

**Aus der Klinik für Augenheilkunde
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. med. H. Laqua**

**Polihexanid (Lavasept®) zur präoperativen Antiseptik
in der Ophthalmochirurgie.**

Eine randomisierte, kontrollierte, prospektive Doppelblindstudie.

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- Aus der Medizinischen Fakultät -

vorgelegt von
Fabian K. Hansmann
aus Wolfsburg

Lübeck 2008

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Gerd Geerling
2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Philipp Hildebrand

Tag der mündlichen Prüfung: 17.08.2009
zum Druck genehmigt, Lübeck, den 17.08.2009

gez. Prof. Dr. med. Werner Solbach
- Dekan der Medizinischen Fakultät -

Meinen Kindern

„Für eine lokale Antiseptik mit PVP-Iod gibt es derzeit noch
keine alternative Substanz mit dem gleichen antibakteriellen Spektrum,
aber geringeren Nebenwirkungen“

[Hierholzer und Görtz, 1984].

(Hierholzer und Görtz anlässlich des PVP-Symposiums 1983 zum Stand der Antiseptik)

Das Feinste fällt durchs Sieb.

(W. Busch, 1832-1908)

Abkürzungsverzeichnis

| | | |
|-----------|---|---|
| ® | - | Eingetragenes Warenzeichen |
| µl | - | Mikroliter |
| Abb. | - | Abbildung |
| Art. | - | Artikel |
| AT | - | Augentropfen |
| Aufl. | - | Auflage |
| Best. Nr. | - | Bestellnummer |
| BHA | - | Bindehautabstrich |
| ca. | - | circa |
| chem. | - | chemisch |
| d. h. | - | das heißt |
| DGII | - | Deutschsprachige Gesellschaft für Intraokulare Implantationen und Refraktive Chirurgie |
| DGKH | - | Deutsche Gesellschaft für Krankenhaushygiene |
| DOG | - | Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft |
| g | - | Gramm |
| ggf. | - | gegebenenfalls |
| h | - | Stunden |
| HH | - | Hornhaut / Kornea |
| KbE | - | Kolonie bildende Einheiten |
| KSP | - | Keratitis superficialis punctata |
| l | - | Liter |
| LA | - | linkes Auge |
| mg | - | Milligramm |
| ml | - | Milliliter |
| mm | - | Millimeter |
| mmol | - | Millimol |
| MRSA | - | Methicillin resistenter Staphylococcus Aureus |
| MW | - | Mittelwert |
| NaCl | - | Natriumchlorid |
| Nr. | - | Nummer |
| OP | - | Operation |
| pharm. | - | pharmazeutisch |
| PHMB | - | Polyhexamethylbiguanid = Polihexanid |
| RA | - | rechtes Auge |
| s. | - | siehe |
| s. a. | - | siehe auch |
| s. o. | - | siehe oben |
| s. u. | - | siehe unten |
| sog. | - | so genanntes |
| STABW | - | Standardabweichung |
| Tab. | - | Tabelle |
| TM | - | Trademark |
| Übers. | - | Übersetzung |
| UK S-H | - | Universitätsklinikum Schleswig-Holstein |
| z. B. | - | zum Beispiel |

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|----------|--|-----------|
| 1 | Einleitung | 1 |
| 1.1 | Endophthalmitis..... | 1 |
| 1.2 | Infektionsprophylaxe in der Ophthalmochirurgie | 5 |
| 1.3 | Das Antiseptikum Polihexanid..... | 6 |
| 1.4 | Fragestellung | 9 |
| 2 | Material und Methoden | 11 |
| 2.1 | Pilotstudien..... | 11 |
| 2.1.1 | In vivo Verträglichkeit von Lavasept® 0,2% am Auge..... | 11 |
| 2.1.2 | Pilotstudie zur Beschleunigung des Auflöseprozesses von alginieren Tupfern durch mechanische Manipulation | 13 |
| 2.1.3 | Pilotstudie zur Materialverwendung für eine maximale Keimzahlermittlung im Bindehautabstrich..... | 16 |
| 2.2 | Patienten | 20 |
| 2.3 | Studienpräparate..... | 24 |
| 2.4 | Durchführung | 27 |
| 2.4.1 | Keimzahlevaluierung..... | 30 |
| 2.4.2 | Verträglichkeit | 34 |
| 2.4.3 | Untersuchungsablauf | 37 |
| 2.5 | Statistik..... | 41 |
| 3 | Ergebnisse | 46 |
| 3.1 | Patienten | 46 |
| 3.2 | Bindehautabstriche..... | 47 |
| 3.3 | Verträglichkeit | 55 |
| 3.3.1 | Konjunktivale Hyperämie | 55 |
| 3.3.2 | Limbale Hyperämie | 58 |

| | | |
|-----------|--|------------|
| 3.3.3 | Epitheliopathie..... | 59 |
| 3.3.4 | Schmerzniveau | 61 |
| 3.4 | Keimarten..... | 63 |
| 3.5 | Komplikationen..... | 68 |
| 4 | Diskussion | 71 |
| 4.1 | Probandengut..... | 71 |
| 4.2 | Verwendung von Lavasept® / Polihexanid als Antiseptikum..... | 72 |
| 4.3 | Die Verwendung von PVP-Iod als Antiseptikum..... | 80 |
| 4.4 | Keimarten und Wirkungsspektrum | 83 |
| 4.5 | Effekte von anderweitig verwendeten Präparaten | 84 |
| 4.6 | Antiseptika versus Antibiotika..... | 86 |
| 4.7 | Alternative keimreduzierende Präparate | 88 |
| 4.8 | Techniken..... | 90 |
| 4.9 | Fazit | 92 |
| 5 | Zusammenfassung | 93 |
| 6 | Literaturverzeichnis | 95 |
| 7 | Anlagen | 107 |
| 8 | Tabellen..... | 119 |
| 9 | Publikationen..... | 149 |
| 10 | Danksagungen | 151 |
| 11 | Lebenslauf | 153 |

1 Einleitung

1.1 Endophthalmitis

In Deutschland werden zurzeit ca. 317.000 intraokulare Operationen jährlich durchgeführt [Beckmann et al., 2002]. Zwar ist das Risiko einer postoperativen Infektion durch präoperative, antiseptische Maßnahmen gesunken, die Endophthalmitis (Abb. 1) als schwere intraokulare Infektion ist aber immer noch eine der gefürchtetsten Komplikationen nach ophthalmologischen Eingriffen überhaupt.

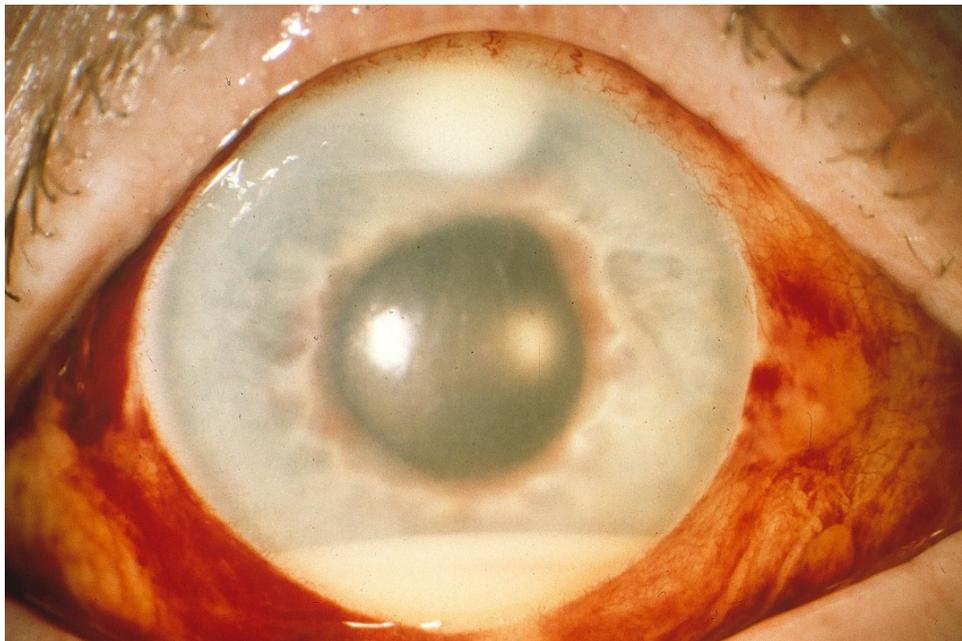


Abb. 1: Endophthalmitis mit Eiterspiegelbildung (Hypopyon) in der Augenvorderkammer

Der Begriff Endophthalmitis definiert eine Entzündungsreaktion des inneren Auges [Burk und Burk, 1999], die aufgrund einer intraokularen Kolonisation durch Bakterien, Pilze oder Parasiten, meist exogen (Operation, Trauma, mikrobielle Keratitis), selten

endogen (Sepsis) verursacht wird [Behrens-Baumann et al., 2004 a)]. Nicht selten führt sie zu einem weitreichenden und dauerhaften Sehverlust mit zum Teil chronisch starken Schmerzen oder sogar zum Verlust des Auges [Song et al., 2002].

Zu Beginn des vorletzten Jahrhunderts lag die Inzidenz der Endophthalmitis nach Augen-Operationen noch bei bis zu 10% [Adenis et al., 1988]. Erst durch die Verbesserung von operativen Techniken und die Durchführung von hygienischen Maßnahmen, wie die Sterilisation des Operationsbesteckes oder die antiseptische Wundreinigung, wurde dieses Risiko deutlich reduziert. So sank die Infektionsrate bis zum Jahr 1999 in Deutschland auf 0,148% [Schmitz et al., 1999] ab. In den übrigen Ländern der Ersten Welt ist das Infektionsrisiko nach Phakoemulsifikation ähnlich hoch: in den USA reicht es von 0,015% [Williams et al., 1992] bis 0,22% [Meinikoff et al., 1991]. In Schweden [Montan et al., 2002], Norwegen [Sandvig und Dannevig, 2003] und den Niederlanden [Versteegh und Rij, 2000] liegt es bei 0,1% und bei 0,3% in Frankreich [Versteegh und Rij, 2000]. Der Wert hygienischer Maßnahmen in verschiedenen Kulturkreisen wird durch eine Studie verdeutlicht, welche für Thailand bis vor ca. 15 Jahren sogar noch einen Prozentsatz von 9,4% für postoperative Endophthalmitiden angab [Swaddiwudhipong et al., 2000].

Ein typisches Beispiel für einen chirurgischen Eingriff am Auge mit möglicher Komplikation einer Endophthalmitis ist die Operation der Katarakt. Die Katarakt, umgangssprachlich „Grauer Star“ genannt, ist eine Trübung der Augenlinse. Sie ist typischerweise eine Erkrankung des höheren Lebensalters, im Sinne eines degenerativen Prozesses. Daneben gibt es noch andere Formen der Katarakt, wie z.B. als

kongenitale, posttraumatische oder medikamenteninduzierte Veränderung. Die altersbedingte, senile Katarakt ist unter allen Formen die häufigste. Da die Erkrankung nicht spontan reversibel ist, sondern progredient verläuft, bedeutet dies für die Betroffenen einen Verlust der Sehschärfe und der Kontraste, sowie eine Zunahme der Photophobie (Blendempfindlichkeit) und ein verdunkelndes Schleiersehen. Ohne operative Versorgung führt die Katarakt schließlich in das mature Stadium (Abb. 2). Wegen des meist beidseitigen Verlaufs der Erkrankung bei seniler Katarakt, bedeutet dies für den Patienten die Gefahr der vollständigen Erblindung. Weltweit stellt die Katarakt bis heute die häufigste Ursache der Erblindung dar [Abraham et al., 2006].

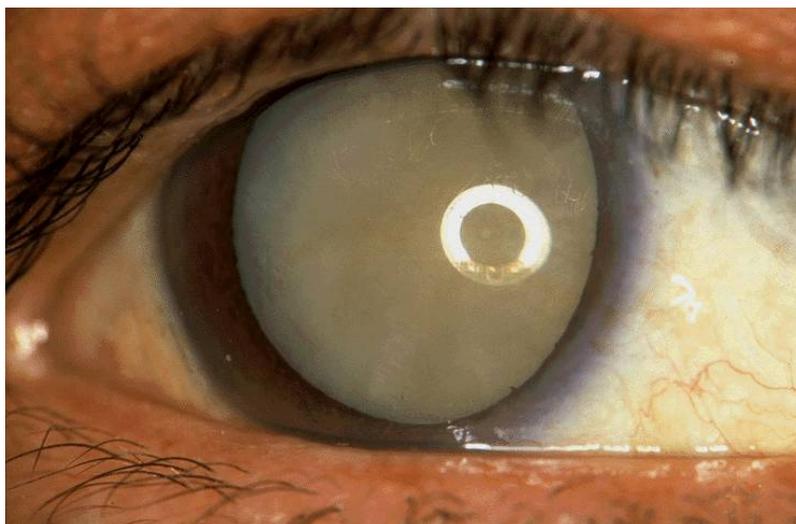


Abb. 2: Darstellung einer maturen Katarakt

Zur Versorgung dieser Patienten hat sich die chirurgische Entfernung der Linse mit anschließender Implantation einer künstlichen Intraokularlinse etabliert. Die Anfänge dieser chirurgischen Maßnahmen reichen sogar bis in die Antike zurück und wurden erstmals von dem Römer Aulus Cornelius Celsus (3 bis 64 nach Christus) in seinem Werk „De re medica“ beschrieben. Er stellte auch fest, dass hygienische Maßnah-

men wie Reinlichkeit Krankheiten vermieden. In der damaligen Zeit wurde die getrübte Linse, die bereits zu Erblindung geführt hatte, mittels eines spitzen Instruments aus ihrer Aufhängung gestoßen. Die Linse rutschte in den Glaskörperraum ab und die optische Achse war frei (sog. Starstechen). Da die Linse eine große Brechkraft besitzt und der Verlust früher nicht durch eine Kunstlinse ersetzt werden konnte, blieb die wiedergewonnene Sehfähigkeit ohne Sehschärfe und war auf ein Konturen- und Umrisssehen beschränkt. Es ist wegen der damaligen Unkenntnis über Hygienemaßnahmen davon auszugehen, dass postoperative Komplikationen in hoher Frequenz entstanden. Dieser Umstand relativierte sich aber aufgrund der Tatsache, dass die Komplikation der Erblindung durch eine postoperative Infektion lediglich den Zustand vor der Operation widerspiegelte (Abb. 3).



Abb. 3: Starstechen: Älteste Darstellung einer Augenoperation (Relief auf römisch-gallischem Grabstein, 2.-3. Jh.)

1.2 Infektionsprophylaxe in der Ophthalmochirurgie

Üblicherweise wird zur prophylaktischen, präoperativen Antiseptik in der Ophthalmochirurgie Polyvinylpyrrolidon-Iod (PVP-Iod) verwendet [Kramer et al., 2001 a)]. PVP-Iod bewirkt in einer Konzentration von 1% eine signifikante Reduzierung der konjunktivalen Flora [Binder et al., 1999; Binder et al., 1998]. Daher wird es in einer 1,25% [Kramer et al., 2000] bis 5,0% Konzentration zur präoperativen Antiseptik am Auge empfohlen [Behrens-Baumann et al., 2004]. Zusätzlich ist die klinische Wirksamkeit von PVP-Iod 1,25% zur Therapie bei bakterieller Konjunktivitis belegt [Isenberg et al., 2002 a); Isenberg et al., 2002 b)]. Kramer et al. konnten zeigen, dass durch die Anwendung dieses Präparates kein lokaler Schaden am Auge wie schwere Hornhautdefekte oder starke Bindehautreizungen zu erwarten sind [Kramer et al., 2002].

Aber auch wenn vor einer Katarakt-Operation eine routinemäßige Spülung des Bindehautsackes mit dem mikrobiziden PVP-Iod 1,25% durchgeführt wird, liegt das Risiko einer Endophthalmitisentwicklung immer noch bei 0,08% bis 0,25% [Aaberg, 1998; Montan et al., 1998; Bialasiewicz, 1993; Kattan et al., 1991]. Zusätzlich ist das zur prophylaktischen Antiseptik verwendete PVP-Iod nicht für alle Patienten unbedenklich. Durch die Spülung des Bindehautsackes vor Operation mit PVP-Iod kann es zu schweren Reaktionen bei Iod-Überempfindlichkeit kommen [Sainte-Laudy und Riotte-Flandrois, 1999]. Bei bestehender Hyper- oder Hypothyreose, sowie vor geplanter Radio-Iod-Therapie ist die Anwendung von Iod-Präparaten sogar kontraindiziert [Migneco et al., 2005]. Des Weiteren haben Iodophore den Nachteil, dass sie trotz hoher Sofortwirkung nur eine geringe Wirkdauer von wenigen Minuten haben

[Pitten und Kramer, 1999]. Eine gute postoperative Wirkung kann daher von Iodophoren nicht erwartet werden.

1.3 Das Antiseptikum Polihexanid

Erst seit einigen Jahren steht der Wirkstoff Polihexanid für die antiseptische Behandlung zur Verfügung. Gängige Synonyme für Polihexanid sind: Polyhexamethylbiguanid, PHMB, Poly(hexamethyldiguanid)-hydrochlorid, Polyaminopropyl biguanide und INCI. Entwickelt wurde dieses Produkt aus den Biguaniden, für die eine gute bakterizide Wirkung bei gleichzeitiger geringer Toxizität bekannt war [Kallenberger et al., 1991]. Auf Grund ihrer hohen Oberflächenspannung waren Biguanide aber nur schlecht zur Behandlung von Wundflächen geeignet. Good kam auf die Idee, den Biguaniden ein Polyethylenglykol (Macrogolum 4000) beizumengen, damit ihre Oberflächenspannung herabgesetzt wird, um dadurch eine verbesserte Benetzung von Wundflächen zu erreichen. So entstand aus einem für die Wundbehandlung ungeeigneten Desinfektionsmittel als iodfreies Antiseptikum die Biguanidlösung Lavasept® [Kallenberger und Willenegger, 1982; Kallenberger 1997]. Damit ist Lavasept® ein in einer Salzlösung verdünntes Produkt aus Polihexanid und Polyethylenglykol 4000 (Macrogol 4000). Der Wirkstoff Polihexanid besteht aus organischen Verbindungen mit sich wiederholenden Ketten von unterschiedlichen Längen (Abb. 4).

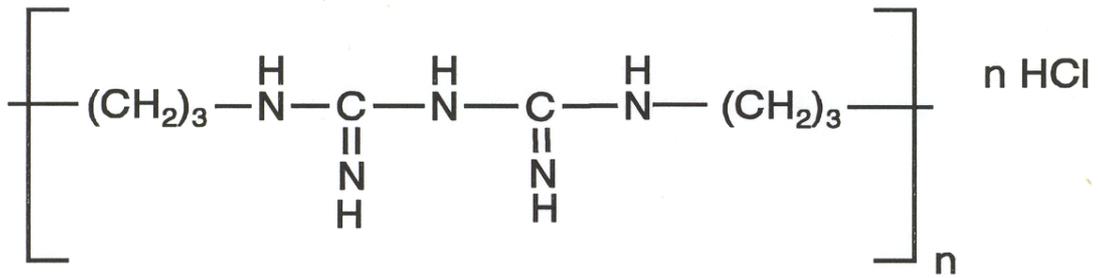


Abb. 4: Strukturformel von Polihexanid

In mehreren Arbeiten von Kramer et al. zeigte sich, dass Polihexanid im Vergleich zu den traditionellen oberflächenaktiven Präparaten, wie den Iodophoren, die geringste Zytotoxizität und die beste Gewebeverträglichkeit hat [Kramer und Rudolph, 2002 a); Kramer et al., 1998; Kramer und Adrian, 1996]. Ein weiterer Vorteil, den die Polihexanide bieten, ist der Wegfall der für die Iodophoren beschriebenen Anwendungseinschränkungen (s. o.).

Bisher wurde Polihexanid vor allem für die allgemein chirurgische Wundantiseptik [Willenegger, 1994 a)], speziell bei Problemwunden wie dem Ulcus cruris [Schmidt-Neuerburg et al., 2001], bei Knocheninfektionen [Dora, 1997] und bei großflächigen Verbrennungen [Kramer, 2001] eingesetzt. Aufgrund seiner guten Verträglichkeit wird es auch zu abdominellen Spülungen bei Peritonitis [Roth und Baltzer, 1990] angewandt. In den USA wird es gelegentlich als Zusatz für desinfizierende Schwimmbadreiniger (Baquacil®) verwendet [Olivieri et al., 1998].

Der Gebrauch von Polihexanid am Auge war bisher auf die seltene Anwendung bei Akanthamöben-Keratitis beschränkt [Azuara-Blanco et al., 1997; Varga et al., 1993; Larkin et al., 1992]. Obwohl Polihexanid bereits auch als potenzieller Wirkstoff für die Credésche Prophylaxe (in 0,02% bis 0,01%) diskutiert wird [Kramer und

Rudolph, 2002 b)], wurde es jedoch noch nicht zur perioperativen Antiseptik bei ophthalmochirurgischen Eingriffen eingesetzt.

Betrachtet man die mikrobizide Wirkung von Polihexanid, so ist es das erste Antiseptikum mit einem spezifischen Wirkungsmechanismus gegenüber sauren Lipiden bakterieller Membranen bei nur geringer Beeinflussung der neutralen Lipide humaner Zellmembranen [Ikeda et al., 1983]. Daher verfügt es im Vergleich zu anderen Antiseptika über eine große therapeutische Breite [Kirschner et al., 1996; Kramer et al., 1995; Wallhäuser, 1995]. Für das in der hier vorliegenden Arbeit verwendete Präparat Lavasept® 0,2% (Abb. 5) wurde eine sehr gute Wirksamkeit gegenüber den methicillinresistenten Staphylococcus aureus Stämmen (MRSA) festgestellt [Ansorg et al., 2002; Seipp und Stroh, 1999].

Ein weiterer Vorteil ist die lange Bindungsdauer von einem bis zwei Tagen, die dieser Wirkstoff an Schleimhäuten aufweist [Kramer et al., 1998]. Damit darf für Polihexanid neben einer reduzierten Nebenwirkungsrate auch eine länger anhaltende keimreduzierende Aktivität als bei der Verwendung von PVP-Iod erwartet werden.

Nachteilig ist jedoch, dass zur effektiven Antiseptik nach Applikation für Lavasept® eine 10- bis 20-minütige, für PVP-Iod nur eine 1-minütige Einwirkzeit erforderlich ist [Pitten et al., 2003; Werner und Kramer, 1995; Kramer, 1994; Werner, 1992].

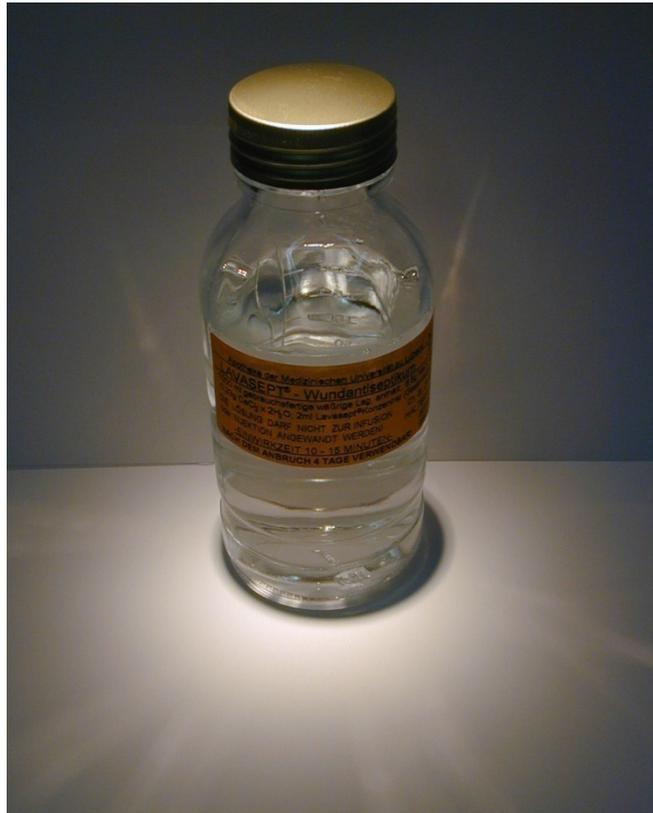


Abb. 5: Lavasept[®] in handelsüblicher Form

1.4 Fragestellung

In dieser Arbeit wurde im Rahmen einer prospektiven, kontrollierten, randomisierten, klinischen Doppelblindstudie, gemäß einer Evidenzstärke von Studien des Evidenz-Typs Ib [Arens und Bertram, 2003; AWMF und AZQ, 2003] untersucht, ob Polihexanid 0,04% (entspricht Lavasept[®] 0,2% bzw. 0,4mg Polihexanid pro ml) als Alternative zu PVP-Iod 1,25% für die präoperative Antiseptik in der Ophthalmochirurgie geeignet ist. Untersuchungskriterien waren dabei die Effektivität und die Verträglichkeit von Lavasept[®] bei intraokularen Eingriffen im Vergleich mit PVP-Iod 1,25% und Ringer-Lösung als Kontrollen. Die Fragen, die diese Studie klären sollte, lauteten im Einzelnen:

Primäre Fragestellungen:

1. Wie stark reduziert die dreimalige präoperative Gabe von 0,2% Lavasept® die Bindehautflora bis zum Beginn der Katarakt-Operation?
2. Ist eine Langzeitwirkung nach dreimaliger präoperativer Gabe von 0,2% Lavasept® auf die Bindehautflora am ersten postoperativen Tag zu beobachten?
3. Wie gut ist die Verträglichkeit von 0,2% Lavasept®?

Sekundäre Fragestellungen:

1. Bietet die zusätzliche Verwendung von 0,2% Lavasept® eine bessere perioperative Infektionsprophylaxe als die verwendeten Kontrolllösungen?
2. Gewährleistet die zusätzliche dreimalige präoperative PVP-Iod 1,25% Applikation vor Katarakt-Operation eine bessere perioperative Keimreduktion, gegenüber der alleinigen intraoperativen PVP-Iod 1,25% Bindehautspülung?
3. Welche Keimarten lassen sich im Bindehautabstrich ermitteln?

2 Material und Methoden

2.1 Pilotstudien

2.1.1 In vivo Verträglichkeit von Lavasept® 0,2% am Auge

Da ein Medikament zu testen war, für welches es in der verwendeten Konzentration keine Untersuchungen am humanen Auge gab, wurde dessen Verträglichkeit zunächst in einer Pilotstudie getestet und das methodische Vorgehen gleichzeitig optimiert. Gleichwohl gab es Untersuchungen für das porcine Auge für den im Studienmedikament enthaltenen Wirkstoff Polihexanid [Harder, 1995].

Zur orientierenden Evaluierung der Verträglichkeit des Studienpräparates wurde ein Selbstversuch durchgeführt. Dazu wurde Lavasept® (Fresenius Kabi, Homburg, Deutschland) in 0,2% Konzentration verwendet. Dies entspricht einer Polihexanidkonzentration von 0,04%. Es wurde ein Tropfen des Präparates beim Verfasser dieser Schrift in das linke Auge getropft. Am nächsten Tag, nach Ausbleiben von negativen Effekten, beteiligten sich an der Pilotstudie acht Probanden. Das nicht behandelte rechte Auge diente als Vergleich zu dem behandelten linken Auge. Die Probanden sollten nach Applikation frei formulieren, welche Unterschiede sie zwischen dem rechten und linken Auge bemerkten. Eine Befragung erfolgte 8 Stunden nach Applikation, sowie nach 24 Stunden. In den ersten 8 Stunden wurde von den Probanden ein leichtes Brennen, verschwommen Sehen oder ein geliges Gefühl auf dem Auge bemerkt (Tab. 1). Keines dieser Symptome war für die Patienten störend.

Kein Proband gab nach 24 Stunden eine Seitendifferenz oder irgendwelche Symptome an, die einen anormalen Zustand beschreiben würden.

| Bemerkungen | Probandennummer | | | | | | | | | Anzahl |
|---------------------------------------|-----------------|---|---|---|---|---|---|---|---|--------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | |
| leichtes Brennen < 5 min | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| verschwommen Sehen < 10 min | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| verschwommen Sehen für 30 min | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Gefühl von Gel auf Auge: 1 bis 2 h | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 5 |
| subj. Visusanstieg für 2 bis 6 h | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 4 |

Tab. 1: Pilotstudie zur in vivo Verträglichkeit von Lavasept® 0,2% am Auge
 1 = Vom Probanden dokumentierte Veränderungen nach Applikation von
 Lavasept® 0,2% im Vergleich zum Partnerauge, 0 = Der Patient
 bemerkte keine Veränderung durch Studientropfen

Weder die Art noch die Intensität der dokumentierten Beobachtungen in dieser Pilotstudie stellten eine nennenswerte Beeinträchtigung dar. Die Angaben der Probanden waren typisch für Effekte nach Tropfenapplikation, so wie sie auch bei der Verwendung von Tränenersatzmitteln beschrieben werden. Daher erschien eine größere Studie zur Verwendung von 0,2%igem Lavasept®, in deren Rahmen genauere biomikroskopische und mikrobiologische Untersuchungen geplant wurden, verantwortbar.

2.1.2 Pilotstudie zur Beschleunigung des Auflöseprozesses von alginieren Tupfern durch mechanische Manipulation

Um am Auge einen bakteriellen Infekt zu beweisen oder um den Erreger bzw. seine Resistenzen bestimmen zu können, hat sich die Durchführung von Bindehautabstrichen etabliert. Dabei kann es vorkommen, dass gerade bei einer geringen Kontamination der Bindehaut nicht immer ein Keimnachweis gelingt. Zur Steigerung der Sensitivität des Keimnachweises wurden Alginat Tupfer (Type Amie5MOB, Art.Nr. 120; Hain-Diagnostica, Nehren, Deutschland) verwendet, die sich in Flüssigkeit auflösen. Denn wird mit einem auf Cellulose basierenden, watteartigen Abstrichtupfer ein Bindehautabstrich am Auge durchgeführt, so ist zu befürchten, dass Keime entlang der Wattlefasern wandern können. Ursächlich dafür wäre zum einen die bekannte Kapillarwirkung von watteartigen Strukturen, zum anderen die Fähigkeit von diversen Keimen zur Wanderung (aktive und passive Bewegungen von Bakterien). Wird nun ein Ausstrich des verwendeten Abstrichtupfers auf einer Agar-Platte gemacht, so werden durch Abrieb hauptsächlich die äußeren Keime von der Wattoberfläche auf die Agar-Platte übertragen. Ein flüssiges Transportmedium bietet die Möglichkeit, Keime auch aus der dem Wattestift nahe gelegener Zonen zu lösen. Dieser Umstand bietet potenziell den Ansatz, dadurch mehr Keime zu erfassen. Da für die Studie alginieren Tupfer verwendet wurden, sollte überprüft werden, inwieweit eine mechanische Manipulation das Auflöseverhalten des Alginats beeinflusst.

Für diese Pilotstudie wurden die alginieren Bindehautabstrichtupfer bei Zimmertemperatur (ca. 20°C) in ein Röhrchen mit 4 ml des Enthammers IV / Kasein-Bouillon-

Gemisches inkubiert. Das Fortschreiten des Auflösestadiums des Alginats wurde nach einer Minute, zwei Stunden und nach 48 Stunden beobachtet. Hierfür erfolgte eine Fotodokumentation mittels digitaler Kamera. Für diese Pilotstudie wurden zwei Gruppen mit je 4 Proben unterschieden:

- **Gruppe A:** Die Proben wurde ohne weitere Manipulation zu den festgelegten Zeitpunkten beobachtet.
- **Gruppe B:** Die Proben wurden innerhalb einer Minute nach Einbringung des Alginat-Tupfers in die Lösung mit der Vortex-Maschine für eine Minute durchgerüttelt. Danach wurden auch diese Proben zu den obigen Zeitpunkten - ohne weitere mechanische Manipulation - beobachtet.

Mit den erstellten Fotos wurden Vergleichstabellen erstellt, welche synoptisch ausgewertet wurden.

Im Ergebnis war festzustellen, dass nach 1 Minute offensichtlich kein Unterschied in den Gruppen vorlag. Nach 2 Stunden zeigten die 4 Proben in der Gruppe A eine deutliche Volumenzunahme des Alginats, als Ausdruck einer Quellung, so wie es für getrocknete (dehydrierte) organische Substanzen typisch ist. In der Gruppe B hingegen hatte sich das Alginat fast vollständig vom Kunststoffstab ab- und aufgelöst (Abb. 6). In beiden Gruppen wirkte die Kasein-Bouillon nach zwei Stunden gegenüber dem Ausgangsbefund eingetrübt.

Nach 48 Stunden wiesen die nicht geschüttelten Alginatpräparate der Gruppe A nun ebenfalls Anzeichen eines Auflösungsverhaltens auf. Jedoch war die Bouillon stark getrübt, und es schwebten dichte Wolken von aufgequollenen Alginatresten in

der Probe. Demgegenüber war in der Gruppe B überhaupt kein sichtbares Alginat mehr vorhanden und die Kasein-Bouillon war wieder aufgeklärt.

Es konnten die anfänglichen Überlegungen bestätigt werden, dass sich das Alginat der Abstrichtupfer durch eine mechanische Manipulation schneller auflöst.

| | 1 Minute | 2 Stunden | 48 Stunden |
|---------------------------------|---|--|---|
| Gruppe A: kein Vortex |  |  |  |
| Gruppe B: Vortex nach 1. min |  |  |  |

Abb. 6: Lösungsverhalten von Alginat: Vergleich der Gruppen A (keine mechanische Manipulation der Probe) und B (Durchführung einer Probenrüttelung mittels Vortex) mit verschiedenen Auflösestadien der alginieren Abstrichtupfer

Für die weitere Studie wurde auf eine 48-stündige Inkubation verzichtet, um eine Vermehrung der Keimzahl in der Probe über die Zeit, und damit eine potenzielle Verfälschung der Keimzahlergebnisse zu vermeiden. Daher wurde für die Proben ein Zeitraum von 2 Stunden nach Durchrüttlung mittels Vortex als hinreichend bewertet. Nach dieser Inkubationsphase erfolgte eine erneute Durchrüttlung, um mögliche Sedimente an bakteriellen Kolonien in der Lösung homogen zu verteilen. Anschließend wurde eine 100µl Probe entnommen und zur weiteren Untersuchung verwendet.

2.1.3 Pilotstudie zur Materialverwendung für eine maximale Keimzahlermittlung im Bindehautabstrich

Hintergrund

Haupteinschlusskriterium war die vor Therapiebeginn vorliegende Mindestkeimzahl im Bindehautsack. In dieser Pilotstudie sollte ein realistisches Einschlusskriterium formuliert werden, in dem bei einem gesunden Probandengut mit verschiedenen Abstrichtechniken ein Erfahrungswert für die vorliegende Keimzahl bestimmt wurde.

Üblicherweise wird für die Erstellung eines Bindehautabstriches ein wattierter, d. h. cellulosehaltiger Tupfer verwendet. Zur Probengewinnung wird mit diesem über die Bindehaut gestrichen. Für den Transport der Abstrichtupfer wird im Regelfall ein gelhaltiges und damit lang haltbares und kostengünstiges Medium von den Herstellern angeboten. Jedoch verbleiben bei dieser Methode einige Keime durch mechanischen Abrieb im Gel zurück, andere verbleiben durch Kapillarwirkung im Inneren der Watte und entziehen sich so dem vollständigen Keimnachweis. Eine gehaltvollere

Aussage über die tatsächlich durch den Bindehautabstrich entnommenen Keime ließe sich dann tätigen, wenn das Trägermedium mit untersucht würde. Diese Option bieten flüssige Transportmedien, so z. B. die in der Studie verwendete Kasein-Bouillon (s. o.). Deshalb wurde vorab auf die Verwendung eines Gels als Transportmittel verzichtet und der Kasein-Bouillon der Vorzug gegeben.

Durchführung

Untersucht wurden 10 Patienten, die mit der späteren Studienpopulation vergleichbar waren. Unter Verwendung handelsüblicher Cellulose-Tupfer (Type Amies 6F3762 PF-W/OCH, Art. Nr. 108; Hain-Diagnostica, Nehren, Deutschland) und Alginat-Tupfer (Type Amie5MOB, Art. Nr. 120; Hain-Diagnostica, Nehren, Deutschland) wurden jeweils 10 Abstriche mit jedem Tupfer aus dem unteren Bindehautsack unter Vermeidung einer Kontamination durch die Lidkante entnommen. Hierfür wurde der erste Abstrich mit dem Cellulose-Tupfer, der zweite Abstrich aus dem gleichen Auge mit dem Alginat-Tupfer durchgeführt. Nach Entnahme wurden die Tupfer für zwei Stunden in einem Gefäß mit 5 ml steriler Kochsalzlösung gelagert und zur mikrobiologischen Untersuchung weitergeleitet. Die Alginat- und Cellulose-Tupfer wurden mit einem Vortex-Schüttler maschinell ausgeschüttelt. Danach wurde die gesamte Transportlösung filtriert. Der Filter mit den Keimen wurde anschließend auf einen Kasein-Pepton / Sojamehl-Pepton Agar (KASO-Agar) mit Enthemmer IV aufgebracht und für 24 Stunden bei 37°C bebrütet. Die Kolonie bildenden Einheiten wurden ausgezählt. Danach wurde eine Keimspezifizierung angeschlossen, indem von den Kolonien erneute Präparate angelegt und anschließend differenziert wurden. Dies

erfolgte unter anderem mikroskopisch und mittels Plasmakoagulase bei Staphylococcus aureus.

