanden wir im p.o. Verlauf ein Überwiegen gramneg. Keime in der PrGr gegenüber einer häufigeren Kolonisation mit grampos. Keimen in der KoGr. Dieses Phänomen wird verschiedentlich in der Literatur erwähnt und als ungünstiger Effekt der APr gewertet [24, 32, 33, 43, 55, 101], einmal deutlicher bei prolongierter APr im Vergleich mit einer "single-shot"-APr [32]. An anderer Stelle wird in Verbindung mit einer APr mit *Rifampicin* & *Nafcillin* wie auch mit *Cefazolin* (APr jeweils über 48 Std.) von einer Selektion resistenter, koag.-neg. Staph. berichtet, die bei einer Vergleichsgruppe ohne APr signifikant seltener gefunden worden sei [8]. Für eine derartige Selektion ergab sich in unseren Untersuchungen kein Anhalt.

Bei Analyse unserer Befunde ist das initial fast reziproke Verhältnis grampos. vs. gramneg. in den beiden Gruppen überwiegend auf die beträchtlich häufigere Neu-Kolonisation mit grampos. Keimen in der KoGr zurückzuführen, während die gramneg. Keime anfangs ähnlich häufig gefunden werden. Erst im weiteren p.o. Verlauf ergibt sich für die PrGr eine eindeutig ungünstigere Situation bezüglich des Nachweises gramneg. Keime im Sputum. Dieses Ergebnis ist - ungeachtet der früher diskutierten unklaren pathogenetischen Bedeutung der Sputumbefunde - zu beachten. Unter Berücksichtigung der Röntgenbefunde, die eingehend an anderer Stelle diskutiert werden, kann dies jedoch nicht mit hinreichender Wahrscheinlichkeit als ungünstiger Effekt ausschließlich der APr angelastet werden. Hier dürfte eher die in beiden Pat.-Gruppen unterschiedlich häufig und unterschiedlich früh eingeleitete antibiotische Therapie für die Differenz verantwortlich sein, da im beschriebenen Verlauf nach Einleitung der antibiotischen Behandlung in weitaus den meisten Fällen die initial nachgewiesenen Keime später nicht mehr gefunden wurden. Zusätzlich fanden wir bei den häufiger antibiotisch behandelten Pat. der KoGr neben einem selteneren Neu-Nachweis von Bakterien im weiteren p.o. Verlauf (Tag 2/3 und Tag 4/5) auch weniger häufig die schon früher nachgewiesenen Keime in Folge wieder.

In der erwähnten Literatur finden sich keine nachvollziehbaren Angaben zu regelmäßigen bakteriologischen Untersuchungen und einem zeitlich korrelierbaren therapeutischer Antibiotika-Einsatz, zumal in den meisten Fällen eine antibiotische Behandlung unerwähnt bleibt. Möglicherweise spielen - wie in unserem Patientengut - prophylaxenunabhängige Faktoren eine nicht unerhebliche Rolle bei der konstatierten Keim-"Selektion" als Folge der APr.

Es ist allerdings offensichtlich, daß die von uns durchgeführte APr mit *Cefuroxim* hinsichtlich der gramneg. Keime offensichtlich eine geringere protektive Wirkung aufweist.

### 6.2.2. Pleurasekret

Im gesamten p.o. Verlauf wurden bei Pat. der KoGr etwas häufiger Bakterien im Pleurasekret nachgewiesen als bei Pat. der PrGr. Bei 3 von 16 Pat. der KoGr bzw. bei 4 von 13 Pat. der PrGr erfolgte der erstmalige Keimnachweis nach dem 8. Tag im p.o. Verlauf; hier ist ein Einfluß der APr bei initial sterilem Exsudat wohl auszuschließen. Ursächlich hierfür kommen eher protrahierte Luftfistelung und dadurch verlängerte Drainage-Zeiten in Frage, wie dies mehrfach auch als Ursache eines pleuralen Keimnachweises bzw. einer manifesten Infektion diskutiert wird [48, 103]. Eine gegebenenfalls infekt-ursächliche Bronchusstumpf-Insuffizienz [34, 103] trat in unserem Patientengut nicht auf.

Es zeigt sich in unseren Untersuchungen, daß ein pos. Keimnachweis aus dem Pleurasekret nicht zwangsläufig bedeutet, es liege ein klinisch manifestes und behandlungsbedürftiges Pleuraempyem vor. Diese Diskrepanz ist gleichermaßen beschrieben [66, 102]. Zunächst muß auf Grund der kulturell ohne klinisches Korrelat nachgewiesenen Keime - mit einem hohen Anteil koag.-neg. Staph. - die Wertigkeit dieser Befunde relativiert werden, da hierfür einerseits eine Proben-Kontamination bei Entnahme, andererseits eine zunächst klinisch unbedeutende Kolonisation des Sammelbehälters als Folge der Probenentnahme ursächlich sein kann. Verwendet wurden im Rahmen dieser Studie einerseits konventionelle Saug-Drainagen, die täglich gewechselt wurden (Kontaminationsgefahr ?), und andererseits Wasserschloß-Drainage-Systeme ('geschlossenes System'), die jedoch ggf. tagelang ohne Wechsel bleiben; beide Systeme wurden gleichmäßig und randomisiert (Kreuz-Kombination) in den beiden Patientengruppen eingesetzt. Obwohl selbst bei einer Kolonisation des Wasserschloß-Sammelbehälters bei korrekter Handhabung eine retrograde Kontamination des Pleuraraumes aus physikalischen Gründen auszuschließen sein sollte, muß doch - wie beim täglichen Wechsel der Behälter bei Saug-Drainagen - die Möglichkeit einer ascendierenden Kontamination diskutiert werden. Aufgrund dieser Überlegungen werden - seit Abschluß und Auswertung der vorliegenden Studien-Ergebnisse - Probenentnahmen von Pleurasekret zur bakteriologischen Untersuchung aus den inzwischen vorwiegend verwendeten Wasserschloß-Drainage-Systemen nicht mehr routinemäßig ausgeführt, sondern nur in begründeten Einzelfällen auf spezielle Anordnung vorgenommen, um das in sich 'geschlossene System' nicht zu kontaminieren. Nachdem jedoch in unserem Studienprotokoll beide Drainagesysteme in gleicher Häufigkeit - entsprechend dem Randomisierungs-Plan - in beiden Patientengruppen zum Einsatz kamen, ist ein systembedingter Unterschied in den bakteriologischen Befunden der Pleurasekrete nicht zu erwarten.

Wenngleich in unserem Patientengut nur relativ selten ein Keimnachweis aus dem Pleurasekret gelang, ist er doch ernst zu nehmen; schließlich ist die Kolonisation des Pleuraraumes Vorbedingung für die Infektion. Bleibt der in seiner pathogenetischen Bedeutung unklare Nachweis von koag.-neg. Staph. unberücksichtigt, waren bis zum Tag 3 nur in der KoGr bei 4 Pat. pathogene Keime nachweisbar (3-mal Staph. aureus und einmal Mikrokokken), in einem Fall gefolgt von einem manifesten Staphylokokken-Pleuraempyem. Dabei blieben 2 Pat. ohne antibiotische Behandlung; ein konsekutives Empyem trat nicht auf. Staphylokokken werden auch in der Literatur als häufigster Empyem-Keim beschrieben [28, 55, 103, 156] und nur in einer älteren Publikation sind E. Coli als häufigste Keime genannt, die größtenteils - wie einige Pseudomonas-Spezies - schon praeop. im Sputum nachgewiesen worden seien; die gering seltener nachgewiesenen Staphylokokken dagegen waren nur in der Hälfte der Fälle im Sputum nachweisbar [48]. Immerhin spricht dies für eine häufige pleurale Infektion via Bronchialsekret, entweder intraoperativ oder über bronchiale Fistelungen im p.o. Verlauf; zu zeitlichen Abhängigkeiten werden keine Angaben gemacht. Die beschriebene, relativ ungewöhnliche Häufung gramneg. Keime kann evt. als echte Selektion bei einer zunächst üblichen APr mit *Penicillin*, und kurzfristig mit *Tetracyclin* mit schneller Resistenzentwicklung und einer dann sehr hohen Empyem-Rate (26%), gewertet werden [48].

Den selteneren Nachweis von pathogenen Keimen in der PrGr könnten Ergebnisse einer neueren Untersuchung von *Cefuroxim*-Spiegeln im Pleurasekret nach 'single-shot'-Applikation (1,5 g i.v.) begründen, zumal intraoperativ, aber auch postoperativ - noch 24 Std. nach Gabe des Antibiotikums - in der Drainageflüssigkeit Substanzspiegel gefunden wurden, die deutlich über der MHK von Staph. aureus, Haemophilus und E. Coli ( $\beta$ -lactamase-neg. und  $\beta$ -lactamase-pos.) lagen [94]. Eine allgemein gute Penetration verschiedener Antibiotika in den Pleuraraum, mit meist deutlich höherer Konzentration als im Serum, wird an anderer Stelle beschrieben, und unterstützt diesen Befund [145]. Inwieweit sich hier auch die festgestellte, perioperative Keimdezimierung im Bronchialsekret durch die APr auswirkt, läßt sich nicht feststellen.

### 6.2.3 Sonstige Materialien

Die in unserem Studienprotokoll noch durchgeführte, routinemäßige bakteriologische Untersuchung von 'steril' asservierten Spitzen von entfernten Pleuradrainagen bzw. Venenkathetern hat sich bei recht häufigem kulturellem Keimnachweis als wenig relevant erwiesen. Bei nur einmalig klinisch manifestem Infekt des Drainagekanals (Staph. aureus) sind selbst die in der KoGr sehr viel häufigeren Nachweise von Staph. aureus an Drainagespitzen kaum aussagefähig, wenngleich hier - anders als bei der sonst nahezu gleichen Häufigkeit der übrigen Keime in den beiden Pat.-Gruppen - doch ein deutliches Ungleichgewicht besteht. Die schon theoretisch recht zweifelhafte

Untersuchung - bei mehrtägig liegender Drainage ist selbst bei penibelster Verbandstechnik eine Kolonisation der Drainagekanäle zumindest im cutanen Bereich unvermeidlich und das Ziehen der Drainage durch diesen Kanal muß zwangsläufig eine irrelevante Kontamination bedingen - ist inzwischen in unserer Klinik grundsätzlich abgeschafft. Eine identische Einschätzung dieses Sachverhalts mit falsch pos. bakteriologischen Befunden von Katheterspitzen ohne Korrelat zu tatsächlichen Infektionen findet sich auch in einer Publikation [59].

Trotz geringer Häufigkeit pos. Keimnachweise aus Wundabstrichen, die protokollgemäß nur bei Sekretion von seröser oder purulenter Flüssigkeit im Wundbereich ausgeführt wurden, spiegelt sich im Gruppenvergleich das Verhältnis der aufgetretenen Wundinfekte wider. Eine Infektionsrate von 3% in der KoGr (gegen 0% in der PrGr) ist im Literaturvergleich adäquat und der vorherrschende Keim (Staph. aureus) entspricht den gängigen Angaben [28, 59].

Die geringe Zahl pos. Keimnachweise in Blutkulturen können sicher nicht ernsthaft im Zusammenhang mit der Effizienz einer APr gesehen werden. Sie sind allenfalls geeignet, ein gelegentlich in der Literatur benanntes Kriterium einer manifesten Pneumonie ("positive Blutkultur") in seiner Bedeutung - zumindest für weniger ausgeprägte Befunde - zu relativieren [57, 70]. Da allerdings in unserem Protokoll keine regelmäßige Untersuchung vorgesehen war, ist bezüglich einer realen Inzidenz keine Aussage zu machen.

Auch bakteriologische Untersuchungen von Urinproben wurden nur bei klinischer Symptomatik mit Infektionsverdacht ausgeführt. Demzufolge müssen unsere Ergebnisse hinsichtlich der tatsächlichen Keimhäufigkeit mit Vorbehalt gesehen werden. Klinisch manifeste und bakteriologisch gesicherte Harnwegsinfektionen fanden wir jedoch nur in der KoGr (5%); der Unterschied zur PrGr war dabei statistisch nicht auffällig. Hier muß wieder auf die einleitenden Ausführungen zu statistischen Aussagen verwiesen werden; tendenziell kann immerhin ein günstiger Nebeneffekt der APr diskutiert werden, nachdem weder für die Häufigkeit, noch für die Dauer oder die technische Durchführung des Blasen-Katheterismus Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen erkennbar sind.

## **6.3 THORAX-RÖNTGENBEFUNDE**

### **6.3.1 Infiltrate**

Bereits in der Einleitung wird erwähnt, daß in der Analyse unserer Untersuchungsergebnisse das Infiltrat im Thorax-Röntgenbild eine Abhängigkeit von der durchgeführten APr zeigt. In diesem Zusammenhang ist schon der Bezug auf entsprechende

Ausführungen in der Literatur hergestellt worden, wobei auch hier mangels isolierter Betrachtung dieses Merkmals keine strenge Vergleichbarkeit der Ergebnisse besteht. Wie schon bei der Besprechung der klinischen Befunde und besonders der klinischen Pneumoniezeichen ausgeführt, findet sich allerdings der Begriff 'Infiltrat' oder ein Äquivalent immer wieder - oft als obligates Merkmal - in der Definition pulmonaler Infektionen / Komplikationen (Pneumonie / -Äquivalente) und wird dann gelegentlich im Zusammenhang mit der Bewertung klinischer und bakteriologischer Befunde (Sputum-'Purulenz' mit Keimnachweis) als Trenn-Kriterium zwischen einer Pneumonie bzw. einer eitrigen Tracheobronchitis gewertet.

Mit Verweis auf die Literaturzitate in der Einleitung und die oben im Kontext mit der Besprechung klinischer und bakteriologischer Befunde diskutierten Publikationen zu Abhängigkeiten pneumonischer Veränderungen von der Durchführung einer AP<sub>r</sub> wird zunächst auf eine erneute Darstellung verzichtet. Vielmehr muß an dieser Stelle eine Diskussion des Merkmals *Infiltrat* erfolgen, um dessen Aussagefähigkeit zu evaluieren.

Bewußt erfolgte die Befundung der Röntgenaufnahmen <sup>107</sup> deskriptiv ohne klinisch-diagnostische Bewertung, wie dies in der Darstellung der Ergebnisse schon angedeutet wurde. Dem lag die Überlegung zugrunde, daß die als 'Infiltrat' bezeichnete Verschattung zunächst nur eine strahlen-transparenzmindernde Verdichtung in Projektion auf die Fläche des Lungenparenchyms im Thorax-Röntgenbild repräsentiert. 'Infiltrat' bedeutet also nicht notwendigerweise 'Pneumonie', sondern kann dem röntgen-morphologischen Befund z. B. von operationsbedingten, lokalen, intrapulmonalen Hämatomen, Ödemen oder eventuell Belüftungsstörungen bei Sekretretention entsprechen. Da andererseits jede infiltrative Verschattung im Röntgenbild auch eine entzündliche Ursache haben kann, scheint die wertfreie Verwendung des Begriffs 'Infiltrat' geboten, da so keine infektsbedingten Veränderungen unberücksichtigt bleiben. Bei statistischer Analyse mit Betrachtung infekts-relevanter Kriterien - wie sie die Durchführung einer AP<sub>r</sub> darstellen müßte - sollten nach den Regeln der Wahrscheinlichkeit die *nicht* infekts-abhängigen Veränderungen in den Patientengruppen in ähnlicher Zahl auftreten und sich in ihrer Wertigkeit neutralisieren.

Nach der im Einzelfall - ohne Interpretation - vorgenommenen Identifizierung und Dokumentation feststellbarer Infiltrate ist eine globale Evaluierung mit statistischen Methoden möglich und nötig. Hierfür können Korrelationen mit infekts-bedingenden (Keime) bzw. infekts-abhängigen Merkmalen (z.B. Leukozytenzahl, evt. Körpertemperatur bei Beachtung der früher erläuterten Einschränkungen) hergestellt, aber auch Beziehungsanalysen mit empirisch bekannten Risikofaktoren durchgeführt werden. Selbst die Bewertung einer Antibiotika-Therapie als pragmatische Reaktion der

---

<sup>107</sup> Siehe: **METHODIK**, Abschnitt: **2.4.4 Röntgen-Untersuchungen** und **2.4.5 Definition der Röntgenbefunde** - S. 20 bzw. S. 22

behandelnden Ärzte - mit intuitivem Charakter und ohne definierte Regelgröße bzw. Beeinflussung - kann möglicherweise ergänzend sinnvoll sein.

Zunächst zeigt die Bestandsaufnahme eine unterschiedliche Häufigkeit der Infiltrate in den beiden Patientengruppen mit statistischer Signifikanz bei den 'deutlichen' Infiltraten - also den höhergradigen Veränderungen - am zweiten p.o. Tag. Die Tatsache, daß Infiltrate generell seltener in der PrGr festgestellt wurden, kann unter Berücksichtigung der postulierten antibakteriellen und somit infektions-verhindernden Wirkung des prophylaktisch gegebenen Antibiotikums schon dahingehend interpretiert werden, daß Infiltrate - zumindest im Ausmaß der Häufigkeits- und Qualitäts-Beeinflussung durch die APr - Korrelate für entzündliche Veränderungen des Lungengewebes darstellen. Diese These wird nachhaltig unterstützt bei zusätzlicher Berücksichtigung eines empirisch pathogenen Keimnachweises im Bronchialsekret am Operationstag: Ein pos. bakteriologischer Befund korreliert mit einer hochsignifikant höheren Rate von Infiltraten, sofern keine APr erfolgt ist, während in der PrGr die Infiltrat-Häufigkeit sich nur geringfügig von der Rate bei initial sterilem Bronchialsekret unterscheidet. Andererseits ist in diesem Fall nach APr im Vergleich zur KoGr nur noch eine minimale Senkung der Infiltrat-Rate festzustellen. In Vorwegnahme späterer Befund-Diskussionen ist zu konstatieren, daß diese Verknüpfung, die einer empirisch einleuchtenden Ursache-Wirkungs-Beziehung im Merkmal *Infiltrat* entspricht, in allen Testen und Beziehungen die eindeutigsten und in ihrer Tendenz durchweg gleichgerichteten Aussagen zur Wertigkeit des Infiltrates als solches, und damit zur Effizienz der APr macht.

Im Vergleich der Infiltrate mit - an anderer Stelle ausführlich behandelten [128] - Röntgenzeichen für Belüftungsstörungen der Lunge (Atelektasen), die zunächst ohne Infekt-Komponente zu sehen sind, lassen sich weitere Argumente finden, die die deutliche Infekt-Abhängigkeit der Infiltrate belegen: Bei - im frühen p.o. Verlauf - nachweisbaren Atelektasen weisen die entsprechenden Pat. deutlich erhöhte Atemwegswiderstände ( $R_T$ ) in der praeop. Lungenfunktion auf (dies wird bei Atelektasen am 2. p.o. Tag signifikant), während dies bei vergleichbarer Bewertung für nachweisbare Infiltrate erst an einem späteren Zeitpunkt zutrifft (signifikant erhöhter  $R_T$  bei Infiltrat-Nachweis am Tag 5). Dies ist pathogenetisch einleuchtend, da die mikro-obstruktive Komponente bei erhöhtem Atemwegswiderstand zunächst infekt-unabhängige, lokale Belüftungsstörungen verursacht (= Atelektasen), und sich erst mittelbar, über die Begünstigung einer Infektion in schlecht belüfteten Arealen, auf die Häufigkeit des röntgen-morphologischen Korrelates 'Infiltrat' auswirkt.

In vielen Einzelanalysen hat sich gezeigt, daß die deutlichsten Unterschiede - vor allem auch zwischen KoGr und PrGr - an den Tagen 2 und 3 zu finden sind, die zudem die höchste Infiltrat-Rate aufweisen. Diese Zeitpunkte können somit als Referenz-Zeitpunkte gewertet werden. Für Infiltrate aller Schweregrade findet sich die größte Häufigkeit am Tag 3 mit 54% in der KoGr bzw. 42% in der PrGr. Bei einer risiko-bezogenen

Einzelanalyse sind jedoch sehr viel größere Streuungen festzustellen (maximal 100% in der Kombination 'KoGr & Pos. Bakteriologie Tag 0' und minimal 25% in der Kombination 'PrGr & benigne Grunderkrankung')<sup>108</sup>. Auf die besonderen Beziehungen der Infiltrate zu verschiedenen, definierten Risikofaktoren wird später eingegangen. Immerhin zeigt sich, daß grundsätzlich die Verknüpfung der PrGr mit der *Nicht*-Risikogruppe die niedrigsten Infiltrat-Raten aufweist. Je nach berücksichtigtem RisF liegt diese Minimal-Häufigkeit am Tag 2 zwischen 28% und 40%, am Tag 3 zwischen 25% und 38%, so daß selbst in der jeweils günstigsten Subgruppe (PrGr & benigne Erkrankung) noch eine Rate von mindestens 25% Infiltraten gefunden wird. Es hat sich gezeigt, daß diese Subgruppe eine extreme Selektion von untereinander abhängigen *Nicht*-RisF darstellt, und somit für das gesamte Patientengut nicht mehr repräsentativ sein kann<sup>109</sup>. Da sich diese übersichtsmäßige Mindest-Rate von 25%-40% durchweg nach APr zeigt, kann gefolgert werden, daß es sich hierbei um *nicht*-infektbedingte infiltrative Lungenveränderungen - nach Art eines 'Hintergrund-Rauschens' - handelt und daß demnach die infekt-korrelierten Veränderungen oberhalb dieser Basis-Häufigkeit anzusiedeln sind; unsere vergleichsweise hohen Infiltrat-Raten würden sich damit durchaus auf übliche, aus der Thoraxchirurgie und anderen operativen Fächern beschriebene "Pneumonie"-Häufigkeiten - bzw. deren Äquivalent - reduzieren [6, 16, 28, 36, 45, 50, 53, 55, 60, 62, 66, 80, 83, 96, 102, 113, 117, 122]. Für statistische Vergleiche jedoch wäre der Versuch einer Auftrennung schädlich, da dies zwangsläufig ungerechtfertigte Ausgrenzungen zur Folge hat. Aus diesen Überlegungen folgt ferner, daß den statistischen Analysen alle gefundenen Infiltrate ungeachtet ihrer 'wahrscheinlichen' Genese oder ihres Schweregrades zugrunde zu legen sind; inwiefern die Berücksichtigung der protokollierten Schweregrade und der Ausdehnung die Aussagekraft des Merkmals Infiltrat steigert, wird später zu diskutieren sein.

Die hochsignifikante Abhängigkeit der Häufigkeit feststellbarer Infiltrate von einem pos. Keimnachweis im praeop. gewonnenen Bronchialsekret einerseits, andererseits von der Gruppenzugehörigkeit (KoGr / PrGr) ist bereits mehrfach erwähnt. Für Pat. mit 'Pos. Bakteriologie am Tag 0' ist in der Einzelanalyse darüber hinaus in Verbindung mit der APr eine eindeutig geringere Ausprägung und Ausdehnung der Infiltrate festzustellen. Im Zusammenhang mit der in der PrGr gefundenen perioperativen Keim-Dezimierung und Kolonisations-Verhinderung ergibt dieser Sachverhalt die wohl aussagekräftigste Bestätigung der Relevanz des Merkmals *Infiltrat* in der hier gebrauchten Definition, sowohl als Kriterium eines Infektions-Geschehens, wie auch als Referenz-Merkmal für die

---

<sup>108</sup> Siehe: **ERGEBNISSE**, Abschnitt: **4.5.1 Röntgen-Infiltrate und Risikofaktoren (RisF)**, (*Pos. Bakteriologie am Tag 0*) - S. 88

<sup>109</sup> Siehe: **STATISTISCHE ANALYSEN**, Abschnitt: **5.1 Abhängigkeiten zwischen Risikofaktoren (RisF)** - S. 102

Effektivität der APr hinsichtlich einer 'Nebenwirkung' im Sinne einer Pneumonie-Prophylaxe.

Der auffällige Zusammenhang zwischen einem pos. Keimnachweis am Tag 0 und dem Merkmal *Infiltrat* ist für den erstmaligen Keimnachweis am Tag 1 nicht mehr gegeben, wobei in der Tendenz jedoch wiederum günstigere Verhältnisse für die PrGr festzustellen sind. Ursache hierfür könnte sein, daß an beiden Zeitpunkten unterschiedliche Materialien untersucht worden sind: Am Tag 0 nach Intubation steril abgesaugtes Bronchialsekret, am Tag 1 expektoriertes Sputum. Hier dürfte sich die oft beschriebene, geringere Spezifität der Sputum-Bakteriologie mit nur fakultativ pathologischer Bedeutung auswirken.

Ohne daß hierzu differenzierte Analyse-Ergebnisse beschrieben wären - und demnach wurden sie wahrscheinlich nicht durchgeführt - findet sich in der Literatur zur APr verschiedentlich der Verweis auf eine Keimselektion in Richtung gramneg. Keime im Sputum, und im Tenor kann dies als mögliche, negative Auswirkung einer APr mit dem Risiko einer pneumonischen Affektion verstanden werden [24, 32, 33, 55]. Für den erstmalig pos. Keimnachweis im Sputum am Tag 1 und das ungleiche Verhältnis von grampos. und gramneg. Keimen in den beiden Pat.-Gruppen war auf den ersten Blick ein derartiger Zusammenhang anzunehmen; dazu fanden sich stärker ausgeprägte und ausgedehntere Infiltrate in der PrGr mit ihrem unverhältnismäßig hohen Anteil gramneg. Keime. Diesem Sachverhalt war differenziert nachzugehen, da hierdurch ein allenfalls tendenziell günstiger Effekt der APr - hinsichtlich lokaler Wundinfektionen - möglicherweise aufgewogen oder gar überdeckt worden wäre durch den gravierenden Nachteil einer pathogenetisch bedeutsamen Keimselektion. Wenn man allerdings die Verhältnisse - wie eingehend dargestellt - bis in Einzelvergleiche aufschlüsselt, ist - bei Berücksichtigung der Quantität und Qualität der festgestellten Infiltrate - für unser Patientengut ein definitiver Selektions-Nachteil der APr nicht nachzuweisen. Das Verhalten der Merkmale *Leukozyten* und *Körpertemperatur* ist im Hinblick auf prophylaxe-abhängige Unterschiede früher diskutiert worden <sup>110</sup>. Beide Merkmale sind als Infektionszeichen anerkannt, wenngleich sich hier auch andere Mechanismen - z. B. das 'Postaggressions-Syndrom' - auswirken können. Findet man allerdings - bei zusätzlicher Berücksichtigung der Röntgen-Infiltrate - drei unterschiedliche, unabhängig festgestellte bzw. gemessene Infektions-Merkmale gleichsinnig und evt. gleichzeitig verändert, ohne daß sonstige Unterschiede im Zustand der Pat. oder im Operations-Trauma erkennbar wären, kann dies als hinreichend begründeter Hinweis auf eine gemeinsame, infekt-spezifische Genese der Veränderung gelten.

---

<sup>110</sup> Siehe: Abschnitt: **6.1.2 Körpertemperatur** und **6.1.4 Leukozyten** - S. 165 bzw. S. 167



In der Verknüpfung der Infiltrate mit Leukozytenzahlen und Körpertemperaturen finden sich auffällige Zusammenhänge: Gegenüber Pat., die im gesamten p.o. Verlauf ohne Infiltrat-Nachweis blieben, zeigen Pat. mit Infiltraten - unabhängig von deren Häufigkeit, Schweregrad und Ausdehnung bzw. dem Nachweis-Zeitpunkt - infekt-typisch höhere Leukozytenzahlen und, trotz der beschriebenen iatrogenen Einflüsse, höhere Körpertemperaturen. Bei 'fokussierter' Betrachtung des Infiltrat-Nachweises an einem Zeitpunkt im p.o. Verlauf - ohne Beachtung der übrigen Zeitpunkte - zeigt sich wiederum ein Verhalten mit gleicher Tendenz (bei Infiltrat-Nachweis am Tag X finden sich höhere Leukozytenzahlen und höhere Körpertemperaturen im gesamten p.o. Verlauf), wobei hier zusätzlich eine weitgehend gleichgerichtete Abhängigkeit von unterschiedlichen Infiltrat-Qualitäten ('diskret' vs. 'deutlich') erkennbar wird, mit niedrigeren Werten bei der Qualität 'diskret' und höheren Werten bei der Qualität 'deutlich'. Dabei ist ein weiteres Phänomen erkennbar: Die Unterschiede werden umso deutlicher, je später der Zeitpunkt des Infiltrat-Nachweises im p.o. Verlauf liegt. Ohne daß dies durch weitere Analysen belegt wäre, könnte dies dahingehend interpretiert werden, daß am 1. p.o. Tag - mit den im weiteren p.o. Verlauf nur minimalen Unterschieden der infekt-typischen Zeichen - sich zunächst vorwiegend die *nicht*-entzündlichen, iatrogenen Lungenveränderungen im Röntgenbild manifestieren. Schon die Erfahrung projiziert pneumonische Veränderungen im p.o. Verlauf auf spätere Zeitpunkte.

