

Aus dem Zentrum für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde der Universität
zu Köln

Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. Dr. med. dent. J. E. Zöller

**Wundinfektionen von Empfänger- und
Entnahmestelle bei Lappentransplantaten in der
rekonstruktiven Mund-, Kiefer- und
Gesichtschirurgie**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der zahnärztlichen Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Alexander Artjom Zaleski
aus Unetscha

promoviert am 13 März 2023

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter: Privatdozent Dr. med. Dr. med. dent. M. Zinser

2. Gutachter: Privatdozent Dr. med. Dr. nat. med. J. L. Rybniker

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich keine Unterstützungsleistungen erhalten.

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

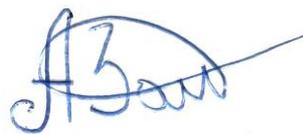
Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 24/2011) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 20.10.2022

Unterschrift:



Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Daten wurden mit meiner Mitarbeit in dem Zentrum für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, Klinik und Poliklinik für Zahnärztliche Chirurgie und Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie der Universität zu Köln ermittelt.

Danksagung

Ich möchte mich bei Herrn Professor Dr. med. Dr. med. dent. Joachim E. Zöller für die Möglichkeit meiner wissenschaftlichen Arbeit an der Klinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie bedanken.

Außerdem danke ich Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Dr. med. dent. Max Zinser für seine Unterstützung als Doktorvater.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Dr. med. dent. Matthias Zirk, der mir zu jeder Zeit hilfreich zur Seite stand.

Ich bedanke mich bei meiner Frau und meinem Sohn, meinen Eltern, Bruder und bei Gabriele Borghoff-Powils und Harry Powils, die stets an mich glauben.

Vielen Dank!

Meiner Familie in Dankbarkeit gewidmet

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arterie
AMP/S	Ampicillin/Sulbactam
ALT	anterolateral thigh flap
ALTF	anterioren lateralen Oberschenkel
ALTFF	anterolateral thigh free flap
ALTP	anterolateral Thigh Perforator-Lappen
BMI	Body-Maß-Index
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CFZ	Clofazimine
CLI	Clindamycin
cm ³	Kubikzentimeter
d.h.	das heißt
DIEAP	deep Inferior Epigastric Artery Perforator
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DR	Detection rate
EBV	Epstein-Barr-Virus
E-Test	Epsilonometer-Test
FFF	fibula free flap
FRFF	free fibula free flap
Ggf.	gegebenenfalls
HNO	Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
HPV	Humane Papillomaviren
Kg	Kilogramm
LDF	latissimus dorsi flap
LOS	Länge des Krankenhausaufenthaltes
M.	Musculus
m ²	Quadratmeter
MALDI-TOF	Matrix-unterstützte Laser-Desorption/Ionisationszeit des Flugs
MDR	multiresistenter Pseudomonas aeruginosa-Stamm

MOX	Moxifloxacin
MRSA	Methicillin-resistente Staphylococcus aureus
n	Anzahl
pAVK	periphere arteriellen Verschlusskrankheit
PEK	Plattenepithelkarzinom
PLDF	pedicled latissimus dorsi flap
PMMF	pectoralis major myocutaneous flap
POABP	peri/postoperative Antibiotikaprophylaxe
PPMF	pedicled pectoralis major flap
RFFF	radial forearm free flap
RKI	Robert-Koch-Institut
SD	Standardabweichung
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SSG	Spalthauttransplantate
SSI	Surgical Site infections
S-GAP	Superior Gluteal Artery Perforator
T3/T4	Tumorgröße, mittelgroße bis große Tumoren
TDAP	Thoracodorsal Artery Perforator
TRAM	transverse rectus abdominis muscle flap
u.a.	unter anderem
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
V.	Vene
X ² -Test	Chi-Quadrat-Test
z.B.	zum Beispiel

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	10
1.2 Zielsetzung	13
1.3 Grundlagen	14
1.3.1 Tumore im Mund-Kiefer-Gesicht-Bereich.....	14
1.3.2 Therapie	18
1.3.3 Rekonstruktion	20
1.3.4 Transplantate	21
1.3.5 Komplikation bei Transplantaten	26
1.3.6 Nachsorge	28
2. Material und Methoden	30
2.1 Erster Teil der Studie - Die Entnahmestelle	30
2.1.1 Patientenkollektiv	30
2.1.2. Wundverschluss	31
2.1.3 Wundmanagement	31
2.1.4 Mikrobiologischer Infektionsnachweis	32
2.1.5 Datensatz	32
2.1.6 Statistische Untersuchung	34
2.2 Zweiter Teil der Studie - Die Empfängerstelle	35
2.2.1 Patientenkollektiv	35
2.2.2 Antibiotische Abschirmung	36
2.2.3 Mikrobiologischer Infektionsnachweis	37
2.2.4 Datensatz	37
2.2.5 Statistische Untersuchung	39
3 Ergebnisse	40
3.1 Erster Studienteil	40
3.2 Zweiter Studienteil	44
4 Diskussion	52
4.1 Erster Studienteil	52

4.2 Zweiter Studienteil	57
5 Zusammenfassung	62
6 Publikationen	64
7 Literaturverzeichnis	76
Lebenslauf	85

1 Einleitung

In der rekonstruktiven Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie werden verschiedene mikrovaskuläre Transplantate zur funktionellen Wiederherstellung nach Tumoroperationen oder Defektverletzungen verwendet (Elledge, 2008; Cannon et al., 2017).

Hauptsächlich werden solche Operationen aufgrund einer Krebserkrankung oder einer vorausgegangenen Tumorresektion durchgeführt.

Die plastisch-chirurgische Rekonstruktion mittels lokalem oder freiem Gewebetransfer findet in unterschiedlichen Fachbereichen statt: der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgen, Hals-Nasen-Ohren Heilkunde und Allgemeinen Plastischen Chirurgie (Holzle et al., 2008).

In den letzten Jahrzehnten konnte eine große Anzahl von Lappen für die chirurgische Rekonstruktion anhand der Angiosomtheorie entwickelt werden (Kim und Kim, 2015). Jedes Jahr werden zahlreiche Operationen durchgeführt, wobei es in den meisten Fällen zu einer unkomplizierten primären Wundheilung kommt, wenn eine Rekonstruktion gewählt wurde, welche einen spannungsfreien Verschluss ermöglicht. (Heal et al., 2016).

Aufgrund von Wundheilungsstörungen kann es zu Wunddehiszenzen kommen. Vielmals wird in diesen Fällen eine sekundäre Wundheilung abgewartet. Die Folgen sind meist ästhetisch kompromittierende Narben durch überschießendes Granulationsgewebe. Hierbei kann es zu deutlichen Kontraktionen des Gewebes führen, welches oft starke Schmerzen und ausgeprägte Asymmetrien verursacht. (Heal et al., 2016).