Ergebnisse

Die mittlere Keimzahl betrug für Cellulose-Tupfer 10 ± 17 (Median = 4) und für Alginate-Tupfer 21 ± 18 (Median = 18) (Tab. 2). Der Unterschied der gemessenen Keimzahlen war zwischen den Gruppen im t-Test signifikant ($p = 0,0059$). In 7 von 10 Fällen wurde die höhere Keimzahl bei Verwendung des alinierten Tupfers nachgewiesen. In nur einem Fall wurden mittels Cellulose-Tupfer höhere Keimzahlen nachgewiesen. Bei Definition des Einschlusskriteriums „Mindestkeimzahl ≥ 5 “ würden bei Verwendung eines Cellulose-Tupfers 4, bei Alginate-Tupfer 7 Patienten das Einschlusskriterium erfüllen. Die Keimzahl der so in die Studie eingeschlossenen Augen würde für Cellulose-Tupfer 22 ± 23 (Median 14) und für Alginate-Tupfer 29 ± 15 (Median 25) betragen.

| NR. | Keimzahl | |
|-----|------------------|-----------------|
| | Cellulose-Tupfer | Alginate-Tupfer |
| 1 | 56 | 56 |
| 2 | 18 | 39 |
| 3 | 10 | 35 |
| 4 | 5 | 25 |
| 5 | 4 | 18 |
| 6 | 3 | 18 |
| 7 | 2 | 15 |
| 8 | 0 | 2 |
| 9 | 0 | 0 |
| 10 | 0 | 0 |

Tab. 2: Ergebnisse der Keimzahlen in Abhängigkeit von der Abstrichmethodik

Schlussfolgerung

Obwohl der erste Bindehautabstrich mittels Cellulose-Tupfer durchgeführt wurde und damit möglicherweise schon ein Teil der vorhandenen Keime mechanisch abgetragen wurde, stellte sich heraus, dass ein nachfolgender Bindehautabstrich mittels alginierem Tupfer in den meisten Fällen zu einem höheren Keimnachweis führte. Wäre der zweite Abstrich mit einem mit dem ersten Abstrichtupfer (Cellulose-Tupfer) identischen Material durchgeführt worden, hätte man aufgrund des Auswischeffekts eine geringere Keimanzahl im 2. Bindehautabstrich erwarten dürfen. Dass dieses dennoch nicht der Fall war, spricht für einen wahrscheinlich noch höheren Effekt der

Alginat-Tupfer im Sinne eines repräsentativen Bindehautabstrichs als hier tatsächlich dargestellt.

Alginierte Tupfer, die sich in einem wässrigen Medium in kurzer Zeit auflösen, bieten somit eine deutlich höhere Sensitivität für den Keimnachweis aus einem Bindehautabstrich, daher wurden sie für die weiterführende Studie verwendet.

2.2 Patienten

Ethikkommission

Vor Beginn der Studie wurde eine Genehmigung durch die Ethikkommission des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein (UK S-H), Campus Lübeck eingeholt.

Der Ethikkommissionsantrag wurde unter dem Aktenzeichen 01-160 geführt und am 20.02.2002 genehmigt. Im Rahmen der Antragstellung wurde für diese Studie das Patientengut deklariert und das Studienprotokoll vorgelegt.

Probandenversicherung

Für jeden Probanden, der an der Studie teilnahm, wurde eine Patientenversicherung abgeschlossen. Dies war unabhängig davon, ob der Patient das Studienpräparat bekam oder Teilnehmer einer der beiden Vergleichsgruppen war. Mit der Patientenversicherung wurden alle Patienten der Studie selbst dann abgedeckt, wenn sie vor Applikation einer der Untersuchungspräparate von der weiteren Teilnahme an der Studie zurücktraten. Die Probandenversicherung wurde bei ECCLESIA Versicherungsdienst GmbH unter der Versicherungsnummer 93845-08 für den 31.07.2002 abgeschlossen.

Patientenpool

Die Studienteilnehmer rekrutierten sich aus den ambulanten und stationären Patienten zur Katarakt-Operation, welche in der Augenklinik des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck behandelt wurden. Es wurden sowohl weibliche, als auch männliche Probanden untersucht, wenn sie die vor Studienbeginn geforderten Einschlusskriterien erfüllten und keine Ausschlusskriterien aufwiesen. Die Patienten wurden über die Art der Studie aufgeklärt (Anlage 1: *Patienteninformation*). Nach Überprüfung der geforderten Voraussetzungen zur Teilnahme an der Studie, gab der entsprechende Patient als Zeichen seiner freiwilligen Zugehörigkeit an der Studie sein schriftliches Einverständnis (Anlage 2: *Einverständniserklärung*). Jedem Patienten stand es zu jedem Zeitpunkt frei, von der Studie ohne Angabe von Gründen zurückzutreten. Des Weiteren erhielt jeder Patient einen Informationsbrief mit einer Kopie der Studienaufklärung und der Einverständniserklärung für den weiter behandelnden Augenarzt (Anlage 3: *Informationsbrief für den Augenarzt*).

Einschluss- und Ausschlusskriterien

Die Untersuchungen der Studie verliefen geschlechtsunspezifisch. Allerdings wurden dabei Schwangere oder Stillende ebenso ausgeschlossen, wie Patienten, die nicht unterschriftsfähig waren. Dies hätte der Fall bei Minderjährigen sein können oder bei Patienten mit einer gesetzlich geregelten Betreuung für medizinische Fragen.

Um eine vergleichbare Ausgangssituation zu schaffen, durften die Patienten, abgesehen von lokalen Tränenersatzmitteln, innerhalb der letzten zwei Monate vor Untersuchungsbeginn keine lokale Augentherapie erhalten haben. Hierzu zählten

insbesondere die Behandlungen mit Antiseptika, Antibiotika, Kortikoiden oder Antiglaukomatosa. Wurde in der Anamnese eine systemische Therapie mit Antibiotika aufgedeckt, führte dies ebenso zum Ausschluss. Abgesehen von einem bekannten Sicca-Syndrom (trockenes Auge), wurden keine Patienten eingeschlossen, welche an einer Erkrankung des vorderen Augenabschnittes litten. Da für alle Patienten Iod im operativen Ablauf verwendet wurde, konnten keine Patienten an der Studie teilnehmen, bei denen eine Iod-Allergie in der Anamnese aufgedeckt wurde. Für voroperierte Augen kam es zum Ausschluss, wenn am Untersuchungsauge innerhalb der letzten zwei Monate ophthalmochirurgische Eingriffe durchgeführt worden waren.

Zu den Einschlusskriterien zählten, dass bei allen Studienpatienten ein dem aktuellen Standard entsprechendes Operationsverfahren über einen rein in der avaskulären Hornhaut lokalisierten Schnitt (Clear Cornea Schnitt) von 3,75 mm Breite durchgeführt worden sein musste. Bei Nichterfüllung erfolgte ggf. retrospektiv der Ausschluss. Dies galt auch für intraoperative Komplikationen oder Abweichungen vom OP-Standard wie intraokulare Spülungen mit Antibiotika, die Verwendung von Irisretraktoren, die Notwendigkeit der Durchführung einer vorderen Vitrektomie oder eines anderen chirurgischen Zugangs (Tab. 3).

Das wichtigste Untersuchungsmerkmal war die Anzahl der Kolonie bildenden Einheiten (KbE) in einem definierten Volumen eines Mediums, welches durch einen Bindehautabstrich gewonnen wurde. Um einen Effekt im Verlauf nach Applikation der Studienmedikation dokumentieren zu können, wurde als Einschlusskriterium eine Mindestkontamination gefordert. Diese lag bei 5 KbE pro 0,1 ml gewonnener Untersuchungssubstanz des ersten, präoperativen Bindehautabstriches.

| Ausschlusskriterien | Einschlusskriterien |
|---|--------------------------------|
| Anzahl der KbE im 1. BHA < 5 | Anzahl der KbE im 1. BHA ≥ 5 |
| OP: andere als Clear Cornea | OP-Zugang: Clear Cornea |
| Erkrankungen des vorderen Augenabschnittes | Trockenes Auge Syndrom erlaubt |
| topische Therapie mit: Antiglaukomatosa, Antibiotika, Antiseptika, Kortikoide | Tränenersatzmittel erlaubt |
| | Mindestalter 18 Jahre |
| Schwangere und stillende Frauen | |
| systemische Antibiose < 2 Monaten | |
| letzte OP am Auge < 2 Monate | |
| Intraoperative Komplikationen | |
| bekannte Iod-Allergie | |

Tab. 3: Ein- und Ausschlusskriterien

Patientenanzahl

Es konnten für die Studie 111 Patienten gewonnen werden, die primär mit der Teilnahme an der Studie einverstanden waren. Während der Datenerhebung traten 5 Patienten von der Studie zurück. Darüber hinaus wurden 39 aufgrund folgender Umstände ausgeschlossen (Tab. 4):

| Ausschlussbegründung | Anzahl Patienten |
|---|------------------|
| nicht erreichte Mindestkontamination von 5 KbE / 0,1 ml im ersten Bindehautabstrich | 27 |
| Protokollabweichungen | 4 |
| unvollständige Studiendokumentation | 2 |
| kein Clear Cornea Schnitt | 2 |
| Verwendung von Irisretraktoren | 2 |
| intraoperative Antibiosespülung | 1 |
| postoperative okuläre Hypotonie bei offenem cornealem Tunnel | 1 |

Tab. 4: retrospektiv ausgeschlossene Patienten

Von den verbliebenen 67 Patienten erhielten als Studienpräparat:

- 26 Patienten → Lavasept®
- 20 Patienten → PVP-Iod
- 21 Patienten → Ringerlösung (NaCl 0,9%)

2.3 Studienpräparate

Verwendete Studienpräparate

Das zu untersuchende Studienpräparat war **Lavasept®** mit folgenden Inhaltsstoffen pro 1 ml: 200 mg Polihexanid (PHMB), 10 mg Macrogolum 4000, Aqua pur q. s. Lavasept® wurde in einer Konzentration von 0,2% (Herstellung gemäß Vorschrift Firma Fresenius Kabi, Homburg, Deutschland aus Lavasept®-Konzentrat: 20 g Poli-

hexanid + 1 g Polyethylenglycol in 1000 ml Ringerlösung) verwendet (Tab. 5). Dies entspricht einer Polihexanid-Konzentration von 0,04%.

| |
|----------------------------------|
| Lavasept® 0,2% Augentropfen 2 ml |
|----------------------------------|

AUSGANGSSTOFFE

| Gefahr-symbol | Nr | Stoffbezeichnung | Prüf-Nr. / Charge | Haltbar bis: | Waage | Soll [g] | Ist [g] | Abz. |
|----------------|----|---|-------------------|--------------|-------|------------|---------|------|
| | 1 | Kaliumchlorid Ph.-Eur. | | | Anal. | 0,300 | | |
| | 2 | Calciumchlorid Ph.-Eur. (CaCl ₂ x 2H ₂ O) | | | Anal. | 0,330 | | |
| | 3 | Natriumchlorid Ph.-Eur. | | | Anal. | 8,60 | | |
| | 4 | Lavasept® Konzentrat Ph.-Eur. | | | Anal. | 2 ml | | |
| | 5 | Wasser für Injektionszwecke Ph.-Eur. | | | Anal. | ad 1000 ml | | |
| Gesamt: | | | | | | 1000 ml | | |

Tab. 5: Herstellungsprotokoll für Lavasept®

Als zweites Studienpräparat kam **PVP-Iod 1,25%** (ratiopharm, Ulm, Deutschland) zur Anwendung. Als Placebo- und Vergleichspräparat wurde eine **0,9% NaCl Ringer Spüllösung** (DeltaSelect, Pfullingen Deutschland) verwendet.

Alle Studienpräparate wurden durch die Apotheke des UK S-H, Campus Lübeck portioniert und aseptisch in Einmaldosisophthielen (EDO) abgefüllt.

Präparate der Tropfserie

Für die operative Versorgung zur Katarakt-Operation mit anschließender Hinterkammerlinsenimplantation ist es erforderlich, dass die Pupille geweitet, d. h. in eine medizinisch notwendige Mydriasis gebracht wird. Erst dann ist es möglich, die Linse

chirurgisch zu entfernen. Die Mydriasis erfolgte durch eine präoperativ applizierte, standardisierte Tropfserie mit auch sonst üblichen Präparaten, von denen zu Beginn sowie nach 30 Minuten je 1 Tropfen in den unteren Bindehautsack gegeben wurde. Die Schwestern und Arzthelferinnen erhielten einen Tropfenplan, welcher die genaue Reihenfolge der Tropfapplikation angab (Tab. 6).

| Zeit | Augentropfen | Sw. Kürzel |
|----------------|--|------------|
| 1. min | Studienmedikament | |
| nach 1 min | Mischtropfen EDO, Zyklolat EDO, Voltaren sine, Neosynephrin-POS, im Wechsel | |
| 30 min | Studienmedikament | |
| nach 30 min | Mischtropfen EDO, Zyklolat EDO, Voltaren sine, Neosynephrin-POS im Wechsel | |
| 60. min | Studienmedikament | |

Tab. 6: Präoperativer Augentropfenplan

Bei der Auswahl der topischen Medikation wurde darauf geachtet, dass konservierungsfreie Augentropfen für die präoperative Tropfserie verwendet wurden, denn besonders für Konservierungsstoffe sind allergische Reaktionen am Auge wie Brennen / Schmerzen oder Rötungen im Sinne von Augenreizungen bzw. Irritationen bzw. eine Keimzahl reduzierende Wirkung bekannt.

Zur Anwendung kamen:

1. Mischtropfen EDO:

Phenylephrin-HCl 7,5g, Natriumedetat 0,3g, Tropicamid 1,5g, Wasser für Injektionszwecke 290,7g (Herstellung laut Herstellungsprotokoll der Apotheke

des UK S-H, Campus Lübeck, Deutschland) (Anlage 4: *Herstellungsprotokoll für Mydriasis AT*)

2. **Zyklolat EDO®:**

1ml enthält: Cyclopentolat-HCL 10 mg, Mann / Chem.-pharm. Fabrik GmbH, Berlin, Deutschland

3. **Voltaren® ophtha sine:**

0,3 ml enthalten: Diclofenac-Natrium 0,3 mg, Novartis Ophthalmics – Novartis Pharma GmbH, Nürnberg, Deutschland

4. **Neosynephrin-POS® 10%:**

1 ml enthält: Phenylephrin-HCl 100 mg, Benzalkoniumchlorid 0,05 mg, Ursapharm Arzneimittel GmbH & Co. KG, Saarbrücken, Deutschland

2.4 Durchführung

Katarakt-Operation

Nachdem der Studienpatient in den Operationssaal gebracht wurde, erfolgte die zweimalige Applikation von Cocain 10% Augentropfen (Anlage 5: *Herstellungsprotokoll Cocain AT*). Während dieser präoperativen Einwirkzeit wurde unter Einbeziehung der Zilien eine zweimalige Hautdesinfektion des Operationsgebietes durchgeführt. Die cutane Antiseptik erfolgte durch kreisende Bewegungen vom inneren Lidwinkel nach außen über Zilien und Lider, nach oben bis über die Augenbrauen, nach unten bis einschließlich zur Nasenfurche hin. Dafür wurden die Wattestäbchen (Wattestäbchen 10-11 mm; Art. Nr.: REF 974211, NOBA Verbandmittel Danz GmbH u. Co KG, Wetter, Deutschland) zuvor mit Cutasept® G Hautdesinfiziens getränkt (100 g ent-

halten: Propan-2-ol 63 g, entspricht 72 Volumenprozent Benzalkoniumchlorid 0,025 g, sonstige Bestandteile: Gereinigtes Wasser, Gelborange S, Chinolingelb, Brillantschwarz BN; Best. Nr.: 3577266, Bode Chemie Hamburg, Hamburg, Deutschland).

Der periphere Operationsbereich wurde mit sterilisierten Stofftüchern, das Operationsgebiet mit einem Einmallochtuch abgedeckt (Adhesive Fenestrated Drape, Art. Nr.: REF 80097463, Mölnlycke Health Care, Göteborg, Schweden). Über das Auge selbst wurde eine milchglasartige Klebefolie aufgebracht (Steri-Drape™, Art. Nr.: REF 1035, 3M Health Care, Neuss, Deutschland), welche neben der sterilen Abdeckung auch gleichzeitig zum Festkleben der Zilien nach außen diente, damit diese nicht in das Operationsareal hineinragten. Mittels steriler Schere wurde eine Öffnung in die Folie geschnitten und ein Lidsperrer eingesetzt.

Nun erfolgte für alle Patienten eine Bindehautspülung mit 2 ml PVP-Iod 1,25% (ratiopharm, Ulm, Deutschland). Nach 1 Minute Einwirkzeit wurde die Bindehaut mit 2 ml Ringer Spüllösung gründlich gespült (DeltaSelect, Pfullingen, Deutschland).

Für die notwendige Phakoemulsifikation der Linse wurde ein handelsübliches Phakogerät benutzt (Firma Bausch & Lomb GmbH, Feldkirchen, Deutschland). Als Spüllösung zur Tonisierung des Bulbus lief eine NaCl-Lösung ein (Natriumchlorid-Infusionslösung 154 in 0,9%: Na⁺ 154 mmol/l, Cl⁻ 154 mmol/l, Zulassungs-Nr. 1299.99.99, Berlin-Chemie AG, Berlin, Deutschland). Zusätzlich wurde für den intraoperativen Erhalt der Augenvorderkammer BSS verwendet (AQSIA™ BSS 19 ml, 1 ml enthält: Kalziumchlorid x 2H₂O – 0,48 mg, Magnesiumchlorid x 6H₂O - 0,30 mg, Natriumacetat x 3H₂O – 3,90 mg, Natriumcitrat x 2H₂O – 1,70 mg, Natriumchlorid – 6,40 mg,

Kaliumchlorid - 0,75 mg, Wasser für Injektionszwecke, Art. Nr.: 4011201, Bausch & Lomb, Waterford, Ireland). Die Hydrodissektion erfolgte mittels oben genannter NaCl-Lösung (Berlin-Chemie AG, Berlin, Deutschland).

Als Linsenersatz kam eine hydrophile Acryllinse ACR 6D SE Prima zum Einsatz (CORNEAL medizinische Optik, Mainz, Deutschland), welche in den Kapselsack implantiert wurde.

Unmittelbar am Ende des ophthalmochirurgischen Eingriffes wurde den Patienten eine kombinierte antibiotische und mineralkortikoide Augensalbe appliziert. Dabei handelte es sich um Dexamytrex Augensalbe (1 g enthält: 3 mg Gentamicin, 0,3 mg Dexamethason – Mann / Chem.-pharm. Fabrik GmbH, Berlin, Deutschland). Abschließend wurde für den mechanischen Schutz und zur Ruhigstellung des Auges eine Wundabdeckung aufgelegt und fixiert (Augenkomresse 54x70 mm, Art. Nr.: REF 873525, NOBA Verbandmittel Danz GmbH u. Co KG, Wetter, Deutschland).

Abbruchkriterien der Studie

Zu den Kriterien, die zu einem vorzeitigen Abbruch der Gesamtstudie hätten führen können, zählten schwere oder häufige Komplikationen der Studienpräparate, wie schwere allergische Reaktionen oder andere bisher unbekannte Nebenwirkungen. Da es sich um eine verblindete Studie handelte, wurde eine Zwischenevaluierung durchgeführt. Es wäre zum Abbruch der Studie gekommen, wenn in der Zwischenevaluierung vermehrt toxische Reaktionen nach der Tropfserie nachgewiesen worden wären. Als toxische Reaktion wurde ein Anstieg der Bindehauthyperämie, Epitheliopathie oder Schmerzempfindung um zwei oder mehr Stufen deklariert.

Entblindung

Die Entblindung erfolgte in zwei Stufen. Die erste Entblindung (Zwischenevaluierung) wurde nach 10 auswertbaren Proben je Studienarm durchgeführt. Nachdem sich hier keine gravierenden Nebenwirkungen oder Gefahren für die an der Studie teilnehmenden Patienten zeigten, konnte die Studie fortgeführt werden. Nach Erreichen der Mindestzahl von 20 auswertbaren Patientendaten pro Studienarm wurde die Studie beendet. Die Überprüfung der Erfüllung der Patientenanzahl erfolgte durch die Apotheke des Klinikums, welche auch für die Verblindung der Patientengruppen zuständig war. Abschließend erfolgte die Entblindung aller Studienergebnisse.

2.4.1 Keimzahlevaluierung

Bindehautabstriche

Bei allen Patienten wurde zu jedem festgelegten Untersuchungszeitpunkt ein Abstrich aus dem unteren Konjunktivalfornix des OP-Auges entnommen. Die Bindehautabstriche wurden mit alginierten Tupfern Typ AMIE5MOB-Code 120 gewonnen (Hain-Diagnostika Nehren, Deutschland) (Abb. 7). Diese Tupfer besitzen die Eigenschaft, sich in Flüssigkeit aufzulösen. In einer vor Studienbeginn abgeschlossenen Pilot-Studie (s. o.) zur Maximierung der Keimzahlgewinnung zeigte sich, dass mit diesen Tupfern im Vergleich zu den sonst üblichen Cellulose-Tupfern (AMIES W/O CH, Code Nr. 108 Hain-Diagnostika, Nehren, Deutschland) eine signifikant höhere Keimzahl nachweisbar war.

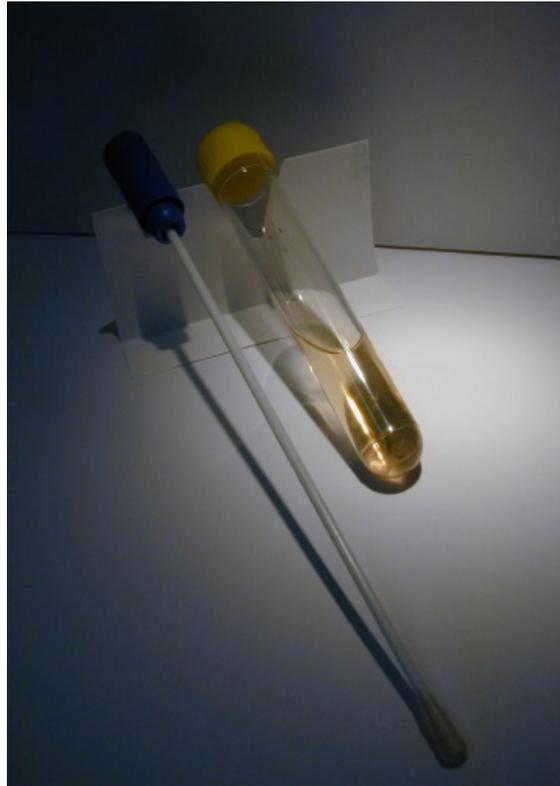


Abb. 7: alginierter Abstrichtupfer und mit Kaseinlösung gefülltes Transportröhrchen

Für die Probeentnahme wurde der Abstrich-Tupfer zweimal in einer rollenden Bewegung durch den Fornix von temporal nach medial gezogen. Eine Kontamination des Tupfers durch die Zilien oder die Lidkante war dabei strikt zu vermeiden. Die Bindehautabstriche Nr. 1, 2 und 4 wurden von ein und demselben Untersucher erbracht. Der am Operationsende gewonnene Bindehautabstrich Nr. 3 erfolgte durch den jeweiligen Operateur, welcher vor Studienbeginn in die Art der Abstrichtechnik eingeführt worden waren.

Nach der Probenentnahme wurde die Verlängerung des Kunststoffschafes vom Tupfer über der Innenkante des innseitig sterilen Transportröhrchens gebrochen,

sodass die Spitze mit dem Anteil der Alginatwatte in das flüssige Transportmedium fiel. Das Röhrchen wurde danach sofort mit dem beiliegenden Deckel verschraubt.

Das Transportmedium bestand aus einer Kasein-Lösung (Caso-Bouillon, Art. Nr. 1.05459.0500, Merck, Darmstadt, Deutschland), welcher ein Neutralisator (Polysorbat-80 30 g/l; Lecithin 0,3 g/l; L-Histidin 0,1 g/l; Aquadest ad 1000) zugesetzt war. Dieser Neutralisator, in der speziellen Herstellung bezeichnet als Enthemmer IV, bewirkt eine Neutralisation von desinfizierenden/antiseptischen Präparaten [Desinfektionsmittelkommission der DGHM, 2002]. Dieser Zusatz stellt sicher, dass die potenziell mit dem Tupfer abgewischten Antiseptika in der Kasein-Lösung nicht weiter wirken können. Damit bleibt die Keimzahl im Transportmedium bis zur Aufarbeitung unverändert.

Das Gesamtvolumen an verwendeter Transportlösung betrug pro Präparatröhrchen für die Bindehautabstriche je 4 ml. Deren sterile Abfüllung erfolgte mittels Pipette im Institut für Mikrobiologie und Hygiene des UK S-H, Campus Lübeck.

Proben-Aufbereitung

Alle Transportröhrchen wurden nach Befüllen mit dem Bindehauttupfer in das Institut für Mikrobiologie und Hygiene des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck gebracht. Dort wurden sie entweder unmittelbar untersucht oder bis zur Untersuchung bei 4 °C max. 15 Stunden gelagert.

Das Untersuchungsröhrchen wurde nach ca. 1-minütiger Bearbeitung mit dem Vortex-Gerät (= mechanische Rüttelmaschine) für 2 Stunden ruhig gestellt.

Dadurch konnte das Alginat des Tupfers in der Lösung rasch verflüssigt werden (Pilotstudie s. o.).

Zur Bestimmung der Keimzahl wurden je 100 µl des ausgeschüttelten Substrates aus Tupfer und Transportlösung auf Blutagar-Platten bei 37 °C für 48 h inkubiert (Abb. 8). Die Summe der Kolonie bildenden Einheiten (KbE) auf der Blutagar-Platte wurde unter dem Mikroskop von Hand ausgezählt.



Abb. 8: kräftiges Bakterienwachstum auf einer Blutagar-Platte

Neben der quantitativen Auswertung der Keimzahl wurde auch eine qualitative Keimevaluierung durchgeführt. Hierzu wurden die einzelnen Keimarten im Institut für Mikrobiologie und Hygiene des UK S-H für jede Probe auf den Platten identifiziert und ausgezählt. Von Interesse war neben der Frage der Häufigkeit der Keimzahlen und -arten auch die Aufdeckung von pathogenen Keimen. Häufig gefundene Keimarten wurden später statistisch kumulativ dargestellt.

2.4.2 Verträglichkeit

Konjunktivale und limbale Hyperämie

Im Rahmen der Eingangsuntersuchung und bei der ersten postoperativen Untersuchung am nächsten Morgen wurde sowohl die konjunktivale als auch die limbale Hyperämie klassifiziert. Dies geschah mit Hilfe von standardisierten fotografischen Vergleichstafeln (Abb. 9) („Cornea and Contact Lens Research Unit, School of Optometry, University of New South Wales“, Johnson & Johnson, Norderstedt, Deutschland).

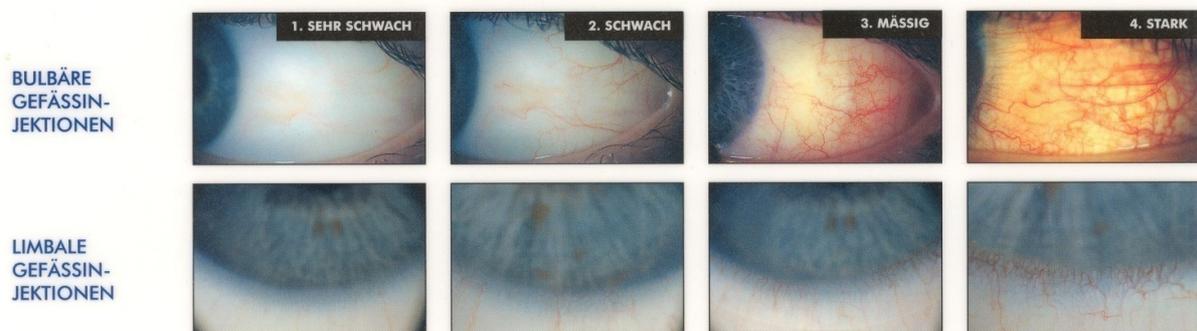


Abb. 9: Vergleichstafeln für die konjunktivale Hyperämie

Epitheliopathie

Wird Polihexanid in höheren Konzentrationen als 0,1% am Auge appliziert, kann dies zum Verlust der Glykokalix des Hornhautepithels führen [Harder, 1995]. Diese Oberflächenstörung kann nach Vitalfärbung mit Fluorescein und Betrachtung mit Blaulichtfilter sichtbar gemacht werden. Diese Art der Hornhautaffektion wird als Keratitis superficialis punctata (KSP) bezeichnet. Das Ausmaß einer KSP wurde an der Spaltlampe unter mikroskopischer Vergrößerung im Vergleich mit den Tafeln nach dem Oxford Schema „Grading of Corneal and Conjunctival Staining“ (Abb. 10) bestimmt.

GRADING OF CORNEAL AND CONJUNCTIVAL STAINING OXFORD SCHEME

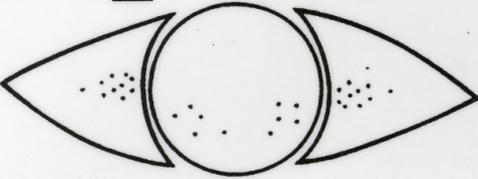
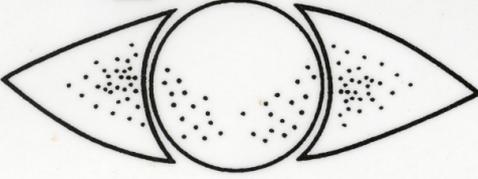
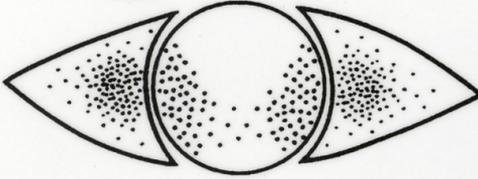
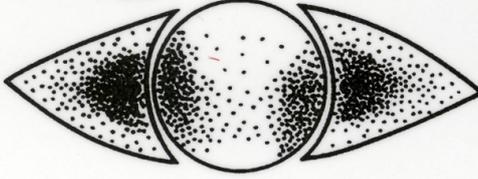
| | | | |
|------------------|---|--|------------|
| PICTURE A |  | EQUAL TO OR LESS THAN PICTURE A | GRADE 0 |
| PICTURE B |  | MORE THAN IN PICTURE A, EQUAL TO OR LESS THAN IN PICTURE B | GRADE 1 |
| PICTURE C |  | MORE THAN IN PICTURE B, EQUAL TO OR LESS THAN IN PICTURE C | GRADE 2 |
| PICTURE D |  | MORE THAN IN PICTURE C, EQUAL TO OR LESS THAN IN PICTURE D | GRADE 3 |
| PICTURE E |  | MORE THAN IN PICTURE D, EQUAL TO OR LESS THAN IN PICTURE E | GRADE 4 |
| | | MORE THAN IN PICTURE E | GRADE 5 |

Abb. 10: Oxford Schema zur Beurteilung der Keratitis superficialis punctata

Das Ausmaß reichte in insgesamt 6 Stufen von „Grad 0“ (keine KSP) bis zum „Grad 5“, dem Maximalbefund der KSP. Um an Hand dieser Tafeln Bewertungen vornehmen zu können, war es zuvor nötig, die Hornhaut mit Fluorescein-Farbstoff anzufärben. Als Präparat kamen hierfür Thilorbin®-Augentropfen (Abb. 11) mit 0,8 mg/ml Fluorescein-Natrium und 4 mg/ml Oxybuprocain-HCl (Alcon Pharma, Freiburg) zur Anwendung.



Abb. 11: Thilorbin® Augentropfen als Einmaldosisophthiole

Schmerzevaluierung

Weiterhin sollte untersucht werden, ob es zu einem vermehrten Augenschmerz durch die Augentropfen unmittelbar nach Applikation oder am ersten postoperativen Tag kam. Hierzu wurde dem Patienten eine strahlförmige visuelle Analogskala präsentiert. Diese reichte von „null“ bis „zehn“ und enthielt in ganzzahligen Abständen senkrechte Markierungsstriche. Das Schmerzempfinden war entsprechend der Skala (Abb. 12) analog ansteigend.

Schmerz-Skala (0) |—|—|—|—|—|—|—|—|—|—|—|—| (10)

Abb. 12: Schmerzanalog-Skala

Dem Patienten gegenüber wurden die Markierungen definiert als:

| | | |
|----------|---|-------------------------|
| 0 | → | „kein Schmerz“ |
| 1 bis 2 | → | „unbedeutender Schmerz“ |
| 3 bis 5 | → | „mäßige Schmerzen“ |
| 6 bis 8 | → | „starke Schmerzen“ |
| 9 bis 10 | → | „stärkste Schmerzen“ |

Der Patient hatte die Möglichkeit sein Schmerzempfinden auf zwei Arten auszudrücken: entweder per verbaler Benennung oder durch Aufzeigen mit dem Finger auf der vorgehaltenen Skala. Die genannte Zahl wurde auf dem Untersuchungsbogen dokumentiert.

2.4.3 Untersuchungsablauf

Das Flussdiagramm „Prozessablauf“ (Abb. 13) liefert einen zusammenfassenden Überblick über den chronologischen Studienablauf. Darüber hinaus werden die Entnahmezeitpunkte der Bindehautabstriche Nr. 1 bis 4 abgebildet.

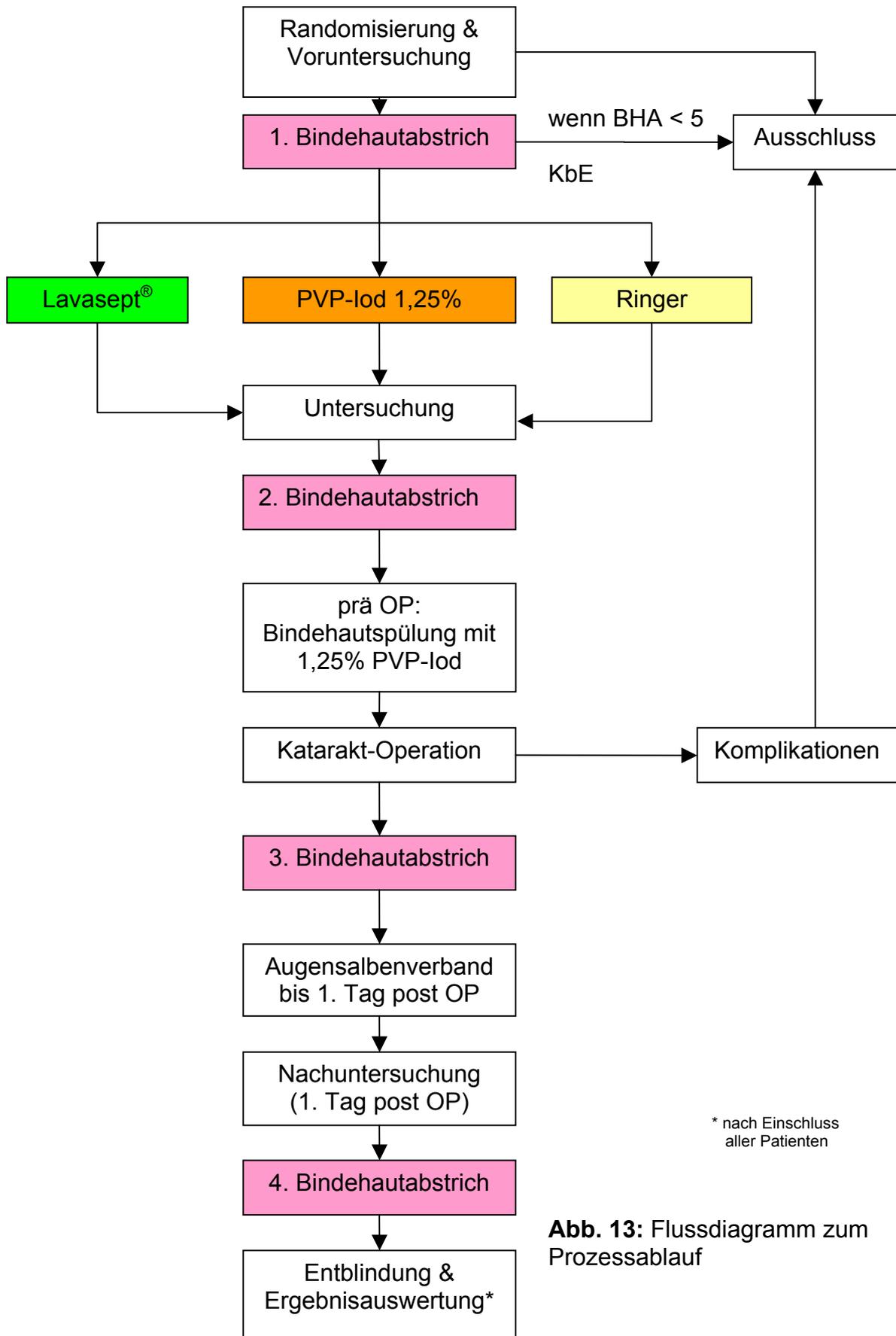


Abb. 13: Flussdiagramm zum Prozessablauf

Der genaue Untersuchungsverlauf wird im Folgenden erläutert:

Nach Darstellung der Art der Studie konnte der Patient an der Studie teilnehmen, sofern er sein Einverständnis bekundete. Nun wurden die Ein- und Ausschlusskriterien überprüft, und der Patient bekam nach positivem Einschluss eine fortlaufende Studiennummer.