Im direkten statistischen Vergleich von Infiltrat-Nachweis und Leukozytenzahl ergeben sich dementsprechend signifikante Abhängigkeiten in der KoGr am Tag 3, in der PrGr am 5. und 7. p.o. Tag.

Nachdem im Schrifttum das Merkmal *Infiltrat* nie isoliert beschrieben wird, ist ein Vergleich unserer Ergebnisse nicht möglich. Die häufiger bearbeiteten 'Pneumonie'-Äquivalente enthalten definitionsgemäß - neben dem Infiltrat - mindestens eines der beiden hier gesondert betrachteten Merkmale. Dies führt dort zu einer eingeschränkten Betrachtung von 'Infektions-Komplikationen', ohne daß die Wertigkeit der zugrunde gelegten Komponenten / Merkmale evaluiert werden könnte. In der Grundsatzdiskussion wurde schon auf die zwangsläufig sich ergebende Konsequenz der Ausgrenzung von evt. relevanten Einzelbefunden hingewiesen.

Die Lungenfunktion im p.o. Verlauf wird durch die Meßwerte des Gasaustausches repräsentiert, die - wie früher eingehend dargestellt - nur im Zusammenhang interpretiert werden können <sup>111</sup>. Hinsichtlich der hier zu evaluierenden Infiltrate verhalten sich die Merkmale der Lungenfunktion unspezifisch, da anhand der gefundenen Ergebnisse lediglich konstatiert werden kann, daß Infiltrate 'für den Gasaustausch relevant sind'. Dies kann jedoch nicht - wie bei den Merkmalen Körpertemperatur oder

---

<sup>111</sup> Siehe: **ERGEBNISSE**, Abschnitt: **4.3.4 Röntgen-Infiltrate und Lungenfunktion** - S. 65

Leukozytenzahl diskutierbar - als Kriterium einer ausschließlich entzündlichen, infektypischen Veränderung gewertet werden, da alle differentialdiagnostisch zu berücksichtigenden, mit Infiltraten röntgen-morphologisch gekennzeichneten Veränderungen der Lunge mit mehr oder weniger ausgeprägten, lokalen Gasaustauschstörungen vergesellschaftet sind. Hier kann allenfalls die klinisch-röntgenologische Befundung in ihrer Relevanz durch funktionelle Meßergebnisse ergänzt oder untermauert werden. Daß, über die augenfällige, globale Korrelation einer Gasaustauschstörung bei Infiltrat-Nachweis hinaus, auch eine Abhängigkeit zwischen der - durch Sauerstoff-Zufuhr und -Partialdruck im Blut repräsentierten - Schwere der funktionellen Störung und dem Grad der Infiltration ('keine / diskret / deutlich') erkennbar wird, kann diesbezüglich als zusätzliche Bestätigung der semi-quantitativen Bewertung der Infiltrate gelten.

Vergleicht man Pat. der verschiedenen Subgruppen hinsichtlich der Blutgaswerte, ergibt sich tatsächlich kein signifikanter Unterschied zwischen den Pat. der PrGr und der KoGr, sondern nur zwischen Pat. mit bzw. ohne Infiltrat-Nachweis; damit werden im Rückschluß die Ausführungen im vorhergehenden Abschnitt bestätigt: Unabhängig von der Durchführung der APr sind die Meßwerte des pulmonalen Gasaustausches vorwiegend abhängig vom Vorhandensein röntgenologischer Infiltrate. Lediglich die Höhe der Sauerstoff-Zufuhr ist an zwei Zeitpunkten (Tag 3 und Tag 7) bei Infiltrat-'Trägern' in der PrGr signifikant höher als in der KoGr, wobei sich dies prompt in einem vergleichsweise höheren  $PO_2$  in der PrGr am Tag 3 niederschlägt; am Tag 7 wird trotz deutlich geringerer Ventilation in der PrGr - gekennzeichnet durch einen höheren  $PCO_2$ -Wert - ein etwa gleicher  $PO_2$ -Wert wie in der KoGr erreicht. Immerhin sind bei Berücksichtigung aller funktionellen Parameter in ihrer gegenseitigen Abhängigkeit und Beeinflussung - ungeachtet der Gruppenzugehörigkeit - physiologische Zusammenhänge erkennbar, wobei selbst die Infiltrat-Abhängigkeit der Gasaustauschstörungen im Zusammenspiel der Meß-Parameter physiologische Regeln erfüllt. Relative Ventilations-Unterschiede (niedrigerer  $PCO_2$ ) der Infiltrat-'Träger' sind an den Tagen 2, 3 (nicht signifikant) und am Tag 5 (signifikant) in der PrGr erkennbar, während dies für die entsprechenden Pat. der KoGr nur am Tag 1 (Trend) und am Tag 7 (nicht signifikant) zutrifft; die Ursache muß ungeklärt bleiben. Inwiefern sich hier die ungleiche Verteilung und Kumulation von Risikofaktoren auswirkt, ist nicht abzuschätzen.

### 6.3.2 Pleura-Verschattungen

Das Merkmal *Pleura-Verschattungen* wurde in die Analysen einbezogen, da hierdurch eine pleurale Infektion bzw. ein manifestes Empyem im Thorax-Röntgenbild gekennzeichnet sein kann. Im Gruppenvergleich ergeben sich nur minimale, nicht signifikante Unterschiede mit leichten Vorteilen für die PrGr sowohl bei Betrachtung aller diesbezüglich feststellbaren Veränderungen wie auch bei den 'deutlichen' Verschattungen.

Dies kann jedoch nicht als relevanter Effekt der APr gewertet werden; inwieweit doch ein Zusammenhang mit dem an anderer Stelle - auch unter Berücksichtigung des Schrifttums - diskutierten, selteneren Nachweis von Keimen im Pleurasekret besteht, muß dahingestellt bleiben <sup>112</sup>. Zunächst sind die gefundenen Veränderungen nach thoraxchirurgischen Eingriffen als Korrelat eines nicht komplett drainierten, möglicherweise koagulierten Haematoms oder eines reaktiven Seroms zu werten. Diese lokalen Veränderungen sind, unabhängig von einer APr, gleichermaßen bei allen Eingriffen als Operationsfolge zu erwarten; dem entspricht die gefundene Häufigkeit von ca. 75% - 85% in unserem Patientengut.

Bei Erfüllung der früher beschriebenen Anforderungen an primär sterile, elektive Operationen mit einer allenfalls minimalen Infektions-Rate (< 5%) waren schon theoretisch keine *signifikanten* Unterschiede im röntgen-morphologischen Korrelat der Pleura-Verschattung zu erwarten und die unabhängig festgestellten, weitgehend ähnlichen Ergebnisse zwischen den Gruppen bestätigen dies einerseits. Andererseits werden damit aber - besonders im weiterführenden Vergleich <sup>113</sup> der Merkmale in den statistischen Analysen - die gruppen-abhängigen Unterschiede bei den *Infiltraten*, besonders auch bei zusätzlicher Differenzierung nach Risikogruppen, in ihrer Wertigkeit bekräftigt.

Angaben zum röntgenologischen Zeichen einer *Pleura-Verschattung* im Zusammenhang mit einer APr in der Thoraxchirurgie - als zusätzliche "prophylaktische" Maßnahme in der Behandlung von penetrierenden Thorax-Verletzungen - finden sich nur in einer Publikation, die das Kriterium "persistierende Zeichen eines Pleuraergusses im Röntgenbild" in Kombination mit "längerem Fieber" und der "Erfordernis für irgendeine Art der pleuralen Drainage" als Definition für ein "klinisches Empyem" nennt [66]. Hier wurden unter einer mehrtägigen antibiotischen "Prophylaxe" bei 38 Pat. deutlich weniger "Empyeme" (2,6% vs. 16,2%;  $p < 0,11$ ) festgestellt als in einer entsprechenden Kontrollgruppe ( $n = 37$ ). Eine Vergleichbarkeit mit unseren Untersuchungsergebnissen ist jedoch kaum herzustellen, da dort eher eine "antizipatorischen Therapie" [76] bei Stich- bzw. Schuß-Verletzungen, keinesfalls aber eine APr nach den anerkannten Bedingungen [27, 63] durchgeführt wurde. Die übrigen Publikationen, die im Rahmen der APr in der Thoraxchirurgie das Auftreten eines Pleuraempyems - bzw. eines Begriffs-

---

<sup>112</sup> Siehe: **ERGEBNISSE / DISKUSSION**, Abschnitte: **4.2.2** und **6.2.2 Pleurasekret** - S. 51 bzw. S. 177

<sup>113</sup> Siehe: **STATISTISCHE ANALYSEN**, Abschnitte: **5.3.2 AUC-Werte verschiedener Merkmale im Gruppenvergleich** und **5.4 Merkmal-Vergleich (AUC's) bei Gruppierung nach Risikofaktoren (RisF)** bzw. **DISKUSSION**, Abschnitte: **6.6 Statistische Analysen bei Einzel-Risikofaktoren** - S. 129 bzw. S. 135 bzw. S. 196

Äquivalents - behandeln, machen keine Aussagen zu diesbezüglichen Röntgenbefunden [6, 24, 28, 33, 34, 48, 55, 80, 101, 102, 122, 133, 144].

## 6.4 ANTIBIOTIKA-THERAPIE

Eine antibiotische Therapie im p.o. Verlauf wurde ohne Berücksichtigung der Gruppenzugehörigkeit (KoGr / PrGr) pragmatisch aufgrund klinischer Kriterien begonnen. Damit spiegelt die Häufigkeit der durchgeführten Behandlung undifferenziert den 'klinischen Eindruck' wider, der im Klinik-Alltag empirisch aus verschiedenen Befunden (Allgemeinzustand, Körpertemperatur, Leukozyten-Zahl, makroskopischem Sputumbefund, Röntgenbefund, ggf. Keimnachweis) resultiert; dabei werden - bewußt oder unbewußt - neben persönlichen Eigenheiten der behandelnden Ärzte wohl auch bekannte oder augenfällige 'Risiken' der Pat. im Sinne einer Neigung zur 'vorbeugenden Antibiotikagabe' wirksam. Die Zusammenhänge sind im Einzelfall eventuell mit Mühe zu klären, können jedoch im globalen Überblick - vor allem auch statistisch - nicht sinnvoll und schlüssig evaluiert werden.

Dennoch dürfte das Merkmal *Antibiotika-Therapie* hinsichtlich der Bewertung der Effizienz einer APr in seiner ganzen Komplexität relativ aussagekräftig sein; dies wird ausdrücklich auch in einem ausführlichen "Review"-Artikel erwähnt [76].

Von der Tendenz her lassen unsere Ergebnisse Vorteile für die PrGr erkennen: In der KoGr wurde häufiger (50%) antibiotisch behandelt als in der PrGr (39%) und dieser Unterschied projiziert sich nahezu vollständig auf den 1. p.o. Tag. Besonders augenfällig wird die Diskrepanz bei Betrachtung der Pat. mit pos. Keimnachweis im Bronchialsekret unmittelbar praeop. (Therapie: 91% in der KoGr vs. 36% in der PrGr); dabei stehen endgültig ausdifferenzierte bakteriologische Befunde normalerweise erst am 2. p.o. Tag zur Verfügung, so daß hieraus die Indikation nicht abgeleitet sein dürfte. Diese deutlich häufiger am Tag 1 begonnene Antibiotika-Therapie in der KoGr wird im weiteren Verlauf sowohl bakteriologisch (tatsächlicher Keimnachweis) als auch klinisch (Leukozytenzahl und Körpertemperatur) und vor allem röntgenologisch (Entwicklung von Infiltraten) gerechtfertigt.

Vor dem Hintergrund, daß der PrGr nicht etwa mehrheitlich 'risiko-ärmere' Pat. angehören, erhält die seltenere Therapie-'Bedürftigkeit' nach APr zusätzliches Gewicht: Besonders der statistisch in jeder geprüften Hinsicht als hoch relevant bestätigte Risikofaktor *Pos. Bakteriologie am Tag 0* findet sich in der PrGr doppelt so häufig wie in der KoGr (22 vs. 11 Pat.) und auch weitere RisF (*Obstruktion, Rauchen, längere OP-Dauer, Übergewicht*) sind - einzeln oder kombiniert - in der PrGr häufiger; daß das *Übergewicht* sich als offensichtlich wenig relevanter RisF bei Auswertung der Studienergebnisse herausgestellt hat, wurde 'empirisch' keinesfalls erwartet, da gerade

übergewichtige Pat. im klinischen Alltag als Risiko-Pat. gewertet werden. Die Art der durchgeführten Eingriffe entspricht sich in beiden Gruppen weitgehend, und hier ist vor allem die Zahl der Pneumonektomien mit der immanenten Neigung zum frühen und 'vorbeugenden' Antibiotika-Einsatz nahezu identisch.

Neben der direkten Vergleichbarkeit der Häufigkeit einer Therapie in unseren beiden Gruppen, ist darüber hinaus immer wieder auch die Auswirkung einer antibiotischen Behandlung - sicher auch unter Berücksichtigung der zeitlichen Unterschiede (früher bzw. späterer Beginn) - in die Bewertung anderer Ergebnisse einzubeziehen, zumal der Sinn einer effizienten Behandlung gerade in einer Infektions-Bekämpfung und damit einer Keim-Dezimierung liegt, die in Folge zu einer Abnahme der klinischen und radiologischen Infektionszeichen - also auch der Infiltrate - führen soll. Vor allem bakteriologische, aber auch radiologische Befunde im späteren p.o. Verlauf dürften hiervon beeinflusst sein, so daß eine erkennbare Tendenz zu ungünstigeren Befunden in der PrGr im Vergleich zur KoGr wohl eher gesehen werden muß als therapie-bedingte Verbesserung der Befunde in der KoGr. Wenn aber im globalen Überblick - trotz seltenerer Antibiotika-Therapie - überwiegend günstigere Ergebnisse für die PrGr gefunden werden, darf dies sicher als zusätzliche Verstärkung eines unabhängig festzustellenden, vorteilhaften Effekts der APr gewertet werden, wenngleich sich die klinischen Zusammenhänge dieses gesamten Komplexes einer dezidierten Analyse entziehen und Auswirkungen allenfalls diskutiert oder angenommen, nie jedoch *bewiesen* werden können.

Die zusätzlich berücksichtigten Behandlungs-Kosten ergeben - selbst bei Einbeziehung der zusätzlichen Kosten der 'single-shot'-Prophylaxe - ein günstigeres Ergebnis für die PrGr, obwohl der Vorteil zunächst kleiner ausfällt als auf Grund der unterschiedlichen Behandlungshäufigkeit zu erwarten wäre. Die Gründe sind andeutungsweise dargestellt; immerhin haben die vorliegenden Ergebnisse Anlaß zur Überprüfung und Modifizierung der Therapie-Regime gegeben. Es erleichtert jedoch sicher die Diskussion des Wertes einer APr, wenn - neben den klinischen - auch ökonomische Vorteile, wenigstens *keine Nachteile* gefunden werden.

Im Literaturüberblick aus dem Gebiet der Thoraxchirurgie wird das Kriterium einer p.o. Antibiotika-Therapie nur selten abgehandelt [55, 102, 122, 144]. Soweit in diesen Studien eine APr gegen eine KoGr geprüft wird, ergeben sich - wie in unserem Fall - Vorteile für die PrGr. Im direkten Vergleich wurden jeweils in der KoGr 44% [102] bzw. 49% [55] der Pat. im p.o. Verlauf antibiotisch behandelt und damit liegen unsere Ergebnisse etwa in gleicher Höhe. Die Vergleichszahlen nach APr liegen allerdings etwas niedriger als in unserem Kollektiv (20,1% bzw. 27% [102] und 29% [55]); stichhaltige Gründe hierfür lassen sich nicht feststellen. Eine umfassende Kostenanalyse aus der Allgemein Chirurgie mit Berücksichtigung einer 'single-shot'-Prophylaxe mit *Cephaloridin* erbrachte für die PrGr eine wesentliche Einsparung bei Berücksichtigung sowohl der

Prophylaxe-Kosten als auch der detaillierten p.o. Behandlungskosten bei manifesten Infektionen [142].

## 6.5 RISIKOGRUPPEN

### 6.5.1 Allgemeines

Zur Beurteilung klinischer Auswirkungen einer Maßnahme im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ist grundsätzlich die Vergleichbarkeit der Gruppen festzustellen. Dies geschieht übersichtsmäßig im Vergleich der demographischen Daten, wobei eine strikte Randomisierung bei der Gruppenbildung nach den Regeln der Wahrscheinlichkeit - bei einer ausreichend großen Stichprobe - zu einer weitgehenden Ähnlichkeit der Gruppen führen muß. Darüber hinaus wird man die Verteilung spezifischer und für die Fragestellung relevanter Merkmale prüfen, da eine ungleiche Verteilung von Risikofaktoren die Ergebnisse beeinflussen kann. Findet sich - wie in unserem Kollektiv - eine ungleiche Verteilungen, wird eine Bewertung der daraus sich ergebenden Konsequenzen nötig.

Ziel unserer Untersuchungen war die Bewertung des Effekts einer APr bei thoraxchirurgischen Operationen, wobei zunächst konventionelle und üblicherweise verwendete, klinische Kriterien berücksichtigt wurden, die allerdings erwartungsgemäß nur tendenzielle Aussagen erlauben. Nachdem sich mit dem Merkmal *Infiltrat* im Thorax-Röntgenbild ein weiteres 'Werkzeug' für die angestrebte Beurteilung anzubieten schien, war zunächst einerseits dessen Validität für die Beurteilung - also eine nachweisbare oder wahrscheinlich zu machende Abhängigkeit von der durchgeführten APr - festzustellen und andererseits Auswirkungen definierter RisF auf dieses Merkmal zu prüfen. Bei empirisch bekannter oder aktuell feststellbarer Abhängigkeit der untersuchten RisF untereinander werden Zusammenhänge bei RisF-Kumulation und zusätzlich gegebenener, ungleicher Verteilung in der Einzelanalyse unübersehbar, und könnten allenfalls mit 'gesundem Menschenverstand' vermutet und diskutiert werden. Der Einsatz von geeigneten statistischen Verfahren kann helfen, einerseits Zusammenhänge überhaupt erst zu entdecken, andererseits im Sinne der Fragestellung zu evaluieren. Damit können in Projektion der Stichprobe auf die Gesamtheit - hier der thoraxchirurgisch zu operierenden Pat. - ohne Anspruch auf einen konkreten Effekt im Einzelfall globale Unterschiede und gegebenenfalls Vorteile formuliert werden.

Berücksichtigt man zunächst die eigentlichen 'Ziel-Infektionen' für die APr, so macht die minimale Rate von Wundinfektionen wie auch von Pleuraempyemen in unserem Patientengut eine weitere Aufschlüsselung nach Risikogruppen irrelevant. Die festgestellte Morbidität und Mortalität ist im Vergleich mit entsprechenden Daten in der Literatur niedrig und läßt sich vernünftigerweise nicht weiter differenzieren [28, 53, 55, 61, 80, 102, 122, 134, 135, 144]. Unsere vergleichsweise günstigen Ergebnisse sind jedoch

geeignet, den operativen Standard und damit die Relevanz unserer Untersuchungen zu kennzeichnen.

Im statistischen Vergleich der demographischen Daten findet sich kein signifikanter Unterschied zwischen den zu vergleichenden Patientengruppen (KoGr / PrGr). Es besteht jedoch eine ungleiche Geschlechtsverteilung, die unter Berücksichtigung diesbezüglicher - allerdings spärlicher - Mitteilungen in der Literatur zur APr oder zu Komplikations-Analysen in der Thoraxchirurgie kaum erheblich zu sein scheint [39, 55, 95, 117, 144]; dem Einfluß des Faktors *Geschlecht* wurde deshalb nicht weiter nachgegangen. Allerdings zeigte sich in einer epidemiologischen Analyse nosokomialer Infektionen aus 338 repräsentativen Kliniken in den USA (mit insgesamt 169 526 berücksichtigten Pat.) für Männer eine höhere Inzidenz der "Pneumonien" im Verhältnis 1,71:1 gegenüber Frauen, was im Hinblick auf die hier betrachteten 'Röntgen-Infiltrate' relevant sein könnte [70] und in einer anderen Studie zur Rate p.o. "Pneumonien" in der Allgemein- und Thoraxchirurgie wird eine 2-fach höhere "Pneumonie"-Inzidenz bei Männern im Vergleich zu Frauen beschreiben, die allerdings durch die größere Zahl von eindeutig komplikations-belasteten, längerdauernden Oberbauch- und Thoraxeingriffen bei Männern relativiert wird [56]. Für abdominelle Eingriffe wird in weiteren Publikationen über eine deutlich höhere Inzidenz einer "chest infection" bzw. über häufigere "pulmonary complications" bei Männern berichtet [129, 158]. In einer Arbeit zur Mortalität nach Carcinom-Chirurgie der Lunge ergab sich - ebenfalls für Männer - eine mäßig erhöhte Mortalität nach Nicht-Pneumonektomie-Eingriffen [134].

Zumindest für die Pneumonie-Inzidenz könnte - wie an anderer Stelle beschrieben - das bei Männern häufigere Rauchen verantwortlich sein [30, 46, 158]; dieses Risiko wird hier explizit im Rahmen definierter Einzel-RisF bearbeitet. Eine berufsbedingte Disposition der Männer wird an anderer Stelle diskutiert [129], in einer zweiten Arbeit jedoch ausdrücklich *nicht* festgestellt [158]; diesbezüglich wurde unser Patientengut ebenfalls nicht aufgearbeitet. Auch die Rate der "Wundinfektionen" nach operativen Eingriffen (1,36:1) war für das männliche Geschlecht ungünstiger [70]; ein ähnliches Ergebnis wird in einer weiteren Studie beschrieben und hier auf die bei Männern höhere Inzidenz von Operationen bei arteriellen Gefäßleiden zurückgeführt [110].

Bezüglich der Geschlechtsverteilung ergibt sich in unserem Patientengut mit einem etwas größeren Anteil von Männern in der PrGr demnach für diese Gruppe - bei Berücksichtigung der Mitteilungen in der Literatur - eher ein Nachteil, keinesfalls jedoch ein Vorteil, der evt. günstige Effekte einer APr relativieren müßte.

Die minimalen Unterschiede zwischen KoGr und PrGr hinsichtlich der Diagnosen, vor allem aber der ausgeführten Eingriffe, die nach weitgehend übereinstimmenden Angaben in der Literatur [53, 61, 134, 135] wesentlichen Einfluß auf mindestens die Morbidität und Mortalität haben, bestätigen ebenfalls die Vergleichbarkeit der Gruppen.

Wiederum lassen sich - wenn überhaupt - Nachteile in Form etwas häufigerer Eingriffe mit längerer OP-Dauer für die PrGr feststellen. Die Auswirkungen der *OP-Dauer* werden zudem gesondert analysiert.

### 6.5.2 Definition und Inzidenz von Risikofaktoren im Patientengut

Ohne Anspruch auf Vollständigkeit wurden 'Risikofaktoren' (RisF) definiert, die nach klinischer Erfahrung besonderen Einfluß auf den p.o. Verlauf haben, oder die eine Auswirkung auf diejenigen Merkmale erwarten lassen, die zur Bewertung der Effektivität einer APr herangezogen wurden. Nach Häufigkeit wie auch Empfindlichkeit war diesbezüglich das Röntgen-Infiltrat als 'Pneumonie'-Äquivalent wesentlichstes Ziel-Merkmal und in der Literatur finden sich reichlich Risiko-Analysen, die die eigenen Erfahrungen bestätigen. In der bereits zitierten epidemiologischen Studie zur Häufigkeit nosokomialer Infektionen [70] wurde zunächst für die thoraxchirurgischen Eingriffe im Vergleich zu allen anderen Eingriffsarten die höchste Pneumonie-Rate festgestellt, und bezüglich der Pneumonie-Rate allgemein klare Abhängigkeiten von folgenden RisF festgestellt: Höheres Alter, längere OP-Dauer, chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Dauer des praeoperativen und des gesamten Krankenhausaufenthaltes, männliches Geschlecht, immunsuppressive Therapie, maschinelle Beatmung. Die meisten dieser Resultate werden in einer anderen Arbeit zur Abhängigkeit p.o. Pneumonie-Raten bestätigt, wobei zusätzlich das "Rauchen" als signifikanter RisF genannt wird [56]. In einer weiteren Studie aus der Thoraxchirurgie werden einzelne RisF bestätigt und eine "maligne Erkrankung" als weiteres Risiko für die Entwicklung - allerdings sehr unterschiedlicher - "pulmonaler Komplikationen" genannt; diesbezüglich wird hier jedoch für das Merkmal 'Übergewicht' ein eher günstiger Effekt festgestellt [39].

Wenn für das Gebiet der Thoraxchirurgie Risikoanalysen beschrieben sind, werden die bisher angeführten RisF verschiedentlich bestätigt, vereinzelt jedoch auch als irrelevant deklariert [55, 61, 117, 135, 134, 144]. Diese manchmal diskrepanten Ergebnisse waren jedoch für die eigene Definition von RisF unerheblich; einerseits waren zur Festlegung der 'Schnittstelle' zur Abgrenzung vom korrespondierenden *Nicht*-RisF anerkannte Normen vorgegeben, andererseits mußten angemessene Schnittstellen formuliert werden, die empirisch eine möglichst hohe Trennschärfe besitzen sollten. Hierbei können Vorgaben aus der Literatur berücksichtigt werden, die allerdings wieder subjektiv evaluiert werden müssen, da oft unterschiedliche Werte angegeben bzw. einem Vergleich zugrunde gelegt sind. In der statistischen Prüfung ergeben sich jedoch durch *nicht* optimale Schnittstellen allenfalls weniger klare Unterschiede, nicht jedoch Fehler im Sinne einer unadäquaten Steigerung der Differenz. Soweit die RisF-Definition auf individuellen, objektiven (Meß)-Werten beruht, kann statistisch eine direkte Beziehung



zur Quantität / Qualität eines Merkmals, hier also zur Ausbildung von *Infiltraten*, hergestellt werden.

Für die definierten RisF<sup>114</sup> zeigt sich im Gruppenvergleich eine tendenziell ungleiche Verteilung wiederum zum Nachteil der PrGr, die allerdings nur im Fall der *Pos. Bakteriologie Tag 0* statistisch als Trend erfaßt werden kann. Dies hat notwendigerweise eine für die PrGr ungünstigere Situation bei Berücksichtigung der Kumulation bzw. der Koinkidenz wirksamer RisF zur Folge. In geeigneten statistischen Analysen lassen sich die Auswirkungen einer ungleichen RisF-Verteilung im Gruppenvergleich reduzieren; bei Abhängigkeit verschiedener RisF untereinander sind Zusammenhänge zu diskutieren und zu interpretieren. Nachdem nun nachgewiesenermaßen gerade 'mächtige' RisF (*Pos. Bakteriologie Tag 0, Obstruktion*) in der PrGr häufiger vorkommen, sind für die Evaluation der Effizienz einer APr zumindest Vorteile ausgeschlossen, die ein günstiges Untersuchungsergebnis zweifelhaft oder gar unannehmbar machen könnten.

### 6.5.3 Art und Aussage durchgeführter statistischer Analysen

Nach der Formulierung von RisF waren die jeweiligen Auswirkungen auf aussagefähige Merkmale - mit zusätzlicher Differenzierung nach Patientengruppen - zu prüfen. Neben den erkennbar wichtigen Infiltraten sollten die gemessenen *Leukozyten*-Zahlen, als infekt-typisches, objektivierbares und primär nicht beeinflussbares Merkmal, ein wirksames 'Werkzeug' im Sinne des Studienziels darstellen. Daneben war zu erwarten, daß diese Meßwerte - ohne subjektive Komponente - ein Bewertungsmaßstab mit Bestätigung oder Relativierung der Aussagekraft des Merkmals *Infiltrat* darstellen, das ja notwendigerweise mittels subjektiver Befundung von Röntgenbildern festgestellt und semi-quantitativ eingestuft wurde. Schließlich erschien das Merkmal *Antibiotika-Therapie* - trotz seiner immanenten, ausschließlich empirisch-pragmatischen Grundlage - im Sinne einer vorwiegend infektions-korrelierten Größe als wirksames 'Werkzeug' zur Effizienz-Bewertung der APr geeignet; zudem waren hieraus wiederum Auswirkungen auf die beiden anderen Merkmale *Infiltrat* und *Leukozyten*-Zahl abzuleiten.

Zunächst wurde in Einzelanalysen die Häufigkeit des Merkmals *Infiltrat* im Thorax-Röntgenbild pro Untersuchungszeitpunkt für die verschiedenen RisF ausgewertet und dazu einerseits Risiko-Pat. und *Nicht*-Risiko-Pat. in den beiden Gruppen (KoGr und PrGr) statistisch verglichen. Die Infiltrat-Qualität - also Schweregrad und Ausdehnung - bleibt hierbei ebenso unberücksichtigt wie eventuelle Einflüsse durch RisF-Kumulation und -Interaktion. In gleicher Weise wurden die absoluten Leukozyten-Zahlen in Einzelanalysen statistisch aufgearbeitet. Differenziert nach Gruppen und RisF - wieder in der Aussage 'RisF vorhanden / nicht vorhanden' - wurde die Häufigkeit einer p.o.