Trotz regelmäßiger Wundversorgung mit verschiedenartigen Wundaufgaben, die die Wunden steril halten und den Heilungsprozess fördern sollen, wie z.B. das Wundexsudat zu absorbieren, treten trotzdem postoperative Wundinfektionen auf, welche per secundatam abheilen. Dies führt in der Regel zu unschönen ästhetischen Ergebnissen, in Folge einer Verhärtung des Gewebes. In einigen Fällen kann sich

daraus auch eine destruierende lethal bedrohliche Fasziiitis entwickeln (Dumville et al., 2016; Bratzler und Hunt, 2006).

Im Bereich der Kopf- und Halschirurgie wurde die Morbidität der Empfängerstelle hinreichend untersucht, es liegen diesbezüglich diverse Publikationen vor (Cannon et al., 2017); im Wesentlichen stehen hierbei die Mikrozirkulationsstörungen der Transplantate im Vordergrund.

Im Gegensatz dazu ist Morbidität der Entnahmestellen different zu betrachten. In der Literatur ist über Schmerzen, Parästhesien, muskuloskelettale Dysfunktion, Serome, partielle Muskelnekrosen, motorische Schwächen, veränderte Sensorik und Infektionen berichtet worden (Zirk et al., 2018; Gadre, Gadre et al., 2013, Kim et al., 2013, Harris und Bewley, 2016).

Auffällig ist diesbezüglich, dass bisher in der aktuellen Literatur keine eindeutigen Aussagen über die Bedeutung der postoperativen Infektionen im Rahmen der Morbidität der Empfänger- und Entnahmestellen zu finden sind.

Hierbei nimmt die Anatomie des Kopf-, Halsbereiches eine Sonderstellung ein, da eine komplexe mikrobielle Flora vorliegt, welche aus dem Naso-Oro-Pharynx stammt. Des Weiteren ist es aus onkologischen Gründen in vielen Fällen unvermeidbar den Oropharynx zu eröffnen bzw. zu resezieren. In Folge dessen besitzen diese komplexen Kopf-Hals Eingriffe ein deutlich erhöhtes Infektionsrisiko im Vergleich zu anderen chirurgischen Eingriffen z.B an den Extremitäten, weil eine deutlich höhere Keimlast vorliegt. (Cannon et al., 2017; Veve et al., 2017).

Insbesondere bei Patienten mit oralen Malignomen kommt erschwerend hinzu, dass die natürlichen Abwehr- und Selbstreinigungsmechanismen des Oropharynx durch die operativen Maßnahmen beeinträchtigt sind. Vielfach liegen Schluckstörungen vor. Zudem beeinflussen Rauchen, Alkoholkonsum und die pH-Veränderung die mikrobielle Zusammensetzung der Mundflora negativ (Le Bars et al., 2017).

Daher sind bei onkologischen Kopf-Hals-Patienten im Vergleich zu Gesunden häufig Enterobacteriaceae und andere gramnegative Organismen in der oralen Flora vorhanden (Veve et al., 2017). Infolgedessen weisen Mundkrebspatienten ein hohes postoperatives Infektionsrisiko aufgrund der veränderten Mundflora, als auch der höheren Bakterienkonzentration auf (Funahara et al., 2015).

Es kann zu postoperativen Wundinfektionen (SSI) kommen, die die Wundheilung verzögern, die kosmetischen Ergebnisse beeinträchtigen und die Behandlungskosten signifikant erhöhen (Heal et al., 2016).

Postoperative Wundinfektion (SSI) bedürfen daher in der Gesamtbetrachtung des Operationserfolges eine besondere Berücksichtigung. Als Vorbeugung von SSI finden verschiedenartige peri- und postoperative Prophylaxekonzepte (POABP) Anwendung. Die Konzepte sind jedoch international und regional verschieden und es liegen wenige evidente Daten vor (Veve et al., 2017; Veve et al., 2018). Als POABP in der Kopf- und Halschirurgie werden häufig Cephalosporine der ersten oder zweiten Generation in Kombination mit Metronidazol empfohlen; Clindamycin dient als Alternative für Patienten mit Betalactamallergie. Die Literatur beschreibt jedoch für die Clindamycine eine deutlich schlechtere Wirksamkeit im Vergleich zu den Penicillinderivaten oder β -Lactam Antibiotika (Pool et al., 2016).

Der mikrovaskuläre Gewebetransfer ist in den letzten zwei Jahrzehnten zum Stand der Technik in der rekonstruktiven Chirurgie geworden (Wolff et al., 2015).

Das freie Fibula-Transplantat (FFF), der mikrovaskuläre Radialislappen (FRFF) oder der anterio-laterale Oberschenkelperforatorlappen (ALTF) werden standardisiert in der rekonstruktiven Kopf- und Halschirurgie angewandt (Wolff et al., 2015; Kim et al., 2015). In einigen Fällen stellen Spalthauttransplantate (SSG) eine Alternative für kleinere Defekte dar (Hoefert et al., 2018; Rigby et al., 2013).

Einige Patienten, bei denen eine Rekonstruktion erforderlich ist, weisen jedoch ein Spektrum von Komorbiditäten auf, haben ungünstige anatomische Bedingungen mit einer durch vaskuläre Grunderkrankungen kompromittierten Blutversorgung oder einer vorangegangenen Strahlentherapie in der Anamnese, so dass diese Patienten für eine mikrovaskuläre Rekonstruktion-Operation nicht geeignet sind (Wilkman et al., 2014; Colletti et al., 2015). In solchen Fällen werden die älteren rekonstruktiven Techniken in der Kopf- und Halschirurgie, z.B. der gestielte myokutane Latissimus-dorsi-Lappen (PLDF) oder der gestielte myokutane Pectoralis-major-Lappen (PPMF) angewandt, welche keine mikrovaskuläre Anastomosierung benötigen (Wilkman et al., 2014; Bhanja et al., 2016).

Durch eine frustrane rekonstruktive Operation kann es an der Empfängerstelle zur Beeinträchtigung von Funktion und Ästhetik kommen. Die Morbidität des Patienten

erhöht sich als Folge dessen. Die häufig daraus resultierende psychologische Belastung kann sogar eine noch größere Belastung für den Patienten darstellen (Corbitt et al. 2014). Neben den technischen Fehlbarkeiten des Operateurs und den arteriosklerotischen Veränderungen der Gefäße sollten aus den oben genannten Beweggründen die postoperativen Infektionen in Betracht gezogen werden.

1.2 Zielsetzung

In dieser retrospektiven Untersuchung wurden ausschließlich onkologische Kopf-Halspatienten inkludiert, welche eine Tumorresektion mit gleichzeitiger Rekonstruktion erfahren haben. Dabei wurde die Studie in zwei Teile aufgeteilt.