An der Spaltlampe erfolgte die Beurteilung der konjunktivalen und limbalen Hyperämie. Hierauf folgte die aktuelle Schmerzgraduierung. Erst im Anschluss wurde der **1. Bindehautabstrich** genommen. Die Epitheliopathiebeurteilung wurde als letztes Untersuchungsmerkmal überprüft, da die für diese Untersuchung erforderlichen Thilorbin[®]-Augentropfen vorübergehend Augenschmerzen (1 bis 2 Minuten) verursachen können. Diese Nebenwirkung ist für dieses Lokalanästhetikum bekannt [Sauder und Jonas, 2003] und hätte vor der Evaluierung der Schmerzempfindung zu einer verfälschten Schmerzangabe geführt.

Entsprechend der zuvor vergebenen Studiennummer bekam der Patient die dazu gehörige Einmalophthiole mit dem Studienpräparat zugeteilt. Die Präparate wurden im Kühlschrank im blickdichten Karton bei 7°C gelagert und von den Schwestern bzw. Arzthelferinnen bei Verwendung entnommen. Die Helferinnen führten die Tropfserie am Operationstag nach beschriebenem Plan (Tab. 6, s. o.) durch und dokumentierten dies auf der Anlage 7: *Dokumentationsbogen 2/2*. Das Iod-Präparat hob sich durch seinen dunklen Farbton in der Einmalophthiole von den anderen Studienpräparaten ab. Da die Patienten über die Farbe der einzelnen Augentropfen nicht orientiert waren und bei dem zweiten Untersuchungsschritt potenzielle Iodreste farblich nicht mehr identifiziert werden konnten, blieb die doppelte Verblindung erhalten.

Zwischen Untersucher und Schwestern fand über die Studienapplikation kein Informationsaustausch statt.

Weil für Lavasept® eine Einwirkzeit von 10 Minuten gefordert wird, erfolgte die Applikation des Antiseptikums bereits 90 Minuten vor dem geplanten Operationsbeginn auf Station. Das Studienmedikament wurde zu Beginn, nach 30 Minuten und am Ende der Tropfserie appliziert. Die Augentropfen wurden entsprechend dem festgelegten Tropfenplan in einem Abstand von 5 Minuten appliziert.

Zehn Minuten nachdem das Studienmedikament zum dritten Mal getropft wurde, erfolgte die Zwischenuntersuchung. Dabei wurden die eingangs durchgeführten Untersuchungen, wie die Beurteilung der konjunktivalen / limbalen Hyperämie und der Schmerzgraduierung, wiederholt. Anschließend wurde der **2. Bindehautabstrich** entnommen.

Im Operationssaal erfolgte die standardisierte Vorbereitung für die Katarakt-Operation. Hierzu zählte für ***alle drei Studiengruppen die präoperative Bindehautspülung mit PVP-Iod 1,25%*** mit einer Einwirkzeit von 1 Minute. Als Operationsverfahren kam lediglich eine Clear Cornea Technik mit einem 3,2 mm breiten Zugang zur Anwendung. Sie erfolgte unter topischer Anästhesie (s. o.). Am Ende der Operation, noch vor Entfernung der sterilen Abdeckung und Entnahme des Lidsperrers, erfolgte durch den Operateur die Gewinnung des **3. Bindehautabstriches**. Die operative Kataraktversorgung wurde ausschließlich von zwei erfahrenen Fachärzten für Augenheilkunde am UK S-H, Campus Lübeck durchgeführt. Dem Patienten wurde anschließend ein Dexamytrex® Augensalbenverband angelegt.

Die Abschlussuntersuchung wurde am ersten postoperativen Tage unmittelbar nach Entfernung des Verbandes vorgenommen (Beurteilung der konjunktivalen und limbalen Hyperämie, Schmerzgraduierung). Im Rahmen dessen erfolgte der **4. Bindehautabstrich**. Wie auch bei der Eingangsuntersuchung wurde die Beurteilung der Epitheliopathie nach Thilorbin®-Applikation erst als letztes Kriterium erfasst. Im Anschluss daran wurde der Patient in die normale postoperative Nachsorge übergeben. Für den Patienten war die Teilnahme an der Studie damit beendet.

Um die Patienten in einen schematisierten Untersuchungsablauf zu integrieren und um die Sicherstellung der Vollständigkeit der erhobenen Befunde zu gewährleisten, wurde für jeden Patienten ein zweiseitiger Dokumentationsbogen angelegt. Auf der Vorderseite (Anlage 6: *Dokumentationsbogen 1/2*) wurden die Patientendaten erfasst. Außerdem wurde hier die ordnungsgemäße Durchführung aller Untersuchungsschritte protokolliert und durch Unterschrift bestätigt. Auf der Rückseite (Anlage 7: *Dokumentationsbogen 2/2*) wurden die vom Untersucher erhobenen Befunde in chronologischer Reihenfolge dokumentiert. Ergänzt wurde der Dokumentationsbogen mit dem Tropfenplan und der Schmerz-Skala (s. o.).

2.5 Statistik

Für die Abschätzung der erforderlichen Patientenzahl für die statistische Auswertung der Studie übernahm das Institut für Medizinische Biometrie und Statistik des UK S-H, Campus Lübeck eine beratende Tätigkeit.

Powerberechnungen

Mittels des Softwareprogramms „nQuery Advisor 2000“ (nQuery Advisor®), wurde die Anzahl der erforderlichen Patienten pro Untersuchungsgruppe errechnet, bei welcher eine statistisch signifikante Aussage zu erwarten wäre. Es wurde eine Gruppengröße von je 8 Patienten pro Untersuchungsarm (Lavasept®, Ringer, PVP-Iod) ermittelt, um bei einem Keimzahlunterschied von 7 KbE eine „Power“ von 80% erwarten zu dürfen. Die Power gibt an, wie groß die Wahrscheinlichkeit ist, dass bei definierten Parametern statistisch signifikante Aussagen gemacht werden können.

Für eine größere statistische Sicherheit wurde letztlich die Anzahl der zu untersuchenden Patienten auf mindestens 20 pro Gruppe festgelegt. Da sich in der Pilotstudie abzeichnete, dass nur etwa jeder 2. Patient das Einschlusskriterium der Mindestkontamination des ersten Bindehautabstriches von 5 KbE erfüllen würde, wurde die zu untersuchende Patientenzahl auf 40 pro Gruppe festgelegt.

Randomisierung

Mit Hilfe eines computergesteuerten Zufallsgenerators (Microsoft Excel 2000) erfolgte die Randomisierung der Studienpräparate durch die Apotheke des UK S-H, Campus Lübeck, die auch die Testsubstanzen steril in Einmalophthialen abfüllte. Anschließend wurden die randomisierten Nummern von 001 bis 120 auf die 3 Studienpräparate verteilt. So enthielt jede Gruppe 40 Einheiten. Die Zuordnung der Randomisierungsnummern zu den einzelnen Patienten erfolgte, äquivalent zu der Rekrutierung der Patienten, in aufsteigender Reihenfolge. Es erfolgte eine Zwischenevaluierung nach Einschluss der Hälfte der Patienten, um zu prüfen, ob es in einer

der Gruppen vermehrt zum Studienabbruch kam. Da dies nicht der Fall war, wurde die Studie planmäßig fertig gestellt.

Statistische Auswertung

Alle erhobenen Daten wurden in einer vom Verfasser eigens hierfür programmierten Datenbank in „Microsoft Access 2003“ archiviert und verwaltet.

Die Auswertungen der erhobenen Daten erfolgte im Computerprogramm „Microsoft Excel 2003“ auf der Plattform von „Windows XP“ unter Verwendung der automatischen Funktionen zur Berechnung des Medians, der Summe und der Mittelwerte.

Der Chi-Quadrat-Test wurde ebenfalls mit obigem Programm mittels der Funktion „CHITEST“ berechnet. Er dient der Untersuchung von Gruppen, die nur wenige Freiheitsgrade aufweisen. Der Chi-Quadrat-Test gibt den Wert der chi-quadrierten (c^2) χ^2 Verteilung für die Teststatistik (Prüfgröße) mit den entsprechenden Freiheitsgraden zurück. Mit Hilfe von χ^2 c^2 -Tests kann festgestellt werden, ob in Experimenten die Ergebnisse bestätigt werden, die aufgrund von Hypothesen erwartet wurden. Somit können Untersuchungen zu den Verteilungen innerhalb der Patientengruppen angestellt werden. Dazu zählten die Häufigkeitsverteilung des Geschlechts und die Häufigkeitsverteilung der Seite des operierten Auges.

Mit Hilfe der Software „SPSS vers. 12.0“ der Firma LEADTOOLS wurden neben der Berechnung der statistischen Signifikanz mittels t-Test und der Bestimmung der Standardabweichung des Mittelwertes noch weitere statistische Berechnungen durchgeführt. Hierzu zählten:

1. Unterschiede in der Keimzahl innerhalb einer Gruppe im zeitlichen Verlauf mittels 95% Spearman Rangkorrelationskoeffizienz (Konfidenzintervall)
2. Der Mann-Whitney-Test (U-Test) dient zur Berechnung der Signifikanz der Anzahlreduktion (hier Bakterienzahlreduktion) im Vergleich zu anderen Gruppen.
3. Unterschied in der Keimzahlveränderung innerhalb einer Gruppe vor und nach topischer Tropfengabe mittels Wilcoxon Signed-Ranks Test.
4. Unterschiede in der Verträglichkeit bewertet anhand Bindehautinjektion, Epitheliopathie und Schmerzgraduierung mittels Kruskal-Wallis-Test (zur Feststellung von statistisch signifikanten Unterschiedlichkeiten zwischen mehreren Gruppen)

Die graphische Darstellung in Form von Histogrammen zur Erfassung von Gruppen mit ähnlichen Werten und die optische Aufarbeitung von Ergebnissen in der „Box & Whisker“ Ansicht wurde mit dem Programm Win STAT® vers. 2005.1 der Firma R. Fitch Software erstellt.

Wegen der Gruppenstärken von ca. 20 Probanden pro Gruppe ist die Auswertung der Mittelwerte anfälliger für Ausreißer als in größeren Probandenpopulationen. Deshalb kam dem Median für die Auswertung bei kleineren Fallzahlen eine zentrale Bedeutung zu.

Die Wirkung der Studienpräparate lässt sich am besten beurteilen, wenn die Keimzahlen aus den Bindehautabstrichen der Patienten linear beobachtet werden. Der Effekt der Studienpräparate spiegelt sich in der Unterschiedlichkeit der Anzahl an KbE von Bindehautabstrich zu Bindehautabstrich wieder, letztlich also in der

negativen (= Keimzahlreduktion) oder positiven (= Keimzahlvermehrung) Differenz von zwei Bindehautabstrichen unter Einbeziehung des Ausgangswertes. Diese Differenz beschreibt den tatsächlichen keimzahländernden Effekt durch eine bestimmte Maßnahme. Im Einzelnen galt für die Berechnungen (BHA = Bindehautabstrich):

- Effekt der Studienmedikation (Tropfenserie)
= $(1. \text{ BHA} - 2. \text{ BHA}) / 1. \text{ BHA}$
- Effekt der zusätzlichen, unmittelbar präoperativ erfolgten **PVP-Iod-Bindehautspülung**
= $(1. \text{ BHA} - 3. \text{ BHA}) / 1. \text{ BHA}$ und $2. \text{ BHA} - 3. \text{ BHA}$
- Effekt am ersten postoperativen Tag
 $(1. \text{ BHA} - 4. \text{ BHA}) / 1. \text{ BHA}$
- Postoperativer anhaltende Keimzahlreduktion (Langzeiteffekt)
= $3. \text{ BHA} - 4. \text{ BHA}$

Eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 0,05$ wurde, wie allgemein üblich für alle Untersuchungen, als statistisch signifikant definiert. Die Messergebnisse wurden aus Gründen der Übersicht, auf bis zu drei Nachkommastellen abgerundet.

3 Ergebnisse

Zur besseren Übersicht werden die drei Untersuchungsgruppen im Folgenden nur mit einer Kurzform benannt:

- Lavasept[®]: Patientengruppe mit präoperativer Lavasept[®] Augentropfen-Applikation
- Iod: Patientengruppe mit (zusätzlicher) präoperativer PVP-Iod 1,25% Augentropfen-Applikation
- Ringer: Patientengruppe mit präoperativer Ringer Augentropfen-Applikation

3.1 Patienten

Von den insgesamt 67 ausgewerteten Patienten waren 31 Patienten männlichen und 36 Patienten weiblichen Geschlechts, womit sich in der Gesamtauswertung eine homogene Verteilung zeigte (Chi-Quadrat-Test $p = 0,541$). Auch bei den Auswertungen innerhalb der drei Studienarme war die Verteilung bezüglich des Geschlechts gleichmäßig (Chi-Quadrat-Test: Lavasept[®] $p = 0,695$; Iod $p = 0,371$; Ringer $p = 0,513$) (Tab. 7 - 9, Anhang).

Die untersuchten Patienten (Tab. 7 - 9, Anhang) waren im Median 76 Jahre alt (MW = $73,28 \pm 9,65$). Der jüngste Patient war 54 Jahre, der älteste 95 Jahre alt. Die Altersverteilung in den drei Gruppen unterschied sich statistisch nicht (Chi-Quadrat-Test $p = 0,837$; Median: Lavasept[®] = 77; Iod = 71, Ringer = 77; MW: Lavasept[®] = 74 ± 10 ; Iod = 70 ± 10 ; Ringer 75 ± 10) (Tab. 10).

| | Lavasept® | Iod | Ringer | Gesamt |
|----------------|-----------|--------|--------|--------|
| Median | 77,00 | 71,00 | 77,00 | 76,00 |
| Mittelwert | 74,35 | 70,45 | 75,29 | 73,48 |
| ± Standardabw. | ± 10,47 | ± 9,57 | ± 8,33 | ± 9,65 |

Tab. 10: Berechnung der Altersverteilung der Probanden (in Jahren)

Fast identisch präsentierte sich die Verteilung der operierten Augen bezüglich der rechten (RA) und linken (LA) Seite in der Gesamtgruppe (RA:LA = 34:33; Chi-Quadrat-Test $p = 0,903$) und in den jeweiligen Untersuchungsgruppen (Chi-Quadrat-Test: Lavasept® $p = 0,239$; Iod $p = 0,180$; Ringer $p = 0,827$) (Tab. 7 - 9, Anhang).

3.2 Bindehautabstriche

Es wurde für jeden Probanden die Anzahl der nachgewiesenen KbE in den jeweiligen Bindehautabstrichen 1 - 4 tabellarisch erfasst und der Median, sowie der Mittelwert mit Standardabweichung berechnet (Tab. 11 – 13, Anhang).

Grundkontamination

Die Ausgangskontamination (Erster Bindehautabstrich, angegeben in Kolonie bildenden Einheiten = KbE) in der Gruppe mit der späteren Applikation von Ringer wies trotz Randomisierung höhere durchschnittliche Keimzahlen (MW = 174 ± 138) als die Lavasept®-Gruppe (MW = 117 ± 112) oder die der Iod-Gruppe (MW = 124 ± 165) auf. Dieser Unterschied war jedoch im Kruskal-Wallis-Test mit $p = 0,156$ nicht signifikant, welches einer gleichmäßig verteilte Grundkontamination in allen Gruppen spricht.

Keimzahlreduktion durch Studienpräparate

Die Differenz (s. Tab. 11 - 13, Anhang) der KbE zwischen dem 1. und dem 2. BH-Abstrich bildete den Effekt der Tropfenapplikation ab. Sie war im „Wilcoxon Signed-Ranks Test“ für die Lavasept[®]-, Iod- und Ringer-Gruppe ($p < 0,05$). statistisch signifikant (Tab. 14).

| Gruppe | p-Werte (1. BHA zu 2. BHA) |
|-----------------------|----------------------------|
| Lavasept [®] | $p = 0,00002$ |
| Iod | $p = 0,00009$ |
| Ringer | $p = 0,009$ |

Tab. 14: Wilcoxon Signed-Ranks Test: Reduktion der KbE vom 1. zum 2. BHA (Signifikanz für $p \leq 0,05$)

Vergleicht man das Ausmaß der Keimzahlreduktion zwischen den Gruppen (Abb. 14), so war für Lavasept[®] im Mann-Whitney-Test (U-Test) eine signifikant **bessere** Wirkung ($p < 0,05$) als für PVP-Iod nachweisbar (Anlage 8: *Statistikberechnungen Mann-Whitney-Test*). Der Unterschied der Wirksamkeit zwischen Lavasept[®]- und Ringer-Lösung war mit $p = 0,002$ sogar hochsignifikant. Hingegen konnte zwischen der Wirkung von PVP-Iod und der topischen Gabe von Ringer-Lösung kein relevanter Unterschied gesichert werden ($p = 0,53$) (Tab. 15).

| Gruppe | zu | Gruppe | statistische Signifikanz für p = 0,05 |
|-----------|----|---------|---------------------------------------|
| Lavasept® | ↔ | Ringer | p = 0,0015 |
| Lavasept® | ↔ | PVP-Iod | p = 0,0498 |
| PVP-Iod | ↔ | Ringer | p = 0,5337 |

Tab. 15: Signifikanz der Keimzahlreduktion durch Studientropfserie zwischen den Untersuchungsgruppen (U-Test = Mann-Whitney-Test)

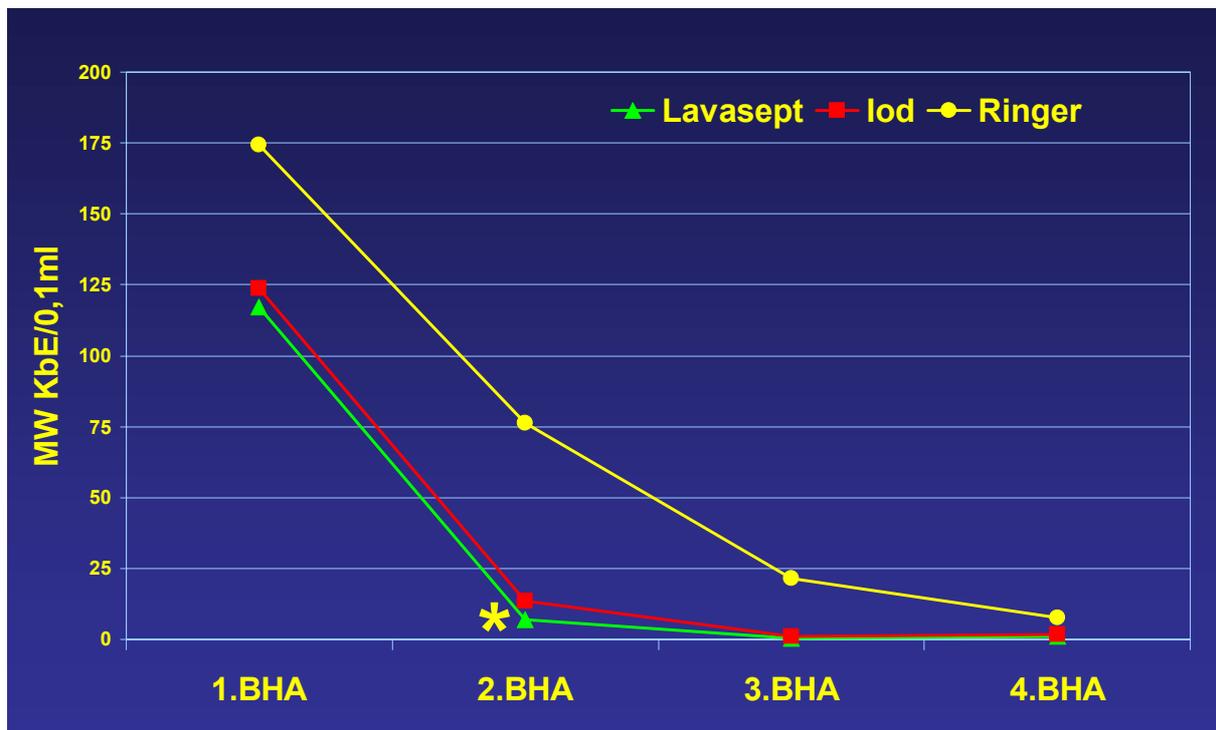


Abb. 14: Effektivität der Keimzahlreduktion; MW der KbE pro 0,1 ml Substrat, zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt (s. a. Tb. 11-13, Anhang). (*) Für Lavasept® ist p < 0,05 zu Ringer und Iod.

Die Reduktion der Keimzahlen im Verhältnis zu den jeweiligen Ausgangswerten wurde für jeden Fall nach folgender Formel berechnet (Tab. 16-18, Anlage):

$$\frac{[(\text{KbE aus 1. BHA}) - (\text{KbE aus 2. BHA})]}{(\text{KbE aus 1. BHA})}$$

Ein Wert von 1,0 entsprach dabei einem sterilen Befund, ein negativer Wert bedeutete eine Zunahme KbE im Bindehautabstrich. Für Lavasept® ergab sich so ein Median von 0,99, für Iod von 0,90 und für die Ringer-Gruppe von 0,79. Lavasept® weist damit den besten antiseptischen Effekt auf (Abb. 15). In den Auswertungen des 3. und 4. Bindehautabstriches [(1. BHA-3. BHA) / 1. BHA und (1. BHA - 4. BHA) / 1. BHA] ergab sich in allen Gruppen ein Median von 1,0.

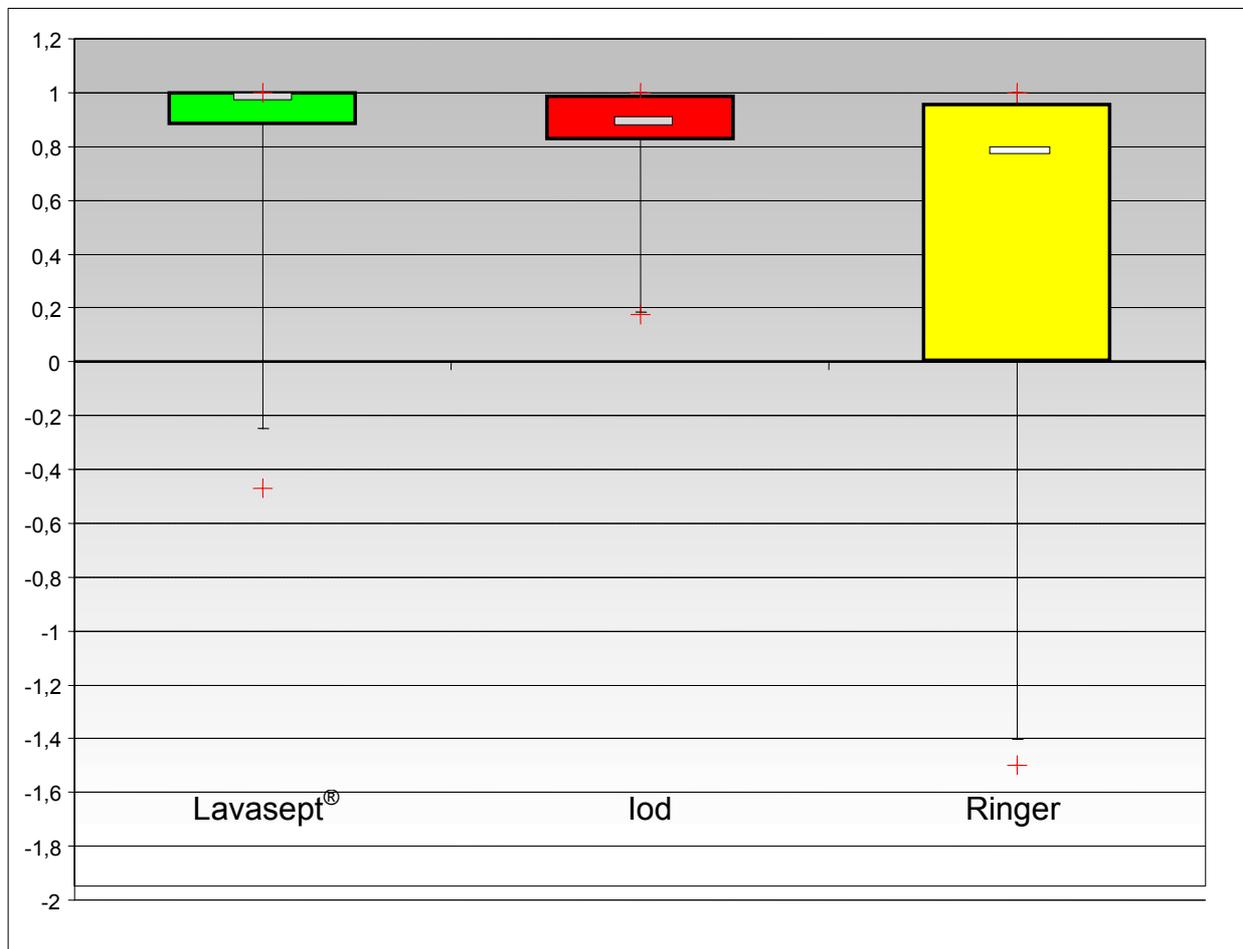


Abb. 15: Box & Whisker: Antiseptischer Effekt der Studienpräparate (Veränderung der KbE zum Ausgangsbefund: (BHA 1 – BHA 2) / BHA 1); -- Median, + Min. und Max., Box 25%-75%, Whisker 5%-95%

Eine **absolute Keimfreiheit** (100% = bester antiseptischer Effekt) fand sich bei Lavasept® in 46,2% gegenüber Iod (15%) und Ringer (9,5%) (Abb. 16).

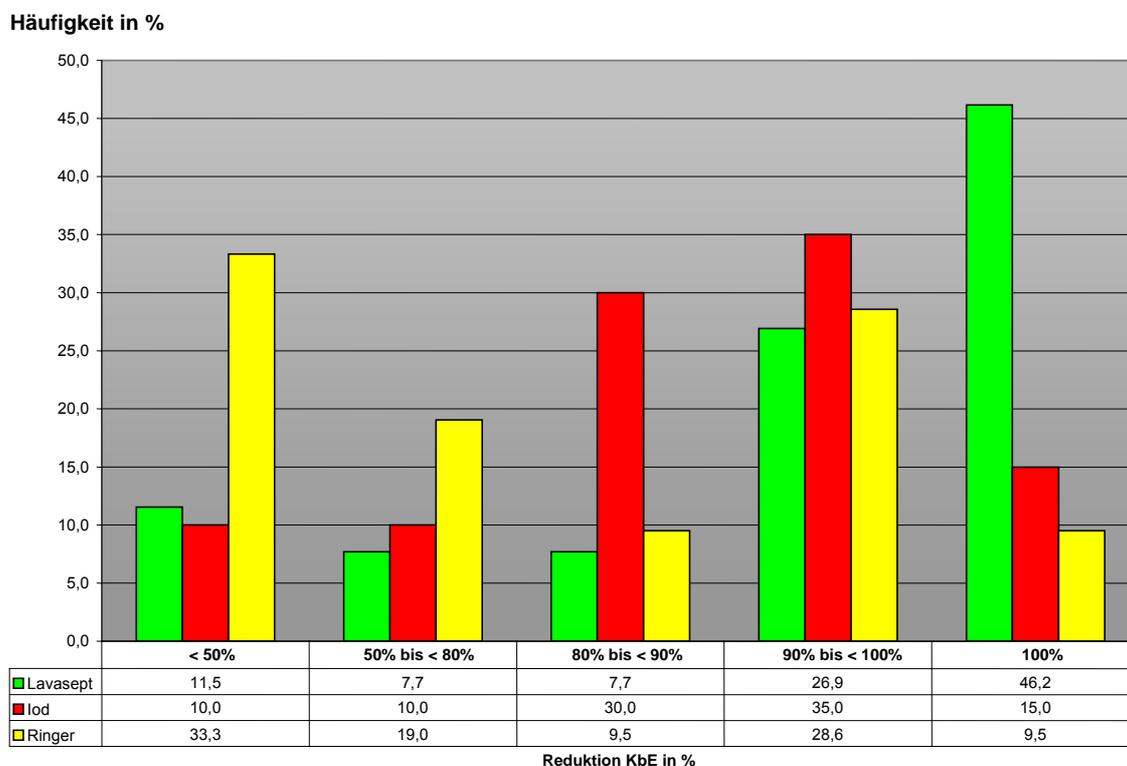


Abb. 16: Histogramm: antiseptischer Erfolg in % nach präoperativer Studienapplikation.

Bei einer bis zu mehr als 90%igen Keimzahlreduzierung durch die präoperative Tropfenserie hatte Lavasept® mit 73,1% den kumulativ stärksten, antiseptischen Effekt (Iod =50%; Ringer =38,1%) (Tab. 19). Eine 80%ige Keimzahlreduktion erreichten immerhin 80% der Fälle der Lavasept®- und der Iod-Gruppe, hingegen nur 47,6% der Ringer-Gruppe.

In der Ringer-Gruppe wurde bei 66,7% der Proben die Ausgangskeimzahl mindestens halbiert, wohingegen in den antiseptikahaltigen Gruppen dieser Effekt in 88,5% (Lavasept®) bzw. in 90% (Iod) der Fälle erreicht wurde.

| antiseptischer Effekt (=Reduzierung der KbE) in % | Anzahl Proben in % | | |
|---|--------------------|-------------|------------|
| | Lavasept® | Iod | Ringer |
| 100% (steriler Abstrich) | 46,2 | 15,0 | 9,5 |
| > 90% | 73,1 | 50,0 | 38,1 |
| > 80% | 80,8 | 80,0 | 47,6 |
| > 50% | 88,5 | 90,0 | 66,7 |
| alle Proben | 100,0 | 100,0 | 100,0 |

Tab. 19: Kumulativer, antiseptischer Effekt in % der präoperativen Studienapplikation

Relative Keimfreiheit der Bindehautabstriche

Definiert man, orientiert am Einschlusskriterium von mindestens 5 KbE, den antiseptischen Erfolg als Keimzahlreduktion in den Bindehautabstrichen auf eine Erregerzahl von kleiner 5 KbE, ergibt sich die höchste Anzahl an erfolgreich antiseptisch behandelten Patienten in der Lavasept®-Gruppe (65%), gefolgt von der Iod-Gruppe (45%) und der Ringer-Gruppe (29%) (Abb. 17).

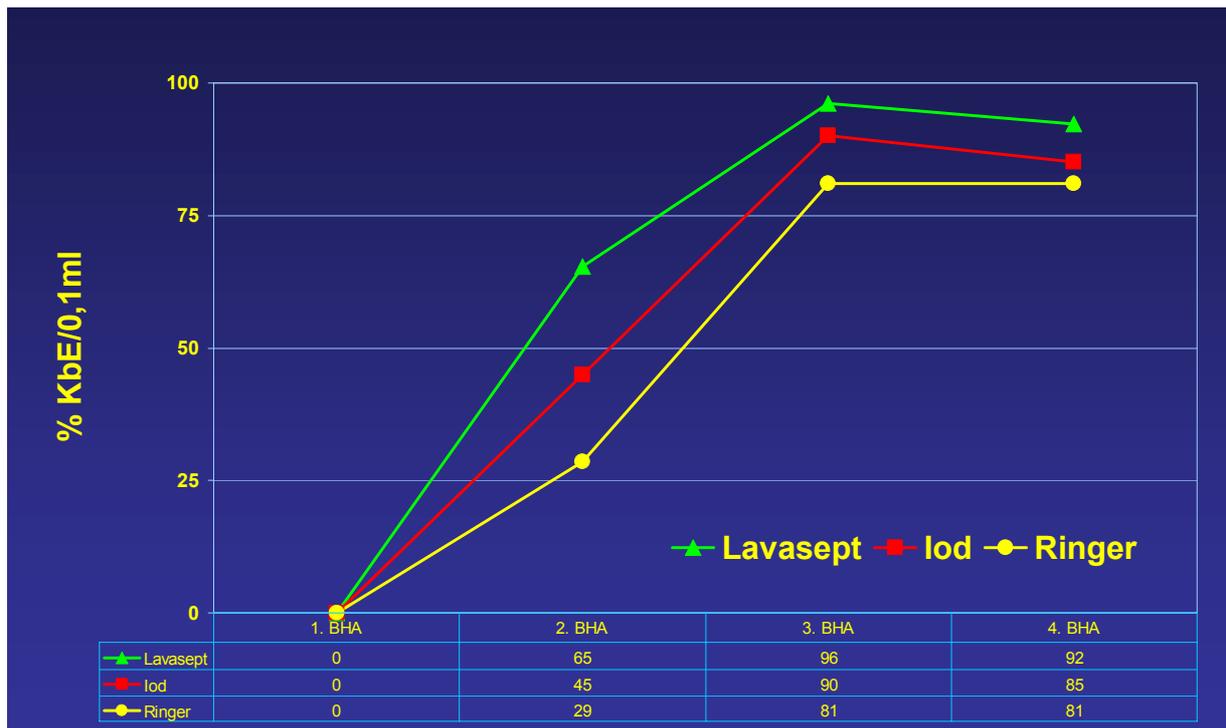


Abb. 17: relative Keimfreiheit: Anzahl Patienten in % pro Gruppe der nicht kontaminierten Bindehautabstriche. Definiert für Bindehautabstriche mit < 5 KbE pro 0,1 ml Untersuchungssubstrat der BH-Abstriche.

Zunahme der KbE im 2. Bindehautabstrich

Bei einigen Untersuchungen wurde eine Zunahme der KbE im 2. BHA nachgewiesen. Diese blieben in der Lavasept®-Gruppe mit 7,7% (= 2 von 26) und in der PVP-Iod Gruppe mit 5% (= 1 von 20) Einzelfälle. In der Ringer-Gruppe hingegen fand sich mit 38,1% (= 8 von 21 Fällen) eine erhebliche Zunahme der Bindehautkontamination.

Effekte der intraoperativen PVP-Iod 1,25% Applikation

Im Anschluss an die für alle Gruppen gleichermaßen durchgeführte intraoperative Spülung des Bindehautsackes mit PVP-Iod 1,25% war in allen Gruppen eine

Abnahme der vorhandenen Keimzahlen bei noch kontaminierten Augen durch die intraoperative Antiseptik erkennbar (Tab. 20). Der Median der KbE lag im 3. BHA in allen Gruppen bereits bei 0.

| | Lavasept® | Iod | Ringer |
|-----------------------|-----------|---------|---------|
| 2. BHA, Median | 0 | 5 | 20 |
| 3. BHA, Median | 0 | 0 | 0 |
| 2. BHA, MW | 7 ± 14 | 14 ± 33 | 76 ± 92 |
| 3. BHA, MW | 0 ± 1 | 1 ± 2 | 21 ± 55 |

Tab. 20: antiseptischer Effekt (Median der KbE) vor und nach intraoperative PVP-Iod 1,25% Applikation (s. a. Tab. 11 - 14, Anhang)

Dennoch war der beobachtete keimreduzierende Effekt weder innerhalb einer Gruppe noch im Vergleich zwischen den Gruppen im Kruskal-Wallis-Test signifikant ($p = 0,851$), womit gleichzeitig ein unterschiedlicher Effekt auf die Veränderung der KbE durch die intraoperative PVP-Iod 1,25% Gabe ausgeschlossen wurde.

Postoperative Ergebnisse

Am Morgen nach dem Eingriff wurde trotz Applikation des postoperativen, antibiotikumhaltigen Augensalbenverbandes bei einigen Patienten eine Verstärkung oder ein Fortbestehen der Kontamination der Bindehaut gefunden (Tab. 11 - 13, Anlage). Der Median bei allen drei Gruppen war „0“. Die Auswertung der 4. Bindehautabstriche ergab folgende Werte: Lavasept® = 1 ± 3,3 KbE; Iod = 2 ± 4,1 KbE; Ringer = 8 ± 21,6

KbE. In keiner der Untersuchungsgruppen wurde eine statistische Signifikanz in der Veränderung vom 3. zum 4. BHA gefunden (p stets $> 0,5$) (Tab. 21).

| Gruppe | p-Werte (3. BHA zu 4. BHA) |
|-----------|----------------------------|
| Lavasept® | $p = 0,505$ |
| Iod | $p = 0,721$ |
| Ringer | $p = 0,859$ |

Tab. 21: Wilcoxon Signed-Ranks Test der KbE zwischen dem 3. BHA und dem 4. BHA (Signifikanz für $p \leq 0,05$).