<sup>114</sup> Siehe: **PATIENTENGUT**, Abschnitt: **3.2.1 Definition der Risikofaktoren (RisF)** - S. 30

eingeleiteten, antibiotischen Therapie festgestellt und als Maß für deren 'Qualität' die differenzierten Kosten errechnet.

Die Betrachtung der definierten RisF erforderte zunächst in einer statistischen Analyse die Feststellung gegenseitiger Abhängigkeiten, nachdem - neben der klinischen Erfahrung - die reine Häufigkeitsverteilung und die Feststellung von augenfälligen Ungleichheiten bei der Zusammenstellung der Koinzidenz von RisF schon verschiedene Abhängigkeiten vermuten lassen; diese konnten bei Prüfung mit dem 'log-linearen Modell' mit z.T. hoher Signifikanz gefunden werden. Diese Abhängigkeiten sind im weiteren bei der Diskussion festgestellter Auswirkungen von RisF zu berücksichtigen.

Nachdem dem Merkmal *Infiltrat* - erkennbar in der signifikant unterschiedlichen Häufigkeit 'deutlicher' Infiltrate bei Vergleich der beiden Gruppen, sowie teilweise hochsignifikanten Abhängigkeiten von der Zugehörigkeit zur Risikogruppe / *Nicht*-Risikogruppe wie auch zur KoGr / PrGr im Einzelvergleich - offensichtlich hohe Relevanz auch hinsichtlich der Effizienz einer APr zuzukommen scheint, erfolgte dann eine weitere statistische Aufarbeitung dieses Merkmals: Zunächst wurde für die definierten Risikofaktoren das jeweilige 'Relative Risiko' für die Infiltrat-Entwicklung ( $RR_{inf}$ ) ermittelt. Definitionsgemäß kennzeichnet der errechnete Wert die Infiltrat-Wahrscheinlichkeit beim Vorhandensein im Vergleich zum *Nicht*-Vorhandensein des RisF; die Infiltrat-Wahrscheinlichkeit verhält sich dabei reziprok, sinnbildlich wie ein Waagebalken.

Der Einfluß einer Kumulation von RisF auf die Wahrscheinlichkeit, Infiltrate (jeder Qualität und Ausdehnung) zu entwickeln, wurde in einem zweiten Schritt mittels 'logistischer Regressionen' für Patienten-Subgruppen geprüft, die durch eine zunehmende Anzahl gleichzeitig vorhandener RisF gekennzeichnet sind. Für RisF, denen absolute (Meß)-Werte zugrunde liegen, wurde dann - wiederum über 'logistische Regressionen' - die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung von Infiltraten (jeder Qualität und Ausdehnung) in Abhängigkeit von der Zunahme der (Meß)-Werte geprüft. Schließlich wurde - unter Berücksichtigung festgestellter gegenseitiger Abhängigkeiten - für die Kombination eines RisF mit einem Zweit-RisF (Koinzidenz) bzw. komplementär auch für die Kombination 'RisF & *Nicht*-Zweit-RisF' das 'Relative Risiko' für die Infiltrat-Entwicklung ( $RR_{inf}$ ) errechnet. Hierbei ist in der Bewertung wiederum zu berücksichtigen, daß auch beim ersten RisF ein sich gegensätzlich verhaltender *Nicht*-RisF besteht, auch wenn diese Möglichkeit in der statistischen Analyse des 'Relativen Risikos' definitionsgemäß nicht berücksichtigt wird. Die Auswirkungen auf die Infiltrat-Wahrscheinlichkeit sind für den Einzelfall zu diskutieren, da der bestimmende Einfluß sowohl vom vorhandenen wie auch vom *nicht* vorhandenen RisF ausgehen kann.

Damit sind statistisch die Auswirkungen aller definierten RisF, einzeln oder in der Koinzidenz mit anderen, auf die *Häufigkeit* von Infiltraten (Quantität) im Thorax-Röntgenbild geprüft, nicht jedoch auf deren *Ausprägung*, nämlich den Schweregrad und die

Ausdehnung (Qualität). Für die Prüfung der Abhängigkeit der Infiltrate in ihrer Quantität *und* Qualität von RisF und Patientengruppen - und damit von der durchgeführten APr - erfolgte die Berechnung der 'Area Under Curve' (AUC).

Damit konnte zunächst eine Abhängigkeit der Quantität und Qualität der Infiltrate von einer Kumulation von RisF festgestellt werden. In der Assoziation individueller Absolutwerte von Infiltrat-AUC's mit den definierenden (Meß)-Werten der verschiedenen RisF konnten zusätzlich über Punktwolken und Berechnung einer 'linearen Regression' die Tendenz der AUC-Werte bei z.B. zunehmendem Alter für jede Gruppe (KoGr / PrGr) festgestellt werden.

Die Berechnung von AUC-Werten auch für weitere Merkmale (Pleura-Verschattungen / Leukozyten / arterielle Blutgaswerte und Sauerstoff-Zufuhr), die in den jeweiligen Einzelanalysen eine Abhängigkeit vom Vorhandensein und wohl auch von der Qualität der Infiltrate erkennen ließen <sup>115</sup>, erlaubt dann im Zusammenhang einerseits die Evaluierung der Aussage des Merkmals *Infiltrat*, und damit andererseits die Feststellung der Effizienz einer APr, soweit sie durch das Verhalten der Infiltrate gekennzeichnet ist.

Für die durchgeführten statistischen Analysen findet sich in der zitierten Literatur zur APr kein Beispiel. Verschiedentlich wurden Auswirkungen von RisF auf die Entwicklung von klinischen Komplikationen bzw. auf die Mortalität statistisch geprüft; für das Merkmal *Infiltrat* - und die korrespondierenden weiteren Merkmale im Kontext - erfolgte dies nicht. Damit sind die Resultate unserer Analysen nicht weiter vergleichbar und können nur diskutierend in einen Zusammenhang mit beschriebenen Äquivalenten oder Effekten gestellt werden.

Die verschiedenen Tests, die eine Eskalation der jeweiligen Analysen darstellen und sich gegenseitig relativieren oder bestätigen, sollen - der besseren Übersicht wegen - im folgenden geordnet nach Risikofaktoren im Kontext diskutiert werden.

#### **6.5.4 Kumulation von Risikofaktoren und Röntgen-Infiltrate**

Die Wahrscheinlichkeit, ein Infiltrat zu entwickeln, steigt mit einer zunehmenden Anzahl gleichzeitig vorhandener RisF signifikant an, wobei verschiedene Kombinationen von Einzelrisiken lediglich in einer Gesamtzahl zusammengefaßt sind <sup>116</sup>. Die jeweilige Zusammensetzung der Subgruppen mit je einer gleicher Anzahl vorhandener RisF ist dabei nicht berücksichtigt, und kann - wegen nachgewiesener Abhängigkeiten und

---

<sup>115</sup> Siehe: **ERGEBNISSE**, Abschnitte: **4.3.3 Röntgen-Infiltrate und Leukozyten-Zahl / Körpertemperatur** und **4.3.4 Röntgen-Infiltrate und Lungenfunktion** - S. 61 bzw. 65

<sup>116</sup> Siehe: **STATISTISCHE ANALYSEN**, Abschnitt: **5.2.5 Infiltrat-Risiko bei Kumulation von Risikofaktoren** - S. 127

anzunehmender Interaktionen zwischen den RisF und deren Beeinflussung durch die APr wie auch durch eine p.o. Antibiotika-Therapie - sinnvoll nicht mehr weiter statistisch aufgearbeitet oder auch nur interpretierend gewertet werden.

Die gruppenspezifischen Kurven unterscheiden sich vorwiegend in der Steigung, die selbst wiederum durch den kleineren Achsenabschnitt in der PrGr bei Kurvenbeginn bei etwa gleich hohem Endpunkt der Kurven beider Gruppen bedingt ist. Im direkten Vergleich ist demnach die Infiltrat-Wahrscheinlichkeit in der PrGr bei weniger als drei gleichzeitig vorhandenen RisF deutlich niedriger als in der KoGr. In der Einzelanalyse war durchgehend festzustellen, daß die hierzu korrespondierende Infiltrat-Häufigkeit in der Subgruppe 'Nicht-RisF & PrGr' gefunden wurde. Liegt bei einem Pat. *kein* RisF vor, oder findet sich nur ein bzw. zwei gleichzeitig vorhandene RisF, könnte man dies in der Umkehr-Formulierung als eine 'Kumulation von *Nicht*-RisF' auffassen, so daß damit die hier für die PrGr festgestellte, geringere Infiltrat-Wahrscheinlichkeit bei einer kleinen Zahl von RisF erklärt ist.

Der beschriebenen Wahrscheinlichkeit, Infiltrate zu entwickeln, entspricht die - repräsentiert durch den AUC-Wert - festgestellte Quantität und Qualität der Infiltrate <sup>117</sup>. Deutlicher ist hier jedoch erkennbar, daß beide Pat.-Gruppen in der Subgruppe 'Null-RisF' gleichermaßen im Median-AUC-Wert (und bei der 75%-Percentilen) bei '0' liegen und sich die KoGr nur hinsichtlich der 95%-Percentilen unterscheidet. Die Differenz der AUC-Werte in der Subgruppe '1 RisF' ist besonders in der 75%-Percentilen erkennbar, allerdings im Medianwert noch minimal, und erst bei 2 und mehr gleichzeitig vorhandenen RisF finden sich deutlichere Unterschiede. Das inverse Verhalten der Patientengruppen bei einer Anzahl von 4 RisF ist nicht weiter erklärbar.

Immerhin ist beim Vergleich der Wahrscheinlichkeit, irgendwann im p.o. Verlauf mindestens ein - auch diskretes - Infiltrat zu entwickeln, und der klinisch relevanteren Meßzahl der Infiltrat-Ausprägung (AUC-Wert), die durch ggf. mehrfach aufgetretene Infiltrate mit höherem Schweregrad und größerer Ausdehnung gekennzeichnet ist, ein wesentlicher Unterschied erkennbar: Bei Pat., die *keinen* der hier eingeführten RisF aufweisen, sind klinisch relevante Infiltrate in beiden Gruppen gleichermaßen selten oder nie aufgetreten und damit ist in dieser 'Null-Risikogruppe' hinsichtlich einer p.o. Infiltrat-Entwicklung *keine* relevante Verbesserung durch die APr möglich. Praktische Konsequenzen dürften sich hieraus allerdings nicht ableiten lassen, zumal die Gesamtzahl der Pat. *ohne* jeden RisF gering ist (15 Pat. = 7,5%) und zumindest die RisF *OP-Dauer* (>150 min) und *Pos. Bakteriologie Tag 0* zum optimalen Applikations-Zeitpunkt einer APr (praeop.) nicht hinreichend genau bekannt sind oder abgeschätzt werden können.

---

<sup>117</sup> Siehe: **STATISTISCHE ANALYSEN**, Abschnitt: **5.3.4 AUC-Werte der Röntgen-Infiltrate bei Kumulation von Risikofaktoren (RisF)** - S. 134

## 6.6 STATISTISCHE ANALYSEN BEI EINZEL-RISIKOFAKTOREN

### 6.6.1 *Malignom*

Für den RisF *Malignom* ergibt sich - verglichen mit allen übrigen RisF - das größte 'Relative Risiko', im p.o. Verlauf ein Infiltrat zu entwickeln ( $RR_{inf}$ ), und damit gleichzeitig komplementär für Pat. mit einer benignen Erkrankung die kleinste Infiltrat-Wahrscheinlichkeit<sup>118</sup>. Dies muß jedoch vor dem Hintergrund gesehen werden, daß für den RisF *Malignom* statistisch bestätigte Abhängigkeiten zu drei weiteren RisF (*Übergewicht, OP-Dauer, Alter*) bestehen<sup>119</sup>, die ihrerseits mit statistisch auffällig erhöhten  $RR_{inf}$ -Werten verbunden sind. Daneben sind die RisF *Obstruktion* und *Pos. Bakteriologie Tag 0* bei *Malignom*-Kranken häufiger als bei Pat. mit einer benignen Erkrankung; der Unterschied ist jedoch, verglichen mit den 'abhängigen' RisF, weniger deutlich ausgeprägt<sup>120</sup>.

Damit stellt der RisF *Malignom* wohl eher eine Kumulation wirksamer Einzel-RisF dar; inwieweit eine spezifische Eigenwirksamkeit besteht, kann aus unseren Ergebnissen nicht mehr abgeleitet werden. Eine gleiche Rate von *Malignom*-Pat. in der KoGr wie in der PrGr schließt diesbezüglich eine ungleiche Belastung einer Gruppe aus. Trotzdem ergibt sich für die PrGr häufiger eine Koinzidenz des RisF *Malignom* mit allen anderen RisF außer dem *Alter*, so daß eine relative Benachteiligung der PrGr in die Überlegungen einbezogen werden muß<sup>121</sup>.

Das Verhalten des  $RR_{inf}$  in der Verknüpfung des RisF *Malignom* mit verschiedenen anderen Zweit-RisF bzw. *Nicht-Zweit-RisF* muß interpretiert werden, da im  $RR_{inf}$  die reziproke Infiltrat-Wahrscheinlichkeit des entsprechenden *Nicht-RisF* (also einer benignen Erkrankung) definitionsgemäß eingeschlossen ist<sup>122</sup>. Nur in der Koinzidenz mit einer *Obstruktion* liegt das  $RR_{inf}$  höher als der Ausgangswert des RisF *Malignom* ohne weitere Verknüpfung; hier findet sich im Vergleich zu allen übrigen Kombinationsmöglichkeiten der höchste Wert überhaupt. Dies könnte auf einen 'synergistischen' Effekt im Zusammentreffen zweier wirkungsstarker RisF hinweisen, zumal umgekehrt nicht wahrscheinlich ist, daß eine bestehende *Obstruktion* zu einer relevanten Verminderung der

<sup>118</sup> Siehe: **STATISTISCHE ANALYSEN**, Abschnitt: **5.2.1 'Relatives Risiko' für Röntgen-Infiltrate ( $RR_{inf}$ )** - S. 106

<sup>119</sup> Siehe: **STATISTISCHE ANALYSEN**, Abschnitt: **5.1.2 Abhängigkeit zwischen Risikofaktoren ('log-lineares Modell')** - S. 103

<sup>120</sup> Siehe: **PATIENTENGUT**, Abschnitt: **3.2.4 Koinzidenz von Risikofaktoren (RisF)**, (Tab. 6) - S. 33

<sup>121</sup> Siehe: **PATIENTENGUT**, Abschnitt: **3.2.4 Koinzidenz von Risikofaktoren (RisF)**, (Tab. 7: Gruppenbezogene Koinzidenz von Risikofaktoren) - S. 35

<sup>122</sup> Siehe: **STATISTISCHE ANALYSEN**, Abschnitt: **5.2.3 'Relatives Risiko' für Röntgen-Infiltrate ( $RR_{inf}$ ) bei Koinzidenz von Risikofaktoren (RisF) (*Malignom*)** - S. 117

Infiltrat-Wahrscheinlichkeit bei Pat. mit benigner Erkrankung führt (ausgewiesen im niedrigsten, reziproken Wert für die Kombination 'Nicht-RisF & Zweit-RisF'). Andererseits erscheint einleuchtend, daß durch die Verbindung des *Nicht-RisF* 'benigne Erkrankung' mit irgendeinem Zweit-RisF - mit Ausnahme der eben diskutierten *Obstruktion* - die ursprünglich ausgesprochen geringe Infiltrat-Wahrscheinlichkeit erhöht wird. Auch die sämtlich signifikant erhöhten  $RR_{inF}$ -Werte für eine Verknüpfung des RisF Malignom mit allen komplementären *Nicht-Zweit-RisF* wird besser verständlich in der umgekehrten Formulierung: Die Kombination 'benigne Erkrankung & *Nicht-Zweit-RisF*' ist verbunden mit einer deutlich erniedrigten Infiltrat-Wahrscheinlichkeit gegenüber dem Vergleichswert der Verknüpfung '*Malignom* & *Nicht-Zweit-RisF*'.

Die AUC-Werte der Infiltrate zeigen ein entsprechendes Verhalten, wobei signifikante Unterschiede zwischen den - wiederum vergleichsweise niedrigen - Werten für Pat. mit einer benignen Grunderkrankung und den Werten von Malignom-Pat. gefunden werden <sup>123</sup>. In beiden Fällen finden sich nach APr - allerdings nicht signifikant - kleinere AUC-Werte. In der Einzelanalyse für die verschiedenen Zeitpunkte werden weitestgehend Entsprechungen gefunden; in der Kombination '*Nicht-RisF* & PrGr' ergeben sich wiederum die niedrigsten Infiltrat-Raten im Vergleich zu allen übrigen RisF <sup>124</sup>. Dies ist Ausdruck des Umkehrschlusses aus der anfangs abgeleiteten Feststellung, daß das *Malignom* eine Sammlung der Wirkungen von Einzel-RisF darstellt: Die komplementäre *benigne* Erkrankung repräsentiert demzufolge eine Häufung von weiteren *Nicht-RisF* mit der damit verbundenen und vorbeschriebenen günstigen Auswirkung auf die Infiltrat-Wahrscheinlichkeit wie auch auf die -Qualität.

Das Verhalten der AUC-Werte weiterer Merkmale bestätigt die bisher schon verschiedentlich erarbeiteten Zusammenhänge <sup>125</sup>: Pleura-Verschattungen sind signifikant abhängig von der Zugehörigkeit zur Risiko- bzw. *Nicht-Risiko*gruppe mit kaum nennenswerter AUC-Änderung in Abhängigkeit von der APr. Demgegenüber zeigen die AUC-Werte der Leukozyten - neben der signifikanten RisF-Abhängigkeit - in der *Nicht-Risiko*gruppe statistisch einen Trend bezüglich einer Senkung der AUC's in der PrGr, und hier entspricht das Verhalten der Leukozyten demjenigen der Röntgen-Infiltrate. Zumindest der Tendenz nach war dies bereits in den Einzelanalysen der Leukozyten gefunden worden, wobei sich diesbezüglich signifikante Unterschiede jedoch nur am

---

<sup>123</sup> Siehe: **STATISTISCHE ANALYSEN**, Abschnitt: **5.3.3 AUC-Werte für Röntgen-Infiltrate und Risikofaktoren (RisF)** - S. 132

<sup>124</sup> Siehe: **ERGEBNISSE**, Abschnitt: **4.5.1 Röntgen-Infiltrate und Risikofaktoren (RisF) (*Malignom*)** - S. 78

<sup>125</sup> Siehe: **STATISTISCHE ANALYSEN**, Abschnitt: **5.4.1 AUC-Werte beim RisF *Malignom*** - S. 136

Tag 5 ergaben <sup>126</sup>. Die AUC-Werte der art. Blutgase und der O<sub>2</sub>-Zufuhr repräsentieren die funktionellen Auswirkungen der festgestellten Infiltrate, deren - in den AUC-Werten enthaltene - Quantität und Qualität über die Werte des Gasaustausches, bis hin zu den gefundenen Signifikanzen, weitestgehend bestätigt werden. Abhängigkeiten von einer APr sind hier sicher nicht direkt, sondern mittelbar über die Beeinflussung der Infiltrate zu sehen.

Schließlich findet sich bei Betrachtung der durchgeführten p.o. Antibiotika-Therapie eine sinngemäße Entsprechung <sup>127</sup>: In der *Nicht*-Risikogruppe ('benigne Erkrankung') wurde im Vergleich mit allen übrigen Risikogruppierungen am seltensten antibiotisch behandelt, und hier ist eine relevante Auswirkung der APr nicht mehr festzustellen. Diese zeigt sich jedoch in der Risikogruppe (Malignom-Pat.), deren Pat. ohne APr vergleichsweise häufig therapiert wurden, und wo nach APr die Therapie-Rate um 20% niedriger liegt. Den über diesen vordergründigen Aspekt hinausgehenden, in seiner Bedeutung sicher nicht zu unterschätzenden Einfluß einer antibiotischen Therapie muß sicher in die Bewertung - vor allem der AUC-Werte, die ja den gesamten p.o. Verlauf widerspiegeln - einbezogen werden: Günstigere Infiltrat-AUC-Werte wurden trotz *seltenerer* antibiotischer Behandlung in der PrGr gefunden oder in der Negativ-Formulierung: Trotz deutlich häufigerer p.o. Antibiotika-Behandlung werden in der KoGr der Malignom-Pat. immer noch mehr bzw. ausgeprägtere pulmonale Infektionszeichen (Infiltrate / Leukozyten-Zahl ab Tag 3) gefunden. Die dokumentierte, ungünstigere RisF-Kumulation in der PrGr ist in diesem Zusammenhang zusätzlich zu erwähnen, auch wenn sie in ihrem Effekt schon nicht mehr eingeschätzt werden kann <sup>128</sup>.

In der Literatur aus der Thoraxchirurgie wird nur in einer Arbeit der RisF *Malignom* explizit erwähnt und eine höhere Rate von "pulmonalen Komplikationen" (41% vs. 23%), aber auch von "allgemeinen Komplikationen" (52% vs. 27%) bei "maligner" im Vergleich zu "benigner" Grunderkrankung beschrieben [39]. Die Ergebnisse sind allerdings nur bedingt vergleichbar, weil dort unter "pulmonale Komplikationen" verschiedenste Pathomechanismen subsumiert sind. Nachdem jedoch das *Malignom* sich als Häufung anderer RisF mit nachgewiesenen, gegenseitigen Abhängigkeiten erwiesen hat, müssen folgerichtig in der Diskussion die beschriebenen Auswirkungen der abhängigen Einzel-

---

<sup>126</sup> Siehe: **ERGEBNISSE**, Abschnitt: **4.5.2 Leukozyten und Risikofaktoren (RisF) (Malignom)** - S. 90

<sup>127</sup> Siehe: **ERGEBNISSE**, Abschnitt: **4.5.3 Antibiotika-Therapie und Risikofaktoren (RisF)** - S. 98

<sup>128</sup> Siehe: **PATIENTENGUT**, Abschnitt: **3.2.2 Gruppenbezogene Verteilung der Risikofaktoren (RisF)** und **3.2.3 Kumulation von Risikofaktoren (RisF)** - S. 31 bzw. S. 31

RisF (*OP-Dauer, Alter, Übergewicht*) angeführt werden. Da hierzu jeweils ausführliche Besprechungen folgen, kann dies hier unterbleiben.

### 6.6.2 *Alter*

Im 'log-linearen Modell' zeigt sich eine signifikante Abhängigkeit zwischen dem RisF *Alter* und dem RisF *Malignom*, und das Paar '*Alter & Rauchen*' zeigt in der Umkehrung des Wertes ' $\lambda$ ' eine signifikante Abhängigkeit zwischen *Nicht-RisF* und *Zweit-RisF*, also zwischen jüngeren Pat. (<60 Jahre) und Rauchen<sup>129</sup>. Bei Betrachtung der RisF-Koinzidenzen finden sich entsprechende Häufigkeitsunterschiede, wobei - mit Ausnahme des RisF *Rauchen* - alle weiteren *RisF* bei den älteren Pat. häufiger vorkommen<sup>130</sup>. Dennoch ist die Wahrscheinlichkeit, im p.o. Verlauf ein Infiltrat zu entwickeln ( $RR_{inf}$ ), bezogen auf die Infiltrat-Wahrscheinlichkeit der korrespondierenden *Nicht-Risiko*-Pat. (<60 Jahre) vergleichsweise niedrig, und statistisch wird lediglich ein Trend festgestellt<sup>131</sup>.

In der Verknüpfung des RisF *Alter* mit einem *Zweit-RisF* ergibt sich dann auch nur in der Kombination mit einer *Obstruktion* eine mäßige Steigerung - in den restlichen Kombinationen jedoch eine Verminderung - der Infiltrat-Wahrscheinlichkeit ( $RR_{inf}$ ) gegenüber der isolierten Betrachtung der Risikogruppe, was hinsichtlich der Infiltrat-Entwicklung - wie schon beim RisF *Malignom* - als gegenseitige Risiko-Verstärkung der RisF *Obstruktion* und *Alter* gewertet werden muß<sup>132</sup>. Die Kombination des *Nicht-RisF* (jüngere Pat.) mit einem der übrigen RisF - außer der *Obstruktion* - führt im reziproken Wert  $1 / RR_{inf}$  zwar zu einer einsehbaren Zunahme der relativen Infiltrat-Wahrscheinlichkeit im Vergleich zum isoliert betrachteten *Nicht-RisF* (Pat. <60 Jahre), aber auch hier sind die Unterschiede wenig ausgeprägt; allerdings dürfte dies der Grund für die Verminderung des  $RR_{inf}$  in der Koinzidenz '*Alter & Zweit-RisF*' sein. Eine Signifikanz bzw. ein Trend bezüglich der Änderung - in allen Fällen einer Steigerung - des  $RR_{inf}$  des RisF *Alter* ergibt sich ausschließlich in der Kombination mit einem *Nicht-RisF* bzw. mit der PrGr, was sicher wiederum erst in der reziproken Aussage, also für die Kombination von *Nicht-RisF* (= junge Pat.) mit einem zweiten *Nicht-RisF*, nämlich 'kurze OP-

<sup>129</sup> Siehe: **STATISTISCHE ANALYSEN**, Abschnitt: **5.1.2 Abhängigkeit zwischen Risikofaktoren ('log-lineares Modell')** - S. 103

<sup>130</sup> Siehe: **PATIENTENGUT**, Abschnitt: **3.2.4 Koinzidenz von Risikofaktoren (RisF)**, (Tab. 6) - S. 33

<sup>131</sup> Siehe: **STATISTISCHE ANALYSEN**, Abschnitt: **5.2.1 'Relatives Risiko' für Röntgen-Infiltrate ( $RR_{inf}$ )** - S. 106

<sup>132</sup> Siehe: **STATISTISCHE ANALYSEN**, Abschnitt: **5.2.3 'Relatives Risiko' für Röntgen-Infiltrate ( $RR_{inf}$ ) bei Koinzidenz von Risikofaktoren (RisF) (*Alter*)** - S. 118



Dauer', 'Nicht-Rauchen', 'Normalgewicht' und PrGr, und der dann erkennbaren *Abnahme* der Infiltrat-Wahrscheinlichkeit einsehbar wird.

Während die Infiltrat-Wahrscheinlichkeit bzw. das  $RR_{\text{inf}}$  im Vergleich der jüngeren mit den älteren Pat. sich überraschend wenig unterscheidet, liegen die AUC-Werte der Infiltrate in der Risikogruppe ( $\geq 60$  J.) vergleichsweise hoch, und dies besonders in der PrGr, wo der höchste AUC-Wert (Median und 95%-Perzentile) im Vergleich mit allen übrigen RisF für die PrGr gefunden wird. Dies führt im Vergleich mit der Subgruppe 'Nicht-RisF & PrGr' und der dort festgestellten AUC-Verminderung zu einem signifikanten Unterschied, während die Unterschiede in der KoGr deutlich geringer ausfallen<sup>133</sup>. So wird auch nur bei den jüngeren Pat. (<60 J.) die Differenz zwischen KoGr und PrGr statistisch auffällig (es zeigt sich ein Trend), so daß sich die in der Einzelanalyse gefundene, mehrfach statistisch signifikante Verminderung der Infiltrat-Häufigkeit nach APr in der *Nicht-Risikogruppe* bestätigt<sup>134</sup>. Das Verhalten der AUC-Werte in der Gruppe der älteren Pat. wird ebenfalls vor dem Hintergrund der Einzelanalysen verständlich: Nur an zwei Tagen (Tag 3 und Tag 7) finden sich gering niedrigere Infiltrat-Häufigkeiten in der PrGr gegenüber der KoGr, während an den Tagen 1, 2 und 5 umgekehrt in der PrGr deutlich höhere Raten gefunden werden. Wenn bisher eine Diskrepanz zwischen der Infiltrat-Wahrscheinlichkeit ( $RR_{\text{inf}}$ ) und der tatsächlich gefundenen Infiltrat-Ausprägung (AUC-Werte) auffällt, ist dies unter Berücksichtigung der Ergebnisse der 'logistischen Regression'<sup>135</sup> bzw. der Tendenz der AUC-Punktwolken - zusammengefaßt in der 'linearen Regression'<sup>136</sup> - wohl darauf zurückzuführen, daß die willkürlich definierte Schnittstelle zwischen Risiko- / *Nicht-Risikogruppe* noch nicht die höchstmögliche Trennschärfe hinsichtlich der Infiltrat-Bildung darstellt. Hieraus kann gefolgert werden, daß die Risiko-Grenze hin zu den 'jüngeren' Pat. verschoben werden müßte, um die eigentlichen *Nicht-Risiko-Pat.* deutlicher zu erfassen. In den Beziehungen der individuellen Absolutwerte des Alters ergeben sich nämlich durchaus deutliche Übereinstimmungen im Verhalten der beiden Pat.-Gruppen mit Zunahme sowohl der Infiltrat-Wahrscheinlichkeit als auch der Infiltrat-AUC's bei zunehmendem Alter<sup>135, 136</sup>. Gleichmaßen wird in der KoGr bei höherem Achsenabschnitt eine geringere Steigung der Regressions-Kurve / -Geraden mit wenig unterschiedlicher, schwacher Signifikanz ( $p < 0,05$ ) für die 'Prüfung des Regressionskoeffizienten gegen Null' gefunden, die in der

<sup>133</sup> Siehe: **STATISTISCHE ANALYSEN**, Abschnitt: **5.3.3 AUC-Werte für Röntgen-Infiltrate und Risikofaktoren (RisF)** - S. 132

<sup>134</sup> Siehe: **ERGEBNISSE**, Abschnitt: **4.5.1 Röntgen-Infiltrate und Risikofaktoren (RisF) (Alter)** - S. 79

<sup>135</sup> Siehe: **STATISTISCHE ANALYSEN**, Abschnitt: **5.2.2 Infiltrat-Risiko in Abhängigkeit von Absolutwerten ('log. Regressionen')**, (Alter) - S. 109

<sup>136</sup> Siehe: **STATISTISCHE ANALYSEN**, Abschnitt: **5.4.2 AUC-Werte beim RisF Alter**, (Abb. 72) - S. 139

PrGr - wiederum in beiden Testen bis hin zum Signifikanzgrad vergleichbar - mit kleinerem Achsenabschnitt und stärkerer Steigung sehr viel ausgeprägter gefunden wird ( $p < 0,001$ ). Vor allem in der Darstellung der 'Punktwolke' kann der Grund hierfür gefunden werden in einer Häufung sehr niedriger AUC-Werte bei jüngeren Pat. der PrGr - dies entspricht den durchgängig gefundenen, günstigeren Werten der Subgruppe 'Nicht-Risiko-Pat. (<60 J.) & PrGr' - und einigen sehr hohen AUC's bei älteren Pat. der PrGr.