Im ersten Teil der Studie wurden die Entnahmestellen untersucht. Es wurden insgesamt 267 Patienten eingeschlossen. Zum einen war das Ziel herauszufinden, welche angewandten Rekonstruktiven Gewebetransplantate das größte Risiko für eine Infektion an der Entnahmestelle haben. Zum anderem wollten wir die Mikroorganismen identifizieren, die am häufigsten zu Infektionen der Entnahmestelle führen.

Im Falle eines Lappenverlustes, liegt laut Literatur in bis zu 20% der Fälle eine Infektion der Empfängerstelle vor (Corbitt et al. 2014). Des Weiteren wurde im zweiten Teil dieser retrospektiven Kohortenstudie auch die Empfängerstelle untersucht. Hierbei wurden die Krankenakten und Operationsprotokolle von insgesamt 322 konsekutiven Patienten ausgewertet. Das Ziel war es herauszufinden, welche Varianten die Dauer des Krankenhausaufenthaltes (LOS) beeinflussen. Dabei wurden folgende Parameter analysiert:

- 1) die peri- bzw. postoperative Antibiotikaprophylaxe (POABP)
- 2) die Wahl des Transplantats zur Rekonstruktion in der Kopf- und Halschirurgie eingesetzt wurde
- 3) die nachgewiesenen Bakterien an der Empfängerstelle.

Darüber hinaus wurden das Resistenzmuster der Bakterien aus der Infektionswunde an der Empfängerstelle untersucht.

Diese Studie wurde in Übereinstimmung mit den ethischen Prinzipien der Helsinki Deklaration von 2002 durchgeführt. Aufgrund des rein retrospektiven Charakters dieser Studie, unterliegt sie nicht einem gesonderten Ethikvotum. Alle Patientendaten, die aus der Datenbank der Klinik für diese Studie entnommen wurden, wurden anonymisiert.

1.3 Grundlagen

Insbesondere in der onkologischen Kopf-Halschirurgie finden die verschiedenartigen mikrovaskulären Rekonstruktionstechniken Anwendung, um für den Patienten "Form-Funktion und Ästhetik" wiederherzustellen (Schwenzer und Ehrenfeld, 2011, Lippman., et al.,1994, Holzle et al., 2008).

Im folgenden Kapitel soll daher ein Überblick über die Tumore im Mund-Kiefer und Gesichtsbereich gegeben werden.

1.3.1 Tumore im Mund-Kiefer-Gesicht-Bereich

Unter dem Begriff Tumor wird in der Medizin „(lat.: Anschwellung, Geschwulst) eine Neubildung verstanden, deren Wachstum und Differenzierung sich der Steuerung durch den übergeordneten Organismus weitgehend entzieht (autonomes Wachstum)“ (Schwenzer und Ehrenfeld, 2011, S.57). Auf die Mundhöhle treffen ca. 5% aller malignen Tumoren zu. Dabei sind vor allem Regionen das Planum buccale, das Trigonum retromolare, der anteriore Teil des weichen Gaumens, der Alveolarfortsatz, der harte Gaumen, der Mundboden, die vorderen 2/3 der Zunge, der nicht keratinisierte Teil des Lippenrotes und das Vestibulum betroffen (ca. 10000 Neuerkrankungen/Jahr in der BRD) (Lippman et al.,1994; Krebsregister in Deutschland; S3 Leitlinie "Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms", 2021).

Insgesamt stellen orale Krebserkrankungen „eine heterogene Gruppe bösartiger Neubildungen dar. Histologisch kommen neben 87 Prozent Plattenepithelkarzinomen ca. 4 Prozent Adenokarzinome vor allem der Speicheldrüsen vor“ (Zentrum für Krebsregisterdaten, RKI Stand 2019; https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?__blob=publicationFile, S. 24)

Epidemiologie

Das RKI verzeichnete für 2016 in Deutschland 9.720 Neuerkrankungen bei Männern und 4.180 bei Frauen, was einer standardisierten Erkrankungsrate von 17,6% für Männer und 6,5% für Frauen entspricht. Die relative 5-Jahres Überlebensrate betrug 47% für Frauen und 63% für Männer (https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?__blob=publicationFile). Die Sterberate lag bei 7,0 je 100.000 Personen für Männer und 1,8 je 100.000 Personen für Frauen. In der ganzen Welt ist eine steigende Inzidenz festzustellen, wobei das Auftreten des Mundhöhlenkarzinoms bei 200.000-350.000 Neuerkrankungen/Jahr in Deutschland liegt (La Vecchia, et al. 1997; Figuero et al., 2004).

Trotz medizinischen Fortschritts, wie optimierter Techniken in der Chirurgie, neuer Bestrahlungsverfahren, adjuvanter Chemotherapeutika haben sich die Überlebensraten, vor allem für das Plattenepithelkarzinom, seit den letzten 20-30 Jahren nicht bedeutsam geändert (Lang et al., 2002; Dimery 1993). Grund hierfür und generell für einen tödlichen Ausgang einer Tumorerkrankung im Kopf-Hals Bereich sind vor allem die späte Diagnosestellung, einhergehend mit einem späten Behandlungsbeginn (Bocking et al., 2011).

Dabei scheinen Männer nicht nur häufiger als Frauen, sondern auch im Durchschnitt um „zwei bis drei Jahre früher als Frauen (Männer aktuell mit 64, Frauen mit 66 Jahren)“ zu erkranken (https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Mundhoehle_Rachenkrebs/mundhoehle_rachen_node.html).

Bei Frauen scheinen im Gegensatz zu Männern, Krebserkrankungen von Mundboden, Zunge und Rachen, die durch Tabak- und Alkoholkonsum gefördert werden und mit

geringeren Überlebensraten einhergehen wie z.B. die bösartigen Tumoren der Lippen und Speicheldrüsen, weniger häufig zu sein.

Zudem werden laut vorhandenen Angaben zum UICC-Tumorstadium (in 70% vorhanden) Tumore bei Frauen im Gegensatz zu Männern meist im frühen Stadium (0/I) diagnostiziert (bei Frauen jeder 4-5 Tumor, bei Männern nur jeder siebte Tumor) (Zentrum für Krebsregisterdaten, RKI Stand 2019).