Langzeiteffekt:

Die Veränderung der Anzahl der KbE in den vier Bindehautabstrichen zu den Entnahmezeitpunkten wies für Lavasept® (0,19) den kleinsten 95%igen Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman auf, gefolgt von PVP-Iod 1,25% (0,35) und Ringer (0,36). Dies bedeutete, dass Lavasept® im Vergleich zu den übrigen Präparaten tendenziell die bessere Langzeitwirkung besaß, wenngleich keines dieser Ergebnisse signifikant war.

3.3 Verträglichkeit

3.3.1 Konjunktivale Hyperämie

Bei der Auswertung der Verträglichkeit ließ sich bezüglich der konjunktivalen Hyperämie zu keinem Untersuchungszeitpunkt ein klinischer Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen finden (Kruskal-Wallis-Test: vor AT $p = 0,465$, nach AT $p = 0,64$,

nach OP $p = 0,16$). Auf einer Skala von „1“ bis „5“ lagen alle Mediane, sowohl vor als auch nach der präoperativen Augentropfengabe, bei „2“ (= schwach). Postoperativ lagen sie in allen Gruppen bei „3“ (= mäßig) (Tab. 22 - 24, Anhang). Die Mittelwerte veränderten sich nach Augentropfengabe wenig (Tab. 25), jedoch wurde für die Ringer-Gruppe mittels verbundenem t-Test eine geringe, statistisch signifikante, konjunktivale Hyperämie dokumentiert $p = 0,0049$.

| Präparat | vor AT | nach AT | 1. Tag post OP |
|---------------|------------|------------|----------------|
| Lavasept® | 1,8 ± 0,51 | 1,8 ± 0,59 | 3,1 ± 0,43 |
| PVP-Iod 1,25% | 1,9 ± 0,49 | 1,7 ± 0,59 | 3,3 ± 0,44 |
| Ringer | 2,0 ± 0,5 | 1,6 ± 0,59 | 3,4 ± 0,67 |

Tab. 25: konjunktivale Hyperämie, Mittelwerte

Die konjunktivale Hyperämie am ersten postoperativen Tag hatte in allen Gruppen erwartungsgemäß statistisch hoch signifikant zugenommen (verbundener t-Test: $p < 0,05$) (Abb. 18, Tab. 26).

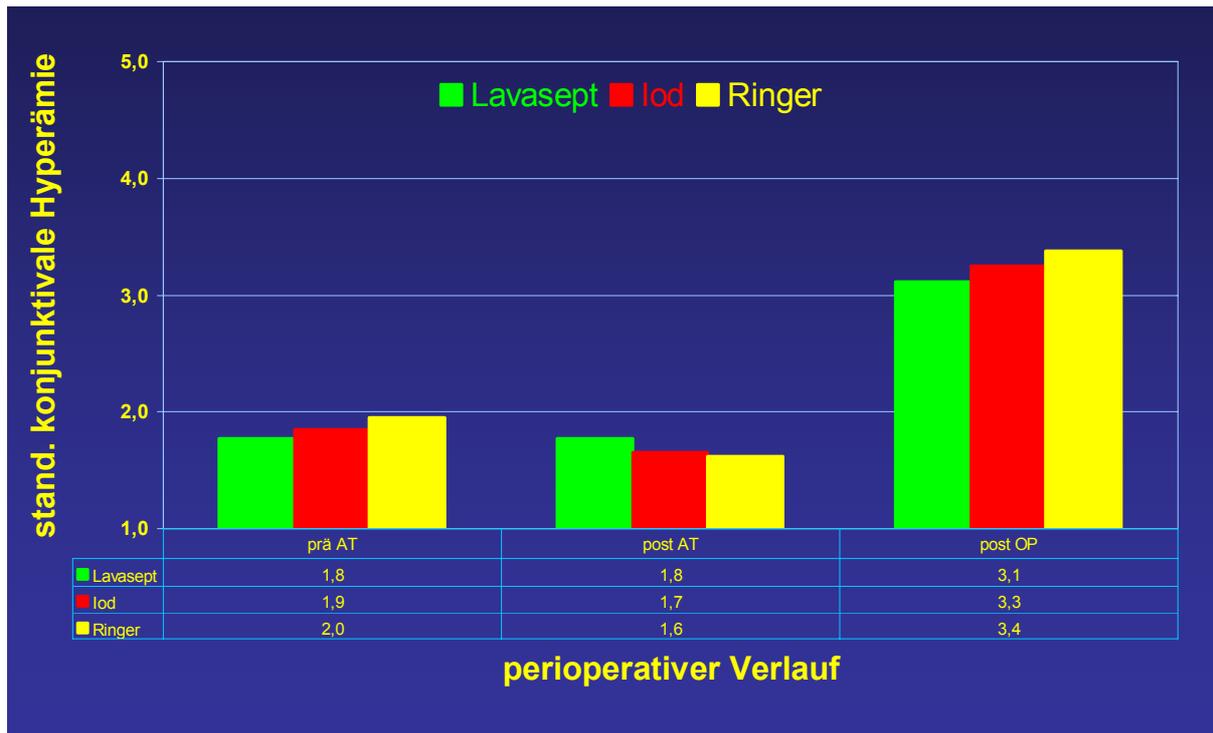


Abb. 18: Ergebnisse der konjunktivalen Beurteilung zu verschiedenen Beobachtungszeitpunkten, Mittelwert

| | nach AT | post OP (1. Tag) |
|-----------------------------|---------|------------------|
| Lavasept®-Gruppe | | |
| vor AT | 1 | 4,84E -12 |
| nach AT | | 1,64E -09 |
| PVP-Iod 1,25%-Gruppe | | |
| vor AT | 0,214* | 1,98E -08 |
| nach AT | | 2,33E -09 |
| Ringer-Gruppe | | |
| vor AT | 0,0049* | 1,00E -07 |
| nach AT | | 1,36E -09 |

Tab. 26: Veränderung der konjunktivale Hyperämie, p-Werte mittels verbundenen t-Test, statistische Signifikanz für $p \leq 0,05$, (*= verringerte Hyperämie zum Ausgangsbefund)

3.3.2 Limbale Hyperämie

Das Ausmaß der limbale Hyperämie zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten (Tab. 27 - 29, Anlage) wies zwischen den Gruppen keinen statistischer Unterschied auf (Kruskal-Wallis-Test: vor AT $p = 0,58$, nach AT $p = 0,92$, nach OP $p = 0,68$). Nach Applikation der Studienmedikation konnte ein Rückgang der limbale Hyperämie in allen drei Gruppen beobachtet werden (Abb. 19). Dieser war im verbundenen t-Test in der PVP-Iod 1,25% ($p = 0,03$) und der Ringer-Gruppe ($p = 0,03$) statistisch signifikant, jedoch nicht signifikant für Lavasept® ($p = 0,13$).

Am ersten postoperativen Tag war die limbale Hyperämie in allen Gruppen zum Ausgangsbefund hoch signifikant angestiegen (verbundener t-Test: Lavasept® $p = 1,2E -06$, Iod $p = 0,2E -06$, Ringer $p = 0,7E -06$); der Median stieg um eine Stufe von „2“ auf „3“ (Tab. 27 - 29, Anlage).

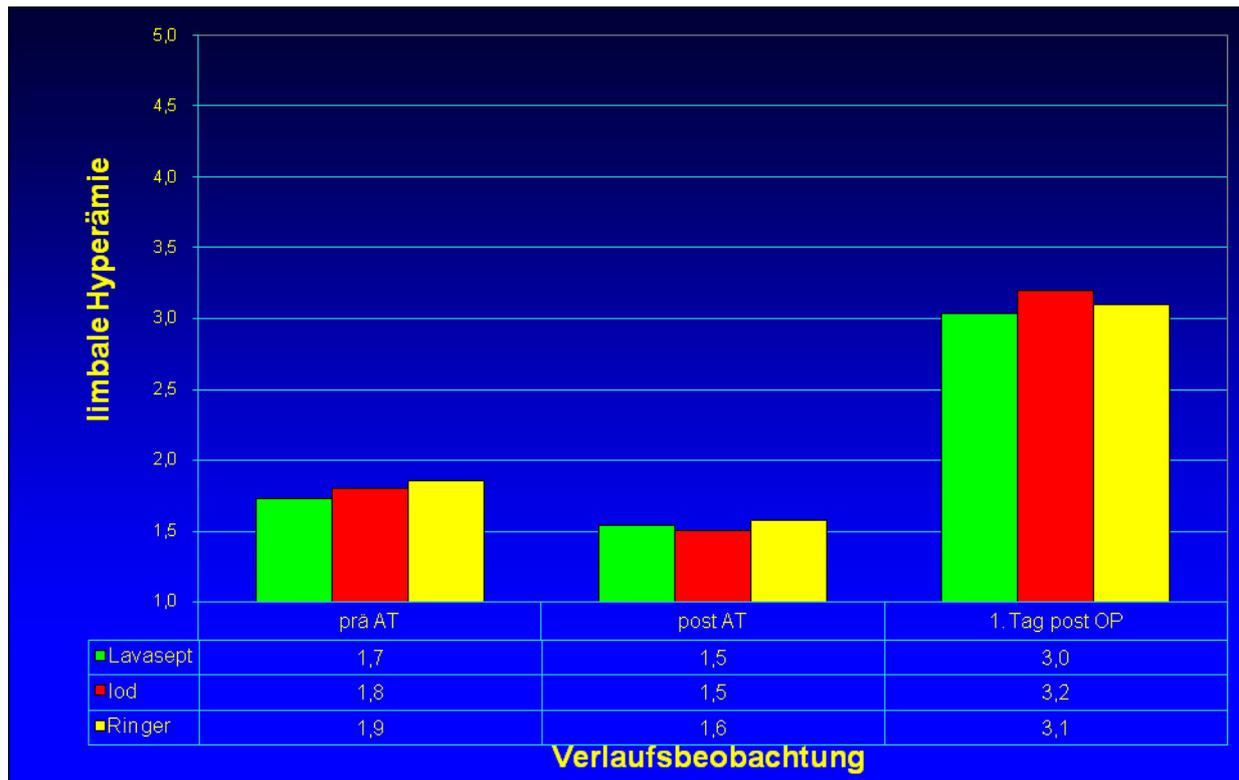


Abb. 19: limbale Hyperämie, MW

3.3.3 Epitheliopathie

Vergleichbare Ergebnisse wie bei der konjunktivalen Hyperämie fanden sich bei der Beurteilung der Epitheliopathie mittels Fluorescein-Vitalfärbung. Die Gruppen waren in der Zusammensetzung sowohl in ihren Ausgangswerten ($p = 0,21$), als auch in ihren postoperativen Werten gleich konfiguriert ($p = 0,10$; Kruskal-Wallis-Test).

Auf einer Skala von „0“ bis „5“ lagen alle Ausgangswerte unter „1“ (MW für Lavasept® 0,4 ± 0,75, PVP-Iod 0,2 ± 0,7 und Ringer 0,1 ± 0,48). Am Ende des Untersuchungszeitraums war die Epitheliopathie gegenüber präoperativ erhöht (MW für Lavasept® 1,7 ± 1,4, PVP-Iod 1,0 ± 1,2 und Ringer 1,7 ± 1,3) (Abb. 20). Die zweiten Werte lagen in allen Gruppen statistisch signifikant höher gegenüber ihrem Ausgangswert, obwohl dies klinisch nur einem milden Anstieg der Epitheliopathie nach Katarakt-Operation entsprach (Lavasept® p = 0,0002, Iod p = 0,0178, Ringer p = 0,00003; verbundener t-Test).

Entsprechend fand sich mit dem Median „0“ ein reizfreier Ausgangsbefund in allen Gruppen und postoperativ eine Zunahme der Epitheliopathie (Median für Lavasept® 1,5, PVP-Iod 0,5, Ringer 2,0) (Tab. 30 - 32, Anlagen).

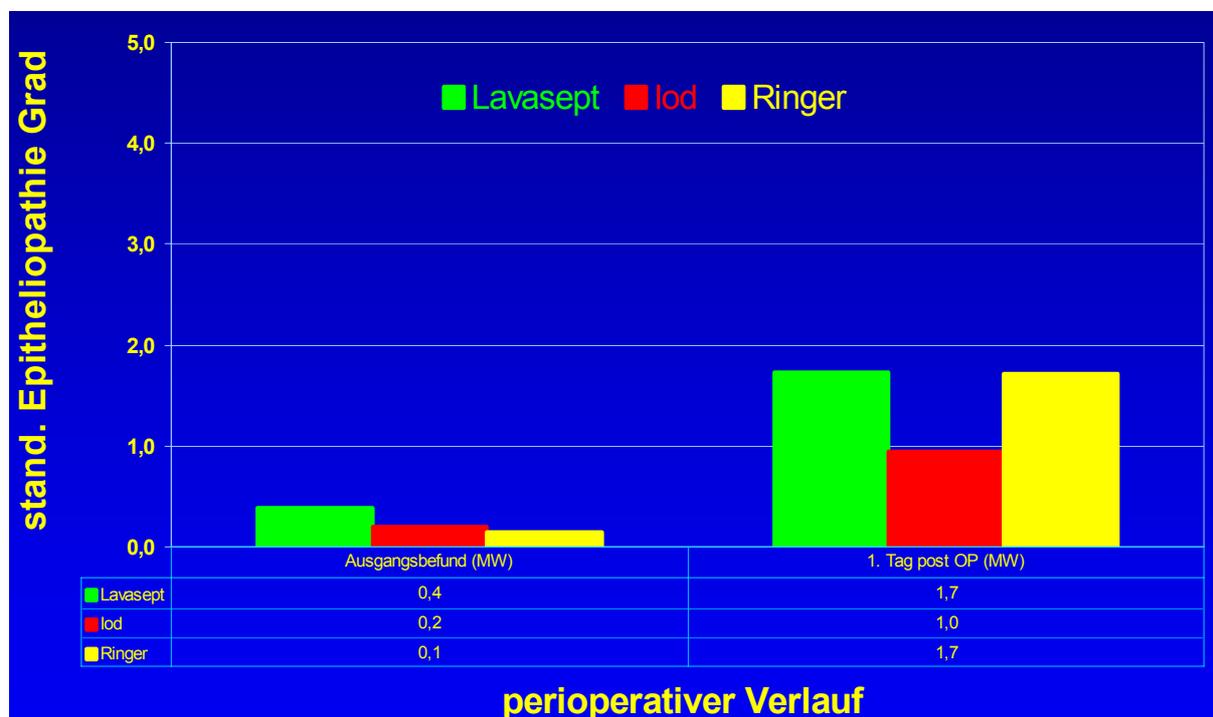


Abb. 20: Epitheliopathiebeurteilung vor und nach AT-Serie, MW

3.3.4 Schmerzniveau

Auf der Skala von „0“ bis „10“ waren alle Mittelwerte in der Ausgangssituation unter „1“ (MW: Lavasept[®] 0,3 ± 0,9; Iod 0,2 ± 0,5; Ringer 0,1 ± 0,5). Sie stiegen sowohl nach der Augentropfenapplikation (Lavasept[®] 0,9 ± 1,3; Iod 0,7 ± 1,2; Ringer 0,5 ± 1,1) als auch am 1. postoperativen Tag nur wenig an (Lavasept[®] 1,0 ± 1,6; Iod 1,5 ± 2,0; Ringer 0,6 ± 1,0) (Tab. 33 - 35, Anhang). Die Zunahme der Schmerzen im perioperativen Verlauf war nach dem Kruskal-Wallis-Test in der Lavasept[®]-Gruppe mit $p = 0,052$ und in der Ringer-Gruppe mit $p = 0,135$ unsignifikant. Nur in der Iod-Gruppe kam es zu einem relevanten Anstieg der Augenschmerzen ($p = 0,027$). Dies bestätigte auch der verbundene t-Test beim Vergleich von Ausgangsbefund und postoperativem Ergebnis: für die Gruppe, die PVP-Iod 1,25% Augentropfen erhielt, wurde eine statistisch hoch signifikante Zunahme ($p = 0,009$) aufgedeckt (Lavasept[®] $p = 0,052$; Ringer $p = 0,056$).

Insgesamt lag das Schmerzempfinden jedoch auf niedrigem Niveau (Abb. 21). Dies wird zum einen in der Definition der Werte selbst („1“ bis „2“: unbedeutender Schmerz, s. o.) klar, zum anderen waren die Mediane in allen Patientengruppen und zu allen Beobachtungszeitpunkten „0“.

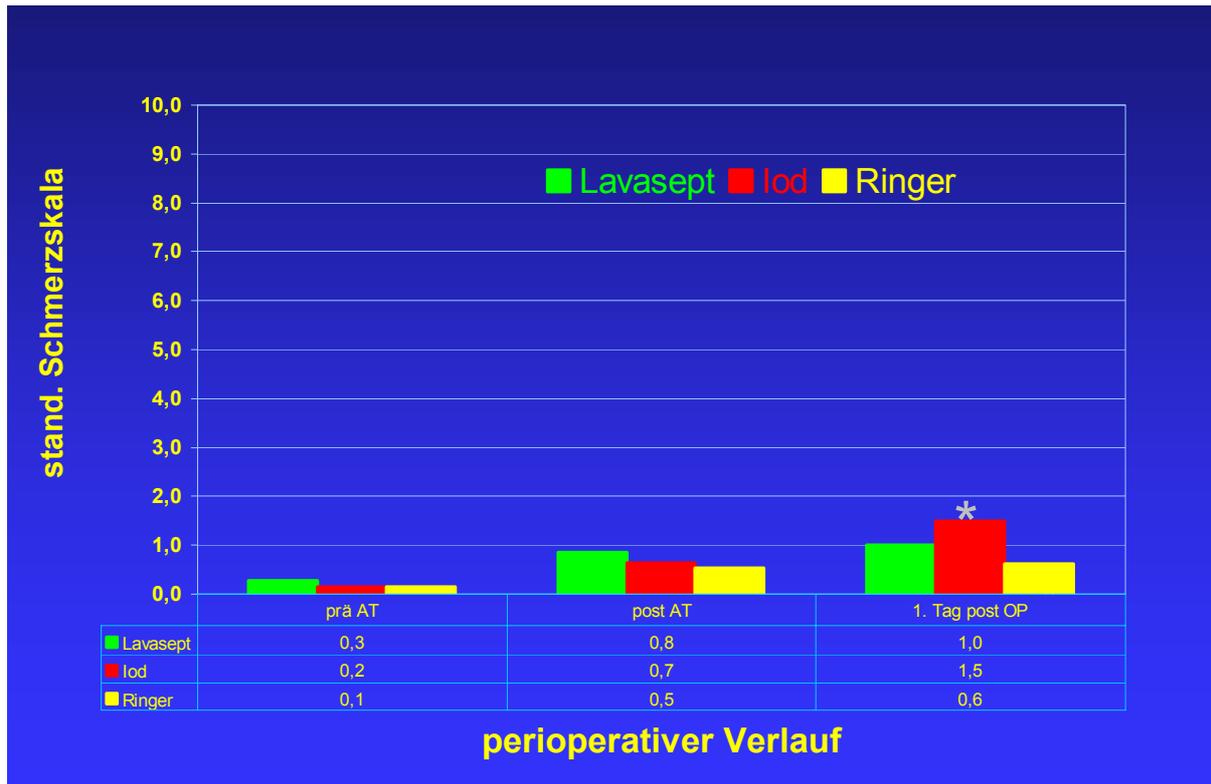


Abb. 21: perioperatives Schmerzniveau, Mittelwert,
 (* signifikanter Anstieg zu prä AT $p = 0,009$)

3.4 Keimarten

Häufigkeit der Keimarten

In der mikrobiologischen Untersuchung wurden im gesamten Patientengut 13 verschiedene Keimarten gefunden (Tab. 36). Die Art der Verteilung nach Auftreten und Menge der Keime entsprach weitestgehend dem Normalbefund der Bindehautflora. Die Keimarten für jeden 1. Bindehautabstrich sind in den Tab. 37 - 39 des Anhangs aufgelistet. Die koagulasenegativen Staphylococccen waren mit 46% aller dokumentierten Keimarten am häufigsten. Klinisch relevante Häufungen fanden sich auch für *Corynebacterium species* mit 28% und *Staphylococcus aureus* mit 9% (Abb. 22).

| Erreger | Erreger-nachweis (n) | % aller Erreger-nachweise | Kumulation in % | % der Patienten |
|-----------------------------------|----------------------|---------------------------|-----------------|-----------------|
| Staphylococccen, koagulasenegativ | 53 | 45,7 | 45,7 | 79,1 |
| <i>Corynebacterium species</i> | 32 | 27,6 | 73,3 | 47,8 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 10 | 8,6 | 81,9 | 14,9 |
| Sporenbildner, aerobe | 9 | 7,8 | 89,7 | 13,4 |
| <i>Enterococcus species</i> | 4 | 3,4 | 93,1 | 6,0 |
| Sprosspilze (Hefen) | 1 | 0,9 | 94,0 | 1,5 |
| <i>Proteus mirabilis</i> | 1 | 0,9 | 94,8 | 1,5 |
| <i>Corynebacterium</i> Gruppe ANF | 1 | 0,9 | 95,7 | 1,5 |
| <i>Escherichia Coli</i> | 1 | 0,9 | 96,6 | 1,5 |
| Streptokokken, vergrünende | 1 | 0,9 | 97,4 | 1,5 |
| <i>Proteus species</i> | 1 | 0,9 | 98,3 | 1,5 |
| <i>Citrobakter koseri</i> | 1 | 0,9 | 99,1 | 1,5 |
| <i>Morganella morganii</i> | 1 | 0,9 | 100,0 | 1,5 |
| Summe (von 67 Patienten) | 116 | 100 | | |

Tab. 36: Anzahl der Häufigkeit von Keimarten in allen Proben

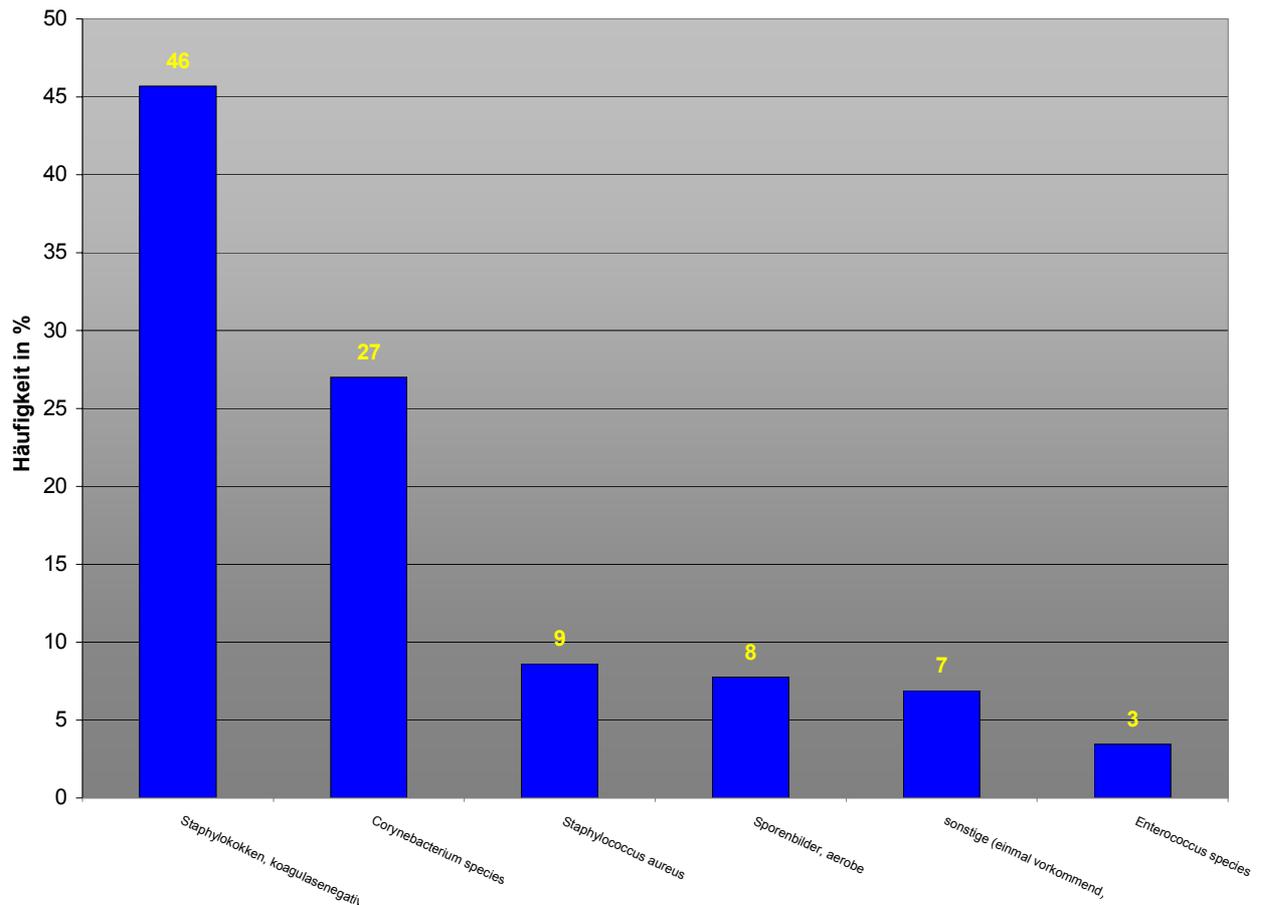


Abb. 22: Häufigkeit der Keimarten im ersten Bindehautabstrich

Pathogene Keime

Escherichia Coli und vergrünende Streptokokken wurden als Vertreter der potenziell pathogenen Keime jeweils einmal dokumentiert. Für diese beiden Einzelfälle bestand retrospektiv im Hinblick auf die Katarakt-Operation kein klinisches Infektionsrisiko, zumal für diese Fälle nach der Studientropfserie die zweiten Bindehautabstriche steril waren.

In 4 Fällen wurde als pathogene Keime Enterococcus sp. gefunden. Bei den Fällen, in welchen Lavasept® und Iod-Augentropfen gegeben wurden, waren die zweiten

Bindehautabstriche steril. In der Ringer-Gruppe trat jedoch ein Fall auf, bei welchem es erst im 2. Bindehautabstrich Enterococcus sp. nachgewiesen wurde (Tab. 40).

| Gruppe | KbE (Enterococ.) im 1. BHA | KbE (Enterococ.) im2. BHA |
|-----------|-------------------------------|------------------------------|
| Lavasept® | 104 | 0 |
| Iod | 54 | 0 |
| Iod | 19 | 0 |
| Ringer | 0 | 150 |

Tab. 40: Vier Fälle mit Enterococcus sp. kontaminierte BHA

In der Lavasept®-Gruppe wurden 3 Proben, die mit dem pathogenen Staphylococcus aureus befallen waren, durch die Tropfenserie steril (Tab. 41, Anhang). In der Ringer-Gruppe waren 5 Proben betroffen. Hier wurde nach Augentropfen-Applikation nur in 2 Fällen eine Keimreduzierung beobachtet und es trat eine Neukontamination mit Staphylococcus aureus auf (Tab. 43, Anhang). Im dritten Studienarm wurde dieser Keim nicht gefunden.

Veränderung der Keimzahl pro Keimart

Um zu überprüfen, ob die Studienpräparate eine unterschiedliche Wirkung in Bezug auf die Keimart haben, wurde die Anzahl der Keime jedes 1. und 2. Bindehautabstriches, nach Keimarten sortiert, gegenübergestellt (Tab. 41 - 43, Anhang). Anschließend wurde für jeden Fall die Veränderung der Keimzahlen im Verhältnis zum Ausgangsfund berechnet. Die Fallzahlen mit mindestens einem Keim bildet die Tab. 44

der Anlage ab und in Tab. 45 der Anlage finden sich die Fallzahlen, die pro Bindehautabstrich mindestens 5 KbE einer Spezies aufwiesen, also nach dem Einschlusskriterium klinisch relevant sein konnten. Nur bei den häufig auftretenden Bakterienstämmen, den koagulasenegativen Staphylococcen und bei den Corynebacterium species, wurden die Ergebnisse statistisch ausgewertet (Tab. 46).

| Mittelwert [BHA 1 – BHA 2] / BHA 1] ± STAB | Reduktion aller vorhandenen KbE $100 - (\sum BHA2 / \sum BHA1) * 100$ | Median (BHA 1 – BHA 2) / BHA 1 |
|--|---|--|
|--|---|--|

| Staphylococcus, koagulasenegativ | | | |
|---|--------------------|------|------|
| Lavasept | 0,85 ± 0,33 | 94 % | 1,00 |
| Iod | 0,73 ± 0,37 | 89 % | 0,86 |
| Ringer | 0,33 ± 1,09 | 41 % | 0,74 |

| Corynebacterium species | | | |
|--------------------------------|--------------------|------|------|
| Lavasept | 0,94 ± 0,08 | 93 % | 1,00 |
| Iod | 0,94 ± 0,10 | 89 % | 1,00 |
| Ringer | 0,71 ± 0,68 | 93 % | 0,97 |

Tab. 46: Keimzahlreduktion für die häufigen Bakterienstämme durch die präoperative Augentropfen-Applikation, 1 für MW oder Median = steriler Abstrich

Lavasept® reduzierte die koagulasenegativen Staphylococcen im Mittel um 85%, Iod um 73% und Ringer um 33%. Damit hatte Lavasept® (Median = 1) den besten Effekt (Median Iod = 0,86, Ringer 0,74) (Abb. 23). Im Mann-Whitney-Test mit $p = 0,043$

wurde sogar ein signifikanter Unterschied zur Iod-Gruppe bewiesen (Tab. 47). Innerhalb der Ringer-Gruppe wurde mit dem verbundenem t-Test ($p = 0,19$) im Gegensatz zu Lavasept® ($p = 0,002$) und Iod ($p = 0,02$) kein signifikanter Unterschied zum Ausgangsbefund nachgewiesen.

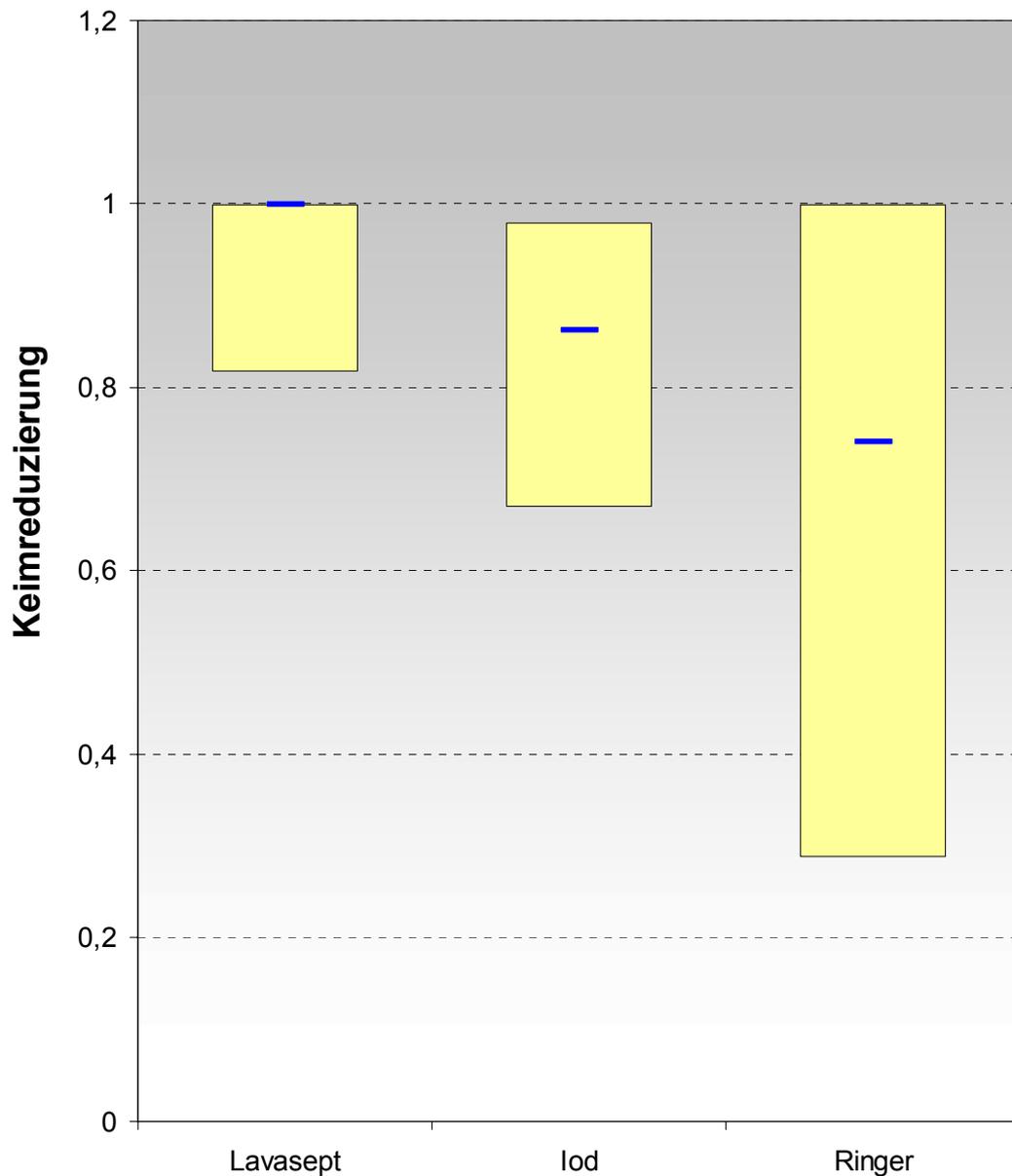


Abb. 23: Box & Whiskers (25%-75%): Keimreduzierender Effekt der Tropfenserie auf koagulasenegative Staphylococci, Keimreduzierung 1 = steriler Befund (- Median)

| Vergleiche | koagulasenegative Staphylococci | Corynebacterium. species |
|---------------------|---------------------------------|--------------------------|
| Lavasept® zu Iod | 0,043 | 0,885 |
| Lavasept® zu Ringer | 0,064 | 0,456 |
| Iod zu Ringer | 0,542 | 0,579 |

Tab. 47: Mann Whitney-Test: p-Werte; Gruppenvergleich des keimreduzierenden Effektes

Lavasept® und Iod verminderten mit einem 94%igem Effekt die Keimzahlen der Corynebacterium sp. gleich gut (Ringer = 71%). Dieser Unterschied war bei der kleinen Fallzahl zwischen den Gruppen statistisch noch nicht signifikant (Tab. 46).

3.5 Komplikationen

Allgemein

Hinsichtlich der durchgeführten Studie erfolgten keine Rückmeldungen über Komplikationen oder Rückfragen von Seiten der weiterbehandelnden, niedergelassenen Augenärzte. Es gab keinen Patienten, der aufgrund von Komplikationen wieder im UK S-H, Campus Lübeck vorstellig wurde. Es wurden keinerlei allergische Reaktionen auf die verwendeten Augentropfen oder die postoperative Augensalbe dokumentiert oder bekannt.

Chirurgisch

Es traten für eine Katarakt-Operation typische kleinere Komplikationen auf, welche jedoch alle im Rahmen der ambulanten Behandlung versorgt werden konnten. Dazu zählten zwei Augen mit engen Pupillen (Ringer-Gruppe und Iod-Gruppe), weshalb intraoperativ Irisretraktoren verwendet werden mussten, eine intraoperative Antibiospülung (Ringer-Gruppe) und ein Fall mit postoperativer okulärer Hypotonie (Ringer-Gruppe) bei offenem cornealem Tunnel. Für keinen dieser Fälle war ein Zusammenhang mit den applizierten Studienpräparaten zu finden.

Erosio corneae

Die auswärtsgerichtete Zellschicht, die als Bestandteil der Hornhaut (Cornea) aufliegt wird als Epithel bezeichnet. Ein Defekt dieser nennt man eine Erosio corneae. Die Erosio corneae ist meist einhergehend mit Augenschmerz und wird in der spaltlampenmikroskopischen Untersuchung nach Fluoresceinfärbung im Blaulicht sichtbar.

In 14% aller untersuchten Patienten trat diese eher harmlose und im Regelfall spontan abheilende Komplikation im Rahmen der postoperativen Dokumentation auf (Tab. 48). Die Häufigkeit des Auftretens war in den drei Gruppen homogen verteilt (Lavasept® = 11%, Iod = 13%, Ringer = 17%) (Kruskal-Wallis-Test $p = 0,37$). Für keinen der 15 Patienten war aufgrund der Erosio corneae eine spezielle Therapie erforderlich. Bei allen erfolgte eine spontane Abheilung.