Die AUC-Werte der übrigen, geprüften Merkmale zeigen weitestgehend Entsprechungen<sup>137</sup>: Durch die Werte des Gasaustausches werden die errechneten AUC-Werte der Röntgen-Infiltrate uneingeschränkt bestätigt; auch hier sind - statistisch auffällig - die deutlichsten Störungen in der Subgruppe 'Risiko-Pat. & PrGr' festzustellen, während in der Subgruppe 'Pat. <60 Jahre & PrGr' die günstigsten Verhältnisse gefunden werden. Auch das Verhalten der Leukozyten stimmt - sowohl im Verlauf (AUC-Werte) wie in der Einzelanalyse<sup>138</sup> - weitgehend mit demjenigen der Röntgen-Infiltrate überein. Die Pleura-Verschattungen zeigen jedoch - im Unterschied zu den Infiltraten - gerade in der Risikogruppe nach APr (= PrGr) eine Senkung des AUC-Medians (nicht signifikant), jedoch kaum eine Differenz in der *Nicht-Risikogruppe* (<60 Jahre). Dies bestätigt wieder die eher eigenständige, kaum von der APr beeinflusste Ausprägung der pleuralen Verschattungen, wobei die AUC-Werte der älteren Pat. - im Gruppenvergleich mit Nachweis einer Signifikanz (KoGr) bzw. eines Trends (PrGr) - wie bei den übrigen Merkmalen höher liegen als die Werte der *Nicht-Risikogruppe*.

Die Antibiotika-Therapie im p.o. Verlauf spiegelt die bisher beschriebenen Befunde überraschend gut wider<sup>139</sup>: Während für alle anderen RisF die Risiko-Pat. nach APr seltener therapiert wurden als die vergleichbaren Pat. der KoGr, werden hier die älteren Pat. (≥60 Jahre) der PrGr etwas häufiger therapiert. Die beschriebenen klinischen (Leukozyten / Blutgaswerte) und röntgenologischen Befunde entsprechen diesem Unterschied, und zeigen - mit der gebotenen Relativierung wegen kollektiver Betrachtung der willkürlich definierten Risikogruppe - für ältere Pat. (≥60 Jahre) *keinen* Vorteil der APr, während gerade die jüngeren *Nicht-Risiko-Pat.* von der durchgeführten APr deutlich zu profitieren scheinen.

Eine Interpretation ist schwierig; es ist allerdings einzusehen, daß die APr das Risiko des 'Alters' als solches nicht reduzieren kann, zumal sich hier zusätzlich in der PrGr die deutlich häufigere Koinzidenz mit den RisF *Rauchen* und *Pos. Bakteriologie Tag 0*

---

<sup>137</sup> Siehe: **STATISTISCHE ANALYSEN**, Abschnitt: **5.4.2 AUC-Werte beim RisF Alter** - S. 139

<sup>138</sup> Siehe: **ERGEBNISSE**, Abschnitt: **4.5.2 Leukozyten und Risikofaktoren (RisF) (Alter)** - S. 91

<sup>139</sup> Siehe: **ERGEBNISSE**, Abschnitt: **4.5.3 Antibiotika-Therapie und Risikofaktoren (RisF)** - S. 98

ungünstig auswirken dürfte <sup>140</sup>. Inwieweit die Wirkung einer APr direkt durch den Faktor *Alter* beeinflusst wird, bleibt ungeklärt; denkbar wäre z.B. eine Reduktion der lokalen Bioverfügbarkeit des Antibiotikums im Tracheo-Bronchialsystem infolge involutiv verminderter Gewebs-Durchblutung.

In der Literatur finden sich konträre Aussagen zur Frage eines höheren Risikos bei älteren Pat., wobei zusätzlich wegen unterschiedlicher Bezugs-Merkmale ("Infektionen" / "Wundinfektionen" / "pulmonale Komplikationen" / "Pneumonie" / "minor \ major complications" / Mortalität) die Vergleichbarkeit erschwert wird. In einer umfassenden Analyse aus der Thoraxchirurgie wird eine deutlich höhere Rate - allerdings unterschiedlichster - "pulmonaler Komplikationen" bei älteren Pat. (>70 Jahre) im Vergleich zu Pat. mit einem Alter <50 Jahre beschrieben (Verhältnis 2:1) [39]. In anderen Publikationen zu Ergebnissen einer APr in der Thoraxchirurgie wird dagegen - ohne weitere Differenzierung oder Präzisierung - *kein* Einfluß des "Alters" auf die p.o. Infektionsinzidenz festgestellt [55, 95].

Konträre Ergebnisse werden auch aus anderen operativen Disziplinen beschrieben: So wird über - teilweise signifikante - alterskorrelierte Abhängigkeiten pulmonaler Komplikationen im weiteren Sinne aus der Allgemeinchirurgie [30, 56, 72, 96] und der Herzchirurgie [58] berichtet, und auch in der erwähnten epidemiologischen Studie zu nosokomialen Infektionen [70] bzw. in einer Arbeit zu nosokomialen "Pneumonien" [26] wird ein Einfluß des Alters festgestellt. Der deutlichste Anstieg der Inzidenz p.o. "chest-infections" wurde - beschrieben in einer weiteren Arbeit aus der Allgemeinchirurgie - zwischen dem 3. und 4. Lebensjahrzehnt gefunden [129], was die oben geäußerte Forderung stützen könnte, die Risiko-Grenze müsse wahrscheinlich hin zu einem niedrigeren Lebensalter verschoben werden. Dagegen wird verschiedentlich auch festgestellt, daß keine diesbezüglichen Abhängigkeiten gefunden worden seien [31, 35, 57, 62, 111, 115, 155].

Eine altersabhängige Steigerung von Komplikationen allgemein, vor allem aber der Mortalität, wird für die Thoraxchirurgie in mehreren Publikationen beschrieben [61, 117, 135, 134], und schließlich wird auch ein ungünstiger Einfluß des höheren Alters auf die Wundheilung - mit einer höheren Rate von Störungen - verschiedentlich bestätigt [37, 41, 71, 110, 125].

Trotz einiger gegenteiliger Aussagen dürfte ein höheres Lebensalter doch ein deutliches Risiko darstellen, so daß unsere Ergebnisse nicht gegen generelle oder überwiegende Erfahrungen anderer Autoren stehen. Nachdem dieser Komplex in den thoraxchirurgischen Studien zur perioperativen APr in weitaus den meisten Fällen nicht

---

<sup>140</sup> Siehe: **PATIENTENGUT**, Abschnitt: **3.2.4 Koinzidenz von Risikofaktoren (RisF)**, (Tab. 7: Gruppenbezogene Koinzidenz von Risikofaktoren) - S. 35

abgehandelt wird, kann die Literatur nicht zur Erklärung der Tatsache beitragen, daß ausschließlich bei dieser Risikogruppe ( $\geq 60$  Jahre) die AP<sub>r</sub> - zumindest bezüglich der Häufigkeit und Ausprägung der Röntgen-Infiltrate - keine Verbesserung der Resultate erbringt. Sicher ist hier die Häufung von RisF in der PrGr anzuführen; sie allerdings sind innerhalb der PrGr immer wirksam, führen jedoch bei Umgruppierung mit primärer Betrachtung anderer RisF überwiegend nicht zu einem derartigen Ergebnis.

### 6.6.3 Übergewicht

In der statistischen Prüfung ('log-lineares Modell') werden Abhängigkeiten zwischen den RisF *Malignom* und *Obstruktion* und jeweils dem RisF *Übergewicht* gefunden, einmal mit hoher Signifikanz, einmal ausgewiesen als Trend<sup>141</sup>. Bei Betrachtung der Koinzidenz von RisF sind - mit Ausnahme des *Rauchens* - alle übrigen RisF häufiger mit einem Übergewicht verbunden, als mit dem korrespondierenden *Nicht-RisF* (= Normalgewicht)<sup>142</sup>. Es ergibt sich ein relativ hohes  $RR_{inf}$ , also eine relativ hohe Infiltrat-Wahrscheinlichkeit für ein bestehendes Übergewicht, und damit in der Umkehrung ein relativ kleiner, reziproker Wert für die Pat. mit Normalgewicht<sup>143</sup>. In der Verknüpfung mit den übrigen Zweit-RisF<sup>144</sup> wie auch den komplementären *Nicht-Zweit-RisF* ist das  $RR_{inf}$  durchgehend  $>1$  und damit erhöht, wenngleich - besonders in der Kombination mit anderen RisF - es sich oft nur um minimale Erhöhungen gegenüber den reziproken Werten - also der relativen Infiltrat-Wahrscheinlichkeit - in der *Nicht-Risikogruppe* der Pat. mit Normalgewicht handelt. Dabei ergibt sich jedoch - wieder in allen Kombinationen - eine Abnahme des  $RR_{inf}$  in der Koinzidenz 'RisF & Zweit-RisF', verglichen mit dem Wert des isoliert betrachteten RisF *Übergewicht*. Dagegen liegen die  $RR_{inf}$ -Werte bei Kombination von 'Übergewicht & *Nicht-Zweit-RisF*' sämtlich - und meist sehr deutlich - höher als der Ausgangswert des unverknüpften RisF. Dieses Verhalten ist wiederum nur in der Umkehr-Formulierung leichter verständlich: Die relativ niedrige Infiltrat-Wahrscheinlichkeit ( $1 / RR_{inf}$ ) des isoliert betrachteten *Nicht-RisF*, also bei Pat. mit Normalgewicht, wird durch Kombination mit einem Zweit-RisF in allen Fällen ungünstig beeinflusst und erhöht; kombiniert mit einem *Nicht-Zweit-RisF* - und hier ist besonders auf

---

<sup>141</sup> Siehe: **STATISTISCHE ANALYSEN**, Abschnitt: **5.1.2 Abhängigkeit zwischen Risikofaktoren ('log-lineares Modell')** - S. 103

<sup>142</sup> Siehe: **PATIENTENGUT**, Abschnitt: **3.2.4 Koinzidenz von Risikofaktoren (RisF)** - S. 32

<sup>143</sup> Siehe: **STATISTISCHE ANALYSEN**, Abschnitt: **5.2.1 'Relatives Risiko' für Röntgen-Infiltrate ( $RR_{inf}$ )** - S. 106

<sup>144</sup> Siehe: **STATISTISCHE ANALYSEN**, Abschnitt: **5.2.3 'Relatives Risiko' für Röntgen-Infiltrate ( $RR_{inf}$ ) bei Koinzidenz von Risikofaktoren (RisF) (*Übergewicht*)** - S. 119

die PrGr im Vergleich zum RisF *Kontrollgruppe* hinzuweisen - nimmt die Infiltrat-Wahrscheinlichkeit noch weiter ab.

In der Zuordnung der individuellen Absolutwerte des ROHRER-Index (RI) zu einerseits der Infiltrat-Wahrscheinlichkeit - dargestellt in der 'log. Regression' <sup>145</sup> -, und andererseits den Infiltrat-AUC-Werten (Punktwolke und 'lineare Regression') <sup>146</sup> ergibt sich die Erklärung für das oben beschriebene Verhalten, und gleichzeitig wird die aus den Ergebnissen der Einzelanalyse des Merkmals 'Röntgen-Infiltrat' abgeleitete Annahme bestätigt <sup>147</sup>: Die Infiltrat-Wahrscheinlichkeit steigt mit zunehmendem Körpergewicht, wohl eher infolge einer zunehmenden Verstärkung der Lungenzeichnung durch die bei 'übergewichtigen' Pat. größere, röntgen-durchstrahlte Weichteilmasse; es scheint sich hier also *nicht* um ein vorwiegend pulmonales Geschehen zu handeln, also *nicht* um relevante, häufig und / oder qualitativ ausgeprägt imponierende und somit eher infektiions-bezogene Infiltrate. Immerhin nimmt die Infiltrat-Wahrscheinlichkeit besonders in der PrGr bei zunehmendem RI zu, mit einer relativ niedrigen Wahrscheinlichkeit bei niedrigem RI und recht hoher Wahrscheinlichkeit mit angedeuteter Plateaubildung bei höheren RI-Werten. Dagegen zeigt die KoGr bei relativ hohem Ausgangsniveau eine nur diskrete Steigung der Kurve ohne Signifikanz. In der PrGr - mit der immanenten Häufung von RisF <sup>148</sup> - läßt sich dieses Verhalten gut mit den oben beschriebenen Effekten einer RisF-Kombination auf das  $RR_{inf}$  in Übereinstimmung bringen.

Die in beiden Patientengruppen festzustellende, leicht fallende Tendenz der individuell assoziierten Infiltrat-AUC's bei zunehmendem RI - repräsentiert durch die 'lineare Regression' - zeigt deutlich, daß die Ausprägung (Quantität und Qualität) echter pulmonaler Infiltrate *nicht* mit dem Körpergewicht korreliert.

Bei Betrachtung der definierten Risiko- / *Nicht*-Risikogruppe ergeben sich für die AUC-Werte der Röntgen-Infiltrate überraschend eindeutige Ergebnisse: Für Risiko-Pat. werden - mit minimal kleinerem Median-Wert in der PrGr bei allerdings größerer Streuung (75%- bzw. 95%-Percentile liegen deutlich höher) - in beiden Patientengruppen kleinere Mediane gefunden als für die Subgruppe '*Nicht*-RisF (= Normalgewicht) & KoGr', die die ungünstigsten Werte aufweist; statistisch auffällig ist die deutliche Verminderung der Werte in der entsprechenden PrGr (Trend), so daß - auch hier klar erkennbar - besonders die Pat. der *Nicht*-Risikogruppe von der APr profitieren. Die

<sup>145</sup> Siehe: **STATISTISCHE ANALYSEN**, Abschnitt: **5.2.2 Infiltrat-Risiko in Abhängigkeit von Absolutwerten ('log. Regressionen') (Übergewicht)** - S. 111

<sup>146</sup> Siehe: **STATISTISCHE ANALYSEN**, Abschnitt: **5.4.3 AUC-Werte beim RisF Übergewicht**, (Abb. 77) - S. 143

<sup>147</sup> Siehe: **ERGEBNISSE**, Abschnitt: **4.5.1 Röntgen-Infiltrate und Risikofaktoren (RisF) (Übergewicht)** - S. 81

<sup>148</sup> Siehe: **PATIENTENGUT**, Abschnitt: **3.2.4 Koinzidenz von Risikofaktoren (RisF)**, (Tab. 7: Gruppenbezogene Koinzidenz von Risikofaktoren) - S. 35

Ergebnisse der Einzelanalyse mit den dort herausgearbeiteten Folgerungen werden damit im globalen Überblick des gesamten p.o. Verlaufs voll bestätigt <sup>149</sup>.

Die AUC-Werte der Blutgase und der O<sub>2</sub>-Zufuhr <sup>150</sup> zeigen, verglichen mit den *Nicht-Risiko-Pat.* auch der röntgenologisch schlechteren KoGr, allerdings doch das Bild eines etwas schlechteren Gasaustausches bei den Pat. mit Übergewicht, mit niedrigeren PO<sub>2</sub>-Werten bei annähernd identischer Ventilationsleistung und gleichzeitig höherer O<sub>2</sub>-Zufuhr. Eine schlüssige Erklärung hierfür kann nicht gegeben werden; eine gute Entsprechung hingegen ist für die Subgruppe 'Normalgewicht & PrGr' festzustellen, die auch hier die günstigste Konstellation der Gasaustausch-Merkmale zeigt. Das Verhalten der AUC-Werte der übrigen Merkmale <sup>150</sup> entspricht einerseits den Werten des Gasaustausches, nämlich die Werte der Leukozyten, und zeigt andererseits - bei den Pleura-Ver-schattungen - sinngemäße Entsprechung: Da sich die größere Weichteil-Masse der Übergewichtigen auch auf dieses Röntgen-Kriterium auswirkt, sind für die Pat. mit dem RisF *Übergewicht* ebenfalls höhere AUC-Werte in beiden Pat.-Gruppen festzustellen, wobei die APr jeweils mit einer geringen, allerdings kaum relevanten Senkung des Median-Wertes verbunden ist. Die für die Leukozyten in der Einzelanalyse festgestellten Unterschiede entsprechen dem Verhalten der - den Verlauf repräsentierenden - AUC-Werte der Leukozyten; sie korrelieren wiederum gut mit dem Verhalten der Röntgen-Infiltrate <sup>151</sup>.

Die beschriebenen Resultate für den RisF *Übergewicht* werden bei Betrachtung der tatsächlich durchgeführten Antibiotika-Therapie zusätzlich noch akzentuiert <sup>152</sup>: Pat. mit Übergewicht wurden in der KoGr kaum häufiger, in der PrGr sogar seltener antibiotisch behandelt als die Pat. der Subgruppe 'Normalgewicht & PrGr', die hinsichtlich der übrigen Merkmale immer die günstigsten Ergebnisse zeigt. Dies kann einerseits als weitere Bestätigung eines günstigen Effekts der APr gewertet werden - trotz seltenerer Therapie sind die Befunde in dieser Subgruppe gleichwertig oder eher besser -, und bestätigt andererseits die bereits angeführte Erfahrung, daß ein Übergewicht zumindest hinsichtlich pulmonaler Komplikationen *kein* eigentliches Risiko darstellt.

Bestätigt findet man diese Feststellung in einer Studie aus der Thoraxchirurgie, in der eine Risikoanalyse für "pulmonale Komplikationen" durchgeführt wird [39]; auch hier ergaben sich für Pat. mit Übergewicht niedrigere Komplikationsraten, wobei eine

---

<sup>149</sup> Siehe: **ERGEBNISSE**, Abschnitt: **4.5.1 Röntgen-Infiltrate und Risikofaktoren (RisF) (Übergewicht)** - S. 81

<sup>150</sup> Siehe: **STATISTISCHE ANALYSEN**, Abschnitt: **5.4.3 AUC-Werte beim RisF Übergewicht** - S. 143

<sup>151</sup> Siehe: **ERGEBNISSE**, Abschnitt: **4.5.2 Leukozyten und Risikofaktoren (RisF) (Übergewicht)** - S. 92

<sup>152</sup> Siehe: **ERGEBNISSE**, Abschnitt: **4.5.3 Antibiotika-Therapie und Risikofaktoren (RisF)** - S. 98

Diskrepanz bezüglich der Gruppenbildung besteht, da hier eher Extremgruppen (Pat. mit Übergewicht mit BMI >30 vs. Pat. mit Untergewicht mit BMI ≤20) verglichen werden und möglicherweise das 'Untergewicht' ein eigenes Risiko-Potential aufweist, da hier wahrscheinlich häufiger Pat. mit reduziertem Allgemeinzustand, Mangelernährung und verminderter Abwehrlage eingeschlossen sind. In einer anderen Risikoanalyse hinsichtlich der Inzidenz einer "Pneumonie" im p.o. Verlauf mit Berücksichtigung verschiedener thorakaler und abdominaler Eingriffe wird eine eindeutige Zunahme pulmonaler Komplikationen nur für Pat. mit "massiver Adipositas" (≥250 lb), nicht jedoch für moderat Übergewichtige (200-249 lb) beschrieben [56]. In Studien aus der Allgemeinchirurgie (Gallen-Operationen bzw. gesamtes allgemeinchirurgisches Spektrum) [115, 129, 158] und aus der Herzchirurgie [155] wird gleichermaßen festgestellt, daß auch ein erhöhtes Körpergewicht ohne signifikanten Einfluß auf pulmonale Komplikationen sei; dies wird an anderer Stelle unter Verweis auf signifikant höhere "pulmonale Komplikationen" nach elektiven Oberbauch-Eingriffen konträr dargestellt [72, 97].

Damit werden unsere Ergebnisse zum RisF *Übergewicht* auch im Schrifttum mehrfach bestätigt. Zu den Effekten einer AP<sub>r</sub> finden sich keine dezidierten Aussagen diesbezüglich, so daß hier wiederum keine Vergleichsmöglichkeit besteht.

#### 6.6.4 Operationsdauer

Eine hochsignifikante Abhängigkeit ergibt sich im 'log-linearen Modell'<sup>153</sup> zwischen den RisF *OP-Dauer* und *Malignom*; dies entspricht der klinischen Erfahrung, da bei diesen Pat. normalerweise ausgedehntere und aufwendigere Eingriffe notwendig sind. Daneben sind alle weiteren RisF - mit Ausnahme des *Rauchens* - bei Pat. mit längerer OP-Dauer häufiger vorhanden, wobei dies besonders bei den RisF *Alter* und *Übergewicht* auffällt<sup>154</sup>.

Eine OP-Dauer von ≥150 min. (= Risikogruppe) ist verbunden mit einem gegenüber der *Nicht*-Risikogruppe signifikant erhöhten 'Relativen Risiko' für die Infiltrat-Entwicklung im p.o. Verlauf (RR<sub>inf</sub>)<sup>155</sup>. Wird das Infiltrat-Risiko der individuellen absoluten OP-Dauer zugeordnet - in der 'log. Regression' ausgewiesen -, ergibt sich im Gesamtüberblick eine signifikante, annähernd gleichmäßige Zunahme der Infiltrat-Wahrscheinlichkeit<sup>156</sup>.

<sup>153</sup> Siehe: **STATISTISCHE ANALYSEN**, Abschnitt: **5.1.2 Abhängigkeit zwischen Risikofaktoren ('log-lineares Modell')** - S. 103

<sup>154</sup> Siehe: **PATIENTENGUT**, Abschnitt: **3.2.4 Koinzidenz von Risikofaktoren (RisF)** - S. 32

<sup>155</sup> Siehe: **STATISTISCHE ANALYSEN**, Abschnitt: **5.2.1 'Relatives Risiko' für Röntgeninfiltrate (RR<sub>inf</sub>)** - S. 106

<sup>156</sup> Siehe: **STATISTISCHE ANALYSEN**, Abschnitt: **5.2.2 Infiltrat-Risiko in Abhängigkeit von Absolutwerten ('log. Regressionen') (Operationsdauer)** - S. 113

Bei Differenzierung dieser individuellen Beziehungen nach Gruppen zeigt sich, daß besonders die PrGr eine hochsignifikante Abhängigkeit mit hohem Regressionskoeffizienten bei niedrigem Ausgangspunkt aufweist, die KoGr dagegen einen nur noch mäßigen Anstieg der initial bereits deutlich höher verlaufenden Kurve. Hier findet sich nun auch ein absolut gleichsinniges Verhalten der individuell assoziierten Infiltrat-AUC-Werte mit Entsprechung bis hin zur statistischen Signifikanz <sup>157</sup>. Mit längerer OP-Dauer steigt also sowohl die Wahrscheinlichkeit, irgendwann im p.o. Verlauf ein Infiltrat unbestimmter Ausprägung zu entwickeln, als auch die Quantität und Qualität tatsächlich gefundener Infiltrate; dies ist besonders in der PrGr evident, und hier zurückzuführen auf besonders kleine Werte bei kurzer OP-Dauer einerseits, und andererseits auf recht hohe Werte bei langer OP-Dauer, was sich bei der Betrachtung der Einzelanalysen im folgenden leicht erklären läßt.

Das 'Relative Infiltrat-Risiko' ( $RR_{inf}$ ) wird in allen Fällen, außer in der Kombination mit dem RisF *Obstruktion*, in der Koinzidenz mit einem zweiten RisF kleiner und damit in der Kombination mit einem *Nicht-ZwRisF* - im Vergleich zur *Nicht-Risikogruppe* - deutlich größer, mit durchgehendem Nachweis einer Signifikanz bzw. mindestens eines Trends <sup>158</sup>. Sicher ist der Grund für dieses Verhalten wiederum in der komplementären *Nicht-Risikogruppe* zu finden: Eine geringe Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung von Infiltraten in der Gruppe mit kurzer OP-Dauer (<150 min = *Nicht-RisF*) wird durch Hinzutreten eines Zweit-RisF meist deutlich erhöht, während die Subgruppe '*Nicht-RisF & Nicht-ZwRisF*' - mit wiederum gleichsinnig günstiger Auswirkung der APr - eine noch geringere Infiltrat-Wahrscheinlichkeit aufweist als die isolierte Betrachtung der nach *OP-Dauer* gruppierten Patienten.

In der Einzelanalyse der Röntgen-Infiltrate wird zunächst festgestellt, daß eine APr sich besonders in der *Nicht-Risikogruppe* mit kurzer OP-Dauer über eine signifikant geringere Infiltrat-Häufigkeit günstig auswirkt, während diesbezüglich Risiko-Pat. von der APr nicht zu profitieren scheinen <sup>159</sup>. Eine initial orientierend durchgeführte Einteilung in 3 Zeitgruppen (<120 min / 120 - 239 min /  $\geq 240$  min) ergibt allerdings, daß nur die Extrem-Risikogruppe (OP-Dauer  $\geq 240$ ) sich atypisch, die mittlere Gruppe (OP-Dauer: 120 - 239 min) - mit kleinerer Infiltrat-Häufigkeit in der PrGr im Vergleich zur

---

<sup>157</sup> Siehe: **STATISTISCHE ANALYSEN**, Abschnitt: **5.4.4 AUC-Werte beim RisF Operationsdauer**, (Abb. 82) - S. 151

<sup>158</sup> Siehe: **STATISTISCHE ANALYSEN**, Abschnitt: **5.2.3 'Relatives Risiko' für Röntgen-Infiltrate ( $RR_{inf}$ ) bei Koinzidenz von Risikofaktoren (RisF) (Operationsdauer)** - S. 120

<sup>159</sup> Siehe: **ERGEBNISSE**, Abschnitt: **4.5.1 Röntgen-Infiltrate und Risikofaktoren (RisF) (Operationsdauer)** - S. 82



KoGr - sich vom Tag 2 an jedoch wie die *Nicht*-Risikogruppe verhält <sup>160</sup>. Bei einer nur kleinen Anzahl betroffener Pat. in der Extrem-Risikogruppe ließ sich daraufhin ein direkter Vergleich zwischen KoGr und PrGr hinsichtlich einer Kumulation von RisF durchführen, die in der Analyse der Koinzidenz von RisF ja für die PrGr bereits eine deutlich ungünstigere Situation für die konventionell definierte Risikogruppe ( $\geq 150$  min) gezeigt hatte <sup>161</sup>. Die gefundenen Unterschiede zwischen den beiden Gruppen mit eindeutiger Häufung von RisF (*Obstruktion, Rauchen, Pos. Keimnachweis Tag 0*) in der PrGr, sicher aber auch die in der KoGr häufiger durchgeführten Pneumonektomien - mit der logischen Unmöglichkeit eines Infiltrat-Nachweises auf der hier fehlenden, sonst jedoch vorwiegend betroffenen, operierten Lungenseite - sind wohl geeignet, die ungünstigere Infiltrat-Ausprägung in der PrGr zu erklären. Damit sind auch die oben erwähnten, hohen Infiltrat-Wahrscheinlichkeiten in der 'log. Regression' wie auch die hohen AUC-Werte mit entsprechend stark steigender Tendenz der Punktwolken und der 'linearen Regression' in der PrGr erklärlich.