Äthiologie

Die Entstehung eines Karzinoms geht auf eine DNA-Mutation in der Zelle zurück. Dieses Ereignis in der Genveränderung kann zur potentiellen Prämalignität oder direkten Malignität der Zelle führen, wobei unkontrolliertes, autonomes Zellwachstum resultiert. Sobald die Basalmembran durch das invasive Wachstum überschritten ist, bildet sich ein Karzinom, das Potential hat Metastasen in Lymphknoten, Knochen, Gehirn, Leber und weiteren überlebenswichtigen Organen zu bilden (Scully et al., 2009). Die Kanzerogenese geht zum einen spontan aus Mutation bei der Zellteilung hervor, wobei Fehlregulationen, trotz Fehlen äußerer Einflüsse, auftreten. Zum anderen kann sie jedoch auch durch tumorinduzierende Einflüsse, sogenannte kanzerogene Substanzen, die chemisch, physisch oder mikrobiologisch sein können, hervorgerufen werden (Schwenzer und Ehrenfeld, 2011; Seyffert „Lehrbuch der Genetik“, 2003; Pound „Carcinogenesis and cell proliferation“, 1968; Scully et al., 2009). Hierzu gehören u.a. ungesättigte Kohlenwasserstoffe, Benzopyrene, Teerprodukte. Auch Strahlenbelastung, Infektion mit dem Humanen Papillomavirus (HPV) (Scully et al., 2009), dem Epstein-Barr-Virus (EBV) (Nola-Fuchs et al., 2012), sowie unzureichende Mundhygiene und geschädigtes Immunsystem durch chronischen Alkoholmissbrauch, Diabetes mellitus oder Zytostatika, können die Bildung oraler Karzinome begünstigen (Schwenzer und Ehrenfeld, 2011; Scully et al., 2009).

Daneben gibt es zahlreiche tumorerzeugende Substanzen, die dazu beitragen, dass ein Tumor entstehen kann. Hierbei sind jegliche Art von Tabak- und Alkoholkonsum die maßgebenden Risikofaktoren bei der Karzinomentstehung im Mund-Rachenbereich

(https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/kid_2019_c00_c14_mundhoehle_rachen.pdf?__blob=publicationFile), wobei beim gleichzeitigen Konsum, durch das Zusammenwirken beider Substanzen, das Risiko um ein siebenfaches steigt (Maier et al., 1992; Morse et al., 2007; Teichmann-Golubović, 2016).

Des Weiteren ist auch die Ernährung entscheidend. So stellt der Konsum von übermäßigen Mengen an Lebensmitteln, die reich an Nitrosaminen sind (z.B. gesalzener Fisch) eine Risikorolle bei der Ätiologie von Nasenrachenkarzinomen dar. Auch eine einseitige Ernährung mit erhöhtem Konsum vom Fleisch, gebratener und vitaminarmer Nahrung stellen eine Gefahr bei der Karzinomentstehung in der Mundhöhle dar

(https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/kid_2019_c00_c14_mundhoehle_rachen.pdf?__blob=publicationFile; Bosetti et al.2002; Bosetti und Gallus, 2003; Levi et al., 2000).

Ebenso wird davon ausgegangen, dass eine genetische Veranlagung entscheidend sein kann, da Studien über wiederholtes familiäres Vorkommen berichten (https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/kid_2019_c00_c14_mundhoehle_rachen.pdf?__blob=publicationFile).

Die Prognose der Tumorerkrankung ist abhängig von verschiedenen Faktoren: Tumorlokalisierung, Differenzierungsgrad des Primärtumors und Ausdehnung, sowie der Grad der vorhandenen Metastasierung (Werner et al., 200; Teichmann-Golubović, 2016).

Präoperativ erfolgt das Staging des Tumors. Aufgrund der Zusammenschau aller Befunde kann dieser nach der TNM Klassifikation eingeordnet werden. Die Stadieneinteilung hat prognostische Relevanz und bestimmt die Art der Therapie (u.a. nur chirurgisch, kurativ oder palliativ, adjuvant oder neoadjuvant) (Werner et al., 2001; Teichmann-Golubović, 2016).

1.3.2 Therapie

Die Therapie des Mundhöhlenkarzinoms hängt prinzipiell von verschiedenen Faktoren ab. Je nach Lage, Größe und Ausbreitung des Primärtumors, dem Differenzierungsgrad, dem Alter und Allgemeinzustand des Patienten, der vorhersehbaren therapiebedingten Morbidität samt den ästhetischen und funktionellen Folgen sowie dem zu erwartenden Behandlungserfolg, richtet sich die Wahl der Therapie (S3 Leitlinie "Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms", 2021; Ehrenfeld et al., 2002). Eine Palliativ- oder eine Kurativtherapie wird abhängig vom Erkrankungsstadium bei der Diagnosestellung beabsichtigt (S3 Leitlinie "Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms", 2021; Ehrenfeld et al., 2002).

Chirurgische Therapie

Bei kurativ resektablen Mundhöhlenkarzinomen wird empfohlen, die Resektion des Tumors mit sofortiger Rekonstruktion durchzuführen, wenn dies der Allgemeinzustand des Patienten erlaubt. Eine postoperative Therapie sollte außerdem ergänzend in Fällen von fortgeschrittenen Karzinomen angestrebt werden (S3 Leitlinie "Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms", 2021).

Behandlungsziel ist eine anhaltende Tumorkontrolle, die zumindest lange lokoregionär erfolgen soll und dabei funktionelle oder ästhetische Einschränkungen nach Möglichkeit im Minimum hält. Zu den wichtigsten Faktoren während der Therapie gehören die Wiederherstellung bzw. der Erhalt der Kau- und Schluckfunktion, Artikulation und Phonation, aber auch die Wiederherstellung der Funktion und Form unter spezieller Beachtung der Wahrung der Lebensqualität des Patienten (S3 Leitlinie "Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms", 2021; Metelman et al., 2007). Zu beachten ist, dass die entsprechende Therapie interdisziplinär und leitliniengerecht und nach Absprache mit dem Tumorboard des behandelnden Zentrums unter interdisziplinärer Zusammenarbeit von Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgen, Hals-Nasen-Ohrenärzten, Strahlentherapeuten, Onkologen, Pathologen, Radiologen sowie bei Bedarf auch Plastischen Chirurgen oder Neurochirurgen erfolgt (S3 Leitlinie

"Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms", 2021, <https://www.onkozeit.de/>).

Klassischerweise gliedert sich das kurative chirurgische Vorgehen für den Primärtumor in Resektion, Neck Dissection sowie der plastischen Wiederherstellung. Dabei bestimmen folgende Faktoren die jeweilige chirurgische Vorgehensweise: Grundsätzlich ist die Resektion aller Tumorzellen die Grundvoraussetzung für ein Therapieerfolg. Daher soll eine radikale Tumorsektion und die Dissektion ableitender Lymphbahnen erzielt werden (Metelman et al., 2007). Da Karzinome im Kopf-Halsbereich in 80% der Fälle in regionäre Lymphknoten metastasieren, hat der Lymphknotenstatus hierbei einen signifikant prognostischen Wert (Scully et al., 2009; Teichmann-Golubović, 2016). Die Größe und Infiltrationstiefe sowie die Lokalisation und Lagebeziehung des Primärtumors sind dabei entscheidende Faktoren (Shah et al., 2009; Teichmann-Golubović, 2016).