Bei keinem Studienteilnehmer trat eine Erosio corneae unmittelbar nach Applikation der Studienpräparate auf.

| | Anzahl Patienten | | | Erosio Corneae | |
|------------------|------------------|------------|-------|----------------|-------------|
| | Ausschluss | Einschluss | Summe | Anzahl in n | Anzahl in % |
| Lavasept® | 11 | 26 | 37 | 4 | 10,81 |
| Iod | 18 | 20 | 38 | 5 | 13,16 |
| Ringer | 15 | 21 | 36 | 6 | 16,67 |
| Summe, ø | 44 | 67 | 111 | 15 | 13,51 |

Tab. 48: Erosio corneae, Anzahl und Verteilung aller an der Studie teilgenommenen Patienten je Studienarm

4 Diskussion

4.1 Probandengut

Verteilung

In Bezug auf das Probandengut fand sich eine gleichmäßige Verteilung, sowohl von männlichen und weiblichen Patienten, als auch von den zu operierenden Seiten der Augen.

Bekanntermaßen haben Frauen mit 81,34 Jahren gegenüber Männern mit nur 75,59 Jahren eine höhere Lebenserwartung [Statistisches Bundesamt, 2003]. Betrachtet man die Verhältnisse der operierten Patienten genauer, so lässt sich eine geringe Häufigkeitsverschiebung zu Gunsten der weiblichen Patienten (m:w = 31:36) feststellen. Möglicherweise entspricht dies der geschlechtlichen Altersverteilung, sie war letztlich aber statistisch unspezifisch.

Insgesamt wurde in dieser Studie ein typisches, dem Krankheitsbild der Katarakt entsprechendes, repräsentatives Patientengut untersucht. Eine Verfälschung der erhobenen Ergebnisse durch Inhomogenität der Gruppen wurde somit ausgeschlossen.

Augenverband

Zur postoperativen Versorgung der Probanden gehörte in der Augenklinik des UK S-H, Campus Lübeck das Anlegen eines sterilen Augenverbandes. Obgleich weder durch das Fehlen [Mayer et al., 2005] noch durch die Art des Verbandes [Arbour, 1997; Carpel, 1990] signifikante Unterschiede bekannt sind, wurde das

standardisierte Prozedere der Verwendung eines Augenverbandes für diese Studie beibehalten.

4.2 Verwendung von Lavasept® / Polihexanid als Antiseptikum

Effektivität von 0,2% Lavasept® (0,04% Polihexanid)

Durch die präoperative Tropfenserie kam es zu einer Keimzahlreduktion in allen drei Gruppen. Jedoch war der Effekt in der Gruppe mit Lavasept® Anwendung am größten. Er war gegenüber den anderen Probandengruppen statistisch signifikant stärker auch im Vergleich zu PVP-Iod 1,25% ($p = 0,0498$).

Bezüglich der gefundenen Bakterienstämme lässt sich bei bekannt großem Keimspektrum für Lavasept® [Kramer et al., 1995] bestätigen, dass es gegen alle gefundenen Keime, wie erwartet, mindestens genau so oder besser wirkte, wie die Präparate aus den Vergleichsgruppen, soweit dort die gleichen Bakterienstämme vorlagen.

Verträglichkeit

Es traten in keiner Gruppe gravierende Unterschiede hinsichtlich der Verträglichkeit auf. Dass der durch die Katarakt-Operation traumatisch bedingte Befund stärker ausgeprägt war, war von vornherein anzunehmen. Diese Vermutung hatte sich nun bestätigt. Insgesamt war das Ausmaß der konjunktivalen und limbalen Hyperämie, der Epitheliopathie und der klinisch relevanten Schmerzempfindung im perioperativen Verlauf niedrig, nach der Tropfenserie sogar subklinisch und nahm zum ersten postoperativen Tag operationsbedingt signifikant und erwartungsgemäß zu.

Die Verwendung des polihexanidhaltigen Präparats Lavasept® führte zu einer sehr guten perioperativen Keimzahlreduktion bei der Katarakt-Operation. Auch ließ sich bei der verwendeten Konzentration von 0,04% Polihexanid keine Toxizität am Auge erkennen, so wie es die Ergebnisse der Arbeitsgruppe um Kallenberger vermuten ließen [Kallenberger et al., 1991]. Ex vivo Untersuchungen zeigten bei mehrfacher Tropf- oder Augenbadanwendung von Polihexanid elektronenmikroskopisch keine nachweisbaren Schädigungen der Oberflächenstruktur des porzinen Hornhautepithels [Geerling et al., 2002; Harder et al., 1990]. Es war gleich gut verträglich wie Ringerlösung (8,6 g/l) [Harder, 1995]. In dem Toxizitätsgutachten von Sanalind® (Fresenius Kabi) wird dem darin enthaltenen Polihexanid eine gute Verträglichkeit bei gutem antiseptischem Erfolg bestätigt, außerdem hat es kein genotoxisches oder kanzerogenes Potenzial [Schäfer, 1998].

Weil Polihexanid ein langkettiges und somit großes Molekül ist (Abb. 4, s. o.), kann es physiologisch nur schlecht in das (feinporige) Gewebe penetrieren. Bei fehlender oder reduzierter Absorption muss auch eine Metabolisierung des Stoffes ausbleiben oder zumindest vermindert sein. Eine systemische Reaktion auf das Polihexanid bei Oberflächenverwendung wäre demnach nicht zu erwarten und trat in der hier vorliegenden Studie auch nicht auf.

Im HET-CAM-Test, einem Verträglichkeitstest an der Chorioallantoïnmembran eines Hühnereis, wies 0,04% Polihexanid (entspricht 0,2% Lavasept®) eine deutlich geringere irritative Wirkung auf als alternative Antiseptika wie PVP-Iod oder Silbernitrat [Splieth et al., 2000; Kramer und Behrens-Baumann, 1995]. So konnte in dieser Stu-

die beobachtet werden, dass die Schmerzempfindung in der Gruppe mit mehrfach appliziertem PVP-Iod 1,25% deutlich höher ($p = 0,009$) als in den übrigen Gruppen war. Im klinischen Alltag ist der von den Patienten angegebene Schmerz als Anstieg um eine Stufe auf einer Skala von „0“ bis „10“ als relativ gering einzustufen, zumal alle Gruppen zu jedem Untersuchungszeitpunkt einen Median von „0“ aufwiesen. Dennoch bedeutet die wiederholte Applikation von PVP-Iod 1,25% Augentropfen die Vermehrung von Augenschmerzen, welches wie oben beschrieben wegen der toxischen Eigenschaften von PVP-Iod nicht weiter verwunderlich ist.

Langzeitwirkung von Lavasept®

In der Mundhöhle wurde bislang als Goldstandard für die Antiseptik und zur Vermeidung von Zahnplaque-Bildung, das sind Rasen aus lebenden und toten Bakterien in einer Matrix aus Zucker und Speiseresten, Chlorhexidin verwendet. Chlorhexidin und Lavasept® haben chemisch ähnliche, oberflächenaktive und kationische Eigenschaften, sodass sie an diesen Plaques und anderen oralen Oberflächen absorbiert werden. Hieraus wurde eine längere Wirkung postuliert [Splieth und Kramer, 2000]. In einer klinischen Studie erwies sich Lavasept® als ebenso effektiv in seiner Dauer der Wirkung wie Chlorhexidin zur Zahnplaque-Hemmung [Rosin et al., 2002]. Außerdem weist Polihexanid in einer Studie von Kramer et al. für Polihexanid eine lange Bindungsdauer an Schleimhäuten von einem bis zu zwei Tagen auf [Kramer et al., 1998].

Langzeitwirkung von Lavasept® trotz Wechselwirkung mit PVP-Iod

Als kationenaktive Substanz ist Polihexanid nicht kompatibel mit vielen anionischen Verbindungen, z.B. anionische Detergenzen, Seifen und Alkylsulfonaten [Kramer, 2001; Wallhäuser, 1995]. Das polymere Biguanid (Polihexanid) besitzt per se die Eigenschaften einer starken Base, die bei physiologischem pH protoniert vorliegt bzw. in Form des Hydrochlorids eingesetzt wird.

Polyvidon-Iod enthält Iod und Iodid in komplexer Verbindung. In einer wässrigen Lösung liegt ein Gleichgewicht zwischen I_2 , I^- und I_3^- und den jeweiligen Komplexverbindungen mit Povidon vor. Nach der Applikation von PVP-Iod können Substanzrückstände auf der Haut verbleiben, die unter anderem auch die negativ geladenen Iodverbindungen enthalten.

Bei der Kombination von PVP-Iod-Präparaten mit Wundspüllösungen auf Basis von Polihexanid können die Interaktionen zwischen den gegensätzlich geladenen Teilchen im weiteren Verlauf zum Wirkungsverlust des antiseptischen Effekts des polymeren Biguanids führen [Serag-Wiesner KG, 2002; Anlage 9: Brief Serag-Wiesner KG]. In diesem Zusammenhang sollte auch berücksichtigt werden, dass die präoperative Hautdesinfektion bei später beabsichtigtem Einsatz polihexanidhaltiger Lösungen nicht mit PVP-Iod sondern mit einem alkoholischen Reagens durchzuführen ist.

Für die Gruppe, die in der Studie präoperativ Lavasept®-Augentropfen erhielt, bedeutet dies, dass spätestens durch die im Operationssaal getätigte Bindehautspülung mit PVP-Iod 1,25% die Polihexanidwirkung verloren gegangen sein sollte. Dieser Umstand erklärt möglicherweise auch, warum der anfänglich geforderte Lang-

zeiteffekt von Lavasept® in der hier vorliegenden Untersuchung nur tendenziell (kleinste 95% Konfidenzintervall von $p = 0,19$ gegenüber den Vergleichsgruppen) belegt werden konnte.

Da in der PVP-Iod- und in der Ringer-Gruppe letztlich als anerkanntes Antiseptikum nur PVP-Iod (bei der Ringer Gruppe im Rahmen der intraoperativen Bindehautspülung) wirkte, erklärt sich das fast identische Konfidenzintervall der beiden Gruppen. Wenn also schon trotz der Neutralisation des Polihexanids durch PVP-Iod eine sichtbare Unterschiedlichkeit in der Lavasept®-Gruppe erreicht wird, darf für diese Gruppe ein theoretisch noch größeres Konfidenzintervall angenommen werden, wenn auf die intraoperative PVP-Iod-Bindehautspülung verzichtet worden wäre.

Wie groß das Ausmaß dieses verbliebenen Restpotenzials an bakterizider Wirkung von Lavasept® war, kann nur angedeutet werden. Wünschenswert wäre daher eine Lavasept®-Vergleichsgruppe gewesen, welche gänzlich ohne das neutralisierend wirkende PVP-Iod behandelt worden wäre. Wie oben angeführt, war ein derartiger Studienaufbau zum gegebenen Zeitpunkt, bei unbekannter Effektivität von 0,2% Lavasept® als Antiseptikum am Auge, den Patienten gegenüber aus ethischer Sicht jedoch nicht verantwortbar.

Wundheilung

Den Effekt, den Polihexanide auf den Heilungsverlauf von porzinen Gewebsverletzungen (= Piglets) haben, ist bereits in einer in vitro Vergleichstudie mit Lavasept®, Octenisept® und Ringerlösung untersucht worden. Die Gewebeproben mit einer

Oberflächenläsion von 20 mm wiesen dabei unter Lavasept[®], als Vertreter der Polihexanid-Gruppe, eine statistisch signifikant kürzere Heilungsdauer bis zum vollständigen Wundverschluss gegenüber den Vergleichsproben auf [7 Klöckner et al., 2004]. Diese zusätzliche Wirkung der Polihexanide ist begrüßenswert. Denn wenn die eigentliche Verwendung von Lavasept[®] lediglich der Verhinderung der Keimbesiedlung und damit einer Infektion entgegen wirken sollte, fördert es demnach auch noch den Heilungsverlauf. Unsicher ist, ob die dem natürlichen Verlauf gegenüber verbesserte Heilungsrate durch das Fehlen einer Keimbesiedlung hervorgerufen wird oder ob Polihexanide auch andere, noch unbekannt heilungsfördernde Eigenschaften haben. Sicher kann aber gesagt werden, dass der Verwendung eines Antiseptikums mit einem verkürzten Heilungsverlauf, wie es bei Lavasept[®] der Fall ist, im Bereich chirurgischer Tätigkeiten gegenüber anderen antiseptischen oder antibakteriellen Präparaten bei gleicher Effektivität der Vorzug gegeben werden sollte.

Polihexanid in Pflegemitteln von Kontaktlinsen

Die Verwendung von Polihexaniden hat sich schon seit vielen Jahren in der Kontaktlinsenpflege etabliert. Wenngleich hier die benutzten Konzentrationen deutlich geringer sind, im Regelfall um 0,0001% Polihexanid (z.B. „Expert Clean 3 in 1“ und „Complete Care“), scheinen sie aufgrund der Tatsache, dass sie einen Bestandteil des Kontaktlinsenreinigungspräparates darstellen, dennoch wirksam zu sein, gleichwohl gibt es hierfür keine veröffentlichten Vergleichsgruppenuntersuchungen. Die meisten Präparate dienen nicht nur der Aufbewahrung und Reinigung, sondern dürfen auch direkt für die Benetzung des Auges benutzt werden [Consept Optic-Crown

Pharma, 2005]. Diese Verwendungsart und der Umstand, dass Kontaktlinsenträger täglich die Polihexanid getränkten Kontaktlinsen für viele Stunden auf das Auge setzen, beweisen, dass zumindest für 0,0001% Polihexanid eine gute Verträglichkeit am Auge besteht.

Als mögliche Nebenwirkungen für „Expert Clean 3 in 1“ werden laut Hersteller zwar allergische Reaktionen angegeben, aber dieser Hinweis bezieht sich auf die Summe aller im Produkt enthaltenen Bestandteile. Eine Differenzierung, welche Inhaltsstoffe im Einzelnen eine allergische Reaktion auslösen können, bzw. mit welcher Inzidenz diese auftreten können, wird hierbei nicht gemacht („Expert Clean 3 in 1“: Medical Eye-Care Service GmbH, Hamburg, Deutschland: Polihexanid 0,0001%, EDTA 0,01%, Hydroxypropylmethylcellulose, Kaliumchlorid, Propylen-Glykol, Taurin, Poloxamer 237, Phosphat-Puffer, Natriumchlorid, gereinigtes Wasser).

Nebenwirkungen und Toxizität von Polihexanid

In der Literatur wurden zwei Fallbeschreibungen aus der Orthopädie gefunden, in welchen eine schwere anaphylaktische Reaktion nach offenen Knochenspülungen mit Lavasept® (Konzentrationsangabe fehlt) dokumentiert wurde [Olivieri et al., 1998]. Wegen des zeitgleichen Auftretens anderer Umstände, wie die Verwendung von Gentamicin, das Vorhandensein einer Osteomyelitis und diversen Anästhetika während der Operationen am offenen Knochen (Oberschenkel- und Hüftknochen), konnte keine Aussage der Verfasser getätigt werden, ob das Auftreten der schweren anaphylaktischen Reaktion auf das angewandte Lavasept® zurückzuführen sei. Eine Triggerung einer Allergie anderer Genese durch Lavasept® wurde diskutiert. Den

Autoren waren weitere Fälle von schweren allergischen Reaktionen unter Lavasept® unbekannt.

Des Weiteren fanden sich Beobachtungen von Frieling [Frieling et al., 2002], bei welchen nach peritonealer Lavage mit Polihexanid allergoide Reaktionen einer Hypotension und Vasodilatation auftraten. Für eine allergische Reaktion typische Effluoreszenzen an der Haut fehlten. Damit ist es fraglich, ob es sich hierbei um allergische Effekte handelte, die ihren Ursprung in der Lavasept®-Verwendung hatten oder ob es sich um Komplikationen anderer Ursache handelt. Auf der Verbrennungsstation und der Chirurgie des UK S-H, Campus Lübeck, wird Lavasept® häufig verwendet. Die Kollegen aus der Verbrennungsstation hatten über keine „schwere allergische Reaktion“ durch die oberflächliche Anwendung von Lavasept® berichtet, obwohl alle Verbrennungspatienten generell mit großflächigen 0,2% Lavasept® getränkten Wundauflagen versorgt werden. Gerade in dieser Situation wäre ein Übergang von Polihexanid über die offenen Wundflächen in den Blutkreislauf zu erwarten gewesen. Die chirurgischen Kollegen hatten ebenso wenig allergische Reaktionen durch die Verwendung von 0,2% Lavasept® nach durchgeführter Bauchhöhlenspülung registriert.

In einer aktuellen Falldarstellung aus Frankreich trat durch die Anwendung von Phagosept®, welches Polihexanid enthält, ein Erythema multiforme auf [Gehanno et al., 2006]. Die Effluoreszenzen verschwanden nach Auslassen der Therapie mit Phagosept®. Insofern kann hier wohl dem Produkt Phagosept® - nicht dem isolierten Wirkstoff Polihexanid - ein allergisches Potenzial zugesprochen werden, wenngleich es hierbei um eine Erstdokumentation handelt.

Sichere Aussagen über eine Anaphylaktische Reaktion durch Lavasept® liegen in der Literatur nicht vor. Dementsprechend wurden auch in dieser hier vorliegenden Studie keine Zeichen einer Unverträglichkeit oder Toxizität von Lavasept® bei der Anwendung am Auge beobachtet.

4.3 Die Verwendung von PVP-Iod als Antiseptikum

Effektivität von PVP-Iod 1,25%

Insgesamt haben die Iodophore einen guten antiseptischen Effekt, wie auch in dieser Studie zu sehen war ($p < 0,05$). Seit vielen Jahren hat sich dieses Präparat als präoperatives Antiseptikum wegen seiner antiseptischen Eigenschaften in der Augenheilkunde bewährt [Caldwell et al., 1984; Kiffney und Hattaway, 1966]. Der Wirkeintritt ist mit einer Minute sehr schnell [Werner, 1992]. Es hat jedoch nur eine Wirkdauer von wenigen Minuten [Pitten und Kramer, 1999].

Sein antibakterieller Erfolg bei konjunktivaler Keimbesiedlung ist für 1% PVP-Iod nachgewiesen worden [Binder et al., 1998]. Auch bei Wundflächen traumatischer Genese wird es zur Wunddesinfektion verwendet. Die Inzidenz einer Endophthalmitis wird durch 5% PVP-Iod im Vergleich zur Silberproteinlösung (Argyrol®) sogar signifikant ($p < 0,03$) gesenkt [Speaker und Menikoff, 1991]. Dennoch unterliegt der antiseptische Effekt von PVP-Iod 1,25% in der hier durchgeführten Studie dem von Lavasept® signifikant ($p < 0,05$, Tab. 15).

Verträglichkeit

Die Verträglichkeit am Auge hängt von der verwendeten Konzentration ab. Die hier gewählte Konzentration von 1,25% wies eine gute klinische Verträglichkeit auf. Die Verträglichkeit scheint darüber hinaus auch von der Häufigkeit der Applikation abzuhängen. So war in dieser Studie das Ausmaß der Schmerzen der Patienten, welche im Rahmen der Studien-Applikation PVP-Iod 1,25% erhielten **und** intraoperativ mit PVP-Iod 1,25% gespült wurden, signifikant hoch ($p = 0,009$). Das Schmerzniveau der beiden anderen Patienten-Gruppen, welche nur intraoperativ mit PVP-Iod 1,25% gespült wurden, änderte sich zum Ausgangsbefund nicht signifikant (Lavasept® $p = 0,052$, Ringer $p = 0,056$).

Wie eingangs beschrieben, ist dem Iod allerdings ein - zum Teil sogar gefährlicher - Aspekt im Sinne einer allergischen Reaktion inne, weshalb seine Anwendung im Einzelfall abgewägt werden muss oder sogar kontraindiziert sein kann [Sainte-Laudy und Riotte-Flandrois, 1999]. Bewiesene Einschränkungen für Lavasept® in 0,2% gibt es hinsichtlich dieser Aspekte allerdings nicht.

PVP-Iod 1,25 versus PVP-Iod 5%

Prinzipiell hätte auch PVP-Iod 5% zur Anwendung kommen können, welches eventuell einen besseren keimreduzierenden Effekt als PVP-Iod 1,25% gehabt hätte [Behrens-Baumann et al., 2004]. In der Studie von Egbert [Egbert et al., 2002], in welcher eine Untersuchungsgruppe präoperativ PVP-Iod 5% in das Auge bekam, wiesen anschließend noch 15% der Patienten positive Bindehautabstriche auf. Vergleicht man diese Ergebnisse mit den 15% positiven Bindehautabstrichen (2. BHA)

der PVP-Iod 1,25% Gruppe (Tab. 19) aus der hier vorliegenden Studie, so korrelieren die Ergebnisse 1:1, obwohl in dieser Studie eine geringere Konzentration von PVP-Iod verwendet wurde. Insoweit bleibt es zweifelhaft, ob in der praktischen Anwendung das PVP-Iod 5% dem PVP-Iod 1,25% überlegen ist. Berücksichtigt werden muss, dass die antimikrobielle Wirkung von PVP-Iod bei verdünnten Lösungen in vitro stärker ist [Gottardi und Puritscher, 1986] und dass das Maximum an freiem, wirksamem Iod bei einer etwa 0,1% bis 0,15% (m/m) Konzentration (reine Iod-Konzentration) vorliegt [Pinter et al., 1984], so wie es für PVP-Iod 1,25% der Fall ist.

Bei Vorhandensein von nur 20% Vollblutbelastung wird PVP-Iod aufgrund seiner freien Ionen an die Blutbestandteile gebunden und damit neutralisiert [Kramer et al., 2001 b)]. Eine gute postoperative Wirkung kann bei chirurgischen Eingriffen daher von den Iodophoren nicht erwartet werden. Es ist davon auszugehen, dass bereits ab Blutungsbeginn für diese Augen keine fortbestehende antiseptische Sicherheit mehr gegeben ist.

Dem PVP-Iod gegenüber haben die Polihexanide den positiven Aspekt, dass ihr antiseptischer Effekt bei Kontakt mit Vollblut bestehen bleibt und nicht aufhebbar ist [Willenegger, 1994 a); Werner, 1992]. Insofern kann davon ausgegangen werden, dass bei blutigen okulären Eingriffen, gleich welcher Art dies sei, durch die Verwendung eines polihexanidhaltigen Antiseptikums eine bessere Prophylaxe gegeben ist; unabhängig von der oben bereits geschilderten höheren Potenz von Lavasept® gegenüber PVP-Iod.

4.4 Keimarten und Wirkungsspektrum

Die in den Bindehautabstrichen nachgewiesenen Keime entsprachen der Normalflora, die üblicherweise in der Konjunktiva zu erwarten waren [Fahmy et al., 1975; Dunnington und Locatcher-Khorazo, 1945]. In einer Studie, in welcher Iod zur Endophthalmitisprophylaxe eingesetzt wurde, fand sich ebenfalls ein fast gleiches Keimspektrum wie hier [Speaker und Menikoff, 1991].

Am häufigsten fanden sich koagulasenegative Staphylococccen (53%), *Corynebacterium species* und *Staphylococcus aureus*. Gegen letzteren war Lavasept® mit einer Einwirkzeit von 10min sehr effektiv. In einem Gutachten zur bakteriziden Wirksamkeit von 0,2% Lavasept® fand sich mit zunehmender Zeit (getestet bis 2min) ein Anstieg des antiseptischen Erfolges gegen Methicillin-resistente und -sensible *Staphylococcus aureus* [Seipp, 1998]. Daher sollte die geforderte Einwirkzeit von Lavasept® unbedingt eingehalten werden. Gegen die sehr überlebensfähigen Sporenbildner wies Lavasept® eine hohe Keimreduzierung auf (Tab. 41, Anhang). Die einzelnen Befunde von Sprosspilzen, *Morganella morganii* und *Enterococcus sp.* wurden sogar komplett ausradiert.

Das Sicherheitsgutachten von Klöcker zu dem Antiseptikum Sanalind® mit Inhaltsstoff 0,2% Lavasept® bestätigt, wie auch die vorliegende Studie, das breite und effiziente Wirkungsspektrum von Polihexanid [Klöcker, 1998].

4.5 Effekte von anderweitig verwendeten Präparaten

0,9% NaCl Ringer Spüllösung

Es ist im Eigentlichen nicht zu erwarten, dass die verwandte 0,9% NaCl Ringer Spüllösung einen antiseptischen Effekt per se verursacht. Dennoch kam es in dem Patientengut mit der präoperativen Tropfenserie zu einer signifikanten Keimzahlreduktion, wenngleich diese auch der höheren antiseptischen Wirkung der präoperativen Lavasept[®]-Gruppe unterlegen war. Sollte tatsächlich die Applikation von Ringer-Tropfen einen Einfluss auf die Reduzierung der KbE haben, so wäre dies am ehesten durch einen mechanischen Spüleffekt zu erklären, so wie es bereits Willenegger für Ringer-Spülungen im Bauchraum feststellen konnte [Willenegger, 1994 b)]. Es ist anzunehmen, dass die zeitgleiche Applikation von benzalkoniumchloridhaltigen Präparaten in der Tropfenserie dem potenziellen „antiseptischen Spüleffekt“ der Ringer Spüllösung überlegen war (s. u.).

Neosynephrine[®] (mit Benzalkoniumchlorid)

Zur Erlangung der operationsnotwendigen Mydriasis wurde in allen Gruppen im Rahmen der präoperativen Tropfenserie Neosynephrine[®] Augentropfen verwendet. Dieses enthält als einziges Präparat aus der Tropfenserie ein Konservierungsmittel. Dabei handelt es sich um Benzalkoniumchlorid. Für dieses Konservierungsmittel ist eine antibakterielle Wirkung bekannt. Eine bakterielle Lücke besitzt es gegen den Stamm *Pseudomonas aeruginosa*, der als pathogener Keim als infektionsauslösend gilt. Er wird wegen seiner Visusgefährdung als Problemkeim gefürchtet, weil er sich mit den zur Verfügung stehenden Antibiotia nur schlecht bekämpfen lässt. Gegen-

über Viren wirkt Benzalkoniumchlorid nur schwach. Es ist anzunehmen, dass die beobachtete Reduktion der Keimzahl in der Ringer-Gruppe auf den antiseptischen Effekt von Benzalkoniumchlorid zurückzuführen ist.

Benzalkoniumchlorid kann in einigen Fällen zu Überempfindlichkeitsreaktionen am Auge führen. Vor allem aber verringert es die Stabilität des Tränenfilms und kann bei lang dauernder Anwendung die Augen austrocknen. Es greift die Hornhaut des Auges bis in die tieferen Zellschichten hinein an und kann zu erheblichen Hornhautschäden und damit zu Augenreizungen führen. Aus diesem Grund ist nicht zu sagen, inwieweit die eruierten Ergebnisse für das Schmerzniveau eine Verfälschung durch die beeinflussende Verwendung von Benzalkoniumchlorid erfahren haben.

Cocain 10%

Die Tropfanästhesie stellt in der Kataraktchirurgie eine sichere Alternative zu anderen Anästhesieverfahren dar [Irle et al, 2003; Anders, 1999; Annen et al., 1998; Virtanen und Huha, 1998]. Im Speziellen ist auch der Clear Cornea Zugang zum Auge mit topischer Anästhesie gut vereinbar [Yaylali et al., 2003; Jacobi et al, 2000; Johnston et al., 1998]. So waren die Patienten postoperativ durch die gegebenen 10% Cocain Augentropfen nicht beeinträchtigt gewesen. Die anästhesiologische Wirkung liegt erfahrungsgemäß bei 3 bis 5 Stunden. Daher sollten die postoperativen Ergebnisse bezüglich der (in allen Gruppen niedrigen) Schmerzempfindungen am ersten postoperativen Tag auch unabhängig von der Verwendung des Lokalanästhe-

tikums ihre Gültigkeit behalten. Inwieweit eine Wechselwirkung zwischen 10% Cocain und den Studienpräparaten bestand muss offen bleiben.

4.6 Antiseptika versus Antibiotika

Bei augenchirurgischen Eingriffen ist die Verwendung einer topischen Prophylaxe zur Keimreduzierung der systemischen vorzuziehen, da letztere zu einem lebensbedrohlichen anaphylaktischen Schock führen kann. Die lokale Verwendung von Antiseptika hat weitere Vorteile: sie sind besser wirksam als Antibiotika [Konig et al., 1997], weil alle Keime direkt zerstört werden (Auflösung der Zellmembran). Zudem ist der Wirkungseintritt schneller, da die Keime unmittelbar bei Kontakt zerstört werden. Antibiotika wirken nur in der Zellteilungsphase der Bakterien. Da viele Bakterien aber eine zum Teil sehr lange Ruhephase haben, können zu diesem Zeitpunkt keine Effekte durch ein antibiotisches Präparat erwartet werden.

Antibiotika wirken nur selektiv gegen bestimmte bakterielle Stämme. Mykobakterien, virale Keime wie HIV oder Mykosen können durch eine einmalige lokale Gabe am Auge nicht erreicht werden. Darüber hinaus können Resistenzentwicklungen bei der Anwendung von Antibiotika auftreten. Bei Antiseptika ist die Resistenzentwicklung durch die Art ihrer Wirkung ausgeschlossen [Reimer et al., 1998].

In einer retrospektiven, kanadischen Studie wurde beschrieben, dass bei ca. 13.000 Patienten nach topischer Gabe von PVP-Iod 5% Augentropfen die zusätzliche, präoperative, subkonjunktivale Injektion von Antibiotika das postoperative Endophthalmitisrisiko nach Katarakt-Operation im Vergleich zur zusätzlichen topischen antibiotischen Gabe relevant ($p= 0,009$) senkte [Colleaux und Hamilton, 2000].

Die zusätzliche Applikation der topischen, antibiotischen Augentropfen brachte gegenüber der alleinigen PVP-Iod Bindehautspülung keine signifikante Risikominderung ($p= 0,48$). Bemerkenswert an dieser Studie ist, dass bei allen Untersuchungen auf die präoperative Gabe von PVP-Iod nicht verzichtet wurde. Wünschenswert wäre zu wissen, wie hoch das Endophthalmitisrisiko ohne die Gabe von PVP-Iod ist. Hierüber liegen jedoch keine Studien mit hohen Fallzahlen vor, die relevante Aussagen machen könnten.

Für eine wirksame Anwendung der nur langsam wirkenden Antibiotika ist es erforderlich, diese einige Tage vor der geplanten Operation zu applizieren. In einer Studie zum Wirkungseintritt des Antibiotikums Ofloxacin werden drei Tage angegeben [Egbert et al., 2002]; auch in dieser Studie wurde nicht auf eine Antiseptik unmittelbar vor Operationsbeginn verzichtet (5% PVP-Iod). Für die topische Gabe ist dies sogar mehrmals täglich vonnöten. Für Lavasept[®] und PVP-Iod reicht es aus, sie wenige Minuten vor der Operation zu verabreichen (s. o.). Sie unterliegen damit auch nicht der allenfalls reduzierten Compliance des Patienten. Auch der Zeitaufwand der topischen versus einer subkonjunktivalen Gabe ist geringer und birgt weniger Risiko (z. B. Perforationsrisiko durch Injektionsnadel).

Wegen der Berücksichtigung des immer höheren wirtschaftlichen Druckes, dem die Medizin unterliegt - gleichzeitig soll der Anspruch auf Qualität der operativen Versorgung gesichert bleiben - sei hier erwähnt, dass die Preise für die Antiseptika, wie jene, die in dieser Studie untersucht worden sind, erheblich niedriger ausfallen (wenige Cent pro Patient) als alle üblichen antibiotischen Präparate bzw. antibiotischen Kombipräparate (mehrere Euro pro Patient).

4.7 Alternative keimreduzierende Präparate

Neben den bereits erwähnten keimreduzierenden Präparaten wie Polihexanid oder PVP-Iod gab und gibt es noch andere Substanzen, die einen keimreduzierenden Effekt haben. Deren Vielfältigkeit, die möglichen Anwendungsgebiete sowie deren Vor- und Nachteile sollen in diesem Abschnitt diskutiert werden.

Karbol

Ende des 18. Jahrhunderts wurden bereits vom englischen Militärarzt John Pringle (1707 bis 1782) antiseptische Maßnahmen propagiert. Durch die Verwendung eines Karbolverbandes war es möglich, Wundinfektionen erfolgreicher zu behandeln und sogar von vornherein zu vermeiden [Pringle, 1772]. Zum damaligen Zeitpunkt wurde auch von Volkmann diese Methode bei offenen Frakturen als primäre antiseptische Behandlung durchgeführt und für den bestmöglichen Verlauf betrachtet [Schippertes und Linder, 1967]. Später stellte sich heraus, dass es unter Karbol zu schweren Vergiftungen und Todesfällen kam, weshalb 1890 von der weiteren Verwendung abgeraten wurde [Trendelenburg, 1912; Kocher, 1881].

Chlorid

Unter den historisch wichtigen, angewandten antiseptischen Präparaten erreichten zur Zeit des Ersten Weltkrieges die chlorhaltigen Lösungen ihren Höhepunkt [Carrel, 1917]. Wegen der chlorbedingten Gewebeschädigungen wurden sie später jedoch wieder verlassen [Schippertes und Linder, 1976]. Dennoch wird Chlor bevorzugt für die Aufrechterhaltung der relativen Keimfreiheit von Schwimmbädern benutzt. In vie-

len Ländern werden sogar dem Trinkwasser geringe Anteile von Chlor zugesetzt, um eine Infektion der Bevölkerung durch das Trinkwasser zu vermeiden. Dies ist vor allem nötig, falls in diesen Ländern oder Regionen nicht auf andere Art und Weise die Reinheit des Wassers garantiert werden kann.

Amukine® (Hypochloridlösung)

In einer neueren Studie wurde ein weiteres Antiseptikum, Amukine®, gegen PVP-Iod 5% getestet [Auclin et al., 2002]. Amukine® (Gifrer Barbezat, France) ist eine isotoni-sche Hypochloridlösung und wurde in einer 0,06% Lösung zur präoperativen Anti-septik vor Katarakt-Operation in den konjunktivalen Fornix zweimalig eingeträufelt. Es fanden sich 24 Stunden postoperativ keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den PVP-Iod 5% und Amukine® 0,06% getropften Patienten in der Ausprä-gung der KSP oder der konjunktivalen Hyperämie. In dieser Studie konnte eine gleich gute Verträglichkeit von Amukine® wie für 5-prozentiges PVP-Iod festgestellt werden. Anzumerken sei hier, dass die konjunktivale Reaktion durch PVP-Iod 5% deutlich höher ausfällt als für PVP-Iod 1,25%. Deshalb ist die „gleich gute Verträglichkeit“ des Testpräparates zu relativieren. Die Frage nach dem klinisch wichtigen antiseptischen Effekt wurde jedoch nicht beantwortet. Hierzu fehlten weiterführende Untersuchungen wie z.B. die Entnahme von Bindehautabstrichen zwecks Keimzahlbestimmung.

Gegebenenfalls wäre eine Vergleichsstudie zwischen Lavasept® 0,2% und Amukine® 0,06% nach in dieser Studie beschriebenem Schema denkbar. Sollte sich hierbei ein vergleichbar guter antiseptischer Effekt für das Amukine®-Produkt nachwei-

sen lassen, wäre damit möglicherweise die Bandbreite der Alternativpräparate für PVP-Iod als prophylaktische präoperative Antiseptik in der Ophthalmochirurgie erweitert.

Sulfonamide

Die Sulfonamide weckten wegen ihres guten antiseptischen Effektes in den dreißiger Jahren große Hoffnung. Es musste jedoch rasch festgestellt werden, dass durch die Sulfonamide (z.B. Cibazolpuder) eine Epithelisierung von Gewebe verhindert wurde. Bei der intraabdominellen Anwendung wurde Cibazolpuder nicht resorbiert und führte zur Bildung von Narben und Verwachsungen [Boerema, 1933].

4.8 Techniken

Einfluss der OP-Technik: Clear Cornea versus corneoskleral

Beim chirurgischen „corneoskleralen“ Zugang zum Auginnenen wird mehr Blut freigesetzt als beim „clear cornealen“ Schnitt. Dieses austretende Blut könnte somit das PVP-Iod in seiner Wirkung hemmen. In einer Studie von Nagaki et al. fand sich jedoch die postoperative Endophthalmitisrate trotz präoperativer Antiseptik mit PVP-Iod 1,0% bei einer Untersuchungszahl von mehr als 12.000 Augen in der Gruppe mit „clear cornealem“ Zugang als signifikant erhöht [Nagaki et al., 2003]. Da die Inzidenz der Endophthalmitis in der corneoskleralen Gruppe nur 0,05% (n = 2) bei der hohen Fallzahl ausmachten, erscheint im Falle der Katarakt-Operation die Neutralisierung des PVP-Iods durch austretendes Blut (s. o.) irrelevant. Dennoch ist das Endophthalmitisrisiko durch einen wie in der Studie vorgenommenen clear cornealen

Schnitt erhöht, wobei der Eingriff von temporal gegenüber einem superior durchgeführten Clear Cornea Schnitt ein größeres Risiko zu haben scheint [Chung und Lam, 2004; Colleaux und Hamilton, 2000].