Die AUC-Werte der verschiedenen Merkmale fügen sich ohne Einschränkung in die bisher diskutierten Befunde ein <sup>162</sup>: Hohe, durch die APr eher noch gesteigerte Infiltrat-AUC's in der Risikogruppe und deutliche Senkung der Werte nach APr in der *Nicht*-Risikogruppe mit signifikantem Unterschied zur Subgruppe '*Nicht*-RisF & KoGr' und hochsignifikantem Unterschied zur Subgruppe 'Risikogruppe & PrGr'. Hinsichtlich der Pleura-Verschattungen sind gruppenintern ebenfalls signifikant höhere AUC-Werte in der Risikogruppe gegenüber der *Nicht*-Risikogruppe festzustellen, und bei Pat. mit kürzerer OP-Dauer wirkt sich die APr noch günstig, jedoch weniger auffällig als bei den Infiltraten aus. Die Werte des Gasaustausches bestätigen weitestgehend die röntgenologischen Befunde der Infiltrate, nachdem bei annähernd gleichen Blutgaswerten in der Risikogruppe den Pat. der PrGr immerhin deutlich mehr Sauerstoff zugeführt wurde (statistisch zeigt sich ein Trend). Schließlich zeigen die AUC-Werte der Leukozyten nur insoweit eine Abweichung von den Infiltrat-Befunden, als innerhalb der Risikogruppe nach APr gering niedrigere Werte gefunden werden. Statistisch zeigen sich im Einzelvergleich der Leukozyten-Zahlen häufig signifikante Unterschiede, die jedoch vorwiegend bei Vergleich der Pat. mit längerer bzw. kürzerer OP-Dauer gefunden werden <sup>163</sup>.

---

<sup>160</sup> Siehe: **ERGEBNISSE**, Abschnitt: **4.5.1 Röntgen-Infiltrate und Risikofaktoren (RisF)** (*Operationsdauer*; Abb. 40 bzw. Tab. 20) - S. 84 bzw. S. 85

<sup>161</sup> Siehe: **PATIENTENGUT**, Abschnitt: **3.2.4 Koinzidenz von Risikofaktoren (RisF)**, (Tab. 7: Gruppenbezogene Koinzidenz von Risikofaktoren) - S. 35

<sup>162</sup> Siehe: **STATISTISCHE ANALYSEN**, Abschnitt: **5.4.4 AUC-Werte beim RisF Operationsdauer** - S. 147

<sup>163</sup> Siehe: **ERGEBNISSE**, Abschnitt: **4.5.2 Leukozyten und Risikofaktoren (RisF)** (*Operationsdauer*) - S. 94

Trotz der - besonders in der frühen p.o. Phase - ungünstigeren Infiltrat-Ausprägung im Röntgenbild, werden Pat. der PrGr sowohl in der Risikogruppe, erst recht aber in der *Nicht-Risikogruppe* - wo sich ohnehin die günstigsten Verhältnisse finden - deutlich seltener im p.o. Verlauf antibiotisch therapiert <sup>164</sup>. Diese Tatsache belegt indirekt doch den Wert einer APr, zumal die in der PrGr gefundenen, deutlich ungünstigeren Infiltrat-Ausprägungen sich einer sehr kleinen Extrem-Risikogruppe mit auffälliger Häufung von Nachteilen zuordnen lassen, und damit die globalere Analyse - mit vermeintlichen Nachteilen der PrGr bei Pat. mit dem RisF der längeren *OP-Dauer* - doch deutlich relativieren.

Daß sich eine längere *OP-Dauer* als ungünstiges Merkmal erweist, ist bereits theoretisch einsichtig, nachdem hier unzweifelhaft die ausgedehnten, schwierigeren Eingriffe erfaßt werden, die dann wiederum auf eine 'schwerere' Erkrankung schließen lassen. Dies manifestiert sich mit hoher Signifikanz in der Abhängigkeit der RisF *OP-Dauer* und *Malignom*. Daneben konnte jedoch auch erwartet werden, daß ein unbestimmter Anteil des 'Risikos' bedingt ist durch eine längere Exposition sowohl der Wunde und Brusthöhle, als auch der Lungen und des Tracheo-Bronchialsystems über eine längere Beatmungszeit. Die gesteigerte Möglichkeit einer Kontamination mit Keimen einerseits aus der Luft, andererseits durch häufigeres endobronchiales Absaugen sollte dann ein Ansatz für die APr darstellen, die diesen - in seiner Dimension nicht einschätzbaren - Anteil am 'Risiko' *OP-Dauer* günstig beeinflussen müßte. In der Synthese der bisher diskutierten Auswirkungen der APr in dieser Risikogruppe lassen sich hierfür tatsächlich gute Argumente finden, die einen gewissen Wert der APr bei diesbezüglichen Risiko-Pat. bestätigen.

Wiederum sind die Angaben in der Literatur - hier zu den Auswirkungen der *OP-Dauer* - divergent: Ein ungünstiger Einfluß einer 'längeren *OP-Dauer*' auf die "Pneumonie-Rate" bzw. auf pulmonale Komplikationen wird mehrfach bestätigt, z.B. bei thoraxchirurgischen [55, 56, 70] bzw. bei herzchirurgischen [25, 155] und bei allgemein-chirurgischen [18, 56, 70, 97] Eingriffen. An anderer Stelle wird dies - für die Herzchirurgie wie auch für die Abdominalchirurgie - ausdrücklich verneint [57, 62, 72]. Negative Auswirkungen einer längeren *OP-Dauer* auf die Häufigkeit von "Infektionen" allgemein bzw. auf Wundinfektionen werden nur in einer Studie aus der Herzchirurgie *nicht* bestätigt [31], werden im übrigen jedoch mehrfach - teilweise mit statistischer Signifikanz - beschrieben [18, 37, 41, 70, 71, 110, 125, 132, 140]. Unter Berücksichtigung der Literaturangaben sind demnach unsere Ergebnisse - mit einem deutlich nachteiligen Effekt des RisF *OP-Dauer* bezogen auf mehrere Merkmale - nachvollziehbar. Da

---

<sup>164</sup> Siehe: **ERGEBNISSE**, Abschnitt: **4.5.3 Antibiotika-Therapie und Risikofaktoren (RisF)** - S. 98

die Effizienz einer APr in keiner Studie differenziert nach Risiko- bzw. *Nicht*-Risiko-gruppe abgehandelt wird, bleiben unsere Ergebnisse diesbezüglich unwidersprochen.

### 6.6.5 *Rauchen*

Für den RisF *Rauchen* zeigt sich im 'log-linearen Modell' eine signifikante Abhängigkeit zum *Nicht*-RisF *Alter* - also eine Abhängigkeit zwischen Rauchen und 'jüngerem Lebensalter' (<60 Jahre) - und andererseits zum RisF *Pos. Bakteriologie Tag 0* <sup>165</sup>. Verbunden ist Rauchen - verglichen mit *Nicht*-Rauchen - zusätzlich etwas häufiger mit einer *Obstruktion*, deutlich seltener jedoch mit einem *Übergewicht* <sup>166</sup>. In der PrGr findet sich nicht nur eine größere Zahl von Rauchern, sondern zusätzlich - verglichen mit den Rauchern der KoGr - ausnahmslos alle definierten *Zweit*-RisF in größerer Häufigkeit, wobei besonders eine häufigere Koinzidenz mit dem RisF *OP-Dauer* auffällt <sup>167</sup>.

Für den RisF *Rauchen* läßt sich ein - vergleichsweise mäßig - erhöhtes 'Relatives Infiltrat-Risiko' ( $RR_{inf}$ ) nachweisen, und statistisch ergibt sich für den Unterschied zum komplementären *Nicht*-RisF nur noch ein Trend <sup>168</sup>. Die Koinzidenz mit den verschiedenen anderen RisF <sup>169</sup> zeigt jeweils eine mehr oder weniger ausgeprägte Abnahme des  $RR_{inf}$  und damit im reziproken Wert für die *Nicht*-Raucher in der Verknüpfung mit allen übrigen RisF jeweils eine - verschiedentlich nur geringe - Zunahme der Infiltrat-Wahrscheinlichkeit gegenüber der unverknüpften Betrachtung der *Nicht*-Risikogruppe. Nur in der Verbindung mit dem RisF *Kontrollgruppe* - gleichermaßen jedoch auch mit der PrGr (= *Nicht*-Risikogruppe) - ergibt sich eine minimale Steigerung des  $RR_{inf}$ . Statistisch auffällige Erhöhungen des  $RR_{inf}$ -Wertes - jeweils mit nachweisbar signifikantem Unterschied zu den *Nicht*-Rauchern - zeigen sich ausschließlich in der Koinzidenz des RisF *Rauchen* mit *Nicht*-*Zweit*-RisF, nämlich mit benigner Erkrankung, Alter <60 Jahre, OP-Dauer <150 min, aber auch - geringer ausgeprägt - in der Koinzidenz mit einer *Nicht*-*Obstruktion* (hier ist noch ein Trend nachweisbar) bzw. mit einem Normalgewicht. Dies bedeutet in der Umkehrung für die genannten *Nicht*-RisF-Kombinationen

---

<sup>165</sup> Siehe: **STATISTISCHE ANALYSEN**, Abschnitt: **5.1.2 Abhängigkeit zwischen Risikofaktoren ('log-lineares Modell')** - S. 103

<sup>166</sup> Siehe: **PATIENTENGUT**, Abschnitt: **3.2.4 Koinzidenz von Risikofaktoren (RisF)**, (Tab. 6: Koinzidenz von Risikofaktoren) - S. 33

<sup>167</sup> Siehe: **PATIENTENGUT**, Abschnitt: **3.2.4 Koinzidenz von Risikofaktoren (RisF)**, (Tab. 7: Gruppenbezogene Koinzidenz von Risikofaktoren) - S. 35

<sup>168</sup> Siehe: **STATISTISCHE ANALYSEN**, Abschnitt: **5.2.1 'Relatives Risiko' für Röntgen-Infiltrate ( $RR_{inf}$ )** - S. 106

<sup>169</sup> Siehe: **STATISTISCHE ANALYSEN**, Abschnitt: **5.2.3 'Relatives Risiko' für Röntgen-Infiltrate ( $RR_{inf}$ ) bei Koinzidenz von Risikofaktoren (RisF) (*Rauchen*)** - S. 121

eine deutliche bzw. mäßige Verminderung der relativen Infiltrat-Wahrscheinlichkeit von *Nicht-Rauchern*.

Die AUC-Werte der Röntgen-Infiltrate <sup>170</sup> weisen nur für die Subgruppe '*Nicht-Raucher & PrGr*' deutlich niedrigere Werte aus, während sich die Werte von Rauchern und *Nicht-Rauchern* in der KoGr überraschenderweise nicht relevant unterscheiden. Von einer APr profitieren demnach Raucher wenig, *Nicht-Raucher* deutlich. Dies entspricht den Verhältnissen, die in der Einzelanalyse der Infiltrate gefunden werden <sup>171</sup>. Ein weitgehend gleichsinniges Verhalten ist in den AUC-Werten der übrigen, untersuchten Merkmale festzustellen <sup>172</sup>: Weder die Werte des Gasaustausches, noch die der Pleura-Verschattungen oder der Leukozyten zeigen wesentliche Unterschiede zwischen Risiko-Pat. und *Nicht-Risiko-Pat.*, wobei sich jeweils für die Subgruppe '*Nicht-Rauchen & PrGr*' etwas günstigere Werte ergeben. Schließlich erbringen auch die Einzelanalysen der Leukozyten nur insofern einen neuen Gesichtspunkt, als in der Risikogruppe (Raucher) an den Tagen 5 und 7 für die PrGr etwas höhere Leukozyten-Zahlen gefunden werden <sup>173</sup>, was möglicherweise mit den nachfolgend zu besprechenden Unterschieden in der Häufigkeit einer Antibiotika-Therapie zusammenhängen könnte.

Nur bei Betrachtung des Merkmals *Antibiotika-Therapie* ergeben sich deutliche Unterschiede, die für die PrGr - besonders in der Risikogruppe der Raucher - die leichten Vorteile hinsichtlich der Infiltrat-Ausprägung noch untermauern, zumal gerade in dieser Subgruppe - wie oben beschrieben - zusätzlich gehäuft relevante Zweit-RisF gefunden werden <sup>174</sup>. Nach APr werden Raucher deutlich seltener antibiotisch behandelt und in der ohnehin günstigeren Gruppe der *Nicht-Raucher* wird noch einmal etwas seltener therapiert. Hieraus ist als Ergebnis festzuhalten, daß nach durchgeführter APr - trotz deutlich seltener durchgeführter Antibiotika-Therapie und trotz einer Häufung von RisF in der PrGr - sowohl *Nicht-Raucher* als auch Raucher eine günstigere Konstellation der untersuchten Merkmale aufweisen. Damit ergibt sich tendenziell eine günstige Wirkung der APr, wenn sich auch - evt. bedingt durch die nachteilige RisF-Häufung - statistisch keine Signifikanz nachweisen läßt. Dagegen könnte die im p.o. Verlauf relativ

---

<sup>170</sup> Siehe: **STATISTISCHE ANALYSEN**, Abschnitt: **5.3.3 AUC-Werte für Röntgen-Infiltrate und Risikofaktoren (RisF)** - S. 132

<sup>171</sup> Siehe: **ERGEBNISSE**, Abschnitt: **4.5.1 Röntgen-Infiltrate und Risikofaktoren (RisF) (Rauchen)** - S. 85

<sup>172</sup> Siehe: **STATISTISCHE ANALYSEN**, Abschnitt: **5.4.5 AUC-Werte beim RisF Rauchen** - S. 151

<sup>173</sup> Siehe: **ERGEBNISSE**, Abschnitt: **4.5.2 Leukozyten und Risikofaktoren (RisF) (Rauchen)** - S. 95

<sup>174</sup> Siehe: **ERGEBNISSE**, Abschnitt: **4.5.3 Antibiotika-Therapie und Risikofaktoren (RisF)** - S. 98

häufig durchgeführte antibiotische Therapie in der Subgruppe 'Raucher & KoGr' die doch überraschend geringen Negativ-Auswirkungen des RisF *Rauchen* erklären.

Unsere Ergebnisse stehen im Gegensatz zu den in der Literatur überwiegend beschriebenen, schlechteren Resultaten bei Rauchern, selbst wenn die günstige Wirkung der APr außer acht bleibt, also nur die KoGr betrachtet wird. Es finden sich mit nur wenigen Ausnahmen [26, 55, 57, 95, 129] häufiger Studien, wo vermehrte pulmonale Komplikationen bzw. höhere "Pneumonie"-Raten für den RisF *Rauchen* beschrieben sind, z.B. aus der Herzchirurgie [9, 25, 46, 155], der Thoraxchirurgie [39, 56] und der Allgemeinchirurgie [43, 56, 72, 96, 97, 115, 158].

Eine umfassende Studie zum Einfluß des Rauchens auf "pulmonale Komplikationen" nach herzchirurgischen Operationen, mit allerdings breitem Einschluß verschiedenster Pathomechanismen, zeigte einen deutlichen Unterschied zwischen Rauchern und *Nicht*-Rauchern, wobei der Zeitraum der "rauchfreien Zeit" bei Ex-Rauchern bestimmende Auswirkungen hatte. So zeigte sich eine beträchtliche Zunahme der Komplikationsrate innerhalb der ersten "rauchfreien" 8 Wochen bei Ex-Rauchern und erst nach 2 Monaten Abstinenz glich sich die Rate der Ex-Raucher an diejenige der Raucher (bis zum OP-Termin) an. Eine "rauchfreie Zeit" von mehr als 6 Monaten war für die Annäherung der Komplikationsrate von Ex-Rauchern an diejenige von *Nicht*-Rauchern nötig [155].

In unserer Untersuchung wurden Pat. mit einer "rauchfreien Zeit" von mehr als 4 Wochen der *Nicht*-Risikogruppe (*Nicht*-Raucher) zugerechnet. Eine Änderung der Definition mit Vergleich absoluter *Nicht*-Raucher mit Rauchern & Ex-Rauchern erbrachte weitgehend identische Ergebnisse, so daß wir aufgrund unserer Ergebnisse - mit scharfer Definition des Komplikations-Merkmals Infiltrat bzw. ergänzend der Pleura-Verschattungen - die zitierte Publikation nicht bestätigen können. Möglicherweise wirkt sich in unserem Patientengut neben der - mangels entsprechender Angaben in den verschiedenen Studien nicht vergleichbaren - Häufigkeit einer Antibiotika-Therapie diesbezüglich auch die intensive Vorbereitung der Pat. mit Atem-, Husten- und Inhalations-Übungen, wie auch die schwerpunktmäßige physikalische Nachbehandlung und Atemtherapie in diesem, dafür sicher besonders zugänglichen Bereich (Raucher) günstig aus; vereinzelt wird in der Literatur auf die Notwendigkeit diesbezüglicher Maßnahmen hingewiesen [75].

Bezüglich der in unserem Kollektiv gefundene Häufung des RisF *Pos. Bakteriologie Tag 0* bei Rauchern werden in der Literatur - neben tendenziell gleichsinnigen Mitteilungen [43, 46, 49, 81] - auch Mechanismen beschrieben, die eine Kolonisation bei Rauchern begünstigen, nämlich eine Senkung der Eigenabwehr und Reinigungsfunktion der Luftwege [46, 81] bzw. eine Selektion von gramneg. Keimen durch in vitro festgestellte Hemmung grampos. Erreger durch in Flüssigkeit gelösten Rauch [49].

Dagegen findet sich in einer schon zitierten, grundlegenden Arbeit zur Keimverschleppung durch Intubation die konträre Feststellung, daß bei Rauchern weniger pathogene Keime im Pharynx, und demzufolge nach Intubation auch im Tracheo-Bronchialbereich zu finden seien [118].

Die unterschiedlichen Ergebnisse könnten möglicherweise durch eine differenzierte Betrachtung der Gruppe der 'Raucher' erklärt werden, nachdem in einer Studie zu diesem Problem ein Unterschied der tracheobronchialen Keimbeseidlung in Abhängigkeit von der Menge gerauchter Zigaretten gefunden wurde; eine dosisabhängige Störung der Immunabwehr und der mucociliären Clearance wird ursächlich diskutiert [81]. Für unsere Fragestellung erscheinen weiterführende Analysen hierzu jedoch unerheblich; sie wurden deshalb im Rahmen dieser Studie nicht durchgeführt.

### 6.6.6 **Obstruktion**

Für den RisF *Obstruktion* ergibt sich im Vergleich zum korrespondierenden *Nicht-RisF* (= normale Lungenfunktion) eine teilweise beträchtlich höhere Koinzidenz-Rate für alle übrigen RisF<sup>175</sup>. Statistisch wird im 'log-linearen Modell' einmal eine signifikante Abhängigkeit zwischen *Obstruktion* und *Pos. Bakteriologie Tag 0*, einmal ein Trend für die Abhängigkeit zwischen *Obstruktion* und *Übergewicht* festgestellt<sup>176</sup>. Eine Obstruktion findet sich wiederum in der PrGr deutlich häufiger als in der KoGr die jedoch geringfügig häufiger eine Koinzidenz mit den Zweit-RisF *Malignom* und *Rauchen* aufweist, während in der PrGr häufiger ein *Übergewicht* vergesellschaftet ist<sup>177</sup>. Nachdem das *Übergewicht* im Hinblick auf die früher diskutierten Befunde im eigentlichen Sinn nicht als 'Risiko' aufzufassen ist, stellt dies keinen weiteren Nachteil für die PrGr dar.

Es findet sich ein überraschend niedriges 'Relatives Infiltrat-Risiko' ( $RR_{inf}$ ) für Pat. mit einer obstruktiven Ventilationsstörung im Vergleich zur relativen Infiltrat-Wahrscheinlichkeit der komplementären *Nicht-Risikogruppe*, und der Unterschied wird nicht mehr signifikant<sup>178</sup>. Dem entspricht die mit zunehmendem Atemwegswiderstand ( $R_T$ ) sogar etwas sinkende Kurve der Infiltrat-Wahrscheinlichkeit ('log. Regression')<sup>179</sup>, die

---

<sup>175</sup> Siehe: **PATIENTENGUT**, Abschnitt: **3.2.4 Koinzidenz von Risikofaktoren (RisF)** - S. 32

<sup>176</sup> Siehe: **STATISTISCHE ANALYSEN**, Abschnitt: **5.1.2 Abhängigkeit zwischen Risikofaktoren ('log-lineares Modell')** - S. 103

<sup>177</sup> Siehe: **PATIENTENGUT**, Abschnitt: **3.2.4 Koinzidenz von Risikofaktoren (RisF)**, (Tab. 7: Gruppenbezogene Koinzidenz von Risikofaktoren) - S. 35

<sup>178</sup> Siehe: **STATISTISCHE ANALYSEN**, Abschnitt: **5.2.1 'Relatives Risiko' für Röntgen-Infiltrate ( $RR_{inf}$ )** - S. 106

<sup>179</sup> Siehe: **STATISTISCHE ANALYSEN**, Abschnitt: **5.2.2 Infiltrat-Risiko in Abhängigkeit von Absolutwerten ('log. Regressionen') (Obstruktion)** - S. 114

in der PrGr ausgeprägter scheint; bei Prüfung des 'Regressionskoeffizienten gegen Null' ergeben sich allerdings hohe p-Werte, so daß keine Abhängigkeit zwischen dem absoluten  $R_T$ -Wert und der Infiltrat-Wahrscheinlichkeit feststellbar ist. Hier ergibt sich ein Widerspruch zur Tendenz der AUC-Punktwolken, die in beiden Gruppen - ohne statistische Signifikanz - mit zunehmenden, absoluten  $R_T$ -Werten eine leichte Steigung zeigen<sup>180</sup>. Erstmalig ist hier jedoch die steigende Tendenz der AUC-Werte in der PrGr etwas geringer als in der KoGr. Die tendenzielle Diskrepanz zwischen der Infiltrat-Wahrscheinlichkeit und der Ausprägung im p.o. Verlauf tatsächlich festgestellter Infiltrate (AUC-Werte) könnte dahingehend interpretiert werden, daß der RisF *Obstruktion* sich eher in der qualitativen Infiltrat-Manifestation auswirkt.

Bei der Koinzidenz von RisF fällt zunächst auf, daß das 'Relative Infiltrat-Risiko' ( $RR_{inf}$ ) im Zusammentreffen einer *Obstruktion* mit einigen weiteren RisF (*Malignom*, *Alter*, *Pos. Bakteriologie Tag 0*) - aber recht deutlich auch in der Kombination mit *KoGr* - gegenüber dem Ausgangswert ansteigt und damit die jeweiligen Kombinationen mit dem komplementären *Nicht*-RisF (= normale Lungenfunktion) eine Verminderung des  $RR_{inf}$ -Wertes zeigen<sup>181</sup>. Andererseits ergeben sich kleinere  $RR_{inf}$ -Werte für die Verknüpfungen *Obstruktion* und *OP-Dauer* bzw. *Rauchen*, und - recht deutlich ausgeprägt - in der Koinzidenz mit einem *Übergewicht*, und demzufolge weisen die reziproken Werte der jeweiligen RisF in Verbindung mit einer *Nicht*-Obstruktion eine Erhöhung der Infiltrat-Wahrscheinlichkeit auf. Die Kombination von *Nicht*-Zweit-RisF geht zweimal mit einer Erhöhung des  $RR_{inf}$ -Wertes - somit für eine normale Lungenfunktion also reziprok mit einer Verminderung der Infiltrat-Wahrscheinlichkeit - einher, in den übrigen Kombinationen jedoch mit einer Senkung, was besonders bei Verknüpfung eines *Nicht*-Malignoms mit *Obstruktion* auffällt; nur hier zeigt sich statistisch eine Auffälligkeit (Trend). Die Verknüpfung des RisF *Obstruktion* mit den beiden Patientengruppen zeigt erstmalig einen höheren  $RR_{inf}$ -Wert für die KoGr und einen niedrigeren Wert für die PrGr, so daß hier ein günstiger Einfluß der Apr auf das 'Relative Infiltrat-Risiko' festzustellen ist. Eine tendenzielle Entsprechung hierzu hatten die individuellen Beziehungen der Absolutwerte des Atemwegswiderstands und die errechneten Regressionen bereits gezeigt.

Für den RisF *Obstruktion* läßt sich in der PrGr eine deutliche Senkung der AUC-Werte der Röntgen-Infiltrate nachweisen, die, zumindest hinsichtlich der Median-Werte, eine Angleichung der Risikogruppe an die *Nicht*-Risikogruppe bedeutet<sup>182</sup>.

<sup>180</sup> Siehe: **STATISTISCHE ANALYSEN**, Abschnitt: **5.4.6 AUC-Werte beim RisF *Obstruktion***, (Abb. 91) - S. 158

<sup>181</sup> Siehe: **STATISTISCHE ANALYSEN**, Abschnitt: **5.2.3 'Relatives Risiko' für Röntgen-Infiltrate ( $RR_{inf}$ ) bei Koinzidenz von Risikofaktoren (RisF) (*Obstruktion*)** - S. 122

<sup>182</sup> Siehe: **STATISTISCHE ANALYSEN**, Abschnitt: **5.3.3 AUC-Werte für Röntgen-Infiltrate und Risikofaktoren (RisF)** - S. 132

Dagegen weisen Pat. der KoGr bei Vergleich der Risikogruppe mit der entsprechenden *Nicht*-Risikogruppe deutlich höhere AUC-Werte auf. Damit ist einerseits die nachteilige Wirkung einer Obstruktion auf die Ausprägung von Infiltraten im Röntgenbild belegt, andererseits zeigt sich ein günstiger Effekt der APR, die offensichtlich den Nachteil dieses Risikofaktors weitgehend ausgleichen kann. Dies bestätigt sich in den Einzelanalysen zum Merkmal *Infiltrat*<sup>183</sup>, wo immerhin die Senkung der Infiltrat-Häufigkeit innerhalb der Risikogruppe in der Verknüpfung mit der PrGr an den Tagen 5 und 7 signifikant wird. Diese Senkung findet sich - mit Ausnahme des 1. p.o. Tages - auch in der *Nicht*-Risikogruppe, einmal signifikant am Tag 3.

In diesem Zusammenhang ist nun zusätzlich bemerkenswert, daß in der PrGr deutlich seltener antibiotisch behandelt wurde, was besonders in der Risikogruppe auffällt, wo ohne durchgeführte APR (= KoGr) etwa doppelt so häufig Antibiotika therapeutisch eingesetzt wurden<sup>184</sup>. Diese Tatsache läßt die signifikant niedrigere Infiltrat-Rate in der PrGr an den Tagen 5 und 7 - und damit den günstigen Effekt der APR - umso deutlicher erscheinen. Sie könnte auch verantwortlich sein für das Verhalten der Leukozyten-Zahlen in der Einzelanalyse, wo in der Risikogruppe nach APR - wieder an den Tagen 5 und 7 - höhere Werte gefunden werden als in der KoGr, nachdem hier überproportional häufig Antibiotika gegeben, somit bestehende Infektionen therapiert, und damit wohl die Leukozyten als Infektionszeichen gesenkt wurden<sup>185</sup>. Die AUC-Werte der Leukozyten weisen dementsprechend für die Risiko-Pat. keinen Unterschied, jedoch signifikant höhere Werte im Vergleich mit den entsprechenden *Nicht*-Risikogruppen auf.

Ausgewiesen durch die AUC-Werte<sup>186</sup> zeigen die Pleura-Verschattungen im Vergleich mit den Infiltraten weniger augenfällige Unterschiede zwischen den Gruppen und damit auch eine geringere Abhängigkeit von der Durchführung einer APR; die Subgruppe 'Obstruktion & KoGr' zeigt jedoch auch hier die höchsten Werte. Für sie findet sich schließlich auch in den Werten des Gasaustausches die Konstellation einer Störung, die gegenüber den *Nicht*-Risikogruppen deutlich, gegenüber der Subgruppe 'Obstruktion & PrGr' - trotz der hier günstigeren Infiltrat-Ausprägung - jedoch nur andeutungsweise zu erkennen ist.

---

<sup>183</sup> Siehe: **ERGEBNISSE**, Abschnitt: **4.5.1 Röntgen-Infiltrate und Risikofaktoren (RisF) (Obstruktion)** - S. 87

<sup>184</sup> Siehe: **ERGEBNISSE**, Abschnitt: **4.5.3 Antibiotika-Therapie und Risikofaktoren (RisF)** - S. 98

<sup>185</sup> Siehe: **ERGEBNISSE**, Abschnitt: **4.5.2 Leukozyten und Risikofaktoren (RisF) (Obstruktion)** - S. 96

<sup>186</sup> Siehe: **STATISTISCHE ANALYSEN**, Abschnitt: **5.4.6 AUC-Werte beim RisF Obstruktion** - S. 154



Bei Einbeziehung diesbezüglicher Angaben im Schrifttum fallen zunächst unterschiedliche Formen bzw. Definitionen berücksichtigter Störungen der "Lungenfunktion" auf, die sich meist nur tendenziell mit unserer weitgehend unzweifelhaften Definition des RisF *Obstruktion* - im gemessenen Atemwegswiderstand - in Übereinstimmung bringen lassen. Verschiedentlich wird wohl im Krankheitsbild der COPD, vielleicht auch in einer "chronic lung / respiratory disease" eine 'obstruktive Komponente' neben klinischen Symptomen subsumiert, so daß - unter dieser Prämisse - ein für diese Erkrankungen festgestellter, nachteiliger Effekt bzw. ein als erhöht beschriebenes "Pneumonie"-Risiko unsere Ergebnisse bestätigen würden [25, 26, 56, 57, 111, 129, 158]. Soweit sich andere Autoren auf die 1-Sekunden-Kapazität (FEV<sub>1</sub>) - auch in einer Ableitung - berufen, die in ihrer Aussage (allerdings mit einer mitarbeitsbedingten Komponente) derjenigen des Atemwegs-Widerstandes nahekommmt, wird wiederum bei einer festgestellten Funktionsstörung ein erhöhtes Risiko für "respiratory complications" in der Thoraxchirurgie [39], "chest complications" bzw. "pulmonary complications" in der Allgemeinchirurgie [30, 97] und "pulmonary complications" in der Herzchirurgie [155] beschrieben. Dagegen wird für thoraxchirurgische Eingriffe in einer Arbeit zu den Auswirkungen einer APr (Penicillin) im Vergleich zu einer KoGr - ohne nähere Angaben - festgestellt, daß die Lungenfunktion nicht mit p.o. (Atemwegs-) "Infektionen" korreliert [55] bzw. daß das Auftreten verschiedener "cardiopulmonary complications" unabhängig von den praeoperativ gemessenen spirometrischen Funktionswerten sei; es wird hier jedoch eine signifikante Abhängigkeit von der max. Sauerstoffaufnahme unter Belastung beschrieben, mit 6-fach häufigeren Komplikationen bei stark reduzierter max. O<sub>2</sub>-Aufnahme (<500 ml/m<sup>2</sup>) [47].