Adjuvante Therapiemaßnahmen

Adjuvante Therapien werden präoperativ (neoadjuvant) oder postoperativ (adjuvant) angewandt und bestehen aus Strahlentherapie oder der Kombination von Strahlentherapie und Chemotherapie. Dies stellt die konservative, kurative Therapie des Mundhöhlenkarzinoms dar. Die präoperative oder postoperative Chemotherapie mit zusätzlicher Operation birgt keinen zusätzlichen Vorteil beim Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle (S3 Leitlinie "Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms", 2021).

Adjuvante Radio-oder Radiochemotherapie sind indiziert bei fortgestrittenem T-Stadium (T3/T4), bei Gefäßinvasion, bei auffälligen Resektionsrändern, Perineuralscheininfiltration und / oder beim Befall der Lymphknoten (Bartelink et al., 1983; Byers et al., 1985; Bernier et al., 2004; Teichmann-Golubović, 2016).

Für die Erleichterung der lokalen Tumorkontrolle nach oder vor chirurgischer Therapie (adjuvante oder neoadjuvante Strahlentherapie) und zur Minderung von tumorbedingten Symptomen der palliativen Strahlentherapie, wird empfohlen die Strahlentherapie mit kurativer Intention durchzuführen (S3 Leitlinie "Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms", 2021).

Prinzipiell wird die neoadjuvante, adjuvante oder begleitende Chemotherapie, mit dem meistens verwendeten Chemotherapeutikum – Cisplatin-, zusätzlich zu anderen Therapiearten, meistens zur Strahlentherapie, angewandt. Mundhöhlenkarzinome, die palliativ behandelt werden, werden nur mit der Chemotherapie behandelt (S3 Leitlinie "Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms", 2021; Overgaard et al., 2003; Wiernik et al., 1990).

1.3.3 Rekonstruktion

Werden Tumoren mit ausreichendem Sicherheitsabstand reseziert, entstehen meist Defekte, die so ausgedehnt sind, dass sie nicht mehr primär verschlossen werden können. Des Weiteren entstehen nach radikalen Operationstechniken bzw. nach der Entfernung großer Tumore nicht nur funktionelle Schwierigkeiten bezüglich der Sprach- und Schluckfunktion, sondern auch ästhetische Beeinträchtigungen, die entstellend sind. Rekonstruktive Maßnahmen werden erforderlich und sind heutzutage nicht mehr aus der Tumorchirurgie wegzudenken (Villaret et al., 2003; Suh et al., 2004).

Ziel der plastischen rekonstruktiven Chirurgie ist die Wahrung der Kau-, Sprech- und Schluckfunktion als auch der Erhalt der Gesichtsästhetik. Bei sekundärer Rekonstruktion ist es die entsprechende Wiederherstellung dieser Faktoren. Die Lebenserwartung und die Lebensqualität des Patienten sollen hierbei positiv mitbeeinflusst werden (Shrinivas et al., 2015; S3 Leitlinie "Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms", 2021).

Zu den rekonstruktiven Verfahren gehören lokale Nahlappenplastiken, die Knochen-Haut-, oder Schleimhauttransplantation, gefäßgestielte Fernlappenplastiken und der freie mikrovaskuläre Gewebettransfer, welcher fasciocutan, myocutan oder osteomyocutan erfolgen kann (S3 Leitlinie "Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms", 2021).

1.3.4 Transplantate

„Lappen“ ist die Bezeichnung für „jeden mobilisierbaren Gewebeverband, der von einer Region“ abgehoben werden kann, um an anderer Stelle zur Deckung benutzt zu werden (Afridi, 2009). Es wird zwischen regional verschieblichen Lappen, der vor allem zur Deckung kleinerer Defekte genutzt wird, die maßgebliche Durchblutung von dem subcutanen Gefäßplexus erhält (random pattern) und dem freien mikrovaskulären Lappen unterschieden, welches auf der Angiosomtherorie nach Taylor basiert (Mc Gregor, 1992).

Im Kopf-Hals-Bereich wird die Indikation für Lappenersatzplastiken aufgrund zahlreicher Erkrankungen und Verletzungen, wie Traumen, Entzündungen oder vaskuläre Anomalien gestellt, wobei maligne Erkrankungen die Hauptindikation darstellen (Chen et al., 2003; Gal et al., 2002).

Prinzipiell werden drei Gruppen von Lappenplastiken unterschieden: Die fasziokutanen, die myokutanen und die osteomyokutanen Lappen.

Fasziokutane Lappen umfassen u.a. den lateralen Oberarmlappen, den Skapula- und Paraskapulalappen und den A. radialis-Lappen (Wittenberg, 2011). Ein fasziokutaner Lappen besteht aus der Kutis, der Subkutis und der Muskelfaszie. Die Gefäße verlaufen oberhalb der Faszie und verbreiten sich aus dem Muskel kommend, in der Subkutis aus. Solche Gefäße können so das Transplantat versorgen, indem sie bei fasziokutanen Lappen mitgeführt werden (Wittenberg, 2011).

Zu myokutanen Lappen gehören der Transverse Rectus Abdominis Musculokutaneus-Lappen (TRAM-Lappen), der M. latissimus dorsi-Lappen und der M. gracilis-Lappen (Wittenberg, 2011).

Der unter der Faszie vorhandene Muskel bildet den muskulokutanen Lappen mit, wobei auch hier die Lappendurchblutung durch Gefäße erfolgt, die bis in die Subkutis reichen und den entsprechenden Muskel durchdringen (Schnell, Geschichte der plastischen Chirurgie, 1995; Olivari, Praktische Plastische Chirurgie, 2004; Wittenberg, 2011)

Durch die Angiosomtherorie nach Taylor konnten die endständigen Perforatoren dargestellt und definiert werden. Als Angiosom wird die dreidimensionale Gewebereinheit bezeichnet, welche von einem Perforator unabhängig versorgt werden kann. Dementsprechend konnten neuartige Perforatorlappen entwickelt werden, welche neuerdings auch gerne in der Kopf-Hals Chirurgie verwendet werden. Der wesentliche Vorteil ist dabei die geringe Entnahmemorbidität. Darunter zählen der sogenannte „Superior Gluteal Artery Perforator“-Lappen (S-GAP-Lappen), der „Deep Inferior Epigastric Artery Perforator“-Lappen (DIEP-Lappen), der „Thoracodorsal Artery Perforator“-Lappen (TDAP-Lappen), sowie der „Anterolateral Thigh Perforator“-Lappen (ALTP-Lappen). Die Perforator-Lappen setzen sich zusammen nur aus Kutis, Subkutis, Fettgewebe und dem dazugehörigen Gefäßstiel (Saint-Cyr et al., 2009; Wittenberg, 2011).

Nachfolgend wird ein Überblick über die Lappenarten gegeben, die in unserer Studie untersucht wurden.