Penetration der Studienproben in die Vorderkammer

Im Rahmen der Studie stellt sich die Frage nach einer möglichen Penetration von Polihexanid und Iodid (chemisch wirksamer Bestandteil von PVP-Iod) in die Vorderkammer. Daher war eine Überlegung, nach Beendigung der Studie hierfür einen Nachweis zu erbringen. Bisher gibt es auf dem Markt allerdings noch keine Methodik, mit der Polihexanid in geringen Konzentrationen nachgewiesen werden könnte.

In Zusammenarbeit mit dem Institut für Hygiene und Umweltmedizin an der Ernst-Moritz-Arndt-Universität in Greifswald sollte hierfür ein neueres Untersuchungsverfahren etabliert werden. Die Untersuchung von Vorderkammerproben (nach Bindehautantiseptik mit Lavasept®) in Hinblick auf den Polihexanidgehalt blieb jedoch bis zum jetzigen Zeitpunkt erfolglos. Dafür konnten Vorderkammerwasserproben, die unmittelbar vor dem Eingriff einer Katarakt-Operation gewonnen wurden, auf ihren Iodid-Gehalt hin geprüft werden. Bei diesen Proben wurde zuvor eine standardisierte Bindehautspülung mit PVP-Iod 1,25% durchgeführt. Es wurde festgestellt, dass die Iodid-Konzentration in der Vorderkammer nur minimal ist und keine toxischen Einflüsse erwarten lässt [Hansmann et al., 2007]).

Hinsichtlich der chemisch größeren Struktur von Polihexaniden gegenüber Iodid lässt sich vermuten, dass die Penetration von Polihexanid in die Vorderkammer noch deutlich unter der von Iodid liegen wird, weil die intakte Hornhaut inklusive ihrer Augenoberfläche für große Moleküle eine mechanische Barriere darstellt.

4.9 Fazit

Wirksamkeit

Lavasept[®] senkt die mikrobielle Besiedlung im konjunktivalen Fornix durch die dreimalige präoperative Tropfenapplikation sicher und effektiv. Es erzielt eine effektivere und tendenziell dauerhaftere Keimzahlreduktion als PVP-Iod 1,25%. Die zusätzliche, präoperative Verwendung der Antiseptika Lavasept[®] oder PVP-Iod 1,25% gewährleistet eine bessere Keimzahlreduktion der Konjunktiva als es bisher durch die Standardprozedur mit alleiniger PVP-Iod-Bindehautspülung erreicht werden konnte.

Verträglichkeit

Klinische Zeichen einer Unverträglichkeit oder einer Allergie wurde für keines der drei Studienpräparate beobachtet. Daher ist 0,2% Lavasept[®] für Patienten mit einer Iod-Allergie als Antiseptikum bereits zu empfehlen.

Folgen für die Handhabung

Das Risiko einer Endophthalmitis sollte durch die additive Antiseptikaapplikation von Lavasept[®] oder PVP-Iod aufgrund der hierfür nachgewiesenen präoperativ geringeren bakteriellen Kontamination gesenkt werden, womit diese Handhabung empfehlenswert wäre.

Potenziell könnte Lavasept auch ohne PVP-Iod-Bindehautspülung eine generelle Alternative zur präoperativen Antiseptik in der Ophthalmochirurgie darstellen.

5 Zusammenfassung

Hintergrund: Die prophylaktische Antiseptik von PVP-Iod in der Augenheilkunde ist bei allergischen Reaktionen, sowie Schilddrüsenerkrankungen kontraindiziert. Daher wurde in dieser Studie als Alternative das polyhexanidhaltige Präparat Lavasept® untersucht.

Patienten und Methoden: Im Rahmen einer prospektiven, randomisierten, kontrollierten Doppelblindstudie wurden 67 Patienten mit mindestens 5 Kolonie bildenden Einheiten im Bindehautsack untersucht, die neben einem standardisierten Katarakt OP-Verfahren mit intraoperativer Iod-Antiseptik präoperativ zusätzlich je 3 Tropfen eines Studienpräparates (0,2% Lavasept®, PVP-Iod 1,25%, 0,9% NaCl Ringer-Lösung) erhielten. Der antiseptische Effekt, die Langzeitwirkung und die Verträglichkeit wurde untersucht.

Ergebnisse: Die präoperative Gabe von Lavasept® reduzierte die Keimzahl im Bindehautsack signifikant besser als PVP-Iod ($p < 0,05$) oder Ringer ($p < 0,002$). Die Zahl der postoperativen Neukontaminationen fiel in der Lavasept®-Gruppe am geringsten aus. Lavasept® wies eine große therapeutische Breite gegen die vorliegenden Keime auf. Bezüglich ihrer Verträglichkeit unterschieden sich die Studienpräparate nicht wesentlich voneinander.

Schlussfolgerung: 0,2% Lavasept® ($\hat{=}$ 0,04% Polihexanid) erwies sich im Vergleich zu PVP-Iod 1,25% als das effektivere Antiseptikum und war zugleich das einzige Präparat, für das sich eine Langzeitwirkung abzeichnet. Es weist alle geforderten Eigenschaften eines wirksamen und verträglichen Antiseptikums einschließlich geringer Kosten auf. Damit stellt Lavasept® eine gleichwertige Alternative zur präoperativen Antiseptik mit PVP-Iod dar.

6 Literaturverzeichnis

- Abraham et al.,
2006 Abraham AG, Condon NG, West Gover E: The new epidemiology of cataract.
Ophthalmol Clin North Am 19 (4); 415-425, (2006)
- Adenis et al.,
1988 Adenis JP, Mathon C, Liozon F: A new surgical technic in the treatment of lagophthalmos: bipalpebral resection associated with plicature of Horner's muscle.
Bull Soc Ophthalmol Fr 88, 937-938, (1988)
- Anders,
1999 Anders N: Clinical and electrophysiological results after intracameral lidocaine 1% anesthesia.
Ophthalmology 106, 1863-1868, (1999)
- Annen et al.,
1998 Annen DJ, Hofmann H, Hotz RU: Intrakamerales Lidocain als Ergänzung zur Tetracaintropfanästhesie bei der Clear Cornea Phakoemulsifikation.
Klin Monatsbl Augenheilkd 212, 278-279, (1998)
- Ansorg et al.,
2002 Ansorg RA, Azem T, Fabry WH, Rath PM: Influence of mucin on the activity of the antiseptic of Lavasept against Staphylococcus aureus.
Chemotherapy 48 (3), 129-133, (2002)
- Aaberg,
1998 Aaberg TM Jr: Nosocomial acute-onset postoperative endophthalmitis survery. A 10-year review of incidence and outcomes.
Ophthalmology 105, 1004-1010, (1998)
- Arbour,
1997 Arbour DJ: Should we patch corneal erosions?
Arch Ophthalmol 115, 313-317, (1997)
- Arens und
Bertram,
2003 Arens CD, Bertram B: Practice-oriented practice guidelines for diagnosis and therapy in ophthalmology goals, origins and evaluation.
Z Arzt Fortbild Qualitätssich 93(4), 303-305, (2003)
- Auclin et al.,
2002 Auclin F, Rat P, Tuil E, Boureau-Andrieux C, Morel C, Laplace O, Cambourieu C, Limon S, Nordmann JP, Laroche L, Baudouin C: Clinical evaluation of the ocular safety of Amukine 0.06% solution for local application versus povidone iodine (Betadine 5% solution for ocular irrigation) in preoperative antisepsis.
J. Fr. Ophthalmol 25 (2), 120-125, (2002)

- AWMF und AZQ, 2003 Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaft (AWMF) und des Ärztlichen Zentrums für Qualität (azq): Evidenz-Typ
In: Leitlinien: Was sie sind und was nicht! / www.aezq.de
Z prakt Augenheilkund 24, 145-152, (2003)
- Azuara-Blanco et al., 1997 Azuara-Blanco A, Sadiq AS, Hussain M, Lloyd JH, Dua HS: Successful medical treatment of Acanthamoeba keratitis.
Int Ophthalmol 21(4), 223-7, (1997-1998)
- Beckmann et al., 2002 Beckmann M, Reuscher A, Wenzel M: Umfrage von DGII und BVA 2001 zum derzeitigen Stand der Katarakt- und refraktiven Chirurgie.
In: 16. Kongress der Deutschsprachigen Gesellschaft für Intraokularlinsen-Implantation und refraktive Chirurgie. 1. Aufl., DGII-Kongressband 16, 21-29, (2002)
- Behrens-Baumann et al., 2004 a) Behrens-Baumann W, Augustin AJ, Dick B, Fabian E, Huber-Spitzky V, Klauß V, Kramer A, Pitten F-A, Pleyer U, Zeitz J: Definition der Endophthalmitis.
In: Behrens-Baumann W, Augustin AJ, Dick B, Fabian E, Huber-Spitzky V, Klauß V, Kramer A, Pitten F-A, Pleyer U, Zeitz J: Leitlinie zur Prophylaxe und Therapie von Endophthalmitiden. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e.V.;
<http://www.dog.org/publikationen-endophthalmitis/2.html>, München 3, (2004)
- Behrens-Baumann et al., 2004 b) Behrens-Baumann W, Augustin AJ, Dick B, Fabian E, Huber-Spitzky V, Klauß V, Kramer A, Pitten F-A, Pleyer U, Zeitz J: Antiseptik.
In: Behrens-Baumann W, Augustin AJ, Dick B, Fabian E, Huber-Spitzky V, Klauß V, Kramer A, Pitten F-A, Pleyer U, Zeitz J: Leitlinie zur Prophylaxe und Therapie von Endophthalmitiden. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e.V.;
http://www.dog.org/publikationen-endophthalmitis/8_4.html, München, 10, (2004)
- Bialasiewicz, 1993 Bialasiewicz A: Patienteneigene Bindehautflora spielt eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Endophthalmitiden.
Ophthalmol Nachrichten 4, 8-9, (1993)
- Binder et al., 1998 Binder CA, Mino de Kaspar H, Engelbert M, Klauß V, Kampik A: Bakterielle Keimbesiedlung der Konjunktiva mit Propionibacterium acnes vor und nach Polyvidon-Iod-Applikation vor intraokularen Eingriffen.
Ophthalmologie 95, 438-441, (1998)

- Binder et al., 1999 Binder CA, Mino de Kaspar H, Klauß V, Kampik A: Präoperative Infektionsprophylaxe mit 1%-iger Polyvidon-Iod-Lösung am Beispiel von konjunktivalen Staphylokokken. Ophthalmologie 96, 663-667, (1999)
- Boerema, 1933 Boerema L: Die antiseptische Wundbehandlung bei offenen Frakturen als Ursache von verzögerter Callusbildung. Langenbecks Arch. Klein. Chir. 176, 666-685, (1933)
- Burk und Burk, 1999 Burk A, Burk R: Traumatische Augenveränderungen. In: Burk A, Burk R: Augenheilkunde. 2. Aufl., 431, Thieme, Stuttgart/New York, (1999)
- Caldwell et al., 1984 Caldwell DR, Kastl PR, Cook J, Simon J: Povidone-iodine: its efficacy as a preoperative conjunctival and periorcular preparation. Ann Ophthalmol 16, 577-580, (1984)
- Carpel, 1990 Carpel EF: The use of eye pads after cataract surgery. Am J Ophthalmol 110, 318-319, (1990)
- Carrel, 1917 Carrel A: Le traitement de plaies de guerre. In: Sartory A 1. Aufl., Librairie Militaire Berger-Levrault, Paris – Nancy, (1917)
- Chung und Lam, 2004 Chung CF, Lam DS: Case-control study of endophthalmitis after cataract surgery comparing scleral tunnel and clear corneal wounds. Am J Ophthalmol 137 (3), 598-599, (2004)
- Colleaux und Hamilton, 2000 Colleaux KM, Hamilton WK: Effect of prophylactic antibiotics and incision type on the incidence of endophthalmitis after cataract surgery. Can J Ophthalmol 35 (7), 373-378, (2000)
- Consept Optic-Crown Pharma, 2005 Consept Optic-Crown Pharma: Expert Clean 3 in 1 (240ml). Anwendungshinweise: Benetzung. Medical Eye-Care Service GmbH, Hamburg, Deutschland, (2005)
- Desinfektionsmittelkommission der DGHM, 2002 Desinfektionsmittelkommission der DGHM: Standardmethoden der DGHM zur Prüfung chemischer Desinfektionsverfahren. mhp-Verlag Wiesbaden (2002)

- Dora,
1997
- Dora C: Erfahrungsbericht zur Prophylaxe und Therapie von Weichteil- und Knocheninfektionen mit dem Antiinfektikum Lavasept.
In: Ganzer D, Kramer A, Mayer G: Prophylaxe und Therapie von Infektionen in der Orthopädie.
1. Aufl., 18-21, mhp-Verlag, Wiesbaden, (1997)
- Dunnington und
Locatcher-
Khorazo,
1945
- Dunnington JH, Locatcher-Khorazo D: Value of cultures before operation of cataract.
Arch Ophthalmol 34, 215-219, (1945)
- Egbert et al.,
2002
- Egbert PR, Singh K, Shriver EM, Blumenkranz MS, Mino de Kaspar H, Donnenfeld ED: Prospective randomized comparison of 3-day versus 1-hour preoperative ofloxacin prophylaxis for cataract surgery.
Ophthalmology 109 (11), 2036-2040, (2002)
- Fahmy et al.,
1975
- Fahmy JA, Møller S, Bentzon MW: Bacterial flora in relation to cataract extraction. II. Peroperative flora.
Acta Ophthalmol 53, 476-494, (1975)
- Frieling et al.,
2002
- Frieling H, Gründling M, Lauer KS, Wendt H, Hackenberg T, Lehmann C, Palvovic D: Mechanismen der Lavasept® (Polihexanid)-bedingten Vasodilatation während Peritoneallavage.
J Anaes Intensivb 2, 161, (2002)
- Geerling et al.,
2002
- Geerling G, Baatz J, Harder D, Müller G, Reimer K, Rudolph P, Kramer A: Local tolerance.
In: Kramer A, Behrens-Baumann W: Antiseptic prophylaxis and therapy in ocular infections. Karger, Basel, pp 32-56, (2002)
- Gehanno et al.,
2006
- Gehanno JF, Priot AE, Balguerie X, Caillard JF: Polyhexamethylenebiguanide hydrochloride exposure and erythema multiforme in a physician.:
Int J Occup Med Environ Health 19 (1), 81-82, (2006)
- Gottardi und
Puritscher,
1986
- Gottardi W, Puritscher M: Keimtötungsversuche mit wässrigen, PVP-Iod enthaltenden Desinfektionslösungen: Einfluss des Gehaltes an freiem Iod auf das bakterizide Verhalten gegenüber Staphylococcus aureus.
Zbl Bakt Hyg 182, 372-380, (1986)

- Hansmann et al., 2007 Hansmann F, Below H, Kramer A, Müller G, Geerling G: Prospective study to determine the penetration of iodide into the anterior chamber following the preoperative application of topical 1.25% povidone-iodine
Graefe's Archive Clin Exp Ophthal, DOI: 10.1007/s00417-006-0320-8 (2007)
- Harder, 1995 Harder D: Untersuchungen zum Irritationspotential des antiseptischen Wirkstoffs Polihexanid im Chorioallantoinsmembrantest und an der Hornhaut des Schweineauges
Med. Diss. Greifswald, (1995)
- Harder et al., 1990 Harder D, Roth B, Baltzer K: Preventive intraoperative irrigation in wound management with Lavasept. Report of experiences with 1.610 cases.
Unfallchirurgie Verws.med. Band 83(4), (1990)
- Hierholzer und Görtz, 1983 Hierholzer G und Görtz G: PVP-Iod in der operativen Medizin
In: Hierholzer G und Görtz G: PVP-Iod in der Medizin
1. Aufl. Springer, (1984)
- Ikeda et al., 1983 Ikeda T, Tazuke S, Watanabe M: Interaction of biologically active molecules with phospholipid membranes. I. Fluorescence depolarisation studies on the effect of polymeric biocide bearing biguanide groups in the main chain.
Biochem Biophys Acta 735, 380-386, (1983)
- Irle et al., 2003 Irle S, Lückefahr MH, Tho Seeth T: Vergleichende Verlaufsbeobachtung der Tetracaintropfanästhesie gegen Lidocainanästhesie bei der Katarakt-Operation.
Klin Monatsbl Augenheilkd 220, 625-628, (2003)
- Isenberg et al., 2002 a) Isenberg SJ, Apt L, Campeas D: Ocular applications of povidone-iodine.
Dermatology 204 (1), 92-95, (2002)
- Isenberg et al., 2002 b) Isenberg SJ, Apt L, Valenton M, Del Signore M, Cubillan L, Labrador MA, Chan P, Berman NG: A controlled trial of povidone-iodine to treat infectious conjunctivitis in children.
Am J Ophthalmol 134, 681-688, (2002)
- Jacobi et al, 2000 Jacobi PC, Dietlein TS, Jacobi FK: A comparative study of topical vs retrobulbar anesthesia in complicated cataract surgery.
Arch Ophthalmol 118, 1037-1043, (2000)

- Johnston et al., 1998 Johnston RL, Whitefield LA, Giralt J, Harrun S, Akerele T, Bryan SJ, Kayali N, Claoue CM: Topical versus peribulbar anesthesia, without sedation, for clear corneal phacoemulsification. *Cataract Refract Surg* 42, 407-410, (1998)
- Kallenberger, 1979 Kallenberger A: Experimentelle Untersuchungen zur Gewebeerträglichkeit von Antiseptika. *Akt Chir Orthop* 12, 87-96, (1979)
- Kallenberger et al., 1991 Kallenberger A, Kallenberger C, Willenegger H: Experimentelle Untersuchungen zur Gewebeerträglichkeit von Antiseptika. *Hyg Med* 16, 383-395, (1991)
- Kallenberger und Willenegger, 1982 Kallenberger A, Willenegger H: Ein iod- und metallsalzfreies Desinfektionsmittel für die Wundbehandlung. *Langenbecks Arch Chir* 358, 481, (1982)
- Kattan et al., 1991 Kattan HM, Flynn HW, Pflugfelder SC, Robertson C, Forster RK: Nosocomial endophthalmitis survey: Current incidence of infection after intraocular surgery. *Ophthalmology* 98, 227-238, (1991)
- Kiffney und Hattaway, 1966 Kiffney GT Jr., Hattaway AC: Povidone-iodine as an ophthalmic antiseptic. *Surg Forum* 17, 434-436, (1966)
- Kirschner et al., 1996 Kirschner U, Jethon F, Kramer A: Verwendung von PHMB zur Behandlung von durch sich intrazellulär vermehrende Erreger verursachten Infektionen. *DE 196 04 475 A1*, (1996)
- Klöcker et al., 2004 Klöcker N, Roth B, Müller G, Rudolph P, Kramer A: Influence of the antiseptic agents polyhexanide and octenidine on FL cells and on healing of experimental superficial aseptic wounds in piglets. A double-blind, randomised, stratified, controlled, parallel-group study. *Skin Pharmacol Physiol*.17 (3):141-146, (2004)
- Kocher, 1881 Kocher T: Die antiseptische Wundbehandlung mit schwachen Chlorzinklösungen in der Berner Klinik. In: Volkmann R: (Hrsg.): *Sammlung klinischer Vorträge*. 1. Aufl., Breitkopf u. Härtel, Leipzig (1881)
- König et al., 1997 König B, Reimer K, Fleischer W, König W: Effects of betaisodonna on parameters of host defense.. *Dermatology*, 195 Suppl. 2, 42-48, (1997)

- Kramer,
1994
- Kramer A: Phenylmercuriazetat, Phenylmercuriborat, Phenylsalicylat, Polihexanid, Polyvidon-Iod, Salicylsäure, Tosylchloramid, Natriumsalz, Tribromphenolbismut, Wasserstoffperoxid-Lösung 3%.
In: von Bruchhausen F, Ebel S, Frahm AW, Hackenthal E, Holzgrube U, Dannhardt G: Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis 8, Springer, Stoffe P-Z. Berlin, (1994)
- Kramer,
2001
- Kramer A: Antiseptika und Händedesinfektionsmittel.
In: Korting H, Sterry W (Hrsg): Therapeutische Verfahren in der Dermatologie.
1. Aufl., Blackwell Wissenschaftsverlag GmbH, Berlin, 273-294, (2001)
- Kramer et al.,
1995
- Kramer A, Wendt M, Werner HP: Möglichkeiten und Perspektiven der klinischen Antiseptik.
Mph, 43-47, (1995)
- Kramer et al.,
1998
- Kramer A, Adrian V, Rudolph P, Wurster S, Lippert H: Explantationstest mit Haut und Peritoneum der neonatalen Ratte als Voraussagetest zur Verträglichkeit lokaler Antiinfektiva für Wunden und Körperhöhlen.
Chirurg 69, 840-845, (1998)
- Kramer et al.,
2000
- Kramer A, Rudolph P, Pitten F-A, Behrens-Baumann W, Reimer K, Glück U: Antiseptika im Kampf mit den Keimen.
Pharmazeutische Zeitung 2 (145), Neuß, 15, (2000)
- Kramer et al.,
2001 a)
- Kramer A, Glück U, Heeg P, Werner H-P: Antisepetik. Nutzen-Risiko: Bewertung häufig angewandter Antiseptika
In: Kramer A, Heeg P, Botzenhart K: Krankenhaus- und Praxishygiene.
1. Aufl., 258, Urban & Fischer, München, (2001)
- Kramer et al.,
2001 b)
- Kramer A, Glück U, Heeg P, Werner H-P: Antisepetik. Iodophore: Anwendungsbereich
In: Kramer A, Heeg P, Botzenhart K: Krankenhaus- und Praxishygiene.
1. Aufl., 257, Urban & Fischer, München, (2001)
- Kramer et al.,
2002
- Kramer A, Behrens-Baumann W: Antisepsis versus Antimicrobial Chemotherapy and Indications for Eye Antisepsis.
In: Kramer A, Behrens-Baumann W: Antiseptic Prophylaxis and Therapy in Ocular Infections.
1. Aufl, 18, Karger, Berlin, (2002)

- Kramer und Adrian, 1996
Kramer A, Adrian V: Antiseptika als Alternative zu systemischen Antiinfektiva mit Ergebnissen zur Gewebeerträglichkeit im Explantationstest als einem weiterentwickelten In-vitro-Prüfmodell.
In: Hierholzer G, Reimer K, Weissenbacher ER: Topische Infektionstherapie und Prophylaxe. Aktueller Stellenwert von PVP-Iod.
1. Aufl., 19-23, Thieme, Stuttgart / New York, (1996)
- Kramer und Behrens-Baumann, 1997
Kramer A, Behrens-Baumann W: Prophylactic use of topical anti-infectives in ophthalmology.
Ophthalmology 211, 68-76, (1997)
- Kramer und Rudolph, 2002 a)
Kramer A, Rudolph P: Efficacy and tolerance of selected antiseptic substances in respect of suitability for use on the eye.
In: Kramer A, Behrens-Baumann W: Antiseptic prophylaxis and therapy in ocular infections.
1. Aufl., 117-121, Karger, Basel, pp 117-144, (2002)
- Kramer und Rudolph, 2002 b)
Kramer A, Rudolph P: Efficacy and tolerance of selected antiseptic substances in respect of suitability for use on the eye.
In: Kramer A, Behrens-Baumann W: Antiseptic prophylaxis and therapy in ocular infections.
1. Aufl., 139-144, Karger, Basel (2002)
- Larkin et al., 1992
Larkin DF, Kilvington S, Dart JK: Treatment of Acanthamoeba keratitis with polyhexamethylene biguanide.
Ophthalmology 99, 185-195, (1992)
- Mayer et al., 2005
Mayer S, Wirbelauer C, Häberle H, Altmeyer M, Pham DT: Zur Notwendigkeit eines Augenverbandes nach Katarakt-Operation in Tropfanästhesie.
Klin Monatsbl Augenheilkd 222; 41-45, (2005)
- Menikoff et al., 1991
Menikoff JA, Speaker MG, Marmor M, Raskin EM: A case-control study of risk factors for postoperative endophthalmitis.
Ophthalmology 98, 1761-1768, (1991)
- Migneco et al., 2005
Migneco A, Ojetti V, Testa A, De Lorenzo A, Gentiloni Silveri N: Management of thyrotoxic crisis.
Eur Rev Med Pharmacol Sci. 9 (1); 69-74; (2005)

- Montan et al., 1998 Montan PG, Koranyi G, Setterquist HE, Stridh A, Philipson BT, Wiklund K: Endophthalmitis after cataract surgery: Risk factors relating to technique and events of the operation and patient history: A retrospective case-control study. *Ophthalmology* 105, 2171-2777, (1998)
- Montan et al., 2002 Montan PG, Lundstrom M, Stenevi U, Thorburn W, Wejde G: Endophthalmitis following cataract surgery in Sweden. The 1998 national prospective survey. *Acta Ophthalmol Scand* 80, 258-261, (2002)
- Nagaki et al., 2003 Nagaki Y, Hayasaka S, Kadoi C, Matsumoto M, Yanagisawa S, Watanabe K, Watanabe K, Hayasaka Y, Ikeda N, Sato S, Kataoka Y, Togashi M, Abe T: Bacterial endophthalmitis after small-incision cataract surgery. effect of incision placement and intraocular lens type. prospective, randomized *J Cataract Refract Surg* 29 (1), 20-26, (2003)
- Olivieri et al., 1998 Olivieri J, Eigenmann PA, Hauser C: Severe anaphylaxis to a new disinfectant: polyhexanide, a chlorhexidine polymer. *Schweiz Med Wochenschr.* 128 (40), 1508-1511, (1998)
- Pinter et al., 1984 Pinter E, Rackur H, Schubert R: Die Bedeutung der Galenik für die mikrobizide Wirkung von Polyvidon-Iod-Lösungen. *Pharm Ind* 46, 640-645, (1984)
- Pitten et al., 2003 Pitten FA, Werner HP, Kramer A: A standardized test to assess the impact of different organic challenges on the antimicrobial activity of antiseptics. *J Hosp Inf* 55(2), 108-115, (2003)
- Pitten und Kramer, 1999 Pitten F-A, Kramer A: Antimicrobial efficacy of antiseptic mouthrinse solutions. *Eur J Clin Pharmacol* 55, 95-100, (1999)
- Pringel, 1772 Pringle J: Beobachtungen über die Krankheiten einer Armee. Übers. Von Brande AE. *Richtersche Buchhandlung, Altenburg* 1772
- Reimer et al., 1998 Reimer K, Schreier H, Erdos G, König B, König W, Fleischer W: Molecular effects of a microbicidal substance on relevant microorganisms: electron microscopic and biochemical studies on povidone-iodine *Zentralbl Hyg Umweltmed* 200 (5-6), 423-434, (1998)

- Rosin et al., 2002 Rosin M, Welk A, Kocher T, Majic-Todt A, Kramer A, Pitten FA: The effect of a polyhexamethylene biguanide mouthrinse compared to an essential oil rinse and a chlorhexidine rinse on bacterial counts and 4-day plaque regrowth. J Clin Peridontol 29, 392-399, (2002)
- Roth und Baltzer, 1990 Roth B, Baltzer K: Preventive intraoperative irrigation in wound management with Lavasept. Report of experiences with 1.610 cases. Unfallchirurgie Verws.med. 83 (4), (1990)
- Sainte-Laudy und Riotte-Flandrois, 1999 Sainte-Laudy J, Riotte-Flandrois F: Possible anaphylactic reaction to an iodine product. Allerg Immunol (Paris) 31 (2), 61, (1999)
- Sandvig und Dannevig, 2003 Sandvig KU, Dannevig L: Postoperative endophthalmitis: Establishment and results of a national registry. J Cataract Refract Surg 29, 1273-1280, (2003)
- Sauder und Jonas, 2003 Sauder G, Jonas JB: Topical versus peribulbar anaesthesia for cataract surgery. Acta Ophthalmologica Scandinavica: 81 (6), 596-599, (2003)
- Schäfer, 1998 Schäfer H: Toxizitätsgutachten Sanalind (004-002-00). In: Schäfer H: Toxizitätsgutachten Sanalind (004-002-00). Fresenius AG, Toxizitätsgutachten, 1-2, (1998)
- Schipperges und Linder, 1967 Schipperges H, Linder F: Ein Jahrhundert Antisepsis und Asepsis. Chirurg 38, 149, (1967)
- Schmidt-Neuerburg et al., 2001 Schmidt-Neuerburg KP, Schlickewei W, Fabry W, Hanke J, Renzing-Köhler K, Hirche H, Kock HJ: Wirksamkeit eines neuartigen Antiseptikum in der Behandlung kontaminierter Weichteilwunden. Chirurg 72, 61-71, (2001)
- Schmitz et al., 1999 Schmitz S, Dick HB, Krummenauer F, Pfeiffer N: Endophthalmitis in cataract surgery. Results of a german survey. Ophthalmology 106, 1869-1877, (1999)
- Seipp, 1998 Seipp HM: Gutachten zur bakteriziden Wirksamkeit von Lavasept® und Sanalind-4-fach-Konzentrat® gegenüber Methicillin-resistenten Staphylococcus aureus (MRSA) und Methicillin-sensiblen Staphylococcus aureus (MSSA). Wiesbaden, Dr. Horst-Schmidt-Kliniken GmbH, Hygiene Institut 1-5, (1998)

- Seipp und Stroh, 1999 Seipp HM, Stroh A: Methicillin-resistente S. aureus (MRSA) – Signifikante Reduktion von Inzidenz und Rate in einem Klinikum der Maximalversorgung (1994-1999). Hyg Med 24, 224-237, (1999)
- Serag-Wiesner KG, 2002 Serag-Wiesner KG: Gebrauchsinformation zu LAVANID, SERAG-WIESSNER KG, Naila (Deutschland) (2002)
- Song et al., 2002 Song A, Scott IU, Flynn HW, Budenz DL: Delayed-onset bleb-associated endophthalmitis: clinical features and visual acuity outcomes. Ophthalmology 109 (5), 985-991, (2002)
- Speaker und Menikoff, 1991 Speaker MG, Menikoff JA: Prophylaxis of endophthalmitis with topical povidone-iodine. Ophthalmology 98, 1769-1775, (1991)
- Splieth und Kramer, 2000 Splieth C, Kramer A: Chlorhexidineinsatz. In: Splieth C: Professionelle Prävention – Zahnärztliche Prophylaxe für alle Altersgruppen. 1. Aufl., 129-138, Quintessenz-Verlag, Berlin, (2000)
- Splieth et al., 2000 Splieth C, Steffen H, Rosin M, Welk A: Caries prevention with chlorhexidine-thymol varnish in high risk schoolchildren. Community Dent Oral Epidemiol 28(6), 419-423, (2000)
- Statistisches Bundesamt, 2003 Statistisches Bundesamt: Natürliche Bevölkerungsbewegung 2001/2003. Natürliche Bevölkerungsbewegung, Fachserie 1, Reihe 1.1, 136-138, (2003)
- Swaddiwudhipong et al., 2000 Swaddiwudhipong W, Linlawan P, Prasantong R, Kitphati R, Wongwatcharapaiboon P: A report of an outbreak of postoperative endophthalmitis. J Med Assoc Thai 83, 902-907, (2000)
- Trendelenburg, 1912 Trendelenburg F: Joseph Lister's erste Veröffentlichungen über antiseptische Wundbehandlung. Südhoffs Klassiker 17, (1912)
- Varga et al., 1993 Varga JH, Wolf TC, Jensen HG, Parmley VC, Rowsey JJ: Combined treatment of Acanthamoeba keratitis with propamidine, neomycin and polyhexamethylene biguanide. Am J Ophtholmo 115, 466-470, (1993)

- Versteegh und Rij, 2000
Versteegh MFL, Van Rij G: Incidence of endophthalmitis after cataract surgery in the Netherlands. Documenta Ophthalmologica 100, 1-6, (2000)
- Virtanen und Huha, 1998
Virtanen P, Huha T: Pain in scleral pocket incision cataract surgery using topical and peribulbar anesthesia. J Cataract Refract Surg 24, 1609-1613, (1998)
- Wallhäuser, 1995
Wallhäuser KH: Praxis der Sterilisation, Desinfektion – Konservierung.
In: Wallhäuser KH: Praxis der Sterilisation, Desinfektion – Konservierung.
5. Aufl., Thieme, Stuttgart, 601, (1995)
- Werner, 1992
Werner HP: Die mikrobiozide Wirksamkeit ausgewählter Antiseptika.
Hyg Med 17, 51-59, (1992)
- Werner und Kramer, 1995
Werner HP, Kramer A: Mikrobiologische Anforderungen an lokale Antiinfektiva unter spezieller Berücksichtigung der antiinfektiven Wundbehandlung.
In: Kramer A, Wendt M, Werner HP: Möglichkeiten und Perspektiven der klinischen Antiseptik.
1. Aufl., Mhp, Wiesbaden, 26-30, (1995)
- Willenegger, 1994 a)
Willenegger H: Klinische Erfahrungen mit einem neuen Antiinfektivum.
Hyg Med 19, 227-233, (1994)
- Willenegger, 1994 b)
Willenegger H: Local antiseptics in surgery – rebirth and advances.
Unfallchirurgie, 20 (2), 94-110, (1994)
- Williams et al., 1992
Williams DL, Gills JP, Springs T: Infectious endophthalmitis following sutureless cataract surgery.
Arch Ophthalmol 110, 913, (1992)
- Yaylali et al., 2003
Yaylali V, Yildirim C, Tatlipinar S, Demirlenk I, Arik S, Ozden S: Subjective visual experience and pain level during phacoemulsification and intraocular lens implantation under topical anesthesia.
Ophthalmologica 217, 413-416, (2003)

7 Anlagen

Anlage 1: Patienteninformation (2 Seiten)

Anlage 2: Einverständniserklärung

Anlage 3: Informationsbrief für den Augenarzt

Anlage 4: Herstellungsprotokoll für Mydriasis AT (2 Seiten)

Anlage 5: Herstellungsprotokoll für Cocain AT

Anlage 6: Dokumentationsbogen 1/2

Anlage 7: Dokumentationsbogen 2/2

Anlage 8: Statistikberechnungen Mann Whitney-Test

Anlage 9: Brief der Serag-Wiesner KG

Patienteninformationsblatt

TITEL DER STUDIE

„Lavasept® (PHMB 0,04%) zur präoperativen Antisepsis in der Augenheilkunde“

WARUM FÜHREN WIR DIESE STUDIE DURCH?

HINTERGRUND

Bei der Operation des Grauen Stars ist immer noch das Infektionsrisiko das größte Problem. Es kann zu Entzündungen im Auge kommen, langwierige oder sogar schwerwiegende Verläufe können die Folge sein. Darüber hinaus kann der übliche Infektionsschutz mit einem Jod-Präparat bei Patienten mit Jod-Allergie nicht durchgeführt werden, da es zu schweren allergischen Reaktionen kommen kann.

ZIEL

Wir wollen untersuchen, ob die Menge der Keime im Auge durch die zusätzliche Gabe von Augentropfen, die Keimzahl und damit das Infektionsrisiko mindern kann.

WARUM WIRD IHNEN DIE TEILNAHME AN DIESER STUDIE ANGEBOTEN?

Wir fragen Patienten und Freiwillige, welche am Grauen Star erkrankt sind. Diese sollen keine weiteren Augenerkrankungen haben, welche permanente Augentropfen erfordern. Sie fallen in diese Gruppe und erfüllen die notwendigen Voraussetzungen.

WAS WIRD GESCHEHEN, WENN SIE SICH NICHT ZUR TEILNAHME ENTSCHEIDEN?

Wenn Sie nicht an der Studie teilnehmen wollen, werden Sie keine Nachteile haben. Sie erhalten eine ganz normale Behandlung.

WAS WIRD GESCHEHEN, WENN SIE AN DER STUDIE TEILNEHMEN?

STUDIEN-DESIGN

Es werden zusätzliche Untersuchungen vorgenommen, die der Dokumentation vorher und nachher dienen. Sie bekommen ein Präparat in die Augen getropft, wobei für Sie bis zum Ende Ihres stationären Aufenthaltes nicht ersichtlich sein wird, ob sie das Studienpräparat oder ein anderes Präparat erhalten haben.

UNTERSUCHUNGEN

Wir werden bei Ihnen eine spezielle Befragung durchführen und den Status der Augen vor und nach der Behandlung genau dokumentieren. Vor der Grauen Star Operation bekommen Sie dreimal im Rahmen der regulären Pupillenerweiterung zusätzliche Augentropfen (das Studienpräparat oder eine natürliche Salzlösung oder das klassische Antiinfektionspräparat mit Jod). Während Ihres Aufenthaltes wird von dem zu operierendem Auge fünfmal ein Bindehautabstrich entnommen.

Patienteninformation Seite 1/2

Anlage 1: Patienteninformation (Seite 2 von 2)

MÖGLICHE UNERWÜNSCHTE WIRKUNGEN DER UNTERSUCHUNGEN

Es ist möglich, dass eine Bindehautreizung entsteht, in seltenen Fällen könnte auch eine Hornhauttrübung entstehen. Wenn Sie nach der Entlassung Probleme mit Ihren Augen bemerken, können Sie sich an **PD. Dr. Gerd Geerling** in der Universitätsaugenklinik Schleswig-Holstein Campus Lübeck wenden, der Sie untersuchen und beraten wird.