Differenzierte Angaben zu den Auswirkungen einer APr unter Berücksichtigung und Analyse des RisF *Obstruktion* sind in der zitierten Literatur wiederum nicht zu finden. Die von uns festgestellten, deutlich günstigen Effekte einer "single-shot"-Prophylaxe können damit nicht bestätigt oder relativiert werden.

Unsere weiterführenden Röntgen-Untersuchungen mit Einbeziehung zusätzlicher Befunde <sup>187</sup> lassen Schlüsse auf die mittelbare Beeinflussung der Infiltrat-Häufigkeit durch die Obstruktion zu [128]. 'Deutliche' Belüftungsstörungen (Atelektasen) im frühen p.o. Verlauf (p.o. Tag 2) waren verbunden mit signifikant höheren Atemwegswiderstands-Werten, während sich die entsprechende Beziehung hinsichtlich 'deutlicher' Infiltrate erst zu einem späteren Zeitpunkt (p.o. Tag 5) zeigt. Diese Befunde können abgeleitet werden aus der wahrscheinlichen Beziehung zwischen einem erhöhten Atemwegswiderstand und regionalen Belüftungsstörungen der Lunge - mit dem röntgen-

---

<sup>187</sup> Siehe: **METHODIK**, Abschnitt: **2.4.5 Definition der Röntgenbefunde** - S. 22

morphologischen Korrelat der 'Atelektase' -, die sich zunächst ohne entzündliche Komponente schon unmittelbar p.o. auswirken müßte; erst im weiteren Verlauf wird hierdurch die Entwicklung lokaler Entzündungen durch die gestörte regionale Ventilation begünstigt. Die festgestellte Zeitverschiebung der Beziehung zwischen einem signifikant erhöhten Atemwegswiderstand und jeweils den beiden Röntgenzeichen unterstützt diese These.

### 6.6.7 Pos. Bakteriologie am Tag 0

Der eindeutigste Nachweis der Effizienz einer APr ergibt sich für den RisF *Pos. Bakteriologie Tag 0* mit mehrfachem Nachweis eines signifikanten Unterschieds zwischen Risikogruppe und *Nicht*-Risikogruppe, vor allem aber auch zwischen KoGr und PrGr, und das diesbezüglich empfindlichste Merkmal stellt das Infiltrat im Röntgenbild dar. Zudem waren für die Risikogruppe deutliche Unterschiede auch bei den klinischen Merkmalen Leukozyten (hier mit Signifikanz-Nachweis) und Körpertemperatur in Abhängigkeit von der APr festzustellen<sup>188</sup>. Außerdem konnten eindeutige Unterschiede beim Vergleich der prae- und postoperativen Bakteriologie des Bronchialsekrets bzw. des Sputums festgestellt werden, die mit hoher Wahrscheinlichkeit auf die Wirkung der "single-shot"-Prophylaxe zurückgeführt werden können, und die den p.o. Verlauf bei den verschiedenen Merkmalen schlüssig erklären<sup>189</sup>.

Die AUC-Werte der Röntgen-Infiltrate zeigen innerhalb der KoGr für die Risikogruppe im Vergleich zur *Nicht*-Risikogruppe hochsignifikant höhere Werte, die die nachteilige Wirkung eines Keimnachweises im Bronchialsekret am OP-Tag belegen; in der Subgruppe 'Pos. Bakteriologie Tag 0 & KoGr' wird schließlich für die Infiltrate auch der höchste AUC-Median-Wert aller untersuchten RisF und Gruppierungen gefunden<sup>190</sup>. Demgegenüber bleibt nach durchgeführter APr (= PrGr) dieser Effekt vollständig aus und der AUC-Median dieser Subgruppe 'Pos. Bakteriologie Tag 0 & PrGr' unterscheidet sich kaum von dem der *Nicht*-Risikogruppen, also von Pat., die mit sterilem Bronchialsekret in die Operation eingetreten sind. Dies findet seinen Niederschlag in der Tatsache, daß innerhalb der Risikogruppe der Unterschied der AUC-Werte zwischen KoGr und PrGr eine statistische Signifikanz aufweist. Bereits in der Einzelanalyse der Infiltrate ergaben sich mehrfach hohe Signifikanzen beim Unterschied zwischen Risiko- / *Nicht*-Risiko-

---

<sup>188</sup> Siehe: **ERGEBNISSE**, Abschnitt: **4.1.6 Klinische Pneumoniezeichen** (Abb. 9) - S. 42

<sup>189</sup> Siehe: **ERGEBNISSE**, Abschnitt: **4.2 Bakteriologische Befunde** (4.2.1 Sputum / Bronchialsekret) und **DISKUSSION**, Abschnitt **6.2 Bakteriologische Befunde** (6.2.1 Sputum / Bronchialsekret) - S. 44 bzw. S. 171

<sup>190</sup> Siehe: **STATISTISCHE ANALYSEN**, Abschnitt: **5.3.3 AUC-Werte für Röntgen-Infiltrate und Risikofaktoren (RisF)** - S. 132

Pat., aber auch - für den Fall eines praeoperativen Keimnachweises - zwischen KoGr und PrGr<sup>191</sup>.

Die Vorteile der APr hinsichtlich der nachweisbaren Röntgen-Infiltrate wird noch unterstrichen durch die Tatsache, daß Pat. der Subgruppe 'Pos. Bakteriologie Tag 0 & PrGr' beträchtlich seltener antibiotisch behandelt wurden, und die Therapie-Häufigkeit in dieser Subgruppe war verglichen mit allen *Nicht*-Risiko-Pat. sogar eher geringer<sup>192</sup>. Dabei spiegelt die Häufigkeit einer antibiotischen Behandlung im p.o. Verlauf in hohem Maße die klinischen und röntgenologischen Befunde wider; andererseits konnte offensichtlich selbst eine wesentlich häufigere Therapie in der KoGr die Unterschiede in den Infiltrat-AUC-Werten, die ja die Entwicklung der Infiltrate über den gesamten p.o. Verlauf hinweg repräsentieren, nicht ausgleichen.

Wie schon bei anderen RisF, zeigen die Leukozyten in der Einzelanalyse im frühen p.o. Verlauf ein gleichsinniges Verhalten<sup>193</sup>, während an den Tagen 5 und 7 wiederum ein Abfall der Mittelwerte in der Subgruppe 'Risiko-Pat. & KoGr' gefunden wird, der wahrscheinlich mit der hier massiven antibiotischen Infekt-Bekämpfung zusammenhängt. Damit wäre das Verhalten der AUC-Werte der Leukozyten wohl erklärbar<sup>194</sup>, die im Unterschied zu anderen RisF hier das Verhalten der Röntgen-Infiltrate nur partiell imitieren, vor allem aber in der Subgruppe 'Pos. Bakteriologie Tag 0 & PrGr' im Vergleich zur entsprechenden *Nicht*-Risikogruppe - statistisch ist immerhin ein Trend festzustellen - höhere Werte aufweisen.

Die Unterschiede zwischen den Subgruppen bei den AUC's der Pleura-Verschattungen sind - wie bei den übrigen RisF - verglichen mit den Röntgen-Infiltraten deutlich kleiner, und es zeigen sich andeutungsweise leichte Vorteile jeweils für die PrGr ohne statistische Signifikanz, während die AUC-Werte der Gasaustausch-Parameter den Infiltrat-AUC's völlig entsprechen: Die deutlichste Einschränkung im Gasaustausch zeigt die Subgruppe 'Pos. Bakteriologie Tag 0 & KoGr' mit dem niedrigsten PO<sub>2</sub>-Wert bei gesteigerter Ventilation, erkennbar im ebenfalls niedrigsten PCO<sub>2</sub>-Wert, und gleichzeitig etwas höherer O<sub>2</sub>-Zufuhr.

Damit ist das signifikant erhöhte 'Relative Infiltrat-Risiko' für den RisF *Pos. Bakteriologie Tag 0* erklärt, wobei der RR<sub>inr</sub>-Wert in der Risikogruppe sicher unadäquat klein

---

<sup>191</sup> Siehe: **ERGEBNISSE**, Abschnitt: **4.5.1 Röntgen-Infiltrate und Risikofaktoren (RisF)** (*Pos. Bakteriologie am Tag 0*) - S. 88

<sup>192</sup> Siehe: **ERGEBNISSE**, Abschnitt: **4.5.3 Antibiotika-Therapie und Risikofaktoren (RisF)** - S. 98

<sup>193</sup> Siehe: **ERGEBNISSE**, Abschnitt: **4.5.2 Leukozyten und Risikofaktoren (RisF)** (*Pos. Bakteriologie am Tag 0*) - S. 97

<sup>194</sup> Siehe: **STATISTISCHE ANALYSEN**, Abschnitt: **5.4.7 AUC-Werte beim RisF *Pos. Bakteriologie am Tag 0*** - S. 158

ausfällt, weil in diesem Merkmal der beträchtliche Effekt der APr unberücksichtigt bleibt und hierdurch - bei zusätzlich ungleicher Häufigkeit in den beiden Gruppen (KoGr / PrGr) - die Infiltrat-Wahrscheinlichkeit sicher nicht unbedeutend vermindert wird. Dies zeigen dann die  $RR_{inf}$ -Werte bei RisF-Koinzidenz<sup>195</sup>, wo sich für die Verknüpfung *Pos. Bakteriologie Tag 0* und KoGr (= Zweit-RisF) eine deutliche Steigerung des  $RR_{inf}$ -Wertes, und damit ein signifikanter Unterschied zum komplementären *Nicht-RisF* (= steriles Bronchialsekret) ergibt. Eine gleichsinnige Änderung - ohne Signifikanz-Nachweis - zeigt sich in der Kombination mit einer *Obstruktion*, wobei dieser RisF selbst schon mehrfach in Verbindung mit anderen RisF zu einer gesteigerten Infiltrat-Wahrscheinlichkeit geführt hat. In allen Fällen läßt sich für den RisF *Pos. Bakteriologie Tag 0* in der Verbindung mit einem Zweit-RisF, ausgeprägter jedoch in den meisten Verknüpfungen mit einem *Nicht-ZwRisF* ein  $RR_{inf}$  feststellen, welches deutlich gegenüber der Infiltrat-Wahrscheinlichkeit der komplementären Kombinationen mit dem *Nicht-RisF* - also in der Verbindung mit einem sterilen Bronchialsekret - und den jeweils zugehörigen, reziproken Werten erhöht ist. Dabei sind in der Risikogruppe (= *Pos. Bakteriologie Tag 0*) alle übrigen RisF gehäuft festzustellen<sup>196</sup> und bei ohnehin schon ungleicher Verteilung, mit doppelt so häufigem Nachweis dieses RisF in der PrGr, ergeben sich im Vergleich zur KoGr weitere Nachteile durch zusätzliche RisF-Koinzidenz bzw. -Kumulation, vor allem bei den *ZwRisF OP-Dauer, Übergewicht* und *Alter*<sup>197</sup>. Signifikante Abhängigkeiten ergeben sich im 'log-linearen Modell' zwischen dem RisF *Pos. Bakteriologie Tag 0* und jeweils den RisF *Obstruktion* und *Rauchen*.

Eine ausführliche Diskussion der einschlägigen Literatur bezüglich der Auswirkungen eines praeop. Keimnachweises im Bronchialsekret ist einerseits im Zusammenhang mit den bakteriologischen Befunden<sup>198</sup>, andererseits bei Besprechung der Röntgen-Infiltrate<sup>199</sup> erfolgt, so daß an dieser Stelle darauf verzichtet werden soll. Für unsere Ergebnisse, sowohl hinsichtlich der negativen Auswirkungen einer Kolonisation des Tracheo-Bronchialsystems auf p.o. pulmonale Komplikationen und hier besonders auf 'Pneumonie'-Äquivalente, wie auch bezüglich der - meist bestätigten - günstigen Auswirkung einer APr auf die Keimsituation wie auf die Komplikations-Rate, finden sich in der Literatur überwiegend gleichsinnige Aussagen.

---

<sup>195</sup> Siehe: **STATISTISCHE ANALYSEN**, Abschnitt: **5.2.3 'Relatives Risiko' für Röntgen-Infiltrate ( $RR_{inf}$ ) bei Koinzidenz von Risikofaktoren (RisF)** (*Pos. Bakteriologie Tag 0*) - S. 123

<sup>196</sup> Siehe: **PATIENTENGUT**, Abschnitt: **3.2.4 Koinzidenz von Risikofaktoren (RisF)** - S. 32

<sup>197</sup> Siehe: **PATIENTENGUT**, Abschnitt: **3.2.4 Koinzidenz von Risikofaktoren (RisF)**, (Tab. 7: Gruppenbezogene Koinzidenz von Risikofaktoren) - S. 35

<sup>198</sup> Siehe: **DISKUSSION**, Abschnitt: **6.2.1 Bakteriologische Befunde** (Sputum / Bronchialsekret) - S. 171

<sup>199</sup> Siehe: **DISKUSSION**, Abschnitt: **6.3 Röntgenbefunde** (6.3.1 Infiltrate) - S. 180

## 6.7 RR<sub>INF</sub>-WERTE VERSCHIEDENER RISIKOFAKTOREN IM GRUPPENVERGLEICH

Die verschiedenen Untersuchungsergebnisse weisen häufig für die PrGr Vorteile aus, die wohl auf die Wirkung der APr zurückzuführen sind. In der Umkehrung kann damit die Zugehörigkeit zur KoGr als weiterer 'Risikofaktor' aufgefaßt werden und bei der Berechnung des 'Relativen Infiltrat-Risikos' (RR<sub>inf</sub>) wurde dem Rechnung getragen. So wurden gesondert für den RisF *Nicht- Prophylaxe* (= *Kontrollgruppe*) die RR<sub>inf</sub>-Werte für die Verknüpfung mit den übrigen RisF bzw. mit den jeweiligen *Nicht-RisF* berechnet<sup>200</sup>. Nur in der Koinzidenz mit den ZwRisF *Rauchen*, *Obstruktion* und *Pos. Bakteriologie Tag 0* ergibt sich - mit steigender Tendenz in dieser Reihenfolge - ein erhöhtes RR<sub>inf</sub> im Vergleich mit der komplementären PrGr, die damit in der Umkehrung bei diesen ZwRisF eine Verminderung der Infiltrat-Wahrscheinlichkeit aufweist. Für die übrigen ZwRisF wird in Verbindung mit dem RisF *Kontrollgruppe* eine - jedoch in keinem Fall signifikante - Senkung des RR<sub>inf</sub>-Wertes gefunden, so daß die komplementäre PrGr in der Verbindung mit den ZwRisF *Übergewicht*, *Malignom*, *Alter* und *OP-Dauer* eine zunehmend größere Infiltrat-Wahrscheinlichkeit aufweist. Zumindest für den ZwRisF *OP-Dauer*, der aus dieser Reihe in Verbindung mit der PrGr die höchste Infiltrat-Wahrscheinlichkeit zeigt, konnte in der Einzelanalyse durch Bildung einer Extrem-Risikogruppe nachgewiesen werden, daß dies wohl kaum der durchgeführten APr anzulasten sein dürfte, sondern viel eher als Effekt einer Kumulation von RisF bzw. nachteiliger Fakten in der PrGr aufzufassen ist. Für die RisF *Malignom* und *Übergewicht* ergibt sich eine Steigerung von ca. 6%, die damit kaum relevant ist, und der RisF *Alter* (Steigerung um ca. 15%) scheint sich - wie an der entsprechenden Stelle schon ausgeführt - einem günstigen Einfluß der durchgeführten APr zu entziehen, so daß sich hier die nachteilige Häufung von RisF in der PrGr auswirken dürfte.

Die Kombination des RisF *Kontrollgruppe* mit *Nicht-Zweit-RisF*, nämlich mit '*Nicht-Rauchen*', '*Alter <60 Jahre*', '*Normalgewicht*', '*benigne Krankheit*' und '*OP-Dauer <150 min.*' führt dagegen zu einer - in dieser Folge zunehmenden - Erhöhung des RR<sub>inf</sub>, was sicher primär in der Umkehrung, nämlich in der reziproken Senkung der Infiltrat-Wahrscheinlichkeit bei Verknüpfung mit dem *Nicht-RisF* '*Prophylaxegruppe*' und der hier nachgewiesenermaßen günstigen Wirkung der APr, gesehen werden muß.

---

<sup>200</sup> Siehe: **STATISTISCHE ANALYSEN**, Abschnitt: **5.2.3 'Relatives Risiko' für Röntgen-Infiltrate (RR<sub>inf</sub>) bei Koinzidenz von Risikofaktoren (RisF) (Kontrollgruppe)** - S. 124

Die gruppenbezogene Zusammenstellung der  $RR_{inf}$ -Werte für die verschiedenen RisF <sup>201</sup> erbringt keine zusätzliche Information, sondern zeigt - teilweise mit statistischem Signifikanz-Nachweis - durchgängig für alle RisF in der Verbindung sowohl mit der KoGr wie mit der PrGr erhöhte Wahrscheinlichkeiten, im p.o. Verlauf ein Infiltrat zu entwickeln und reziprok für die komplementären *Nicht*-RisF eine Senkung der relativen Infiltrat-Wahrscheinlichkeit. Dabei ergibt sich in der KoGr bei den RisF *OP-Dauer* und *Alter*, sowie in der PrGr in Verbindung mit einer *Obstruktion* im Vergleich zur Verknüpfung mit den jeweiligen *Nicht*-RisF kein relevanter Unterschied bezüglich der  $RR_{inf}$ -Werte bzw. der reziproken  $1 / RR_{inf}$ -Werte. Nur für die RisF *Obstruktion* und *Pos. Bakteriologie Tag 0* ergeben sich in der PrGr Senkungen der in der entsprechenden KoGr erhöhten  $RR_{inf}$ -Werte.

## 6.8 EVALUATION DER RÖNTGEN-INFILTRATE

Zunächst repräsentieren *Infiltrate* im Thorax-Röntgenbild 'schattengebende Verdichtungen' im Lungenparenchym, die sowohl intrapulmonalen Haematomen, Ödemen und regionalen Belüftungsstörungen, als auch - im Sinne des morphologischen Korrelates einer entzündlichen Gewebsreaktion mit evt. Beteiligung der vorgenannten Befunde - pneumonischen, evt. bakteriell bedingten Veränderungen entsprechen können. Der Röntgenbefund ist diesbezüglich nicht pathognomonisch; es erscheint damit sinnvoll, die 'Verschattungen' wertfrei zu beschreiben und sie sämtlich in die Analysen einzubeziehen.

Röntgenologisch differenzierbare Belüftungsstörungen (Atelektasen) wurden zusätzlich dokumentiert <sup>202</sup>; deren Ausprägung und Häufigkeit wird an anderer Stelle ausführlich analysiert und den *Infiltraten* gegenübergestellt [128]. Hierbei ist ein unterschiedliches Verhalten beider Röntgen-Kriterien besonders bei Berücksichtigung der praeoperativen Lungenfunktion festzustellen, die über die zeitlichen Zusammenhänge die Infektions-Komponente der Infiltrate erkennen läßt.

Im Zusammenhang mit verschiedenen anderen Merkmalen läßt sich - u.a. mit statistischen Verfahren - die Bedeutung des 'Infiltrates' im Hinblick auf die initiale Fragestellung, nämlich einer Klärung der Effizienz einer perioperativen 'single-shot' Antibiotika-Prophylaxe mit *Cefuroxim*, evaluieren.

Nicht alle gefundenen Infiltrate entsprechen nun bakteriell-entzündlichen Veränderungen. Es hat sich gezeigt, daß eine Minimal-Häufigkeit von 25% - 30% auch in den

---

<sup>201</sup> Siehe: **STATISTISCHE ANALYSEN**, Abschnitt: **5.2.4 Gruppenabhängiges  $RR_{inf}$  bei definierten Risikofaktoren** - S. 125

<sup>202</sup> Siehe: **METHODIK**, Abschnitt: **2.4.5 Definition der Röntgenbefunde** - S. 22

günstigsten Subgruppen nicht unterschritten wird, so daß diese Rate - im Sinne eines 'Hintergrund-Rauschens' - wohl den *nicht*-infektabhängigen, somit eher operationsbedingten pulmonalen Veränderungen entsprechen dürfte. Da grundsätzlich im Zusammenhang mit einer durchgeführten APr - und jeweils in den *Nicht*-Risikogruppen - eine Senkung der Infiltrat-Häufigkeit auf annähernd die erwähnten Mindest-Raten zu beobachten war, muß die offensichtlich prophylaxe-abhängig variierte Infiltrat-Rate als Indikator für die Effizienz einer APr geeignet sein. Dies kann schon daraus gefolgert werden, daß 'deutliche' Infiltrate in der PrGr signifikant seltener (am Tag 2) festzustellen waren.

Weitere Befunde sprechen für diese These: Die Leukozyten-Zahl als objektiver Meßwert, mit hoher Abhängigkeit von Entzündungen und Infektionen, ist bei 'Infiltrat-Trägern' erhöht und zeigt darüber hinaus Entsprechungen zur Infiltrat-Qualität; daneben läßt sich - sowohl bezogen auf die verschiedenen RisF wie auch auf die APr - eine Entsprechung zur Ausprägung der Infiltrate erkennen. Auch die Körpertemperatur ist - trotz iatrogener Beeinflussung noch erkennbar - bei Pat. mit Infiltrat-Nachweis erhöht, und dies ist eine weitere Bestätigung für eine entzündliche Komponente von Infiltraten, zumal sich auch hier Parallelen zu deren Ausprägung finden lassen.

Die Ergebnisse der bakteriologischen Untersuchungen unterstützen die röntgenologischen Infiltrat-Befunde, und in der Umkehrung zeigen sich bei einem pos. Keimnachweis im Bronchialsekret am Tag 0 signifikant häufiger Infiltrate, die dann - wiederum signifikant - bei durchgeführter APr ausbleiben; dies stellt, zusammen mit den übrigen Merkmal-Veränderungen in dieser Risikogruppe, die aussagekräftigste Bestätigung der Effizienz einer APr dar, da sich hierdurch, mit einem einleuchtenden Ursache-Wirkungs-Prinzip, der Mechanismus des Effekts einer APr auf resultierende Röntgenbefunde manifestiert.

Die feststellbaren Gasaustauschstörungen sind zwar nicht als infekt-spezifisch anzusehen; in ihrer weitgehenden Entsprechung zur Ausprägung von Infiltraten unterstützen sie jedoch eindrücklich die zugrunde liegende, subjektive Röntgenbefundung. Schließlich stellt die Häufigkeit einer p.o. eingeleiteten Antibiotika-Therapie eine pragmatisch festgestellte Behandlungsbedürftigkeit dar, die ihrerseits indirekt die zeitfern befundenen Röntgen-Infiltrate bestätigt und außerdem gut mit den nachträglich definierten Risikofaktoren korreliert. Nachdem bei der Entscheidung zur Therapie-Indikation normalerweise - neben den Röntgenbefunden - auch klinische Infektionszeichen (z.B. purulentes Sputum, Körpertemperatur, Leukozytenzahl, Verschlechterung des Allgemeinzustandes usw.) berücksichtigt werden, kann im Merkmal *Therapie* die klinische Gesamtsituation der Patienten gesehen werden.

Aufgrund dieser Feststellungen kann die Relevanz des Merkmals *Infiltrat* als Entzündungs-Parameter wohl als hinreichend belegt gelten, und es hat sich darüber hinaus auch als sensibles 'Instrument' zur Beurteilung der Effizienz einer APr erwiesen.

## 6.9 SCHLUßFOLGERUNGEN

Bei Berücksichtigung anerkannter 'Ziel-Infektionen' im Gebiet der Thoraxchirurgie, nämlich von Infektionen der Wunde und des Pleuraraumes, können für die durchgeführte "single-shot"-Antibiotika-Prophylaxe mit *Cefuroxim* - durch die niedrige Infektions-Inzidenz in der Kontrollgruppe und die Größe des Stichprobenumfangs ohne statistischen Signifikanz-Nachweis - Vorteile für die Pat. der Prophylaxegruppe gegenüber einer vergleichbaren Kontrollgruppe festgestellt werden. Hinsichtlich allgemeiner Infektionszeichen ergeben sich Entsprechungen, die für die Leukozytenzahl im Blutbild mit Nachweis eines Trends bzw. in Subgruppen einer Signifikanz deutlich werden, während sich die Körpertemperatur - wohl bedingt durch medikamentöse Beeinflussung - weniger auffällig verhält.

Klinische Pneumoniezeichen und purulentes Sputum finden sich häufiger in der Kontrollgruppe; zur Vermeidung einer Ausgrenzung von relevanten Befunden im Sinne der Fragestellung wurden diese Merkmale zugunsten einer differenzierten Analyse der jeweils zugrunde liegenden Einzel-Merkmale nicht näher bearbeitet.

Durch bakteriologische Untersuchungen war eine häufige Elimination von unmittelbar praeoperativ im Tracheo-Bronchialbereich nachgewiesenen Keimen nach durchgeführter APr p.o. festzustellen. Gleichzeitig fand sich in der PrGr am Tag 1 wesentlich seltener ein pos. Keimnachweis im Sputum als Zeichen einer perioperativen Neu-Kolonisation; dabei wurde der wesentliche Häufigkeits-Unterschied bei grampos. Keimen festgestellt. Gramneg. Keime waren in beiden Gruppen initial ähnlich häufig nachweisbar, fanden sich jedoch im p.o. Verlauf in der PrGr häufiger als in der KoGr; dies dürfte bedingt sein durch eine in der KoGr häufiger durchgeführte und früher begonnene antibiotische Therapie. Damit läßt sich in der Bewertung der bakteriologischen Befunde die These einer Kolonisations-Prophylaxe des - durch orotracheale Intubation 'exponierten' - tracheobronchialen Bereichs bestätigen.

In Röntgenaufnahmen des Thorax ergaben sich teilweise signifikante Unterschiede in der Häufigkeit p.o. feststellbarer Infiltrate mit deutlichen Vorteilen für die PrGr. Die eindrucklichsten Unterschiede waren in der Subgruppe mit pos. Keimnachweis im praeoperativ gewonnenen Bronchialsekret festzustellen; damit wird einerseits der Wert des Merkmals *Infiltrat* als Infektionszeichen bestätigt und andererseits über ein einleuchtendes Ursache-Wirkungs-Prinzip sowohl der Pathomechanismus der Infiltrat-Entwicklung wie auch - unter Berücksichtigung der oben beschriebenen Ergebnisse



bakteriologischer Untersuchungen - die prophylaktische Wirkung des praeop. verabreichten Antibiotikums erklärt.

In der Analyse verschiedener Merkmale findet sich meist eine gute Übereinstimmung zwischen dem Verhalten der Röntgen-Infiltrate einerseits und den Leukozyten-Zahlen sowie den Werten des Gasaustausches andererseits. Bei Gruppierung der Pat. nach definierten Risikofaktoren sind für die genannten Merkmale jeweils Entsprechungen festzustellen, oft mit zusätzlicher Akzentuierung durch risiko-bezogen gleichsinnige, signifikante Unterschiede zwischen den Subgruppen. In dieser Beziehung stellt das *Infiltrat* ein besonders sensibles Merkmal dar, das einerseits nachteilige Auswirkungen eines RisF, andererseits günstige Einflüsse einer APr erkennen läßt. Statistisch sind für das Merkmal *Infiltrat* auffällige Abhängigkeiten sowohl von RisF als auch von einer durchgeführten APr festzustellen.