Gestielte Transplantate:

Charakteristisch für die gestielten Transplantate (gestielte Lappenplastik) ist, dass die Gewebeanteile, die zur Defektdeckung gebraucht werden, ihren Verbund zu den versorgenden Gefäßen aufrechterhalten, wobei sie typische axiale Gefäße aufweisen, um den Lappen zu versorgen. Nahlappenplastiken dahingegen werden über den subkutanen Gefäßplexus versorgt und werden als Rotations- oder Transpositions-lappen zur Defektdeckung benutzt unter Mitberücksichtigung des Längen- und Breitenverhältnisses (N. Schwenger, Zahn-Mund-Kieferheilkunde 2011).

Gestielter myokutaner Latissimus - dorsi- Lappen

Der M Latissimus- dorsi- Lappen spielt in der plastisch rekonstruktiven Chirurgie eine besondere Rolle. Er kann nämlich in mehreren Körperstellen zum Transplantieren verwendet werden und zwar gestielt oder frei (Li und Schmelzle, 2002; Olivari, 1976; Afridi, 2009).

Die A. und V. thoracodorsalis versorgen den Lappen, sodass dieser in der gesamten Länge des Muskels von unterhalb der Axilla bis einige Zentimeter oberhalb des Beckenkamms mit einer Gesamtlänge von 30-35 cm Muskel- und 10 cm Gefäßstiellänge gehoben werden kann (Hölzle & Wolff 2008). Hierbei ist intraoperativ zu beachten, dass bei Eingriffen im Kopf-Hals-Bereich eine Umlagerung des Patienten erfolgen muss, da der Lappen meist in Seitenlage präpariert wird. Der Gefäßstiel wird am anterioren Muskelrand aufgesucht und in die Achsel nach kranial verfolgt. Danach kann eine Hautinsel umschnitten werden und der darunterliegende Muskel problemlos in seiner Gänze gehoben werden. Die Entnahmestelle kann bei einer Breite der Hautinsel bis zu 7-8cm primär verschlossen werden. (Schwenzer und Ehrenfeld, 2011; Giele et al., 2008; Hausamen et al., 1995).

Zudem führt die gute Durchblutung des Lappens zu signifikant weniger bakteriellen Keimbesiedlung. Denn hierdurch wird eine viel höhere Wirksamkeit im Transport vom Sauerstoff, in der Phagozytose, im Transport von Faktoren des Komplementsystems und von Immunglobulinen erzielt (Schwenzer und Ehrenfeld, 2011; May und Savage, 1998; Afridi, 2009). Dem zu Folge zählt der Latissimuslappen zu den sicheren Rekonstruktionen.

Gestielter myokutaner Pectoralis-major- Lappen

Die Versorgung des Pectoralis-major-Lappen übernehmen A. und V. thoracoacromialis. Wichtig ist, dass die Verbindungslinie von Akromion mit Xiphoid eine Leitschiene für die Gefäßachse darstellt. Bei diesem Lappen kann im Gegensatz zum Latissimus-dorsi-Lappen in Rückenlage operiert werden, sodass ein geringerer Zeitaufwand erreicht wird, da eine intraoperative Umlagerung nicht nötig ist (Schwenzer und Ehrenfeld, 2011).

Ästhetisch nachteilig wirkt sich die Narbe der Entnahmestelle aus, welche an der Brustwand zu liegen kommt. Des Weiteren kommt es bei Frauen regelhaft zu einer Asymmetrie der Brüste (Fernandes, 2014; Benedito Menezes et al., 2018).

Bei der Benutzung des Pectoralis-major-Lappens, ist eine simultane Verpflanzung von Rippenteilen umsetzbar (Schwenzer und Ehrenfeld, 2011). Erfahrungsgemäß konnte festgehalten werden, dass der muskelgestielte myokutane Pectoralis major Lappen

vor allem für ältere, wenig belastungsfähige Patienten in Frage kommt. Denn die Vorgehensweise der Rekonstruktion kann individuell unterschiedlich ausgeführt werden. Entscheidend ist die anatomische Lage, der Patientenwunsch sowie die Belastbarkeit (Castelli et al., 2001; Chiarini et al., 2002).

Freie Transplantate

Bei der avaskulären Transplantation von Geweben und Knochen bestehen deutliche Unterschiede. Grundsätzlich muss ein gut durchblutetes absolut infektfreies Transplantatlager vorliegen, da die avaskulären Transplantate ausschließlich über die Diffusion ernährt werden. Zudem wird ein Kompressionsverband benötigt, welcher die Transplantate in situ behält (Schwenzer und Ehrenfeld, 2011; Bootz et al., 1992).

Die Transplantation von Spalthaut (0,3-0,5mm) ist ein sicheres und etabliertes Verfahren. Dahingehend ist bei der Transplantation von Knorpel oder Knochen zu beachten, dass die Transplantate von einem dichten Weichgewebsmantel umgeben sein müssen. Es darf keine Infektion vorliegen, denn dies würde die Knochen oder Knorpeltransplantate sofort zerstören. Des Weiteren können nur kleine Distanzen mit einem avaskulären Knochenstück überbrückt werden. Denn auch diese werden ausschließlich durch Diffusionsprozesse ernährt. Entsprechend besteht die große Gefahr, dass ein Teil eines zu voluminösen Transplantats nekrotisch werden kann. Freie Transplantate zeigen sich vor allem in der ersten postoperativen Zeit nach der Transplantation besonders infektionsgefährdet, solange die Revitalisierung noch nicht zu Ende angeschlossen ist (Schwenzer und Ehrenfeld, 2011; Bootz et al., 1992).

Freier fasziokutaner radialer Unterarmklappen

Fasziokutane oder Haut-Faszien-Lappen setzen sich generell aus Haut sowie der unterhalb befindlicher Faszie zusammen. Dabei läuft das axiale Gefäß, die Arteria und Vena radialis entweder oberhalb oder in einer Faszienduplikatur entlang.

Die A. radialis versorgt den sehr dünnen fasziokutanen Lappen, welcher über eine sehr gute Pliabilität verfügt. Die zwei tiefen Begleitvenen Vn.radiales und die

oberflächliche subkutane Vena cephalica sorgen für die venöse Drainage. Der distale radiale Unterarmklappen kann vielseitig eingesetzt werden, da eine sichere Blutversorgung über lange kaliberstarke Gefäße vorliegt. Er kann zur Defektdeckung in der gesamten Mundhöhle eingesetzt werden, wie im Mundboden, der Zunge, dem Planum buccale als auch im Oberkiefer. Zusätzlich bietet sich der Unterarmklappen auch zur Deckung von Gesichtsdefekten in der Orbita-Nasen- und Wangenregion an. Die Versorgung der Spenderstelle erfolgt am besten mit Vollhaut, nachdem sich ein guter Granulationsgrund gebildet hat. Insgesamt gibt es verschiedene Transplantatmodifikationen: Ein fasziokutanes Transplantat kann zusammen mit einem sensiblen Nerven abgehoben werden. Sobald in der Empfängerregion eine Nervennaht erfolgt ist, kann der Klappen resensibilisiert werden. Außerdem ist es möglich Knochensegmente samt anhaftender Muskulatur vom Radius zu entnehmen, sodass ein osteomuskulofasziokutaner Klappen entsteht (Schwenzer und Ehrenfeld, 2011; Manktelow, 1988; Mühlbauer et al., 1982; Soutar et al., 1983; Lovie et al., 1984).