Die Placebogruppe hat kein zusätzliches operatives Risiko.

Die Abnahme von Bindehautabstrichen bedeutet für Sie kein zusätzliches Risiko.

VORTEILE FÜR SIE UND ANDERE

Durch diese Untersuchungen hoffen wir für die Zukunft, dass durch die Operation entstehende Infektionsrisiko zu mindern. Für Patienten mit Jod-Allergie kann möglicherweise durch diese Studie ein Alternativpräparat zu Jod angeboten werden.

DAUER UND ENDE DER STUDIE

Zwei Tage (Operationstag, Folgetag). Durch die Studie wird sich ihr stationärer Aufenthalt nicht verlängern.

VERSICHERUNG

Für die Durchführung der Studie wurde bei der ECCLESIA GmbH eine Patientenversicherung mit der Vers.-Nr.: 01-160 abgeschlossen.

VERTRAULICHKEIT

Alle über Sie gesammelten persönlichen Informationen werden als vertraulich behandelt. Sie werden nicht öffentlich zugänglich gemacht, obwohl Sie von zuständigen Behörden eingesehen werden können. In Übereinstimmung mit den europäischen Gesetzen werden die Studiendokumente, nach Studienabschluß für 15 Jahre aufbewahrt. Ihre Teilnahme an der Studie wird aus keinerlei Veröffentlichung der Ergebnisse erkennbar sein ohne daß zuvor Ihre schriftliche Zustimmung eingeholt wurde. Ihr niedergelassener Augenarzt wird - sofern Sie einverstanden sind - über Ihre Teilnahme an dieser Studie informiert werden.

WAS WIRD MIT DEN ERGEBNISSEN DER STUDIE GESCHEHEN?

Die Ergebnisse der Studie werden ausgewertet und in einer wissenschaftlichen Zeitschrift veröffentlicht werden.

KONTAKTNAMEN UND -TELEPHONNUMMERN

Verantwortlich für die Durchführung der Studie sind Prof. Dr. med. H. Laqua und Dr. med. G. Geerling. Sie können stets über die Universitätsaugenklinik Lübeck unter Telefon: 0451-500-0 oder -500-4010 erreicht werden.

Sie erhalten eine Kopie des Informationsblattes und der unterzeichneten Einverständniserklärung. Das Original verbleibt in Ihrer Studienakte.

Anlage 2: Einverständniserklärung

Patienten-
aufkleber

Studiennummer: _____

EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG

Titel der Studie

**„Lavasept® (PHMB 0,04%) zur präoperativen Antisepsis
in der Augenheilkunde“**

Name der Projektverantwortlichen: Prof. Dr. med. H. Laqua, PD. Dr. med. G. Geerling, F. Hansmann

1. Ich bestätige, daß ich das Informationsblatt zu der o. g. Studie gelesen und verstanden habe. Ich hatte Gelegenheit Fragen zu stellen, die zu meiner Befriedigung beantwortet wurden.
2. Ich verstehe, daß meine Teilnahme an dieser Studie freiwillig ist und daß ich diese jederzeit ohne Begründung und ohne Auswirkungen auf meine medizinische Versorgung oder rechtliche Konsequenzen beenden kann.
3. Ich verstehe und willige ein, daß meine Patientenakte im Zusammenhang mit dieser Studie von Dritten eingesehen werden kann.
4. Ich bin mit der Teilnahme an dieser Studie einverstanden.

Hansmann

Name der Einverständnis einholenden Person

Unterschrift

Lübeck, den _____

Unterschrift (Patient)

Original für die Krankenhausakte, 1 Kopie für den Patienten/in; 1 Kopie für die Studienakte

Anlage 3: Informationsbrief für den Augenarzt

Auf Formblatt gerückt!!!

Informationsbrief für den Augenarzt

Sehr geehrte/r Kollegin/e,

Hiermit möchte ich Sie informieren, dass Ihr/e Patient/in

an der Studie “ **Lavasept[®] (PHMB 0,04%) zur präoperativen Antisepsis in der Augenheilkunde**” teilnimmt. Eine Kopie der Studienaufklärung und der Einverständniserklärung liegt diesem Schreiben bei.

Mit freundlichen Grüßen,

Prof. Dr. med. Laqua

HERSTELLUNGSPROTOKOLL

MYDRIASIS Mischtropfen NEU ohne Konservierung

Ch.-Bez.:

Stand: 11.01.01

Vorschrift: UKL

erstellt von: Kathar/Riedl-Meurers

| | | | |
|--------------------------|--------------------|------------------------|--------------------|
| Artikelnummer: 401628 | Herstellungsdatum: | Chargengröße: 300 g | = Einheiten 150 |
|--------------------------|--------------------|------------------------|--------------------|

STRENG ASEPTISCHES ARBEITEN, DA KEINE STERILISATION IM ENDBEHÄLTNIS!!
(LF, vollständige Schutzkleidung, Mundschutz)

AUSGANGSSTOFFE

| Gefähr.-symbol | Nr | Stoffbezeichnung | Prüf.-Nr. / Charge | Haltbar bis: | Waage | Soll [g] | Ist [g] | Abz. |
|----------------|----|-----------------------------|--------------------|--------------|-------|----------------|---------|------|
| Xn | 1 | Phenylephrin – HCl DAB 10 | | | Anal | 7,500 | | |
| Xn | 2 | Natrium - EDTA | | | Anal | 0,300 | | |
| | 3 | Wasser für Injektionszwecke | | | II | 200,0 | | |
| Xn | 4 | Tropicamid | | | Anal | 1,500 | | |
| | 5 | Wasser für Injektionszwecke | | | II | 90,70 | | |
| | | | | | | Gesamt: | 300,00 | |

| Herstellungsschritte | IPK | OK!, Abz. |
|--|--|-----------|
| 1 und 2 in 3 in einem Becherglas (500ml) unter leichtem Erwärmen (ca. 45°C) und Rühren lösen = I | Lösung klar und farblos. Temperatur : ° C | |
| 4 einwiegen und mit Hilfe von 5 zu I überleiten und unter Rühren lösen. | | |
| Jeweils 2 ml mit Einmalspritze durch Celluloseacetat-Filter (0,2µ) in EDO abfüllen. | Filter - Ch.-B.: siehe Rückseite: | |
| Filter mit gereinigtem Wasser spülen und „bubble point“ bestimmen. | „bubble-point“: | bar |

**SICHERHEITSDATENBLATT
BERÜCKSICHTIGEN!**

Atemschutz: erforderlich bei Auftreten von Stäuben.

Filter **P 2** (1,2,4)

Augenschutz: dichtschießende Schutzbrille

Handschutz: Nitrilhandschuhe (4)

Angaben zur Arbeitshygiene:
Kontaminierte Kleidung sofort wechseln. Vorbeugender Hautschutz. Nach Arbeitende Hände und Gesicht waschen.

Benötigte Geräte:

- 1 Rührfisch
- 3 Löffel
- 2 Bechergläser 100 ml
- 1 Becherglas 500 ml
- 1 Einmalspritze 30 ml
- 2 Celluloseacetat-Filter 0,2 µ
- 150 EDO
- 1 Uhrglas

Wägeprotokoll: /
Celluloseacetat-Filter:

siehe Rückseite

Anlage 4: Herstellungsprotokoll für Mydriasis AT (Seite 2 von 2)

Wägeprotokoll: /
 Celluloseacetat-Filter: /
 je 1 Musteretikett

Abfüllung: EDO à 2 ml
Etikett: Gr.2 / 5 grün
Aufbewahrung: 2 – 8°C
Haltbarkeit: 6 Monate
Aufbrauchfrist: 24 Stunden

| | |
|-----------|-----------|
| Ausbeute: | Einheiten |
| = | % |

Besondere Vorkommnisse:

Abgefüllt: Datum, Unterschrift Etikettiert: Datum, Unterschrift

Hergestellt: Datum, Unterschrift kontrolliert: Datum, Unterschrift
 (Apotheker /in)

| | |
|--|---|
| Prüfung (3 – 5 Einheiten) | Nein, Qualität durch Herstellungsverfahren gesichert. |
| | X Ja, s. Prüfprotokoll Nr.: vom: |
| Mikrobiol. Prüfung (mind.6 Einheiten) | Nein, Rezepturmäßiger Ansatz |
| | X Ja, s. Prüfprotokoll Nr.: vom: |

Protokoll genehmigt:
 Datum:

Anlage 5: Herstellungsprotokoll für Cocain AT

COCAIN HCL 10% Augentropfen 5 ml

AUSGANGSSTOFFE

| Gefahr- symbol | Nr | Stoffbezeichnung | Prüf-Nr. / Charge | Haltbar bis: | Waage | Soll [g] | Ist [g] | Abz. |
|-------------------|----|--|----------------------|--------------|-------|----------|---------|------|
| | 1 | Cocainhydrochlorid Ph.Eur. | | | Anal. | 24,000 | | |
| | 2 | Chlorobutanol- Hemihydrat Ph.Eur. | | | Anal. | 1,200 | | |
| | 3 | Wasser für Injektionszwecke Ph.Eur. | | | Anal. | 214,8 | | |
| Gesamt: | | | | | | 240 | | |

Anlage 6: Dokumentationsbogen 1/2

Lavasept®-Studie

Dokumentationsbogen 1/2

StudienNr.: _____

Untersuchungsdatum: _____

Patientendaten:

OP-Datum: _____

Bemerkungen: _____

- stationär
 ambulant

- RA
 LA

Kürzel

Ablauf:

- 1. Voruntersuchung _____
- 2. Abstrich Nr. **1: Bindehaut-Abstrich** _____
- 3. Studiennummer = Tropfpräparat Nr. notieren (s.o) _____
- 4. Tropfserie (Schema siehe Rückseite) _____
- 5. Dokumentation Bindehautinjektion 15min nach Tropfserie _____
- 6. Abstrich Nr. **2: Bindehaut-Abstrich** 16min nach Tropfserie _____
- 7. Lid-KANTEN-desinfektion mit Cutasept mit ca. 5min Einwirkzeit _____
- 8. Antisepsis: präoperative BH-Spülung mit PVP-Jod 1,25%: **1min** Einwirkzeit (bitte Timer verwenden!) → durch Operateur!!
Danach Ausspülen von PVP-Jod. _____
- 9. intraoperativ durch Operateur (Cataract OP)
Abstrich Nr. **3: Bindehaut-Abstrich** bei OP-Ende(vor Lidsperrer ex!) _____
- 10. Post OP Dexamyltrex-Augensalbenverband bis zum nächsten Tag. _____
- 11. *sofortiger Transport beider OP-Proben* → Frau Dittscher Tel: 4399 _____
- 12. Abstrich Nr. **4: Bindehaut-Abstrich** unmittelbar nach Entfernung des Augenverbandes _____
- 13. Abschlussuntersuchung _____

b.w. →

Anlage 8: Statistikberechnungen Mann Whitney-Test

Statistikberechnungen mittels Mann-Whitney-Test (U-Test)

Berechnungen der Unterschiede der Keimzahlreduktion zu den jeweiligen Untersuchungsgruppen mittels Mann-Whitney Test. Berechnung anhand der Effektiven Keimzahlreduktion zwischen dem 1. und 2. Bindehautabstrich: (BH1-BH2) / BH1

U-Test (Mann-Whitney)

| | N | Rangmittel | U |
|------------------|----|-------------|-----|
| Lavasept® | 26 | 29,61538462 | 419 |
| Ringer | 21 | 17,04761905 | 127 |

p=

0,001544334

| | N | Rangmittel | U |
|------------------|----|-------------|-----|
| Lavasept® | 26 | 26,84615385 | 347 |
| Iod | 20 | 19,15 | 173 |

p=

0,04976658

| | N | Rangmittel | U |
|---------------|----|-------------|-----|
| Iod | 20 | 24,7 | 284 |
| Ringer | 21 | 17,47619048 | 136 |

p=

0,053369134

Anlage 9: Brief der Serag-Wiesner KG

Sehr geehrter Herr Hansmann,

vielen Dank für Ihre Anfrage und dem damit verbundenem Interesse an unserer Wundspüllösung LAVANID. Wir möchten Ihnen hierzu gerne folgende Informationen geben.

Wie in unserer Gebrauchsinformation zu LAVANID dargestellt, sollte die Kombination von Polihexanid und PVP-Jod-Präparaten vermieden werden. Durch den Kontakt mit Jodophor-Resten kann Polihexanid unwirksam werden, was auf chemisch-physikalischen Wechselwirkungen basiert. Polihexanid ist kationenaktiv und daher nicht kompatibel mit vielen anionischen Verbindungen. Das polymere Biguanid besitzt per se die Eigenschaften einer starken Base, die bei physiologischem pH protoniert vorliegt bzw. in Form des Hydrochlorids eingesetzt wird. Polyvidon-Jod enthält Jod und Jodid in komplexer Verbindung. In einer wässrigen Lösung liegt ein Gleichgewicht zwischen I₂, I⁻, I₃⁻ und den jeweiligen Komplexverbindungen mit Povidon vor. Bei der Kombination von PVP-Jod-Präparaten mit Wundspüllösungen die Polihexanid enthalten, können die Interaktionen zwischen den gegensätzlich geladenen Teilchen im weiteren Verlauf zum Wirkungsverlust des polymeren Biguanids führen.

In diesem Zusammenhang gilt es auch die präoperative Hautdesinfektion bei später beabsichtigten Einsatz Polihexanid-haltiger Lösungen (z.B. LAVANID) nicht mit PVP-Jod, sondern mit einem alkoholischen Reagens durchzuführen. Hierdurch kann ebenfalls eine schnelle Wirksamkeit erreicht werden, ohne das Substanrückstände auf der Haut verbleiben, die mit Polihexanid interagieren können.

Wir hoffen Ihnen mit diesen Informationen weitergeholfen zu haben und stehen für weitere Rückfragen gerne zu Ihrer Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

[REDACTED]

Mai 2005

SERAG-WIESSNER KG
D-95119 NAILA
Telefon: [REDACTED]
Telefax: [REDACTED]

Kommanditgesellschaft Sitz: Naila Registergericht Hof HRA 3598
Erfüllungsort: Naila Gerichtsstand: Hof / Saale
Die Gültigkeit von allgemeinen Geschäftsbedingungen bedarf der ausdrücklichen schriftlichen Anerkennung.

8 Tabellen

| | |
|------------------|--|
| Tabelle 07 - 09: | Alters und Geschlechtsverteilung |
| Tabelle 11 – 13: | Anzahl der KbE im 1. bis 4. BHA |
| Tabelle 16 – 18: | Berechnete Verminderung der KbE |
| Tabelle 22 – 24: | konjunktivale Hyperämie |
| Tabelle 27 – 29: | limbale Hyperämie |
| Tabelle 30 – 32: | Epitheliopathieausmaß |
| Tabelle 33 – 35: | Beurteilung der Augenschmerzen |
| Tabelle 37 – 39: | vertretene Keimarten im 1. BHA |
| Tabelle 41 – 43: | Berechnete Verminderung der KbE pro Keimart |
| Tabelle 44: | Häufigkeiten I der Species im 1. und 2. BHA, KbE > 0 |
| Tabelle 45: | Häufigkeiten I der Species im 1. und 2. BHA, KbE ≥5 |

| Nr. | Präparat | Alter | m/w | Seite |
|-----|-----------------------|-------|-----|-------|
| 091 | Lavasept [®] | 54 | m | LA |
| 015 | Lavasept [®] | 59 | w | RA |
| 111 | Lavasept [®] | 61 | w | LA |
| 071 | Lavasept [®] | 62 | m | RA |
| 062 | Lavasept [®] | 63 | m | LA |
| 118 | Lavasept [®] | 63 | w | LA |
| 084 | Lavasept [®] | 65 | w | LA |
| 102 | Lavasept [®] | 66 | m | RA |
| 082 | Lavasept [®] | 68 | m | RA |
| 029 | Lavasept [®] | 69 | m | RA |
| 046 | Lavasept [®] | 72 | m | LA |
| 107 | Lavasept [®] | 76 | w | RA |
| 099 | Lavasept [®] | 77 | m | RA |
| 104 | Lavasept [®] | 77 | w | LA |
| 027 | Lavasept [®] | 78 | m | RA |
| 039 | Lavasept [®] | 78 | m | LA |
| 005 | Lavasept [®] | 80 | w | RA |
| 012 | Lavasept [®] | 80 | m | LA |
| 096 | Lavasept [®] | 80 | w | LA |
| 094 | Lavasept [®] | 81 | w | LA |
| 063 | Lavasept [®] | 84 | m | RA |
| 076 | Lavasept [®] | 85 | w | LA |
| 092 | Lavasept [®] | 86 | w | LA |
| 021 | Lavasept [®] | 87 | m | LA |
| 112 | Lavasept [®] | 87 | m | LA |
| 004 | Lavasept [®] | 95 | w | LA |

Tab. 7: Alters-, Geschlechts- und Seitenverteilung der Lavasept[®]-Gruppe

| Nr. | Präparat | Alter | m/w | Seite |
|-----|----------|-------|-----|-------|
| 088 | lod | 54 | w | RA |
| 108 | lod | 57 | m | RA |
| 042 | lod | 58 | m | LA |
| 109 | lod | 58 | m | LA |
| 097 | lod | 59 | m | LA |
| 064 | lod | 65 | w | RA |
| 044 | lod | 67 | m | RA |
| 103 | lod | 68 | m | RA |
| 025 | lod | 69 | w | RA |
| 002 | lod | 71 | w | RA |
| 050 | lod | 71 | w | LA |
| 061 | lod | 72 | w | LA |
| 121 | lod | 73 | m | RA |
| 022 | lod | 79 | m | LA |
| 085 | lod | 80 | w | RA |
| 007 | lod | 81 | w | RA |
| 016 | lod | 81 | w | RA |
| 095 | lod | 81 | w | RA |
| 006 | lod | 82 | w | RA |
| 013 | lod | 83 | w | LA |

Tab. 8: Alters-, Geschlechts- und Seitenverteilung der PVP-Iod-Gruppe

| Nr. | Präparat | Alter | m/w | Seite |
|-----|----------|-------|-----|-------|
| 031 | Ringer | 58 | w | RA |
| 041 | Ringer | 58 | m | LA |
| 038 | Ringer | 65 | m | LA |
| 018 | Ringer | 68 | w | RA |
| 098 | Ringer | 69 | w | RA |
| 066 | Ringer | 73 | w | RA |
| 083 | Ringer | 73 | w | LA |
| 093 | Ringer | 74 | m | RA |
| 014 | Ringer | 76 | w | RA |
| 024 | Ringer | 76 | m | LA |
| 020 | Ringer | 77 | w | LA |
| 113 | Ringer | 77 | w | LA |
| 116 | Ringer | 77 | m | RA |
| 003 | Ringer | 78 | w | LA |
| 049 | Ringer | 78 | m | LA |
| 110 | Ringer | 80 | w | LA |
| 101 | Ringer | 81 | w | RA |
| 105 | Ringer | 82 | w | RA |
| 119 | Ringer | 83 | m | RA |
| 010 | Ringer | 86 | m | LA |
| 106 | Ringer | 92 | m | RA |

Tab. 9: Alters-, Geschlechts- und Seitenverteilung der Ringer-Gruppe

| Nr. | Präparat | 1.BHA | 2.BHA | 3.BHA | 4.BHA |
|-----|-----------|-------|-------|-------|-------|
| 92 | Lavasept® | 277 | 2 | 0 | 0 |
| 29 | LAVASEPT | 263 | 3 | 1 | 0 |
| 4 | LAVASEPT | 259 | 0 | 0 | 0 |
| 112 | LAVASEPT | 227 | 1 | 0 | 0 |
| 102 | LAVASEPT | 221 | 12 | 0 | 3 |
| 12 | LAVASEPT | 203 | 8 | 0 | 0 |
| 84 | LAVASEPT | 453 | 56 | 1 | 5 |
| 76 | LAVASEPT | 150 | 0 | 0 | 1 |
| 71 | LAVASEPT | 146 | 0 | 1 | 0 |
| 46 | LAVASEPT | 115 | 0 | 0 | 0 |
| 107 | LAVASEPT | 103 | 3 | 0 | 0 |
| 15 | LAVASEPT | 99 | 0 | 0 | 0 |
| 99 | LAVASEPT | 89 | 4 | 0 | 1 |
| 118 | LAVASEPT | 89 | 0 | 0 | 0 |
| 63 | LAVASEPT | 70 | 0 | 0 | 16 |
| 5 | LAVASEPT | 63 | 0 | 0 | 0 |
| 62 | LAVASEPT | 45 | 0 | 0 | 0 |
| 111 | LAVASEPT | 42 | 5 | 0 | 0 |
| 96 | LAVASEPT | 34 | 50 | 0 | 0 |
| 104 | LAVASEPT | 23 | 7 | 6 | 0 |
| 21 | LAVASEPT | 21 | 10 | 2 | 0 |
| 91 | LAVASEPT | 15 | 10 | 1 | 0 |
| 39 | LAVASEPT | 12 | 0 | 0 | 0 |
| 82 | LAVASEPT | 11 | 0 | 0 | 0 |
| 94 | LAVASEPT | 10 | 0 | 0 | 2 |
| 27 | LAVASEPT | 6 | 5 | 0 | 0 |

| | | | | |
|----------------------------|--------|-------|------|------|
| Mittelwert: | 117 | 7 | 0 | 1 |
| Standardabweichung: | 111,65 | 14,13 | 1,24 | 3,26 |
| Anzahl < 5 KbE: | 0 | 17 | 25 | 24 |
| Median: | 89 | 1,5 | 0 | 0 |

Tab. 11: Anzahl der KbE im Bindehautabstrich (BHA) 1 bis 4, Lavasept®-Gruppe mit statistischer Auswertung

| Nr. | Präparat | 1.BHA | 2.BHA | 3.BHA | 4.BHA |
|-----|----------|-------|-------|-------|-------|
| 121 | Iod | 557 | 4 | 5 | 0 |
| 109 | Iod | 472 | 153 | 3 | 0 |
| 88 | Iod | 435 | 6 | 1 | 1 |
| 42 | Iod | 150 | 4 | 0 | 1 |
| 97 | Iod | 142 | 8 | 0 | 0 |
| 13 | Iod | 138 | 19 | 0 | 15 |
| 64 | Iod | 109 | 15 | 0 | 0 |
| 85 | Iod | 94 | 9 | 0 | 0 |
| 16 | Iod | 78 | 1 | 0 | 11 |
| 50 | Iod | 69 | 9 | 0 | 1 |
| 6 | Iod | 50 | 0 | 0 | 0 |
| 103 | Iod | 39 | 5 | 0 | 6 |
| 7 | Iod | 28 | 3 | 0 | 0 |
| 22 | Iod | 27 | 5 | 0 | 0 |
| 61 | Iod | 24 | 0 | 10 | 0 |
| 108 | Iod | 23 | 19 | 0 | 0 |
| 25 | Iod | 13 | 1 | 1 | 0 |
| 2 | Iod | 10 | 3 | 0 | 0 |
| 44 | Iod | 10 | 6 | 1 | 0 |
| 95 | Iod | 7 | 0 | 0 | 0 |

| | | | | |
|----------------------------|--------|-------|------|------|
| Mittelwert: | 124 | 14 | 1 | 2 |
| Standardabweichung: | 164,85 | 33,33 | 2,46 | 4,13 |
| Anzahl < 5 KbE: | 0 | 9 | 18 | 17 |
| Median: | 59,5 | 5 | 0 | 0 |

Tab. 12: Anzahl der KbE im Bindehautabstrich (BHA) 1 bis 4, PVP-Iod 1,2%-Gruppe mit statistischer Auswertung

| Nr. | Präparat | 1.BHA | 2.BHA | 3.BHA | 4.BHA |
|-----|----------|-------|-------|-------|-------|
| 106 | Ringer | 520 | 17 | 0 | 0 |
| 18 | Ringer | 361 | 75 | 0 | 0 |
| 105 | Ringer | 359 | 50 | 1 | 1 |
| 3 | Ringer | 350 | 150 | 150 | 0 |
| 49 | Ringer | 265 | 10 | 14 | 96 |
| 119 | Ringer | 232 | 20 | 0 | 0 |
| 110 | Ringer | 208 | 106 | 0 | 0 |
| 31 | Ringer | 200 | 200 | 0 | 0 |
| 38 | Ringer | 200 | 200 | 200 | 0 |
| 98 | Ringer | 195 | 299 | 0 | 2 |
| 10 | Ringer | 150 | 200 | 83 | 0 |
| 41 | Ringer | 150 | 200 | 0 | 30 |
| 83 | Ringer | 99 | 17 | 0 | 2 |
| 93 | Ringer | 86 | 3 | 0 | 15 |
| 14 | Ringer | 77 | 4 | 0 | 0 |
| 101 | Ringer | 65 | 18 | 0 | 0 |
| 24 | Ringer | 48 | 0 | 0 | 0 |
| 66 | Ringer | 48 | 3 | 0 | 0 |
| 116 | Ringer | 28 | 0 | 0 | 14 |
| 113 | Ringer | 12 | 30 | 0 | 0 |
| 20 | Ringer | 5 | 2 | 0 | 0 |

| | | | | |
|----------------------------|--------|-------|-------|-------|
| Mittelwert: | 174 | 76 | 21 | 8 |
| Standardabweichung: | 137,51 | 92,49 | 54,79 | 21,60 |
| Anzahl < 5 KbE: | 0 | 6 | 17 | 17 |
| Median: | 150 | 20 | 0 | 0 |

Tab. 13: Anzahl der KbE im Bindehautabstrich (BHA) 1 bis 4, Ringer-Gruppe mit statistischer Auswertung

| Nr. | Präparat | (1.BHA-2.BHA) 1.BHA | (1.BHA-3.BHA) 1.BHA | (1.BHA-4.BHA) 1.BHA | (3.BH-4.BH) (3.BH+1) |
|-----|-----------|------------------------|------------------------|------------------------|-------------------------|
| 92 | Lavasept® | 0,99278 | 1,00000 | 1,00000 | 0,000 |
| 29 | Lavasept | 0,98859 | 0,99620 | 1,00000 | 0,500 |
| 4 | Lavasept | 1,00000 | 1,00000 | 1,00000 | 0,000 |
| 112 | Lavasept | 0,99559 | 1,00000 | 1,00000 | 0,000 |
| 102 | Lavasept | 0,94570 | 1,00000 | 0,98643 | -3,000 |
| 12 | Lavasept | 0,96059 | 1,00000 | 1,00000 | 0,000 |
| 84 | Lavasept | 0,87638 | 0,99779 | 0,98896 | -2,000 |
| 76 | Lavasept | 1,00000 | 1,00000 | 0,99333 | -1,000 |
| 71 | Lavasept | 1,00000 | 0,99315 | 1,00000 | 0,500 |
| 46 | Lavasept | 1,00000 | 1,00000 | 1,00000 | 0,000 |
| 107 | Lavasept | 0,97087 | 1,00000 | 1,00000 | 0,000 |
| 15 | Lavasept | 1,00000 | 1,00000 | 1,00000 | 0,000 |
| 99 | Lavasept | 0,95506 | 1,00000 | 0,98876 | -1,000 |
| 118 | Lavasept | 1,00000 | 1,00000 | 1,00000 | 0,000 |
| 63 | Lavasept | 1,00000 | 1,00000 | 0,77143 | -16,000 |
| 5 | Lavasept | 1,00000 | 1,00000 | 1,00000 | 0,000 |
| 62 | Lavasept | 1,00000 | 1,00000 | 1,00000 | 0,000 |
| 111 | Lavasept | 0,88095 | 1,00000 | 1,00000 | 0,000 |
| 96 | Lavasept | -0,47059 | 1,00000 | 1,00000 | 0,000 |
| 104 | Lavasept | 0,69565 | 0,73913 | 1,00000 | 0,857 |
| 21 | Lavasept | 0,52381 | 0,90476 | 1,00000 | 0,667 |
| 91 | Lavasept | 0,33333 | 0,93333 | 1,00000 | 0,500 |
| 39 | Lavasept | 1,00000 | 1,00000 | 1,00000 | 0,000 |
| 82 | Lavasept | 1,00000 | 1,00000 | 1,00000 | 0,000 |
| 94 | Lavasept | 1,00000 | 1,00000 | 0,80000 | -2,000 |
| 27 | Lavasept | 0,16667 | 1,00000 | 1,00000 | 0,000 |

| | | | | |
|-------------|---------|---------|---------|--------|
| Mittelwert: | 0,83905 | 0,98324 | 0,98188 | -0,845 |
| STABW: | 0,34551 | 0,05453 | 0,05803 | 3,215 |
| Median: | 0,99419 | 1,00000 | 1,00000 | 0,000 |

Tab. 16: Berechnete Verminderung der KbE, Lavasept®-Gruppe

| Nr. | Präparat | (1.BHA-2.BHA) 1.BHA | (1.BHA-3.BHA) 1.BHA | (1.BHA-4.BHA) 1.BHA | (3.BH-4.BH) (3.BH+1) |
|-----|----------|------------------------|------------------------|------------------------|-------------------------|
| 121 | Iod | 0,99282 | 0,99102 | 1,00000 | 0,83333 |
| 109 | Iod | 0,67585 | 0,99364 | 1,00000 | 0,75000 |
| 88 | Iod | 0,98621 | 0,99770 | 0,99770 | 0,00000 |
| 42 | Iod | 0,97333 | 1,00000 | 0,99333 | -1,00000 |
| 97 | Iod | 0,94366 | 1,00000 | 1,00000 | 0,00000 |
| 13 | Iod | 0,86232 | 1,00000 | 0,89130 | -15,00000 |
| 64 | Iod | 0,86239 | 1,00000 | 1,00000 | 0,00000 |
| 85 | Iod | 0,90426 | 1,00000 | 1,00000 | 0,00000 |
| 16 | Iod | 0,98718 | 1,00000 | 0,85897 | -11,00000 |
| 50 | Iod | 0,86957 | 1,00000 | 0,98551 | -1,00000 |
| 6 | Iod | 1,00000 | 1,00000 | 1,00000 | 0,00000 |
| 103 | Iod | 0,87179 | 1,00000 | 0,84615 | -6,00000 |
| 7 | Iod | 0,89286 | 1,00000 | 1,00000 | 0,00000 |
| 22 | Iod | 0,81481 | 1,00000 | 1,00000 | 0,00000 |
| 61 | Iod | 1,00000 | 0,58333 | 1,00000 | 0,90909 |
| 108 | Iod | 0,17391 | 1,00000 | 1,00000 | 0,00000 |
| 25 | Iod | 0,92308 | 0,92308 | 1,00000 | 0,50000 |
| 2 | Iod | 0,70000 | 1,00000 | 1,00000 | 0,00000 |
| 44 | Iod | 0,40000 | 0,90000 | 1,00000 | 0,50000 |
| 95 | Iod | 1,00000 | 1,00000 | 1,00000 | 0,00000 |

| | | | | |
|-------------|---------|---------|---------|----------|
| Mittelwert: | 0,84170 | 0,96944 | 0,97865 | -1,52538 |
| STABW: | 0,21433 | 0,09486 | 0,04948 | 4,23051 |
| Median: | 0,89856 | 1,00000 | 1,00000 | 0,00000 |

Tab. 17: Berechnete Verminderung der KbE, PVP-Iod 1,25% -Gruppe

| Nr. | Präparat | (1.BHA-2.BHA) 1.BHA | (1.BHA-3.BHA) 1.BHA | (1.BHA-4.BHA) 1.BHA | (3.BH-4.BH) (3.BH+1) |
|-----|----------|------------------------|------------------------|------------------------|-------------------------|
| 106 | Ringer | 0,96731 | 1,00000 | 1,00000 | 0,00000 |
| 18 | Ringer | 0,79224 | 1,00000 | 1,00000 | 0,00000 |
| 105 | Ringer | 0,86072 | 0,99721 | 0,99721 | 0,00000 |
| 3 | Ringer | 0,57143 | 0,57143 | 1,00000 | 0,99338 |
| 49 | Ringer | 0,96226 | 0,94717 | 0,63774 | -5,46667 |
| 119 | Ringer | 0,91379 | 1,00000 | 1,00000 | 0,00000 |
| 110 | Ringer | 0,49038 | 1,00000 | 1,00000 | 0,00000 |
| 31 | Ringer | 0,00000 | 1,00000 | 1,00000 | 0,00000 |
| 38 | Ringer | 0,00000 | 0,00000 | 1,00000 | 0,99502 |
| 98 | Ringer | -0,53333 | 1,00000 | 0,98974 | -2,00000 |
| 10 | Ringer | -0,33333 | 0,44667 | 1,00000 | 0,98810 |
| 41 | Ringer | -0,33333 | 1,00000 | 0,80000 | -30,00000 |
| 83 | Ringer | 0,82828 | 1,00000 | 0,97980 | -2,00000 |
| 93 | Ringer | 0,96512 | 1,00000 | 0,82558 | -15,00000 |
| 14 | Ringer | 0,94805 | 1,00000 | 1,00000 | 0,00000 |
| 101 | Ringer | 0,72308 | 1,00000 | 1,00000 | 0,00000 |
| 24 | Ringer | 1,00000 | 1,00000 | 1,00000 | 0,00000 |
| 66 | Ringer | 0,93750 | 1,00000 | 1,00000 | 0,00000 |
| 116 | Ringer | 1,00000 | 1,00000 | 0,50000 | -14,00000 |
| 113 | Ringer | -1,50000 | 1,00000 | 1,00000 | 0,00000 |
| 20 | Ringer | 0,60000 | 1,00000 | 1,00000 | 0,00000 |

| | | | | |
|-------------|---------|---------|---------|----------|
| Mittelwert: | 0,46953 | 0,90298 | 0,93953 | -3,11858 |
| STABW: | 0,67221 | 0,25446 | 0,13700 | 7,60790 |
| Median: | 0,79224 | 1,00000 | 1,00000 | 0,00000 |

Tab. 18: Berechnete Verminderung der KbE, Ringer-Gruppe

| Studennummer | Anzahl | Präparat | konj a) | konj b) | konj c) |
|--------------------|--------|-----------|---------|---------|---------|
| 91 | 1 | Lavasept® | 1 | 1 | 3 |
| 71 | 2 | LAVASEPT | 2 | 1 | 4 |
| 27 | 3 | LAVASEPT | 2 | 2 | 3 |
| 63 | 4 | LAVASEPT | 2 | 2 | 3 |
| 96 | 5 | LAVASEPT | 2 | 3 | 3 |
| 29 | 6 | LAVASEPT | 2 | 2 | 3 |
| 21 | 7 | LAVASEPT | 3 | 1 | 3 |
| 92 | 8 | LAVASEPT | 2 | 2 | 3 |
| 99 | 9 | LAVASEPT | 1 | 2 | 3 |
| 39 | 10 | LAVASEPT | 1 | 1 | 3 |
| 84 | 11 | LAVASEPT | 2 | 1 | 3 |
| 82 | 12 | LAVASEPT | 1 | 3 | 3 |
| 76 | 13 | LAVASEPT | 1 | 1 | 3 |
| 46 | 14 | LAVASEPT | 2 | 2 | 3 |
| 62 | 15 | LAVASEPT | 2 | 2 | 3 |
| 94 | 16 | LAVASEPT | 1 | 1 | 3 |
| 111 | 17 | LAVASEPT | 2 | 2 | 3 |
| 104 | 18 | LAVASEPT | 2 | 1 | 3 |
| 15 | 19 | LAVASEPT | 2 | 2 | 3 |
| 107 | 20 | LAVASEPT | 2 | 2 | 3 |
| 118 | 21 | LAVASEPT | 2 | 2 | 3 |
| 4 | 22 | LAVASEPT | 2 | 2 | 3 |
| 12 | 23 | LAVASEPT | 2 | 2 | 4 |
| 102 | 24 | LAVASEPT | 2 | 2 | 4 |
| 5 | 25 | LAVASEPT | 2 | 2 | 4 |
| 112 | 26 | LAVASEPT | 1 | 2 | 2 |
| Mittelwert: | | | 1,8 | 1,8 | 3,1 |
| STABW: | | | 0,51440 | 0,58703 | 0,43145 |
| Median | | | 2 | 2 | 3 |

Tab. 22: konjunktivale Hyperämie der Lavasept®-Gruppe
(a= vor AT; b= nach AT; c= am 1. post OP Tag)

| Studennummer | Anzahl | Präparat | konj a) | konj b) | konj c) |
|--------------|--------|----------|---------|---------|---------|
| 16 | 1 | Iod | 2 | 2 | 3 |
| 61 | 2 | Iod | 1 | 1 | 3 |
| 50 | 3 | Iod | 1 | 1 | 3 |
| 6 | 4 | Iod | 2 | 1 | 3 |
| 7 | 5 | Iod | 2 | 2 | 3 |
| 121 | 6 | Iod | 1 | 2 | 4 |
| 109 | 7 | Iod | 2 | 2 | 3 |
| 13 | 8 | Iod | 2 | 2 | 3 |
| 22 | 9 | Iod | 2 | 2 | 4 |
| 44 | 10 | Iod | 2 | 2 | 4 |
| 88 | 11 | Iod | 3 | 1 | 3 |
| 42 | 12 | Iod | 2 | 2 | 4 |
| 103 | 13 | Iod | 2 | 1 | 3 |
| 64 | 14 | Iod | 2 | 2 | 3 |
| 2 | 15 | Iod | 2 | 3 | 3 |
| 25 | 16 | Iod | 2 | 1 | 3 |
| 97 | 17 | Iod | 2 | 2 | 3 |
| 95 | 18 | Iod | 2 | 2 | 3 |
| 85 | 19 | Iod | 1 | 1 | 3 |
| 108 | 20 | Iod | 2 | 1 | 4 |

| | | | |
|--------------------|---------|---------|---------|
| Mittelwert: | 1,9 | 1,7 | 3,3 |
| STWAB: | 0,48936 | 0,58714 | 0,44426 |
| Median | 2 | 2 | 3 |