Bei Aufarbeitung verschiedener RisF und Prüfung der Auswirkungen der durchgeführten APr ist generell festzustellen, daß in allen Gruppierungen die *Nicht-Risiko-Pat.* von der APr profitieren; dies ließe sich im Hinblick auf die beschriebenen bakteriologischen Befunde interpretieren als Prophylaxe gegen einen - z. B. durch intubationsbedingte Kolonisation der Luftwege - 'erworbenen' neuen Risikofaktor. Bei den RisF *Pos. Keimnachweis am Tag 0* und *Obstruktion* - beide zeigen in der statistischen Prüfung eine Abhängigkeit voneinander - sind die signifikant in den Infiltraten sich manifestierenden negativen Auswirkungen der RisF durch eine APr weitestgehend zu eliminieren. Bei den übrigen RisF *Malignom*, *OP-Dauer*, *Übergewicht* und *Rauchen* sind vorteilhafte Wirkungen einer APr auf die Entwicklung von Infiltraten weniger deutlich ausgeprägt bzw. nur in Einzelnachweisen feststellbar, oder im Hinblick auf zusätzliche Fakten (RisF-Kumulation in der PrGr, Häufigkeit einer Antibiotika-Behandlung) anzunehmen. Lediglich für den RisF *Alter* sind keine unmittelbaren Vorteile der APr zu erkennen.

Damit ist für die "single-shot"-Antibiotika-Prophylaxe mit *Cefuroxim* in der Thoraxchirurgie neben günstigen Auswirkungen auf die lokalen Wundverhältnisse und die allgemeinen Infektionszeichen vor allem - wesentlich deutlicher ausgeprägt - ein vorteilhafter Effekt hinsichtlich der Verhinderung pulmonaler Entzündungszeichen festzustellen, der sich durch signifikante Unterschiede in der Häufigkeit und Ausprägung von *Infiltraten* im Thorax-Röntgenbild nachweisen läßt. Berücksichtigt man die häufige Keim-Eliminierung kolonisierter Pat. und die nachgewiesene Reduzierung einer perioperativen Neu-Kolonisation der Luftwege - im Zusammenhang mit der orotrachealen Intubation und evt. intraoperativen Absaug-Manövern - kann gefolgert werden, daß die durchgeführte APr die Häufigkeit bronchopulmonaler Infektionen im p.o. Verlauf senkt und damit im Sinne einer medikamentösen *Pneumonie-Prophylaxe* wirkt.

## 6.10 BEANTWORTUNG DER FRAGESTELLUNG (STUDIENZIEL)

Damit ist in Beantwortung der im Studienziel deklarierten Fragestellung festzustellen:

Die Effektivität einer "single-shot"-Antibiotika-Prophylaxe mit praeoperativer Gabe von 1,5 g *Cefuroxim* i.v. lässt sich an einem unselektierten Krankengut in der Thoraxchirurgie durch folgende Ergebnisse zeigen:

- Hinsichtlich der Ziel-Infektionen einer APr sowie allgemeiner Infektionszeichen zeigen sich günstige Auswirkungen einer APr.
- Im Zusammenhang mit der APr ergibt sich eine überwiegende Eliminierung praeoperativ im Bronchialsekret nachgewiesener Keime sowie eine deutliche Reduzierung einer perioperativen Neu-Kolonisation der Luftwege.
- Das Infiltrat im Thorax-Röntgenbild hat hohe Aussagekraft im Hinblick auf infektions-abhängige Lungenveränderungen in der Folge thoraxchirurgischer Eingriffe. Es stellt in Verbindung mit weiteren klinischen und bakteriologischen Befunden ein valides Merkmal dar, um die Effizienz einer APr hinsichtlich entzündlicher Lungenveränderungen zu beurteilen.
- Das Verhalten der Infiltrate belegt, daß eine APr in der Thoraxchirurgie besonders hinsichtlich der Reduzierung bronchopulmonaler Infektionen vorteilhaft ist. Die günstigsten Auswirkungen ergeben sich für Pat. mit praeop. Keimnachweis im Tracheo-Bronchialsystem (Pos. Bakteriologie Tag 0) bzw. mit einer nachweisbaren Obstruktion. Im übrigen zeigen sich eindeutige, oft signifikante Effekte einer APr gerade bei *Nicht*-Risiko-Patienten.
- Neben den günstigen klinischen Auswirkungen einer APr ergeben sich - über die Reduzierung einer Therapie-Bedürftigkeit - auch ökonomische Vorteile.
- Unsere Ergebnisse lassen keine relevanten Nachteile oder gravierenden Gegenargumente erkennen, die eine Ablehnung oder auch nur Relativierung der geprüften APr nötig machen würden.
- Damit kann eine "single-shot"-APr mit *Cefuroxim* - zumindest für das Gebiet der Thoraxchirurgie - uneingeschränkt empfohlen werden.

## 6.11 NEUE FRAGESTELLUNGEN

Neue Fragestellungen ergeben sich hinsichtlich festgestellter *Nicht*-Vorteile bei der Risikogruppe älterer Pat. (= RisF *Alter*) und der offensichtlich geringeren Wirksamkeit in der Verhinderung einer Neu-Kolonisation des Tracheo-Bronchialsystems mit gramneg. Keimen. Hier wäre zu prüfen, ob durch eine Änderung im Prophylaxe-Regime (z.B.

Dosierung, Kurzzeit-Prophylaxe statt "single-shot"-APr) und / oder Änderung der antibiotischen Substanz für Pat. mit höherem Lebensalter doch günstige Auswirkungen möglich sind - oder ob sich für andere Risikofaktoren deutlicher als im hier geprüften Regime Vorteile zeigen - und ob eine perioperative, tracheo-bronchiale Kolonisation durch gramneg. Keime besser reduziert oder verhindert werden könnte. Der diesbezügliche Effekt lokaler Maßnahmen (z. B. oropharyngeale Desinfektion vor Intubation) mit zusätzlich konsequenter Beachtung von Hygiene-Regeln wäre festzustellen.

Die nach unseren Ergebnissen anzunehmende Möglichkeit einer antibiotischen Prophylaxe broncho-pneumonischer Komplikationen (medikamentöse *Pneumonie-Prophylaxe*) nach operativen Eingriffen in Intubationsnarkose wäre auch bei nicht-thorakalen Eingriffen mit diesbezüglich erhöhtem Risiko (z.B. Oberbauch-Eingriffe) zu prüfen.

## 7. ZUSAMMENFASSUNG

Um den Effekt einer 'single-shot'-Antibiotika-Prophylaxe (APr) in der Thoraxchirurgie zu evaluieren, wurde eine prospektive, kontrollierte und randomisierte Studie durchgeführt. Hierfür wurden 200 Patienten (Pat.) unselektiert untersucht, bei denen ein thoraxchirurgischer Eingriff mittels Thorakotomie durchgeführt wurde. Die Patienten der Kontrollgruppe (KoGr; n = 100) erhielten kein Antibiotikum perioperativ, Pat. der Prophylaxegruppe (PrGr; n = 100) wurde bei Narkoseeinleitung einmalig 1,5 g *Cefuroxim* intravenös verabreicht.

Im p.o. Verlauf lassen sich die Auswirkungen der APr durch Vergleich der Prophylaxegruppe mit der Kontrollgruppe durch folgende Untersuchungsergebnisse feststellen und bewerten:

Hinsichtlich der *klinischen Befunde* fanden sich in der PrGr:

- Seltener *lokale Infektionen* (Wunde / Pleuraraum) und Harnwegsinfekte ohne statistische Signifikanz
- Niedrigere *Leukozyten*-Werte im p.o. Verlauf (mit statistisch nachweisbarem Trend) und signifikant (Tag 2) geringere Leukozyten bei praeop. Keimnachweis im Bronchialsekret (siehe Risikogruppen); verschiedentlich signifikant geringere Leukozytenzahl bei Analyse weiterer Risikofaktoren
- Minimal niedrigere *Körpertemperatur*; durch medikamentöse Beeinflussung ergibt sich jedoch nur eine geringe Validität dieses Merkmals
- Seltener klinische *Pneumonie-Zeichen* (Röntgen-Infiltrate & Fieber [ $>38,4^{\circ}\text{C}$ ] & Leukozytose [ $\geq 9000 / \mu\text{l}$ ])
- Seltener *purulentes Sputum* als Korrelat mindestens einer eitrigen Bronchitis
- Seltener durchgeführte und überwiegend später eingeleitete *Antibiotika-Therapie* im p.o. Verlauf mit wesentlichstem Unterschied am Tag 1.

Bei routinemäßigen *bakteriologischen Untersuchungen* ergaben sich folgende, relevante Ergebnisse:

- Postoperativ eine deutliche Verminderung einer praeop. gesicherten bronchialen Keim-Kolonisation in der PrGr als Folge einer Keim-Eliminierung
- In der PrGr seltenere perioperative Neu-Kolonisation des Tracheo-Bronchialsystems durch oropharyngeale Keimverschleppung bei Intubation oder Kontamination bei Absaug-Manövern
- Eine hohe Relevanz praeop. nachweisbarer Keime im Tracheo-Bronchialsekret (Risikofaktor *Pos. Bakteriologie Tag 0*) im Hinblick auf die Entwicklung

von Röntgen-Infiltraten und allgemeinen Infektionszeichen ohne APr

- Seltener Nachweis von Keimen im Pleurasekret in der PrGr; allerdings nur in einem Fall (KoGr) Manifestation eines Pleuraempyems.

*Röntgen-Untersuchungen des Thorax* im p.o. Verlauf mit nachweisbaren *Infiltraten* zeigen deutliche Gruppen-Unterschiede (KoGr vs. PrGr), vor allem bei Betrachtung definierter Risiko- / *Nicht-Risikogruppen*. *Pleura-Verschattungen* werden kaum von der APr beeinflusst, zeigen allerdings deutliche Abhängigkeiten von verschiedenen Risikofaktoren. Die Aussage des Merkmals *Infiltrat* ist durch Verknüpfung mit weiteren Untersuchungsbefunden zu evaluieren; hierzu wurde folgendes festgestellt:

- Signifikant (Tag 2) weniger 'deutliche' Infiltrate und seltener Infiltrate aller Schweregrade (ohne Signifikanz) in der PrGr
- Bei Keimnachweis im Bronchialsekret praeoperativ: Signifikant häufigere und deutlich ausgeprägtere Infiltrate p.o. in der KoGr; durch die APr wird die Häufigkeit auf diejenige von keimfreien Pat. reduziert
- Hohe Übereinstimmung des Verhaltens der Leukozyten-Zahlen im p.o. Verlauf mit der Quantität und Qualität nachweisbarer Röntgen-Infiltrate; die Körpertemperatur zeigt sinngemäße, jedoch weniger ausgeprägte Entsprechungen
- Deutliche Übereinstimmung der Schwere von pulmonalen Gasaustauschstörungen (Verhalten arterieller Blutgaswerte und Höhe der Sauerstoffzufuhr) mit der Qualität der Röntgen-Infiltrate
- Hohe, oft signifikante Abhängigkeit der Infiltrate von definierten Risikofaktoren und zusätzlich von der Durchführung der APr; das 'Infiltrat' ist als sensibler Indikator für die Beurteilung der Effizienz einer APr geeignet.

Bei der Formulierung von *Risikofaktoren (RisF)* und Definition von *Risikogruppen* ergibt sich für die PrGr eine ungünstigere Situation sowohl bei der Inzidenz infektions-korrelierter RisF als auch hinsichtlich einer Kumulation relevanter RisF. Röntgen-Infiltrate zeigen eine deutliche Abhängigkeit von verschiedenen RisF; nach APr findet sich mehrfach innerhalb einer Risikogruppe eine Reduzierung der Infiltrat-Häufigkeit; weitere Merkmale (Leukozyten-Zahl, Werte des Gasaustausches) zeigen - bezogen auf die Ausprägung der Infiltrate - überwiegend ein konformes Verhalten. Hinsichtlich des aussagekräftigsten Merkmals *Infiltrat* lässt sich - meist in Übereinstimmung mit weiteren Befunden - bezüglich der nachfolgend genannten Risikofaktoren feststellen:

- Generell günstig wirkt sich die APr auf jeweilige *Nicht-Risiko-Pat.* aus; Unterschiede sind in der Einzelanalyse mehrfach signifikant.
- Patienten, die keinen der folgenden RisF (Null-Risikogruppe) aufweisen, entwickeln - unabhängig von einer APr - keine relevanten Infiltrate; derartige Pat.

sind selten und die Zugehörigkeit zu dieser Gruppe ist praeoperativ nicht zuverlässig einzuschätzen.

- Die Infiltrat-Ausprägung ist bei Pat., die mindestens einen der folgenden RisF aufweisen, innerhalb der Gruppen (KoGr / PrGr) oft signifikant ungünstiger als bei 'Nicht-Risiko-Patienten'.

Bei Gruppierung nach Risikofaktoren sind statistisch folgende Ergebnisse festzustellen:

- RisF *Malignom*: Deutliche Diskrepanz in der Infiltrat-Ausprägung in Abhängigkeit vom RisF mit minimaler Rate in der *Nicht*-Risikogruppe. Die APr wirkt sich auf Risikogruppe und besonders auf *Nicht*-Risikogruppe günstig aus.
- RisF *Alter*: Günstige Auswirkung der APr nur in der *Nicht*-Risikogruppe; in der Risikogruppe eher schlechtere Ergebnisse nach APr, am ehesten bedingt durch die nachteilige RisF-Kumulation in der PrGr. Die APr kann das genuine Infiltrat-Risiko der Pat. mit höherem Alter nicht beeinflussen.
- RisF *Übergewicht*: Diskrepantes Verhalten mit höherer Infiltrat-Wahrscheinlichkeit bei gleichzeitig qualitativ geringerer -Ausprägung in der Risikogruppe mit nur geringer Verbesserung durch APr; in der *Nicht*-Risikogruppe deutlicher Vorteil durch APr. Eine Befund-Beeinflussung durch die weichteil-bedingte Röntgen-Transparenzminderung muß angenommen werden.
- RisF *Operationsdauer*: Deutlich ungünstigere Ergebnisse in der Risikogruppe und kaum nachweisbarer Profit durch APr; dagegen deutlich günstiger Einfluß der APr in der *Nicht*-Risikogruppe. Bei gesonderter Bewertung einer ungleich konfigurierten Extrem-Risikogruppe sind ungünstigere Ergebnissen in der PrGr erklärlich.
- RisF *Rauchen*: Günstige Auswirkungen der APr auf Risiko-Pat. und - deutlicher - auf *Nicht*-Risiko-Pat. bei wenig ausgeprägtem Unterschied zwischen Risiko- vs. *Nicht*-Risikogruppe.
- RisF *Obstruktion*: Deutlich schlechtere Ergebnisse in der Risikogruppe ohne APr; die APr eliminiert die negativen Auswirkungen des RisF weitgehend. *Nicht*-Risiko-Pat. profitieren weniger stark von der APr.
- RisF *Positive Bakteriologie am Tag 0*: Signifikant schlechtere Befunde in der Risikogruppe gegenüber der *Nicht*-Risikogruppe mit signifikanter Verbesserung der Situation durch die APr (APr reduziert die nachteilige Wirkung einer praeop. nachgewiesenen Keimbesiedelung im Tracheo-Bronchialbereich auf das Level der *Nicht*-Risikogruppe mit initial sterilem Bronchialsekret). Leichte Vorteile zeigen sich nach APr auch in der *Nicht*-Risikogruppe wohl durch Verminderung einer perioperativen Neu-Kolonisation.

Die vorliegenden Ergebnisse führen zu folgenden *Schlußfolgerungen*:

- Das Röntgen-Infiltrat hat hohe Aussagekraft im Hinblick auf infektions-abhängige Lungenveränderungen in der Folge thoraxchirurgischer Eingriffe. Es stellt ein valides Merkmal dar, um die Effizienz einer APr zu beurteilen.
- Die Ergebnisse klinischer und bakteriologischer Untersuchungen bestätigen die Effizienz einer 'single-shot'-APr. Signifikante Unterschiede finden sich diesbezüglich vorwiegend im Verhalten der röntgenologischen Infiltrate, besonders bei Betrachtung definierter RisF.
- Es läßt sich demzufolge feststellen, daß eine APr in der Thoraxchirurgie vor allem hinsichtlich einer Reduzierung bronchopulmonaler Infektionen vorteilhaft ist. Eine 'single-shot'-Prophylaxe ist wirksam; die Substanz *Cefuroxim* hat sich als günstig erwiesen. Eindeutige Gegenargumente lassen sich aus unseren Ergebnissen nicht ableiten; damit ist eine derartige Prophylaxe für thoraxchirurgische Operationen grundsätzlich zu empfehlen, sofern nicht relevante Fakten dagegen sprechen.
- Im Hinblick auf die beschriebenen Befunde ist zu diskutieren, ob - bei obligater orotrachealer Intubation - eine medikamentöse Pneumonie-Prophylaxe auch für andere Eingriffsarten mit hoher Pneumonie-Gefährdung (z.B. Oberbauch-Operationen) sinnvoll sein könnte.



## 8. ABKÜRZUNGEN UND ZEICHENERKLÄRUNG

### (Erklärung der im Text verwendeten Abkürzungen und Zeichen)

Abb.	- Abbildung (-s-Nummer)
APr	- Antibiotika-Prophylaxe
art.	- arteriell (-e / -en / -er / -es)
AUC	- 'Area Under Curve' [Statistik]
Bakt.	- Bakterien / Bakteriologie
bes.	- besonders
BMI	- Body Mass Index
bzw.	- beziehungsweise
cm	- Zentimeter
DM	- Deutsche Mark
E. Coli	- Escherichia Coli
evt.	- eventuell
ggf.	- gegebenenfalls
g	- Gramm
°C	- Grad Celsius
gramneg.	- negative Gram-Färbung
grampos.	- positive Gram-Färbung
i.m.	- intramuskulär (-e / -en)
i.v.	- intravenös (-e / -en)
J.	- Jahre [Alter]
kg	- Kilogramm
koag.-neg.	- koagulasen negativ (-e)
KoGr	- Kontrollgruppe (-n)
kPa	- Kilopascal
l	- Liter
lb	- pound
lin.	- linear (-e / -en)
log.	- logistisch (-e / -en)
max.	- maximal (-e / -en / -er / -es)
m	- Meter
min	- Minuten
ml	- Milliliter
µl	- Mikroliter
mmHg	- Millimeter Quecksilber-Säule
n	- Anzahl
neg.	- negativ (-e / -en / -er / -es)
o. g.	- obengenannt (-e / -en)
OP	- Operation (-en / -s)
O <sub>2</sub>	- Sauerstoff
Pat.	- Patient (-en)
PCO <sub>2</sub>	- Kohlendioxid-Partialdruck
p.o.	- postoperativ (-e / -en / -er / -es)
pos.	- positiv (-e / -en / -er / -es)





PO <sub>2</sub>	- Sauerstoff-Partialdruck
PrGr	- Prophylaxegruppe (-n)
praepop.	- praeeoperativ (-e / -en / -er / -es)
p (-Wert)	- (Irrtums-) Wahrscheinlichkeit [Statistik]
RI	- ROHRER-Index der "Körperfülle"
RisF	- Risikofaktor (-en)
RR <sub>inf</sub>	- 'Relatives Risiko' für Röntgen-Infiltrate
R <sub>T</sub>	- Gesamt-Atemwegs-Widerstand
sec	- Sekunden
sog.	- sogenannt (-e / -en / -er / -es)
Staph.	- Staphylokokken
stat.	- stationär (-e / -en)
std.	- Stunden
Tab.	- Tabelle (-n-Nummer)
z. B.	- zum Beispiel
ZP	- Zeitpunkt
z. T.	- zum Teil
ZwRisF	- Zweit-Risikofaktor
u. a.	- unter anderem
u. s. w.	- und so weiter
u. U.	- unter Umständen
vs.	- versus (gegen / im Vergleich zu)
<	- kleiner als
>	- größer als
≤	- kleiner / gleich
≥	- größer / gleich

## 9. LITERATURNACHWEIS

- 1 **Abbate, M.; A. Lomeo; E. Urso; A. Bartoloni; A. Moschetto; G. Ferlazzo.** Antibiotic prophylaxis in cardiac surgery. A randomized study using cephalexin and cefuroxime. *Clin. Trials J.* 21 (1984) 348-357
- 2 **Adam, D.; J.P. Guggenbichler; J.H. Hartlapp; F.H. Kayser; H. Knothe; G. Peters; B. Roth; F. Vogel; M. Zöller.** Antibiotika-Therapie von Staphylokokken-Infektionen; Empfehlungen einer interdisziplinären Arbeitsgruppe. *Münch. med. Wschr.* 131 (1989) 728-733
- 3 **Aerdt, S.J.A.; R.v. Dalen; H.A.L. Clasener; J. Festen; H.J.J.v. Lier; E.J. Vollaard.** Antibiotic prophylaxis of respiratory tract infection in mechanically ventilated patients. *Chest* 100 (1991) 783-791
- 4 **Aglietti, P.; E.A. Salvati; P.D. Wilson; L.J.Kutner.** Effect of a surgical horizontal unidirectional filtered air flow unit on wound bacterial contamination and wound healing. *Clin. Orthop.* 101 (1974) 99-104
- 5 **Agresti, A.** Analysis of ordinal categorical data. *John Wiley & Sons, New York* 1984
- 6 **Antypas, G.; C. Koburas; B. Andrikopoulos; J. Kavoukas; S. Kakkaris.** Prophylactic antibiotics in chest surgery. Comparison between cefuroxime and ampicillin. *Chemioterapia* 4, Suppl. 2 (1985) 788-789
- 7 **Arbeitsgruppe "Bronchialkarzinom" des Tumorzentrums Berlin e.V.; Red.: Loddenkemper, R.; W. Matthiessen; D. Kaiser; K. Koch.** Richtlinien für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Bronchialkarzinoms. *Tumorzentrum Berlin e.V.* 1988
- 8 **Archer, G.L.; B.C. Armstrong.** Alteration of staphylococcal flora in cardiac surgery patients receiving antibiotic prophylaxis. *J. Infect.Dis.* 147 (1983) 642-649
- 9 **Bain, W.H.; A. Nasr; C. Towler.** Use of cefuroxime sodium as a prophylactic antibiotic in patients undergoing coronary artery bypass surgery. In: Wood, C.; Y. Rue (Ed.): Cefuroxime update. *Roy. Soc. of Med.* (1981) 101-109
- 10 **Bates, J.H.; G.D. Campbell; A.L. Barron; G.A. McCracken; P.N. Morgan; E.B. Moses; C.M. Davis.** Microbial etiology of acute pneumonia in hospitalized patients. *Chest* 101 (1992) 1005-1012
- 11 **Belman, M.J.** Diagnostic efficacy of endotracheal aspirates. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 149 (1994) 1381
- 12 **Bergamini, T.M.; H.C. Polk.** Review: The importance of tissue antibiotic activity in the prevention of operative wound infection. *J. Antimicrob. Chemother.* 23 (1989) 301-313
- 13 **Bergan, T.** Pharmacokinetic parameters and characteristics relevant to antimicrobial surgical prophylaxis. *Scand. J. Infect. Dis., Suppl.* 70 (1990) 31-35
- 14 **Bergogne-Berezin, E.; P. Even; G. Berthelot; J. Pierre.** Cefuroxime: Pharmacokinetic study in bronchial secretions. *Proc. Roy. Soc. Med.* 70 Suppl. 9 (1977) 34-37
- 15 **Bergogne-Berezin, E.** Penetration of antibiotics into the respiratory tree. *J. Antimicrob. Chemother.* 8 (1981) 171-174
- 16 **Bernard, H.R.; W.R. Cole.** The prophylaxis of surgical infection: The effect of prophylactic antimicrobial drugs on the incidence of infection following potentially contaminated operations. *Surgery* 56 (1964) 151-157
- 17 **Bhayana, J.N.; J.F. Gillespie; J.J. Nolan; F.S. Ashburn.** Prophylactic antibiotics in thoracic surgery. An experimental evaluation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 50 (1965) 868-872
- 18 **Braun, L.** Über den Einfluß der Operationsdauer auf die Inzidenz von Infektionen. In: Häring, R. (Hrsg): Infektionsverhütung in der Chirurgie. *Blackwell Wissenschaft, Berlin* (1991) 233-236
- 19 **Bröte, L.** Wound infections in clean and potentially contaminated surgery. *Acta Chir. Scand.* 142 (1976) 191-200

- 20 **Browning, A.K.; C.A. House.** Pharmacokinetics of cefuroxime compared to other cephalosporins. In: Wood, C.; Y. Rue (Ed.): Cefuroxime update. *Roy. Soc. of Med.* (1981) 87-99
- 21 **Bryant, L.R.; M.L. Dillon; K. Mobin-Uddin.** Prophylactic antibiotics in non-cardiac thoracic operations. *Ann. Thorac. Surg.* 19 (1975) 670-676
- 22 **Burke, J.F.** The effective period of preventive antibiotic action in experimental incisions and dermal lesions. *Surgery* 50 (1961) 161-168
- 23 **Burke, J.F.** Identification of the sources of staphylococci contaminating the surgical wound during operation. *Ann. Surg.* 158 (1963) 898-904
- 24 **Cameron J.L.; A. Imbembo; R.F. Kieffer; S. Spray; R.R. Baker.** Prospective clinical trial of antibiotics for pulmonary resections. *Surg. Gyn. Obst.* 151 (1981) 156-158
- 25 **Carrel, T.; E.R. Schmidt; L.v. Segesser; M. Vogt; M. Turina.** Preoperative assessment of the likelihood of infection of the lower respiratory tract after cardiac surgery. *Thorac. Cardiovasc. Surgeon* 39 (1991) 85-88
- 26 **Celis, R.; A. Torres; J.M. Gatell; M. Almela; R. Rodrigez -Roisin; A. Agusti-Vidal.** Nosocomial pneumonia. A multivariate analysis of risk and prognosis. *Chest* 93 (1988) 318-324
- 27 **Chodak, G.W.; M. E. Plaut.** Use of systemic antibiotics for prophylaxis in surgery. A critical review. *Arch. Surg.* 112 (1977) 326-334
- 28 **Citron, K.M.** Controlled trial of prophylactic penicillin in thoracic surgery. *Thorax* 20 (1965) 18-20
- 29 **Cockram, C.S.; P. Richards; R.P. Bax.** The safety of cefuroxime and gentamycin in patients with reduced renal failure. *Curr. Med. Res. Opin.* 6 (1980) 398-403
- 30 **Collins, C.D.; C.S. Drake; J. Knowelden.** Chest complications after upper abdominal surgery: Their anticipation and prevention. *Brit. Med. J.* 1 (1968) 401-406
- 31 **Conklin, C.M.; R.J. Gray; D. Neilson; P. Wong; D.K. Tomita; J.M. Matloff.** Determinants of wound infection incidence after isolated coronary artery bypass surgery in patients randomized to receive prophylactic cefuroxime or cefazolin. *Ann. Thorac. Surg.* 46 (1988) 172-177
- 32 **Conte, J.E.; S.N. Cohen; B.B. Roe; R.M. Elashoff.** Antibiotic prophylaxis and cardiac surgery. A prospective double-blind comparison of single-dose vs. multiple-dose regimens. *Ann. Intern. Med.* 76 (1972) 943-949
- 33 **Cooper, D.K.C.** Incidence of postoperative infection and role of antibiotic prophylaxis in pulmonary surgery. *Thorax* 33 (1978) 130
- 34 **Cooper, D.K.C.** The incidence of postoperative infection and the role of antibiotic prophylaxis in pulmonary surgery. *Br. J. Dis. Chest* 75 (1981) 154-160
- 35 **Craven, D.E.; L.M. Kunches; V. Kilinsky, D.A. Lichtenberg; B.J. Make; W.R. McCabe.** Risk factors for pneumonia and fatality in patients receiving continuous mechanical ventilation. *Am. Rev. Respir. Dis.* 133 (1986) 792-796
- 36 **Croton, R.S.; J. Treanor; H.T. Green; M.A. Knowles; D. Sykes; P. Wake; L.A. Eilon.** The evaluation of cefuroxime in the prevention of postoperative infection. *Postgrad. Med. J.* 57 (1981) 363-365
- 37 **Cruse, P.E.J.; R. Foord.** The epidemiology of wound infection. A 10-year prospective study of 62939 wounds. *Surg. Clin. North Amer.* 60 (1980) 27-40
- 38 **Culbertson, W.R.; W.A. Altemeier; L.L. Gonzalez; E.O. Hill.** Studies on the epidemiology of postoperative infection of clean operative wounds. *Ann. Surg.* 154 (1961) 599-610
- 39 **Dales, R.E.; G. Dionne; J.A. Leech; M. Lunau; I. Schweitzer.** Preoperative prediction of pulmonary complications following thoracic surgery. *Chest* 104 (1993) 155-159
- 40 **Daschner, F.** Antibiotikaprophylaxe - sinnvoll oder sinnlos. *DMW* 106 (1981) 1150 - 1153
- 41 **Davidson, A.I.G.; C. Clark; G. Smith.** Postoperative wound infection: A computer analysis. *Brit. J. Surg.* 1971 (58) 333-337