Aufgrund der positiven Eigenschaften (komplikationslose Entnahme, verschiedene Anwendungsmöglichkeiten, großkalibrigen Gefäßstiels) ist der radiale Unterarmklappen zum beliebtesten Transplantat geworden, der auch weltweit am häufigsten bei der Rekonstruktion im Kopf-Halsbereich angewandt wird (Afridi, 2009; Soutar und Mc Gregor 1986; Mühlbauer et al., 1982; Biemer & Stock 1983; Yang et al., 1982).

Freies osteokutanes Fibula-Transplantat

Das freie osteokutane Fibula-Transplantat zählt zu den am besten geeignetsten Transplantate zur Wiederherstellung der Mandibula, vor allem bei langstreckigen Unterkieferdefekten.

Für die Rekonstruktion der Mandibula wird als vaskularisierte Knochentransplantate das Fibulatransplantat und das Beckenkammtransplantat am meisten angewandt (Afridi, 2009; Hidalgo et al., 1995; Urken et al., 1998; Taylor et al., 1979; Schmelzle et al., 1986).

Im Gegensatz zu Transplantaten vom Beckenkamm, können Fibulatransplantate in wesentlich längerer Form entnommen werden. Außerdem kann auch hier ein

Hautlappen mit entnommen werden; z.B. kann somit die Rekonstruktion der gesamten Mandibula erfolgen. Sie werden von A. peronea versorgt, enthalten jedoch ein viel geringeres Knochenangebot und sind hinsichtlich der Dicken einem anthropischen Unterkiefer ähnlich (Schwenzer und Ehrenfeld, 2011).

Freier fasziokutaner anterolateraler Oberschenkellappen

Freie fasziokutane bzw. muskulokutane Lappen müssen vor allem dann in Einsatz kommen, wenn regionale Lappen zur Deckung großflächiger komplexer Defekte u.a. des Gesichts nicht mehr ausreichend sind. Ein freier anterolateraler Oberschenkellappen kann hier zur Rekonstruktion optimal eingesetzt werden.

Dieser ist ein flexibler freier faszio- bzw. muskulokutaner Lappen und findet in der Kopf- und Halsregion breitgefächerte Verwendung. Die Entnahmemorbidity ist minimal und die Spenderstelle kann gut verborgen werden (Simon et al., 2005).

Der anterolaterale Oberschenkellappen besitzt alle Eigenschaften eines idealen Weichgewebstransplantats. Besonders hervorzuheben ist die geringe Entnahmemorbidity; die Größe des Transplantates, welches bis zu 33 cm lang und 15 cm breit sein kann. Die Präparation ist standardisiert und sicher, der Gefäßstiel ist kaliberstark und bis zu 14 cm lang. Es besteht zusätzlich die Möglichkeit einen chimären Lappen zu heben, welcher aus einem fasziokutanen und einem muskulären Teil besteht. Des Weiteren besteht auch die Möglichkeit einen sensiblen reinnervierten Lappen zu heben (Demirkan et al., 2000; Koshima et al., 1993; Hayden et al., 1992; Zhou et al., 1991).

Der anterolaterale Oberschenkellappen kann universell als Weichgewebersatz eingesetzt werden, da die Transplantatdicke und das Transplantatvolumen an das individuelle Defektausmaß angepasst werden können (Wolff, 1992; Wolff et al., 2006).

1.3.5 Komplikationen bei Transplantaten

Komplikation nach erfolgter rekonstruktiven Lappenoperation können viele verschiedene Ursachen haben, wobei diverse Faktoren eine Rolle spielen, die letztendlich zur Transplantatnekrose führen können. Durchblutungsstörungen bzw. vaskuläre Insuffizienz sind dabei besonders entscheidend, wobei Infektionen ebenfalls eine Rolle spielen.

Am häufigsten treten venöse Thrombosen sowie arterielle Emboli auf welche die Lappenzirkulation behindern. Des Weiteren verursachen Hämatome eine Kompression der Gefäße. Zudem verursachen Infektionen des Transplantatlagers Thromben und Mikrozirkulationsschäden (Mc Gregor, 1992).

Arterielle Gefäße haben im Gegensatz zu den venösen Gefäßen einen höheren Blutdruck und höhere mechanische Widerstandsfähigkeit, sowie eine geringere Lageabhängigkeit. Daher kommt es hier weniger häufiger zu Komplikationen (Li, 2006). Eine venöse Stauung verursacht eine Blaufärbung des Transplantates (Mc Gregor 1992; Li, 2006).

Treten generelle Faktoren wie z.B. Ödeme oder Inflammationen auf, die in Druckerhöhung resultieren können; oder Gefäßabknickungen und oder zu hohe Spannungen, können Durchblutungsstörungen auftreten. Entzündungen, die u.a. durch Infektion auftreten können, führen zu einer erhöhten Durchblutung, da die metabolischen Bedürfnisse der entzündlichen Reaktion Anpassungen erfahren. Somit kann ein einfacher Infekt bzw. eindringende Mikroorganismen, die normalerweise keine weiteren Probleme verursachen würden, hier zu einer Transplantatnekrose führen, da die vaskuläre Reserve eines freien Transplantates diesen Anforderungen nicht gerecht werden kann (Mc Gregor, 1992). Eine dringende Operation müsste erfolgen, sobald venöse oder arterielle Insuffizienzen festgestellt werden würden (Li 2006; Afridi, 2009)

Postoperative Thrombosen belegen bei mikrochirurgisch anastomosierten Lappen- bzw. Transplantaten mit 10-35% Häufigkeit den ersten Platz an Komplikation (Harashina, 1988; Olsson et al., 2001; Veravuthipakorn, 2001; Afridi, 2009). Obwohl aufgrund der Komplikationen, häufige erneute chirurgische Eingriffe erfolgen, zeigen die Ergebnisse trotzdem 90-96% Erfolgchancen für mikrochirurgisch anastomosierte Transplantate. Nicht zuletzt, weil in diesem Bereich viel Forschung und Weiterentwicklung stattfindet (Lueg, 2004; Blackwell, 1999; Jones et al., 1996; Simpson et al., 1996; Schustermann et al., 1994; Urken et al., 1994; Matthew et al., 2001; Khouri, 1992; Afridi, 2009).

Die Entwicklung einer Infektion der Operationsstelle kann die Lebensfähigkeit der Lappen gefährden, zu myokutanen Fisteln und Wundversagen führen und letztlich einen längeren Krankenhausaufenthalt bedeuten. Der Nutzen prophylaktischer Antibiotika wurde in zahlreichen Studien nachgewiesen (Johnson et al., 1988; Becker et al., 1979).