Tab. 23: konjunktivale Hyperämie der PVP-Iod 1,25%-Gruppe
(a= vor AT; b= nach AT; c= am 1. post OP Tag)

| Stutiennummer | Anzahl | Präparat | konj a) | konj b) | konj c) |
|---------------|--------|--------------------|---------|---------|---------|
| 3 | 1 | Ringer | 2 | 2 | 3 |
| 49 | 2 | Ringer | 3 | 3 | 4 |
| 41 | 3 | Ringer | 3 | 2 | 3 |
| 24 | 4 | Ringer | 2 | 2 | 4 |
| 10 | 5 | Ringer | 2 | 2 | 4 |
| 31 | 6 | Ringer | 1 | 1 | 3 |
| 14 | 7 | Ringer | 2 | 2 | 3 |
| 18 | 8 | Ringer | 2 | 2 | 2 |
| 20 | 9 | Ringer | 1 | 1 | 3 |
| 38 | 10 | Ringer | 2 | 2 | 4 |
| 98 | 11 | Ringer | 2 | 2 | 4 |
| 119 | 12 | Ringer | 2 | 2 | 4 |
| 116 | 13 | Ringer | 2 | 1 | 4 |
| 113 | 14 | Ringer | 2 | 2 | 3 |
| 110 | 15 | Ringer | 2 | 1 | 3 |
| 106 | 16 | Ringer | 2 | 2 | 4 |
| 105 | 17 | Ringer | 1 | 1 | 4 |
| 101 | 18 | Ringer | 2 | 1 | 4 |
| 93 | 19 | Ringer | 2 | 1 | 2 |
| 66 | 20 | Ringer | 2 | 1 | 3 |
| 83 | 21 | Ringer | 2 | 1 | 3 |
| | | | | | |
| | | Mittelwert: | 2,0 | 1,6 | 3,4 |
| | | STABW: | 0,49761 | 0,58959 | 0,66904 |
| | | Median | 2 | 2 | 3 |

Tab. 24: konjunktivale Hyperämie der Ringer-Gruppe
(a= vor AT; b= nach AT; c= am 1. post OP Tag)

| Nr. | Präparat | limb a) | limb b) | limb c) |
|----------------|-----------|--------------|--------------|--------------|
| 91 | Lavasept® | 2 | 1 | 3 |
| 71 | LAVASEPT | 2 | 1 | 3 |
| 27 | LAVASEPT | 2 | 1 | 3 |
| 63 | LAVASEPT | 1 | 1 | 2 |
| 96 | LAVASEPT | 1 | 2 | 3 |
| 29 | LAVASEPT | 3 | 3 | 3 |
| 21 | LAVASEPT | 3 | 2 | 3 |
| 92 | LAVASEPT | 1 | 1 | 2 |
| 99 | LAVASEPT | 2 | 2 | 4 |
| 39 | LAVASEPT | 1 | 1 | 3 |
| 84 | LAVASEPT | 2 | 1 | 2 |
| 82 | LAVASEPT | 1 | 2 | 3 |
| 76 | LAVASEPT | 1 | 1 | 3 |
| 46 | LAVASEPT | 1 | 1 | 4 |
| 62 | LAVASEPT | 2 | 1 | 2 |
| 94 | LAVASEPT | 1 | 1 | 3 |
| 111 | LAVASEPT | 2 | 2 | 2 |
| 104 | LAVASEPT | 2 | 1 | 2 |
| 15 | LAVASEPT | 4 | 3 | 4 |
| 107 | LAVASEPT | 1 | 1 | 3 |
| 118 | LAVASEPT | 2 | 2 | 4 |
| 4 | LAVASEPT | 2 | 2 | 4 |
| 12 | LAVASEPT | 2 | 2 | 3 |
| 102 | LAVASEPT | 1 | 1 | 5 |
| 5 | LAVASEPT | 2 | 3 | 4 |
| 112 | LAVASEPT | 1 | 1 | 2 |
| Median: | | 2 | 1 | 3 |
| MW: | | 1,731 | 1,538 | 3,038 |
| STABW: | | 0,778 | 0,706 | 0,824 |

Tab. 27: limbale Hyperämie der Lavasept®-Gruppe
(a= vor AT; b= nach AT; c= am 1. post OP Tag)

| Nr. | Präparat | limb a) | limb b) | limb c) |
|----------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|
| 16 | lod | 2 | 2 | 3 |
| 61 | lod | 2 | 1 | 3 |
| 50 | lod | 2 | 2 | 4 |
| 6 | lod | 2 | 1 | 4 |
| 7 | lod | 2 | 2 | 2 |
| 121 | lod | 1 | 2 | 4 |
| 109 | lod | 2 | 2 | 2 |
| 13 | lod | 2 | 2 | 3 |
| 22 | lod | 2 | 1 | 4 |
| 44 | lod | 2 | 2 | 4 |
| 88 | lod | 2 | 1 | 3 |
| 42 | lod | 1 | 1 | 3 |
| 103 | lod | 2 | 1 | 4 |
| 64 | lod | 2 | 2 | 4 |
| 2 | lod | 2 | 2 | 3 |
| 25 | lod | 1 | 1 | 2 |
| 97 | lod | 2 | 2 | 3 |
| 95 | lod | 2 | 1 | 3 |
| 85 | lod | 1 | 1 | 2 |
| 108 | lod | 2 | 1 | 4 |
| Median: | | 2 | 1,5 | 3 |
| MW: | | 1,800 | 1,500 | 3,200 |
| STABW: | | 0,410 | 0,513 | 0,768 |

Tab. 28: limbale Hyperämie der PVP-lod 1,25% Gruppe
(a= vor AT; b= nach AT; c= am 1. post OP Tag)

| Nr. | Präparat | limb a) | limb b) | limb c) |
|----------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|
| 3 | Ringer | 2 | 1 | 4 |
| 49 | Ringer | 3 | 3 | 3 |
| 41 | Ringer | 3 | 2 | 3 |
| 24 | Ringer | 2 | 2 | 3 |
| 10 | Ringer | 2 | 2 | 3 |
| 31 | Ringer | 2 | 1 | 3 |
| 14 | Ringer | 2 | 2 | 3 |
| 18 | Ringer | 1 | 2 | 1 |
| 20 | Ringer | 1 | 1 | 3 |
| 38 | Ringer | 1 | 1 | 4 |
| 98 | Ringer | 2 | 2 | 3 |
| 119 | Ringer | 2 | 2 | 4 |
| 116 | Ringer | 2 | 2 | 4 |
| 113 | Ringer | 2 | 2 | 3 |
| 110 | Ringer | 2 | 1 | 3 |
| 106 | Ringer | 1 | 1 | 3 |
| 105 | Ringer | 2 | 1 | 4 |
| 101 | Ringer | 1 | 1 | 3 |
| 93 | Ringer | 1 | 1 | 2 |
| 66 | Ringer | 3 | 2 | 3 |
| 83 | Ringer | 2 | 1 | 3 |
| Median: | | 2 | 2 | 3 |
| MW: | | 1,857 | 1,571 | 3,095 |
| STABW: | | 0,655 | 0,598 | 0,7 |

Tab. 29: limbale Hyperämie der Ringer-Gruppe
(a= vor AT; b= nach AT; c= am 1. post OP Tag)

| Nr. | Präparat | Fluo a) | Fluo c) |
|-----|-----------|---------|---------|
| 21 | Lavasept® | 0 | 0 |
| 82 | LAVASEPT | 0 | 2 |
| 84 | LAVASEPT | 0 | 0 |
| 39 | LAVASEPT | 0 | 0 |
| 91 | LAVASEPT | 0 | 1 |
| 92 | LAVASEPT | 0 | 3 |
| 96 | LAVASEPT | 0 | 1 |
| 27 | LAVASEPT | 0 | 2 |
| 63 | LAVASEPT | 0 | 4 |
| 99 | LAVASEPT | 0 | 3 |
| 102 | LAVASEPT | 0 | 0 |
| 104 | LAVASEPT | 0 | 3 |
| 112 | LAVASEPT | 0 | 3 |
| 15 | LAVASEPT | 0 | 1 |
| 107 | LAVASEPT | 0 | 3 |
| 12 | LAVASEPT | 0 | 3 |
| 111 | LAVASEPT | 0 | 1 |
| 118 | LAVASEPT | 0 | 2 |
| 5 | LAVASEPT | 0 | 3 |
| 62 | LAVASEPT | 1 | 4 |
| 71 | LAVASEPT | 1 | 0 |
| 76 | LAVASEPT | 1 | 0 |
| 29 | LAVASEPT | 1 | 1 |
| 4 | LAVASEPT | 1 | 1 |
| 46 | LAVASEPT | 2 | 0 |
| 94 | LAVASEPT | 3 | 4 |

| | | |
|--------------------|-----------------|---------------|
| Mittelwert: | 0,4 | 1,7 |
| STABW: | 0,752432 | 1,4299 |
| Median: | 0 | 1,5 |

Tab. 30: Epitheliopathieausmaß der Lavasept®-Gruppe

| Nr. | Präparat | Fluo a) | Fluo c) |
|-----|----------|---------|---------|
| 61 | Iod | 0 | 4 |
| 50 | Iod | 0 | 0 |
| 6 | Iod | 0 | 0 |
| 7 | Iod | 0 | 0 |
| 121 | Iod | 0 | 0 |
| 109 | Iod | 0 | 1 |
| 13 | Iod | 0 | 1 |
| 108 | Iod | 0 | 0 |
| 44 | Iod | 0 | 2 |
| 85 | Iod | 0 | 0 |
| 103 | Iod | 0 | 0 |
| 64 | Iod | 0 | 0 |
| 42 | Iod | 0 | 2 |
| 2 | Iod | 0 | 2 |
| 97 | Iod | 0 | 1 |
| 95 | Iod | 0 | 1 |
| 88 | Iod | 0 | 0 |
| 16 | Iod | 0 | 3 |
| 22 | Iod | 1 | 0 |
| 25 | Iod | 3 | 2 |

| | | |
|--------------------|-----------------|-----------------|
| Mittelwert: | 0,2 | 1,0 |
| STABW: | 0,695852 | 1,190975 |
| Median: | 0 | 0,5 |

Tab. 31: Epitheliopathieausmaß der PVP-Iod 1,25% Gruppe

| Nr. | Präparat | Fluo a) | Fluo c) |
|--------------------|----------|-----------------|-----------------|
| 24 | Ringer | 0 | 0 |
| 41 | Ringer | 0 | 3 |
| 18 | Ringer | 0 | 0 |
| 10 | Ringer | 0 | 3 |
| 3 | Ringer | 0 | 2 |
| 14 | Ringer | 0 | 0 |
| 49 | Ringer | 0 | 3 |
| 20 | Ringer | 0 | 2 |
| 31 | Ringer | 0 | 0 |
| 98 | Ringer | 0 | 3 |
| 119 | Ringer | 0 | 0 |
| 116 | Ringer | 0 | 3 |
| 113 | Ringer | 0 | 0 |
| 110 | Ringer | 0 | 3 |
| 106 | Ringer | 0 | 4 |
| 105 | Ringer | 0 | 2 |
| 101 | Ringer | 0 | 2 |
| 83 | Ringer | 0 | 1 |
| 66 | Ringer | 0 | 1 |
| 93 | Ringer | 1 | 1 |
| 38 | Ringer | 2 | 3 |
| Mittelwert: | | 0,1 | 1,7 |
| STABW: | | 0,478091 | 1,346954 |
| Median: | | 0 | 2 |

Tab. 32: Epitheliopathieausmaß der Ringer-Gruppe

| Nr. | Präparat | A-Sz a) | A-Sz b) | A-SZ c) |
|-----|---------------|-------------|-------------|-------------|
| 102 | Lavasept® | 0 | 0 | 0 |
| 84 | LAVASEPT | 0 | 0 | 0 |
| 91 | LAVASEPT | 0 | 0 | 0 |
| 99 | LAVASEPT | 0 | 0 | 0 |
| 71 | LAVASEPT | 0 | 0 | 0 |
| 104 | LAVASEPT | 0 | 0 | 0 |
| 21 | LAVASEPT | 0 | 0 | 0 |
| 107 | LAVASEPT | 0 | 0 | 0 |
| 118 | LAVASEPT | 0 | 0 | 0 |
| 112 | LAVASEPT | 0 | 0 | 0 |
| 5 | LAVASEPT | 0 | 0 | 0 |
| 39 | LAVASEPT | 0 | 0 | 1 |
| 63 | LAVASEPT | 0 | 0 | 2 |
| 76 | LAVASEPT | 0 | 0 | 2 |
| 62 | LAVASEPT | 0 | 0 | 3 |
| 46 | LAVASEPT | 0 | 1 | 0 |
| 94 | LAVASEPT | 0 | 1 | 5 |
| 111 | LAVASEPT | 0 | 2 | 0 |
| 82 | LAVASEPT | 0 | 2 | 2 |
| 4 | LAVASEPT | 0 | 2 | 3 |
| 92 | LAVASEPT | 0 | 2 | 5 |
| 15 | LAVASEPT | 0 | 3 | 0 |
| 96 | LAVASEPT | 0 | 5 | 0 |
| 27 | LAVASEPT | 1 | 0 | 1 |
| 12 | LAVASEPT | 2 | 2 | 2 |
| 29 | LAVASEPT | 4 | 2 | 0 |
| | Median | 0 | 0 | 0 |
| | MW | 0,27 | 0,85 | 1,00 |
| | STABW | 0,87 | 1,29 | 1,55 |

Tab. 33: Beurteilung der Augenschmerzen auf einer Skala von „0“ bis „10“
(a= vor AT; b= nach AT; c= am 1. Tag post OP)

| Nr. | Präparat | A-Sz a) | A-Sz b) | A-SZ c) |
|-----|----------|---------|---------|---------|
| 109 | lod | 0 | 0 | 0 |
| 103 | lod | 0 | 0 | 0 |
| 88 | lod | 0 | 0 | 0 |
| 64 | lod | 0 | 0 | 0 |
| 50 | lod | 0 | 0 | 0 |
| 108 | lod | 0 | 0 | 0 |
| 22 | lod | 0 | 0 | 0 |
| 44 | lod | 0 | 0 | 0 |
| 95 | lod | 0 | 0 | 2 |
| 85 | lod | 0 | 0 | 4 |
| 61 | lod | 0 | 0 | 6 |
| 121 | lod | 0 | 1 | 0 |
| 25 | lod | 0 | 1 | 0 |
| 13 | lod | 0 | 1 | 0 |
| 42 | lod | 0 | 1 | 2 |
| 6 | lod | 0 | 2 | 3 |
| 2 | lod | 0 | 2 | 5 |
| 97 | lod | 0 | 5 | 5 |
| 16 | lod | 1 | 0 | 1 |
| 7 | lod | 2 | 0 | 2 |

| | | | |
|---------------|-------------|-------------|-------------|
| Median | 0 | 0 | 0 |
| MW | 0,15 | 0,65 | 1,50 |
| STABW | 0,49 | 1,23 | 2,04 |

Tab. 34: Beurteilung der Augenschmerzen auf einer Skala von „0“ bis „10“
(a= vor AT; b= nach AT; c= am 1. Tag post OP)

| Nr. | Präparat | A-Sz a) | A-Sz b) | A-SZ c) |
|---------------|----------|-------------|-------------|-------------|
| 31 | Ringer | 0 | 0 | 0 |
| 38 | Ringer | 0 | 0 | 0 |
| 18 | Ringer | 0 | 0 | 0 |
| 3 | Ringer | 0 | 0 | 0 |
| 66 | Ringer | 0 | 0 | 0 |
| 49 | Ringer | 0 | 0 | 0 |
| 105 | Ringer | 0 | 0 | 0 |
| 119 | Ringer | 0 | 0 | 0 |
| 116 | Ringer | 0 | 0 | 0 |
| 110 | Ringer | 0 | 0 | 0 |
| 24 | Ringer | 0 | 0 | 1 |
| 98 | Ringer | 0 | 0 | 1 |
| 41 | Ringer | 0 | 0 | 4 |
| 93 | Ringer | 0 | 1 | 0 |
| 14 | Ringer | 0 | 1 | 0 |
| 101 | Ringer | 0 | 1 | 0 |
| 106 | Ringer | 0 | 1 | 1 |
| 113 | Ringer | 0 | 1 | 2 |
| 10 | Ringer | 0 | 5 | 2 |
| 20 | Ringer | 1 | 1 | 0 |
| 83 | Ringer | 2 | 0 | 2 |
| Median | | 0 | 0 | 0 |
| MW | | 0,14 | 0,52 | 0,62 |
| STABW | | 0,48 | 1,12 | 1,07 |

Tab. 35: Beurteilung der Augenschmerzen auf einer Skala von „0“ bis „10“
(a= vor AT; b= nach AT; c= am 1. Tag post OP)

| Nr. | Gruppe | Keimname a | Keimname b | Keimname c | Keimn. d |
|-----|-----------|-------------------------------------|-------------------------|------------------------|-------------|
| 5 | Lavasept® | Staphylococcen, koagulasenegativ | | | |
| 12 | Lavas. | Staphylococcen, koagulasenegativ | | | |
| 15 | Lavas. | Staphylococcus aureus | | | |
| 21 | Lavas. | Staphylococcen, koagulasenegativ | Corynebacterium species | | |
| 27 | Lavas. | Staphylococcen, koagulasenegativ | Corynebacterium species | | |
| 29 | Lavas. | Staphylococcen, koagulasenegativ | Corynebacterium species | Staphylococ. aureus | Sprosspilze |
| 39 | Lavas. | Staphylococcen, koagulasenegativ | | | |
| 46 | Lavas. | Staphylococcen, koagulasenegativ | Enterococcus species | | |
| 62 | Lavas. | Staphylococcen, koagulasenegativ | | | |
| 63 | Lavas. | Staphylococcen, koagulasenegativ | Corynebacterium species | | |
| 71 | Lavas. | Staphylococcen, koagulasenegativ | | | |
| 76 | Lavas. | Staphylococcen, koagulasenegativ | Corynebacterium species | | |
| 82 | Lavas. | Corynebacterium species | | | |
| 84 | Lavas. | Staphylococcen, koagulasenegativ | Corynebacterium species | | |
| 91 | Lavas. | Sporenbilder, aerobe | | | |
| 92 | Lavas. | Sporenbilder, aerobe | | | |
| 94 | Lavas. | Sporenbilder, aerobe | | | |
| 96 | Lavas. | Staphylococcen, koagulasenegativ | Sporenbilder, aerobe | | |
| 99 | Lavas. | Staphylococcen, koagulasenegativ | Sporenbilder, aerobe | | |
| 102 | Lavas. | Staphylococcen, koagulasenegativ | Corynebacterium species | | |
| 104 | Lavas. | Staphylococcen, koagulasenegativ | Morganella morganii | | |
| 107 | Lavas. | Staphylococcus aureus | Corynebacterium species | | |
| 111 | Lavas. | Staphylococcen, koagulasenegativ | Corynebacterium species | | |
| 112 | Lavas. | Staphylococcen, koagulasenegativ | Corynebacterium species | | |
| 118 | Lavas. | Staphylococcen, koagulasenegativ | Corynebacterium species | | |

Tab. 37: vertretene Keimarten im 1.BHA in der Lavasept®-Gruppe

| Nr. | Gruppe | Keimname a | Keimname b | Keimname c | Keimn. d |
|-----|--------|-------------------------------------|----------------------------|-------------------------|----------|
| 2 | Iod | Staphylococcen, koagulasenegativ | | | |
| 6 | Iod | Staphylococcen, koagulasenegativ | | | |
| 7 | Iod | Staphylococcen, koagulasenegativ | | | |
| 13 | Iod | Staphylococcen, koagulasenegativ | | | |
| 16 | Iod | Staphylococcen, koagulasenegativ | | | |
| 22 | Iod | Staphylococcen, koagulasenegativ | Corynebacterium species | | |
| 25 | Iod | Staphylococcen, koagulasenegativ | Corynebacterium species | | |
| 42 | Iod | Staphylococcen, koagulasenegativ | Corynebacterium species | | |
| 44 | Iod | Staphylococcen, koagulasenegativ | | | |
| 50 | Iod | Staphylococcen, koagulasenegativ | Corynebacterium species | | |
| 61 | Iod | Streptokokken, vergrünende | | | |
| 64 | Iod | Staphylococcen, koagulasenegativ | Enterococcus species | | |
| 85 | Iod | Corynebacterium species | Sporenbilder, aerobe | | |
| 88 | Iod | Staphylococcen, koagulasenegativ | | | |
| 95 | Iod | Staphylococcen, koagulasenegativ | Sporenbilder, aerobe | | |
| 97 | Iod | Staphylococcen, koagulasenegativ | Corynebacterium species | | |
| 103 | Iod | Staphylococcen, koagulasenegativ | Corynebacterium species | Enterococcus species | |
| 108 | Iod | Staphylococcen, koagulasenegativ | Corynebacterium species | | |
| 109 | Iod | Staphylococcen, koagulasenegativ | Corynebacterium species | | |
| 121 | Iod | Staphylococcen, koagulasenegativ | Corynebacterium species | | |

Tab. 38: vertretene Keimarten im 1.BHA in der PVP-Iod 1,25%-Gruppe

| Nr. | Gruppe | Keimname a | Keimname b | Keimname c | Keimn. d |
|-----|--------|----------------------------------|----------------------------------|-------------------------|--------------------|
| 10 | Ringer | Proteus mirabilis | | | |
| 14 | Ringer | Staphylococcen, koagulasenegativ | Staphylococcus aureus | | |
| 18 | Ringer | Staphylococcen, koagulasenegativ | Staphylococcus aureus | Corynebacterium ANF Gr. | |
| 20 | Ringer | Staphylococcen, koagulasenegativ | | | |
| 24 | Ringer | Staphylococcen, koagulasenegativ | Corynebacterium species | | |
| 31 | Ringer | Staphylococcen, koagulasenegativ | | | |
| 38 | Ringer | Staphylococcus aureus | | | |
| 41 | Ringer | Escherichia Coli | Staphylococcus aureus | | |
| 49 | Ringer | Staphylococcen, koagulasenegativ | Corynebacterium species | | |
| 66 | Ringer | Staphylococcen, koagulasenegativ | Staphylococcus aureus | Corynebacterium species | |
| 83 | Ringer | Staphylococcen, koagulasenegativ | Corynebacterium species | | |
| 93 | Ringer | Sporenbilder, aerobe | | | |
| 98 | Ringer | Sporenbilder, aerobe | Staphylococcen, koagulasenegativ | | |
| 101 | Ringer | Staphylococcen, koagulasenegativ | Corynebacterium species | | |
| 105 | Ringer | Staphylococcen, koagulasenegativ | Corynebacterium species | | |
| 106 | Ringer | Corynebacterium species | | | |
| 110 | Ringer | Staphylococcen, koagulasenegativ | Corynebacterium species | | |
| 113 | Ringer | Staphylococcen, koagulasenegativ | | | |
| 116 | Ringer | Staphylococcen, koagulasenegativ | Corynebacterium species | Staphylococcus aureus | |
| 119 | Ringer | Staphylococcus aureus | Corynebacterium species | Proteus species | Citrobakter koseri |

Tab. 39: vertretene Keimarten im 1.BHA in der Ringer-Gruppe

| Staphylok., koagulasen. | | Corynebakterien sp. | | Sporenbildner | | Staphylok., aureus | | Sprosspilze | |
|--------------------------------|-------|----------------------------|-------|----------------------|-------|---------------------------|-------|--------------------|-------|
| BHA 1 | BHA 2 | BHA 1 | BHA 2 | BHA 1 | BHA 2 | BHA 1 | BHA 2 | BHA 1 | BHA 2 |
| 31 | 45 | 250 | 48 | 15 | 10 | 94 | 1 | 3 | 0 |
| 21 | 10 | 216 | 11 | 3 | 5 | 99 | 0 | | |
| 203 | 8 | 36 | 4 | 57 | 3 | 203 | 0 | | |
| 203 | 8 | 14 | 2 | 277 | 2 | | | | |
| 18 | 7 | 9 | 2 | 10 | 0 | | | | |
| 53 | 3 | 274 | 0 | | | | | | |
| 32 | 1 | 134 | 0 | | | | | | |
| 6 | 1 | 63 | 0 | | | | | | |
| 5 | 1 | 18 | 0 | | | | | | |
| 259 | 0 | 11 | 0 | | | | | | |
| 146 | 0 | 4 | 0 | | | | | | |
| 99 | 0 | 1 | 0 | | | | | | |
| 70 | 0 | | | | | | | | |
| 63 | 0 | | | | | | | | |
| 45 | 0 | | | | | | | | |
| 26 | 0 | | | | | | | | |
| 16 | 0 | | | | | | | | |
| 12 | 0 | | | | | | | | |
| 11 | 0 | | | | | | | | |
| 4 | 0 | | | | | | | | |
| 3 | 1 | | | | | | | | |

| Morganella m. | |
|----------------------|-------|
| BHA 1 | BHA 2 |
| 5 | 0 |

| Enterokok. sp. | |
|-----------------------|-------|
| BHA 1 | BHA 2 |
| 104 | 0 |

Tab. 41: Lavasept®-Gruppe: Veränderung der jeweiligen Keimanzahl pro Keimart eines Patienten vom 1. um 2. BHA (Mehrfachnennungen gleicher Patienten möglich)

| Staphylok., koagulasen. | | Corynebakterien sp. | | Enterococcus sp. | | Sporenbildner | | Streptokokken, vergrünende | |
|----------------------------|----------|------------------------|-------|---------------------|-------|---------------|-------|-------------------------------|-------|
| BHA 1 | BHA 2 | BHA 1 | BHA 2 | BHA 1 | BHA 2 | BHA 1 | BHA 2 | BHA 1 | BHA 2 |
| 85 | 30 | 387 | 123 | 54 | 0 | 1 | 0 | 24 | 0 |
| 138 | 19 | 93 | 9 | 19 | 0 | 2 | 0 | | |
| 20 | 19 | 105 | 6 | | | | | | |
| 55 | 15 | 486 | 2 | | | | | | |
| 61 | 9 | 7 | 1 | | | | | | |
| 435 | 6 | 2 | 0 | | | | | | |
| 10 | 6 | 5 | 0 | | | | | | |
| 27 | 5 | 147 | 0 | | | | | | |
| 13 | 4 | 8 | 0 | | | | | | |
| 3 | 4 | 3 | 0 | | | | | | |
| 28 | 3 | | | | | | | | |
| 71 | 2 | | | | | | | | |
| 37 | 2 | | | | | | | | |
| 78 | 1 | | | | | | | | |
| 8 | 1 | | | | | | | | |
| 50 | 0 | | | | | | | | |
| 5 | 0 | | | | | | | | |

Tab. 42: PVP-Iod 1,25% Gruppe: Veränderung der jeweiligen Keimanzahl pro Keimart eines Patienten vom 1. um 2. BHA (Mehrfachnennungen gleicher Patienten möglich)

| Staphylok., koagulasen. | | Corynebakterien sp. | | Staphylok., aureus | | Sporenbildner | | Corynebacterium Gruppe ANF | |
|--------------------------------|-------|----------------------------|-------|---------------------------|-------|----------------------|-------|-----------------------------------|-------|
| BHA 1 | BHA 2 | BHA 1 | BHA 2 | BHA 1 | BHA 2 | BHA 1 | BHA 2 | BHA 1 | BHA 2 |
| 200 | 200 | 352 | 50 | 200 | 200 | 178 | 284 | 82 | 7 |
| 198 | 84 | 10 | 22 | 272 | 67 | 86 | 3 | | |
| 12 | 30 | 520 | 17 | 0 | 60 | | | | |
| 85 | 14 | 38 | 11 | 45 | 4 | | | | |
| 4 | 14 | 149 | 3 | 71 | 2 | | | | |
| 27 | 7 | 14 | 3 | 2 | 0 | | | | |
| 9 | 3 | 261 | 0 | | | | | | |
| 5 | 2 | 42 | 0 | | | | | | |
| 7 | 1 | 37 | 0 | | | | | | |
| 35 | 0 | 17 | 0 | | | | | | |
| 8 | 0 | | | | | | | | |
| 7 | 0 | | | | | | | | |
| 6 | 0 | | | | | | | | |

| Proteus sp. | | Enterokok. sp. | |
|--------------------|-------|-----------------------|-------|
| BHA 1 | BHA 2 | BHA 1 | BHA 2 |
| 150 | 200 | 0 | 150 |
| 4 | 6 | BHA 1 | BHA 2 |
| | | 0 | 150 |

| Escherichia c. | |
|-----------------------|-------|
| BHA 1 | BHA 2 |
| 150 | 0 |

Tab. 43: Ringer Gruppe: Veränderung der jeweiligen Keimanzahl pro Keimart eines Patienten vom 1. um 2. BHA (Mehrfachnennungen gleicher Patienten möglich)

| <i>n</i> Keimarten mit KbE > 0 | Lavas. BHA 1 n > 0 KbE | Lavas. BHA 2 n > 0 KbE | Iod BHA 1 n > 0 KbE | Iod BHA 2 n > 0 KbE | Ringer BHA 1 n > 0 KbE | Ringer BHA 2 n > 0 KbE |
|----------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|------------------------------|------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| Staphylococcen, koagulasenegativ | 21 | 10 | 17 | 15 | 13 | 9 |
| Corynebacterium species | 12 | 5 | 10 | 5 | 10 | 6 |
| Staphylococcus aureus | 3 | 1 | | | 5 | 5* |
| Sprosspilze (Hefen) | 1 | 0 | | | | |
| Enterococcus species | 1 | 0 | 2 | 0 | 0 | 1 |
| Proteus species | | | | | 2 | 2 |
| Corynebacterium Gruppe ANF | | | | | 1 | 1 |
| Escherichia Coli | | | | | 1 | 0 |
| Streptokokken, vergrünende | | | 1 | 0 | | |
| Sporenbilder, aerobe | 5 | 4 | 2 | 0 | 2 | 2 |
| Citrobakter koseri | | | | | | |
| Morganella morganii | 1 | 0 | | | | |

Tab. 44: Häufigkeit der Species im 1. und 2. Bindehautabstrich (KbE >0); *) Einschließlich einer Neukontamination

| <i>n</i> Keimarten mit KbE ≥ 5 | Lavas. BHA 1 $\sum n \geq 5KbE$ aus 26 | Lavas. BHA 2 $\sum n \geq 5KbE$ aus 26 | Iod BHA 1 $\sum n \geq 5KbE$ aus 20 | Iod BHA 2 $\sum n \geq 5KbE$ aus 20 | Ringer BHA 1 $\sum n \geq 5KbE$ aus 21 | Ringer BHA 2 $\sum n \geq 5KbE$ aus 21 |
|----------------------------------|---|---|--|--|---|---|
| Staphylococcen, koagulasenegativ | 19 | 5 | 16 | 8 | 12 | 6* |
| Corynebacterium species | 10 | 2 | 8 | 3 | 10 | 4 |
| Staphylococcus aureus | 3 | 0 | | | 4 | 3* |
| Sprosspilze (Hefen) | | | | | | |
| Enterococcus species | 1 | 0 | 2 | 0 | 0 | 1* |
| Proteus species | | | | | 1 | 2* |
| Corynebacterium Gruppe ANF | | | | | 1 | 1 |
| Escherichia Coli | | | | | 1 | 0 |
| Streptokokken, vergrünende | | | 1 | 0 | | 0 |
| Sporenbilder, aerobe | 4 | 2 | | | 2 | 1 |
| Citrobakter koseri | | | | | 0 | 1* |
| Morganella morganii | 1 | 0 | | | | |

Tab. 45: Häufigkeit der Species im 1. und 2. Bindehautabstrich mit mindestens 5 KbE; *) Einschließlich einer Neukontamination mit ≥ 5KbE

9 Publikationen

- Hansmann F, Kramer A, Ohgke H, Strobel H, Müller M, Geerling G:
Polyhexamethylbiguanid (PHMB) as preoperative antiseptic for cataract surgery.
Ophthalmologe 101 (4), 377-383, (2004)
- Hansmann F, Kramer A, Ohgke H, Strobel H, Müller M, Geerling G: Lavasept®
as an alternative to PVP-iodine as a preoperative antiseptic in ophthalmic surgery. Randomized, controlled, prospective double-blind trial.
Ophthalmologe 102 (11), 1043-1046, 1048-1050, (2005)
- Michels S, Hansmann F, Geitzenauer W, Schmith-Erfurth U: Influence of treatment parameters of selectivity of verteporfin therapy.
Invest Ophthalmol Vis Sci 47 (1), 371-376, (2006)
- Müller M, Ewert I, Hansmann F, Tiemann C, Hagedorn HJ, Solbach W, Roeder J, Nolle B, Laqua H, Hoerauf H: Detection of Treponema pallidum in the Vitreous by PCR.
Br J Ophthalmol. 91(5), 592-595, (2007)
- Hansmann F, Below H, Kramer A, Müller G, Geerling G: Prospective study to determine the penetration of iodide into the anterior chamber following the preoperative application of topical 1.25% povidone-iodine
Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 245(6), 789-793, (2007)

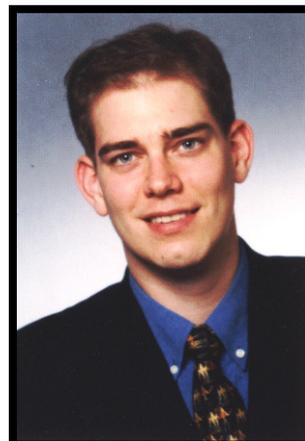
10 Danksagungen

Meiner Frau Katharina und meinen Kindern Marie-Louise und Justus, die mir die Kraft für diese Arbeit gaben und bereit waren auf meine Zeit zu verzichten, danke ich liebevoll. Herrn Prof. Dr. H. Laqua danke ich für meine augenärztliche Ausbildung und für meine Arbeitsstelle an der Klinik. Herrn Prof. Dr. G. Geerling für das Thema meiner Promotionsarbeit und für seine Ratschläge, sowie Frau PD Dr. M. Müller für die operative Materialgewinnung in der Augenklinik. Herrn Prof. Dr. H. Ohgke vom Institut für Hygiene der Klinik zu Lübeck und Herrn Prof. Dr. A. Kramer vom Institut für Hygiene und Umweltmedizin der Ernst-Moritz-Arndt Universität Greifswald sei Dank gesagt für die vielen intensiven Gespräche zur Planung und Durchführung. Auch bei den Stations- und OP-Schwestern und den Arzthelferinnen des ambulanten Behandlungszentrums der Augenklinik zu Lübeck bedanke ich mich, im Besonderen bei Frau Dittscher. Bei Frau Busch-Schulte aus dem Institut für Hygiene der Klinik zu Lübeck bedanke ich mich für Ihre Zuverlässigkeit. Die fachgerechte Herstellung der verwendeten Präparate verdanke ich Herrn H.-G. Strobel und Herrn J. Riedl-Meurers aus der Apotheke des Klinikums. Bei Herrn D. Reppsilber und Herrn A. Fröhlich aus dem Institut für Medizinische Informatik bedanke ich mich für die Beratung zur Statistik. Für den familiären Rückhalt durch meine Eltern Bernd und Katharina Hansmann und meine Schwiegereltern Hans-Peter und Brigitte Baumann bedanke ich mich von ganzem Herzen.

11 Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Fabian K. Hansmann
Geboren: 04.02.1972 in Wolfsburg
Familienstand: verheiratet
Kinder: eine Tochter, ein Sohn



Schulbildung:

1978 Einschulung in die Grundschule Wolfsburg-Ehmen
1991 Abitur: Internatsgymnasium Pädagogium Bad Sachsa

Wehrdienst:

1991 – 1992 Hammerstein-Kaserne Wesendorf / Niedersachsen

Studium:

1992 – 2000 Humanmedizin Studium,
Julius Maximilians-Universität Würzburg

AIP / Assistenzarzt:

Dez. 2000 bis Augenklinik: Universitätsklinikum Schleswig-Holstein,
Sept. 2006 Campus Lübeck
Chefarzt Prof. Dr. med. Horst Laqua

Weiterbildung:

Mai 2006 Facharzt für Augenheilkunde

Niederlassung:

Jan. 2007 Facharzt für Augenheilkunde in 23843 Bad Oldesloe