- 42 **Deutsche Gesellschaft für Krankenhaushygiene (DGKH)**, Empfehlungen der Sektion Infektionskontrolle und Antibiotika. Red.: Kaufhold, H.W.; F. Daschner; Perioperative Antibiotikaprophylaxe - Stand: Januar 1994. *Hyg. Med.* 19 (1994) 213-222
- 43 **Dilworth, J.P.; R.J. White; E.M. Brown.** Oropharyngeal flora and chest infection after upper abdominal surgery. *Thorax* 46 (1991) 165-167
- 44 **DiPiro, J.T.; R.P.F. Cheung; T.A. Bowden; J.A. Mansberger.** Single dose systemic antibiotic prophylaxis of surgical wound infections. *Amer. J. Surg.* 152 (1986) 552-559
- 45 **Doebbeling, B.N.; M.A. Pfaller; K.R. Kuhns; R.M. Massanari; D.M. Behrendt; R.P. Wenzel.** Cardiac surgery prophylaxis. A randomized, controlled comparison of cefazolin and cefuroxime. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 99 (1990) 981-989
- 46 **Dominguez de Villota, E.; F. Avello; M.A. Granados; M. Argas; B. Moles.** Early postsurgical bacterial contamination of the airways: A study on 28 open-heart patients. *Acta Anaesth. Scand.* 22 (1978) 227-233
- 47 **Epstein, S.K.; L.J., Faling; B.D.T. Daly; B.R. Celli.** Predicting complications after pulmonary resection. Preoperative exercise testing vs. a multifactorial cardiopulmonary risk index. *Chest* 104 (1993) 694-700
- 48 **Eriksen, K.R.; J.L. Hansen.** Prophylactic use of antibiotics in surgery of the lung. *Acta Chir. Scand.* 128 (1964) 651-658
- 49 **Ertel, A.; R. Eng; S.M Smith.** The differential effect of cigarette smoke on the growth of bacteria found in humans. *Chest* 100 (1991) 628-630
- 50 **Faichney, A.; W.S. Walker; T. Raychaudhury.** Cefuroxime in cardiac surgery. In: Collee, J.G. (Ed.): Antibiotics in surgery: The role of cefuroxime. *Research and Clinical Forums* 5 (1983) 59-64
- 51 **Farber, B.F.; D.L. Kaiser; R.P. Wenzel.** Relation between surgical volume and incidence of postoperative wound infection. *N. Engl. J. Med.* 305 (1981) 200-204
- 52 **Feliciano, D.V.; V. Spjut-Patrinely.** Pre-, intra-, and postoperative antibiotics. *Surg. Clin. North Am.* 70 (1990) 689-701
- 53 **Ferguson, M.K.; L. Little; L. Rizzo; K.J. Popovich; G.F. Glonek; A. Leff; D. Manjoney; A.G. Little.** Diffusing capacity predicts morbidity and mortality after pulmonary resection. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 96 (1988) 894-900
- 54 **Fock, R.R.E.; B. Thormählen; R. Laufs.** In vitro activity of 13 Cephalosporin antibiotics against the most frequent species isolated from blood cultures. *Drugs Exptl. Clin. Res.* 8/9 (1983) 639-646
- 55 **Frimodt-Møller, N.; P. Ostri; I. Pedersen; S.R. Poulsen.** Antibiotic prophylaxis in pulmonary surgery: A double-blind study of penicillin versus placebo. *Ann. Surg.* 195 (1982) 444-450
- 56 **Garibaldi, R.A.; M.R. Britt; M.L. Coleman; J.C. Reading; N.L. Pace.** Risk factors for postoperative pneumonia. *Am. J. Med.* 70 (1981) 677-680
- 57 **Gaynes, R.; B. Bizek; J. Mowry-Hanley; M. Kirsh.** Risk factors for nosocomial pneumonia after coronary artery bypass graft operations. *Ann. Thorac. Surg.* 51 (1991) 215-218
- 58 **Gentry, L.O.; B.J. Zeluff; D.A. Cooley.** Antibiotic prophylaxis in open-heart surgery: A comparison of cefamandole, cefuroxime and cefazolin. *Ann. Thorac. Surg.* 46 (1988) 167-171
- 59 **Geroulanos, S.; S. Oxelbark; M. Turina.** Perioperative antimicrobial prophylaxis in cardiovascular surgery. *J. Cardiovasc. Surg.* 27 (1986) 300-306
- 60 **Geroulanos, S.; S. Oxelbark; B. Donfield; F. Recker; M. Turina.** Antimicrobial prophylaxis in cardiovascular surgery. *Thorac. cardiovasc. Surgeon* 35 (1987) 199-203
- 61 **Ginsberg, R.J.; L. Hill; R. Eagan, P. Thomas; C. Mountain; J. Deslauriers; W. Fry; R. Butz; M. Goldberg; P. Waters; D. Jones; P. Pairolo; F. Pearson.** Modern thirty-day operative mortality for surgical resections in lung cancer. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 86 (1983) 654-658

- 62 **Goldmann, D.A.; C.C. Hopkins; A.W. Karchmer; R.M. Abel; M.T. McEnany; C. Akins; M.J. Buckley; R.C. Moellering.** Cephalothin prophylaxis in cardiac valve surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 73 (1977) 470-479
- 63 **Gorbach, S.L.** Prophylactic Antibiotics-Indications in Surgical Patients. *Scand. J. Infect. Dis., Suppl.* 36 (1982) 134-140
- 64 **Gorbach, S.L.** The role of cephalosporins in surgical prophylaxis. *Brit. Soc. f. Antimicro. Chemother.* (1989) 61-70
- 65 **Goto, S.** The in vitro and in vivo antibacterial activity of cefuroxime. *Proc. Roy. Soc. Med., Suppl.* 9, 70 (1977) 56-63
- 66 **Grover, F.L.; J.D. Richardson; J.G. Fewel; K.V. Arom; G.E. Webb; J.K. Trinkle.** Prophylactic antibiotics in the treatment of penetrating chest wounds. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 74 (1977) 528-536
- 67 **Guglielmo, B.J.; D.C. Hohn; P.J. Koo; T.K. Hunt; R.L. Sweet; J.E. Conte.** Antibiotic prophylaxis in surgical procedures. *Arch. Surg.* 118 (1983) 943-955
- 68 **Hahn, H.** Staphylokokken. In: Hahn, H.; D. Falke; P. Klein (Hrsg.): *Medizinische Mikrobiologie; Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York* (1991) 249-260
- 69 **Haley, R.W.; D. Quade; H.E. Freemann; J.V. Bennett.** CDC-SENIC Planning Committee: Study on the efficacy of nosocomial infection control (SENIC-project): Summary of study design. *Am. J. Epidemiol.* 111 (1980) 486-502
- 70 **Haley, R.W.; T.M. Hooton; D.H. Culver; R.C. Stanley; T.G. Emori ;C.D. Hardison; D. Quade; R.H. Shachtman; D.R. Schaberg; B.V. Shah; G.D. Schatz.** Nosocomial infections in U.S. Hospitals, 1975-1976. Estimated frequency by selected characteristics of patients. *Am. J. Med.* 70 (1981) 947-959
- 71 **Hall, J.C.; K. Christiansen; M.J. Carter; M.G. Edwards; A.J. Hodge; M.A. Newman; T.T. Nicholls; J. Hall.** Antibiotic prophylaxis in cardiac operations. *Ann. Thorac. Surg.* 56 (1993) 916-922
- 72 **Hansen, G.; P.A. Drablos; R. Steinert.** Pulmonary complications, ventilation and blood gases after upper abdominal surgery. *Acta Anaesth. Scand.* 21 (1977) 211-215
- 73 **Havard, C.W.H.; R.P. Bax; T.C. Samanta; R.M. Pearson; W. Brumfitt; J.M.T. Hamilton-Miller; C.H. Dash.** Sputum and blood concentrations of cefuroxime in lower respiratory tract infection. *Thorax* 35 (1980) 379-383
- 74 **Hewlett, A.M.; M.A. Branthwaite.** Postoperative pulmonary function. *Br. J. Anaesth.* 47 (1975) 102-107
- 75 **Hirner, A.; P. Decker; T. Riemenschneider.** Operationstaktik und -Technik zur Infektionsverhütung: Thorax- und Allgemeinchirurgie. In: Häring, R. (Hrsg): *Infektionsverhütung in der Chirurgie. Blackwell Wissenschaft, Berlin* (1991) 278-283
- 76 **Hirschmann, J.V.; T.S. Inui.** Antimicrobial prophylaxis: A critique of recent trials. *Rev. Infect. Dis.* 2 (1980) 1-23
- 77 **Honeybourne, D.; J.M. Andrews; J.P. Ashby; R. Lodwick; R. Wise.** Evaluation of the penetration of ciprofloxacin and amoxycillin into the bronchial mucosa. *Thorax* 43 (1988) 715-719
- 78 **Howe, C.W.; A.T. Marston.** A study on sources of postoperative staphylococcal infection. *Surg. Gynecol. Obstet.* 115 (1962) 266-275
- 79 **Huxley, E.J.; J. Viroslav; W.R. Gray; A.K. Pierce.** Pharyngeal aspiration in normal adults and patients with depressed consciousness. *Am. J. Med.* 64 (1978) 564-568
- 80 **Ilves, R.; J.D. Cooper; T.R.J. Todd; F.G. Pearson.** Prospective, randomized, double-blind study using prophylactic cephalothin for major, elective, general thoracic operations. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 81 (1981) 813-817

- 81 **Irwin, R.S.; A.D. Erickson; M.R. Pratter; W.M. Corrao; F.L. Garrity; J.R. Myers; J.T. Kaemmerlen.** Prediction of tracheobronchial colonization in current cigarette smokers with chronic obstructive bronchitis. *J. Infect. Dis.* 145 (1982) 234-241
- 82 **Isringhaus, H.; F. Hausinger.** Perioperative Antibiotikaprophylaxe bei Lungeneingriffen mit der Kombination Piperacillin / Flucloxacillin. *Fortschr. antimikr. antineopl. Chemother.* 5-6 (1986) 997-998
- 83 **Jewell, M.; Z. Davis; R. Fliegelman; J. Guillory; S. Sokalski.** Infection following coronary artery surgery. Comparison of two antibiotic prophylaxis regimens. *Chest* 93 (1988) 712-715
- 84 **Johanson, W.G.; A.K. Pierce; J.P. Sanford.** Changing pharyngeal bacterial flora of hospitalized patients. Emergence of gram-negative bacilli. *New Engl. J. Med.* 281 (1969) 1137-1140
- 85 **Johanson, W.G.; A.K. Pierce; J.P. Sanford; G.D. Thomas.** Nosocomial respiratory infections with gram-negative bacilli. *Ann. Intern. Med.* 77 (1972) 701-706
- 86 **Johanson, W.G.; J.H. Higuchi; T.R. Chaudhuri.** Bacterial adherence to epithelial cells in bacillary colonization of the respiratory tract. *Am. Rev. Respir. Dis.* 121 (1980) 55-63
- 87 **Jones, R.N.; W. Wojeski; J. Bakke; C. Porter; M. Searles.** Antibiotic prophylaxis of 1036 patients undergoing elective surgical procedures. *Am. J. Surg.* 153 (1987) 341-346
- 88 **Kaiser, A.B.** Antimicrobial prophylaxis in surgery. *N. Engl. J. Med.* 315 (1986) 1129-1138
- 89 **Kaiser, D.** Chirurgie der Lungen und Bronchien. In: Breitner, Chirurgische Operationslehre (Bd. II): Gschnitzer, F. (Hrsg.): Chirurgie des Thorax. *Urban & Schwarzenberg Verlag, München - Wien - Baltimore* (1989)
- 90 **Kayser, F.H.; M.L. Kohler.** Vergleich der antibakteriellen Aktivitäten der Cephalosporine. *Schweiz. Med. Wschr.* 114 (1984) 156-161
- 91 **Ketai, L.H.; G. Rypka.** The course of nosocomial oropharyngeal colonization in patients recovering from acute respiratory failure. *Chest* 103 (1993) 1837-1841
- 92 **Kirchner, R.; D. Kirndörfer; G. Siemon; J. Dobroschke.** Infektionsverhütung in der Thoraxchirurgie: Ergebnisse einer prospektiven Erfassung. In: Häring, R. (Hrsg.): Infektionsverhütung in der Chirurgie. *Blackwell Wissenschaft, Berlin* (1991) 285-290
- 93 **Krasnik, M.; J. Thiis; N. Frimodt-Møller.** Antibiotic prophylaxis in non-cardiac thoracic surgery: A double-blind study of penicillin vs. cefuroxime. *Scand. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 25 (1991) 73-76
- 94 **Krishnabhakdi, S.; H. Ortlieb.** Perioperative Prophylaxe mit Cefuroxim bei thoraxchirurgischen Eingriffen. 17. intern. Congress of Chemotherapy 23.-28. Juni 1991, Berlin. *Broschüre: Aktuelles HOECHST 1991*
- 95 **Kvale, P.A.; V. Ranga; M. Kopacz; F. Cox; D.J. Magilligan; J.C. Davila.** Pulmonary resection. *South. Med. J.* 70 Suppl. 1 (1977) 64-68
- 96 **Laszlo, G.; G.G. Archer; J.H. Darrell; M. Dawson; C.M. Fletcher.** The diagnosis and prophylaxis of pulmonary complications of surgical operation. *Brit. J. Surg.* 60 (1973) 129-134
- 97 **Latimer, R.G.; M. Dickman; W.C. Day; M.L. Gunn; C.D. Schmidt.** Ventilatory patterns and pulmonary complications after upper abdominal surgery determined by preoperative and postoperative computerized spirometry and blood gas analysis. *Am. J. Surg.* 122 (1971) 622-632
- 98 **Laverdiere, M.; N. Wheeler; L.D. Sabath.** Cefuroxime resistance to staphylococcal beta-lactamases. *Proc. Roy. Soc. Med.* 70 Suppl. 9 (1977) 72-73
- 99 **LeBlanc, K.A.; W.Y. Tucker.** Prophylactic antibiotics and closed tube thoracostomy. *Surg. Gynecol. Obstet.* 160 (1985) 259-263
- 100 **Lidwell, O.M.; E.J.L. Lowbury; W. Whyte; R. Blowers; S.J. Stanley; D. Lowe.** Effect of ultra-clean air in operating rooms on deep sepsis in the joint after total hip or knee replacement: a randomised study. *Brit. Med. J.* 285 (1982) 10-14
- 101 **Liebig, S.; A. Gabler; M. Raffenberg.** Standardisierte antibiotische Therapie in der großen Lungenchirurgie. *Prax. Pneumol.* 33 (1979) 548-554

- 102 **Liebig, S.**. Infektionsprophylaxe mit Antibiotika bei Lungenresektionen. *Zeitschr. Antimikr. Anti-neoplast. Chemother.* 4 (1986) 117-121
- 103 **Liebig, S.**. Spezielle Antibiotikaprophylaxe in der Thoraxchirurgie. In: Häring, R. (Hrsg): Infektionsverhütung in der Chirurgie. *Blackwell Wissenschaft, Berlin (1991)* 376-382
- 104 **Lode, H.; B. Baruch; P. Koeppel; S. Lehmann-Brauns.** Neue Entwicklungen bei den Cephalosporin-Antibiotika. *Infection* 6 Suppl. 2 (1978) 197-202
- 105 **Lode, H.**. Allgemeine Richtlinien zur Antibiotikaprophylaxe. In: Häring, R. (Hrsg): Infektionsverhütung in der Chirurgie. *Blackwell Wissenschaft, Berlin (1991)* 374-375
- 106 **Maier, W.; J. Strutz.** Perioperative Ein-Dosis-Prophylaxe mit Cephalosporinen im HNO-Gebiet. Eine prospektive randomisierte Studie. *Laryngo-Rhino-Otol.* 71 (1992) 365-369
- 107 **Mandal, A.K.; J. Montano; H. Thadepalli.** Prophylactic antibiotics and no antibiotics compared in penetrating chest trauma. *J. Trauma* 25 (1985) 639-643
- 108 **Marquette, C.H.; H. Georges; F. Wallet; P. Ramon; F. Saulnier; R. Nevriere; D. Mathieu; A. Rime; A.B. Tonnel.** Diagnostic efficiency of endotracheal aspirates with quantitative bacterial curves in intubated patients with suspected pneumonia; comparison with the protected specimen brush. *Am. Rev. Respir. Dis.* 148 (1993) 138-144
- 109 **McGregor, C.; M. McLeod; J. Smith; E. Cameron; L. Eilon.** Cefuroxime concentrations during open-heart surgery. In: Wood, C.; Y. Rue (Ed.): Cefuroxime Update. *Roy. Soc. of Med.* (1981) 63-68
- 110 **Menger, M.D.; A. Pütz; K. Panzer; G. Feifel.** Wundheilungsstörungen nach primär aseptischen Eingriffen. Qualitätskontrolle in der klinischen Routine. In: Häring, R. (Hrsg): Infektionsverhütung in der Chirurgie. *Blackwell Wissenschaft, Berlin (1991)* 237-246
- 111 **Mitchell, C.; P. Garrahy; P. Peake.** Postoperative respiratory morbidity: Identification and risk factors. *Aust. N.Z. J. Surg.* 52 (1982) 203-209
- 112 **Moberg, P.J.; K. Schedvins.** Use of cefuroxime in preventing postcesarean infection in high-risk patients. *Gynecol. Obstet. Invest.* 28 (1989) 19-22
- 113 **Moghissi, K.; I. Leighton; F. Strugnelli; C.H. Dash.** Prophylactic antibiotics in chest surgery: Comparison between Cefuroxime and Magnapen. In: Wood, C.; Y. Rue (Ed.): Cefuroxime update. *Roy. Soc. of Med.* (1981) 51-61
- 114 **Moghissi, K.; I. Leighton; F. Strugnelli; M. Dench; C.H. Dash.** Prophylactic antibiotics in chest surgery: Comparison between cefuroxime and magnapen. In: Periti, P.; G.G. Grassi (Ed.): Current chemotherapy and immunotherapy. *Amer. Soc. Microbiol.* 1 (1982) 390-392
- 115 **Morran, C.; C.S. McArdle.** The reduction of postoperative chest infection by prophylactic cotrimoxazole. *Br. J. Surg.* 67 (1980) 464-466
- 116 **Morran, C.G.; G. Thomson; A. White; W. McNaught; D.C. Smith; C.S. McArdle.** Wound sepsis after low risk elective cholecystectomy: The effect of cefuroxime. *Br. J. Surg.* 71 (1984) 540-542
- 117 **Nagasaki, F.; B.J. Flehinger; N. Martini.** Complications of surgery in the treatment of carcinoma of the lung. *Chest* 82 (1982) 25-29
- 118 **Nair, P.; K. Jani; P.J. Sanderson.** Transfer of oropharyngeal bacteria into the trachea during endotracheal intubation. *J. Hosp. Infect.* 8 (1986) 96-103
- 119 **National Research Council - National Academy of Science, Division of Medical Sciences; Ad Hoc Committee of the Committee of Trauma.** Postoperative wound infections; the influence of ultraviolet irradiation of the operating room and of various other factors. *Ann. Surg.* 160 Suppl. 2 (1964) 1-192
- 120 **Nelson, J.C.; R.M. Nelson.** The incidence of hospital wound infection in thoracotomies. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 54 (1967) 586-591
- 121 **O'Callaghan, C.H.; S.M. Harding.** The pharmacokinetics of cefuroxime in man in relation to its antibacterial activity. *Proc. Roy. Soc. Med.* 70 Suppl. 9 (1977) 4-10

- 122 **Olak, J.; K. Jeyasingham; C. Forrester-Wood; J. Hutter; M. Al-Zeerah; E. Brown.** Randomized trial of one-dose versus six-dose cefazolin prophylaxis in elective general thoracic surgery. *Ann. Thorac. Surg.* 51 (1991) 956-958
- 123 **Opferkuch, W.** Pneumonien. In: Hahn, H.; D. Falke, P. Klein (Hrsg.): Medizinische Mikrobiologie. *Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York* (1991) 522-527
- 124 **Pennington, J.E.** Penetration of antibiotics into respiratory secretions. *Rev. Infect. Dis.* 3 (1981) 67-73
- 125 **Petermann, C.; M. Schmid; A. Hachmann.** Wundheilungsstörungen nach bedingt-aseptischen Oberbaucheingriffen - Ergebnisse und Konsequenzen einer prospektiven Studie. In: Häring, R. (Hrsg.): Infektionsverhütung in der Chirurgie. *Blackwell Wissenschaft, Berlin* (1991) 247-255
- 126 **Polk, H.C.; J.F. Lopez-Mayor.** Postoperative wound infection: A prospective study of determinant factors and prevention. *Surgery* 66 (1969) 97-103
- 127 **Polk, H.C.; C.J. Simpson; B.P. Simmons; J.W. Alexander.** Guidelines for prevention of surgical wound infection. *Arch. Surg.* 118 (1983) 1213-1217
- 128 **Potchinkov, J.** Bedeutung röntgenmorphologischer Befunde im Thorax-Röntgenbild nach thoraxchirurgischen Operationen. *Inaugural-Dissertation, Med. Fachbereiche der FU Berlin (in Ausarbeitung)*
- 129 **Presley, A.P.; J. Alexander-Williams.** Postoperative chest infection. *Br. J. Surg.* 61 (1974) 448-452
- 130 **Reichmann, A.-K.** 'Single-Shot'-Antibiotika-Prophylaxe in der Thoraxchirurgie. *Inaugural-Dissertation, Med. Fachbereiche der FU Berlin (in Ausarbeitung)*
- 131 **Richmond, M.H.** Penicillinase-feste Penicilline und Cephalosporine. *Dtsch. Med. Wschr.* 102 (1977) 1207-1210
- 132 **Rogy, M.; F. Függer; E. Riedl; F. Schulz.** Ätiologie und Konsequenz der postoperativen Wundinfektion. In: Häring, R. (Hrsg.): Infektionsverhütung in der Chirurgie. *Blackwell Wissenschaft, Berlin* (1991) 256-260
- 133 **Rolle, A.; O. Thetter; K. Hallfeldt; A. Schmölder; H. Mandelkow.** Perioperative Antibiotikaprophylaxe bei thoraxchirurgischen Eingriffen. *Z. Herz-, Thorax-, Gefäßchir.* 3, Suppl. 1 (1989) 57-59
- 134 **Romano, P.S.; D.H. Mark.** Patient and hospital characteristics related to in-hospital mortality after lung cancer resection. *Chest* 101 (1992) 1332-1337
- 135 **Roxburgh, J.C.; J. Thompson; P. Goldstraw.** Hospital Mortality and long-term survival after pulmonary resection in the elderly. *Ann. Thorac. Surg.* 51 (1991) 800-803
- 136 **Ruckdeschel, G.** Vergleichende Untersuchungen zur antibakteriellen Wirkung der sogenannten Basiscephalosporine. *Med. Klin.* 83 (1988) 825-831
- 137 **Sachs, L.** Angewandte Statistik. *Springer, Berlin* (1978)
- 138 **Sack, K.; U. Kaiser; B. Züllich.** Experimentelle Untersuchungen zur Nierenverträglichkeit von Cefuroxime. *Infection* 5 (1977) 92-94
- 139 **Simon, C.** Antibakterielle Chemotherapie. In: Hahn, H.; D. Falke; P. Klein (Hrsg.): Medizinische Mikrobiologie. *Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York* (1991) 588-609
- 140 **Slama, T.G.; S.J. Sklar; J. Misinski; S.W. Fess.** Randomized comparison of cefamandole, cefazolin, and cefuroxime prophylaxis in open-heart surgery. *Antimicrob. Agents Chemother.* 29 (1986) 744-747
- 141 **Stone, H.H.; C.A. Hooper; L.D. Kolb; C.E. Geheber; E.J. Dawkins.** Antibiotic prophylaxis in gastric, biliary and colonic surgery. *Ann. surg.* 184 (1976) 443-452
- 142 **Stone, H.H.; B.B. Haney; L.D. Kolb; C.E. Geheber; C.A. Hooper.** Prophylactic and preventive antibiotic therapy. Timing, Duration and Economics. *Ann. Surg.* 189 (1979) 691-699



- 143 **Stone, H.H.**. Basic principles in the use of prophylactic antibiotics. *J. Antimicrob. Chemother.* 14, Suppl. B (1984) 33-37
- 144 **Tarkka, M.; R. Pokela; M. Lepojärvi; J. Nissinen; P. Kerkölä.** Infection prophylaxis in pulmonary surgery: A randomized prospective study. *Ann. Thorac. Surg.* 44 (1987) 508-513
- 145 **Taryle, D.A.; J.T. Good; E.J. Morgan; L.B. Reller; S.A. Sahn.** Antibiotic concentrations in human parapneumonic effusions. *J. Antimicrob. Chemother.* 7 (1981) 171-177
- 146 **The Medical Letter. Ed.: Abramowicz, M.** Antimicrobial prophylaxis in surgery. *The Medical Letter, Inc., New Rochelle* 29 (1987) 91-94
- 147 **The Medical Letter. Ed.: Abramowicz, M.** Antimicrobial prophylaxis in surgery. *The Medical Letter, Inc., New Rochelle* 31 (1989) 105-108
- 148 **The Medical Letter. Ed.: Abramowicz, M.** Choice of cephalosporins. *The Medical Letter, Inc., New Rochelle* 32 (1990) 107-110
- 149 **Thys, J.P.**. Peak or sustained antibiotic serum levels for optimal tissue penetration. *J. Antimicrob. Chemother.* 8 Suppl. C (1981) 29-36
- 150 **Townsend, T.R.; B.A. Reitz; W.B. Bilker; J.G. Bartlett.** Clinical trial of cefamandole, cefazolin, and cefuroxime for antibiotic prophylaxis in cardiac operations. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 106 (1993) 664-670
- 151 **Truesdale, R.; R. D'Alessandri; V. Manuel; G. Daicoff; R.M. Kluge.** Antimicrobial vs placebo prophylaxis in noncardiac thoracic surgery. *JAMA* 241 (1979) 1254-1256
- 152 **Unertl, K.; Ruckdeschel, G.; H.K. Selbmann; U. Jensen; H. Forst; F.P. Lenhart; K. Peter.** Prevention of colonization and respiratory infections in long-term ventilated patients by local antimicrobial prophylaxis. *Intensive Care Med.* 13 (1987) 106-113
- 153 **Vestweber, K.-H.** Perioperative Antibiotikaprophylaxe. *Arzneimitteltherapie* 11 (1993) 327-338
- 154 **Walker, W.S.; A. Faichney; T. Raychaudhury; R.J. Prescott; M.A. Calder; C.T.M. Sang; E.W.J. Cameron; P.R. Walbaum.** Wound prophylaxis in thoracic surgery: A new approach. *Thorax* 39 (1984) 121-124
- 155 **Warner, M.A.; K.P. Offord; M.E. Warner; R.L. Lennon; M.A. Connover; U. Jansson-Schumacher.** Role of preoperative cessation of smoking and other factors in postoperative pulmonary complications: A blinded prospective study of coronary artery bypass patients. *Mayo Clin. Proc.* 64 (1989) 609-616
- 156 **Weinstein, H.J.** The relation between the nasal-staphylococcal-carrier state and the incidence of postoperative complications. *N. Engl. J. Med.* 260 (1959) 1303-1308
- 157 **Wertz, H.; L. Swoboda; A. Joos-Würtemberger; U. Frank; J. Hasse.** Perioperative antibiotic prophylaxis in general thoracic surgery. *Thorac. Cardiovasc. Surgeon* 40 (1992) 326-329
- 158 **Wightman, J.A.K.** A prospective survey of the incidence of postoperative pulmonary complications. *Brit. J. Surg.* 55 (1968) 85-91
- 159 **Wissenschaftliche Tabellen (Documenta Geigy).** Red.: Diem, K.; C. Lentner. *Ciba-Geigy, Basel* (1977)



## DANKSAGUNG

Jeweils im Rahmen ihrer Dissertationsarbeiten haben Frau **Anne-Katrin Reichmann** mit einer gründlichen Datenerhebung und mit der initialen Auswertung wertvolle Hilfe geleistet und Frau **Julia Potchinkov** sowie Frau **Christine Pradel** bei der Durchführung der Röntgenbefundung mitgewirkt.

Die ersten statistischen Auswertungen wurden in Zusammenarbeit mit Herrn **Cornelius Malerczyk** durchgeführt. Eine Überprüfung der Auswertungen mit konstruktiver Planung weiterführender statistischer Berechnungen erfolgte durch Herrn **Prof. Dr. Walter Lehmacher** (jetzt: Direktor des Institutes für Medizinische Statistik, Informatik und Epidemiologie der Universität Köln), der schließlich auch den statistischen Teil der vorliegenden Arbeit kritisch redigiert hat; unter seiner Anleitung hat Herr Dipl.-Math. **Thomas Bregenzer** (Institut für Biometrie und Epidemiologie der Tierärztlichen Hochschule Hannover, Dir. Prof. Dr. W. Lehmacher) engagiert und kreativ an der umfassenden statistischen Daten-Bearbeitung und -Analyse mitgewirkt. Nur mit dieser Unterstützung waren die relevanten Aussagen dieser Arbeit möglich.

Allen erwähnten Helfern, aber auch den **Mitarbeitern der Lungenklinik Hekeshorn**, die mit ihrer täglichen Arbeit die Grundlage für Durchführung und Qualität dieser klinischen Studie gelegt haben, möchte ich an dieser Stelle ganz herzlich danken.