Jüngste Studien belegen die Anwendung von Ampicillin-Sulbactam als bevorzugte Wahl für die Antibiotikaprophylaxe nach einer rekonstruktiven Operation im Kopf-, Halsbereich (Balamohan et al., 2019). Allerdings gibt es kontroverse Diskussionen über die Dauer der Antibiotikatherapie, diese ist oft abhängig von der Einrichtung und der Präferenz der Chirurgen (Vila et al., 2017; Davies et al., 2010; Mitchell et al., 2015). Da kein standardisiertes einheitliches Protokoll vorgeschlagen ist, sollte eine Reihe von Faktoren beachtet werden: die längere Operationsdauer, präoperative Bestrahlungen, das Stadium der Grunderkrankung, die medizinischen Komorbiditäten (Dziegielewski et al., 2016).

Auch der Faktor der Antibiotikaresistenz muss stets sorgfältig überlegt sein. Balamohan et al. (2019) fand heraus, dass eine kürzere Dauer der Ampicillin-Sulbactam-Prophylaxe sich nicht negativ auf die postoperativen Infektionsraten auswirken.

1.3.6 Nachsorge

Die postoperative Nachbehandlung der Lappen

Die Lappen müssen in den ersten postoperativen Stunden ständig nachkontrolliert werden, um mögliche postoperative Komplikationen schnell zu bemerken und entsprechend therapieren zu können (Ichinose et al., 2003; Kroll et al., 1996).

Ein postoperatives Lappenmonitoring ist entscheidend für den Erfolg eines mikrovaskulären Lappentransfers (Strauck, 2008). In den ersten 72 Stunden postoperativ werden die meisten (80%) Komplikationen beobachtet (Ichinose et al., 2003; Kroll et al., 1996), sodass in diesem Zeitraum das intensivste Monitoring stattfinden muss. Verschiedene Medikamente stehen zur Verfügung um eine gute Wundheilung zu begünstigen: Antikoagulantien zur Thromboseverhinderung und

Aufrechterhaltung einer guten Zirkulation, sowie Antibiotika zur Infektionsvermeidung, wie oben beschrieben (Mc Gregor, 1992). Bei dem Verdacht auf eine insuffiziente Durchblutung muss sofort eine Revision im OP stattfinden (Strauck, 2008).

Tumornachsorge

Das Hauptziel der Tumornachsorge ist der Ausschluss von erneut wachsenden Tumoren und metachroner Zweittumore. In 76% der Fälle tritt ein lokales Tumorrezidiv in den ersten zwei Jahre auf und kommt ungefähr bei einem Fünftel der Patienten mit Karzinom der Mundhöhle vor. Auch noch im dritten Jahr nach erfolgter Primärbehandlung kommt es in 11% der Fälle zu Rezidiven (Boysen et al., 1992). Daher soll auch bei Beschwerdefreiheit als maximaler Nachsorgeintervall für das 1. und 2. Jahr 3 Monate und für das 3. bis 5. Jahr 6 Monate gelten. Jeder Patient sollte einen individuellen und strukturierten Nachsorgeplan erhalten, wobei auch die Lebensqualität und psychosoziale Verfassung der Patienten regelmäßig erfragt werden sollte, da oftmals 2-3 Monate nach Diagnosestellung eine depressive Phase auftritt (Biordal et al., 2001). Nach dem 5. Jahr erfolgen dann die üblichen Früherkennungsmaßnahmen (Leitlinienreport S3 Leitlinie "Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms", 2012).

2. Material und Methoden

2.1 Erster Teil der Studie - Die Entnahmestelle

2.1.1 Patientenkollektiv

Wir untersuchten insgesamt 300 Patienten (2015-2011), die sich einer rekonstruktiven Operation im Kopf- und Halsbereich unterzogen hatten.

In unsere retrospektive Studie wurden dann 267 Probanden, welche die Einschlusskriterien erfüllten, eingeschlossen. Die 267 Patienten litten an einem oralen Plattenepithelkarzinom (PEK).

Darunter waren 107 Frauen und 160 Männer. Das Durchschnittsalter aller eingeschlossenen Patienten betrug 62,5 (SD: \pm 14,2 Jahre).

Die klinischen Daten der Patienten wurden analysiert, unter Einbeziehung des Geschlechtes, des Alters und die Dauer des Krankenhausaufenthalts.

Es wurden ausschließlich Patienten in diese Studie inkludiert welche eine der oben erwähnten Rekonstruktionen (gestielte Fernlappen oder freie mikrovaskulär anastomosierte Lappenrekonstruktionen) erhalten hatten:

- Freier fasziokutaner radialer Unterarmlappen (radial forearm free flap - RFFF)
- Freier fasziokutaner anterolateraler Oberschenkellappen (anterolateral thigh free flap - ALTFF)
- Gestielter myokutaner Latissimus - dorsi- Lappen (pedicled latissimus dorsi flap - PLDF)
- Gestielter myokutaner Pectoralis-major- Lappen (pedicled pectoralis major flap - PPMF)
- Freier osteokutaner Fibula-Lappen (fibula free flap - FFF)

Als Ausschlusskriterien legten wir fest, dass Patienten, welche eine andersartige Lappenrekonstruktion erhalten haben, nicht in die Studie inkludiert wurden. Ebenfalls

ausgeschlossen wurden Patienten mit einer früheren Strahlentherapie an der Spenderstelle.

2.1.2. Wundverschluss

Der primäre mehrschichtige Wundverschluss der Entnahmestelle wurde für PPMF, PLDF und ALTF direkt durchgeführt. In diesen Fällen wurde eine Redondrainage (Redovac, Braun, Sempach, Schweiz) in die Wunde eingebracht und 1-3 Tage nach der Operation entfernt. Die Nähte wurden nach 10 Tagen entfernt. Als Wundverband wurden 3M Steri Streifen (3M Deutschland GmbH, Neuss, Deutschland) und Cosmopor® Advance (Paul Hartmann AG, Heidenheim, Deutschland) auf die Nähte aufgetragen.

Bei den Fibulatransplantaten und den radialen Vorearmflaps (RFFF FF) erfolgte der Wundverschluss zweizeitig. Zur Abdeckung der Wunde wurde zunächst eine Silikonmembran (Bess/Folio, Bess Medizintechnik GmbH, Berlin, Deutschland) verwendet. Nach 10 Tagen erfolgte dann die sekundäre Deckung der Wunde nach vorhergehender Granulation mit Vollhaut aus der Leiste.

2.1.3 Wundmanagement

Die Patienten erhielten als klinischen Standard Ampicillin/Sulbactam (3 x 3 g) oder Clindamycin (3 x 600 mg) für 5 Tage. Das Antibiotika-Schema der Patienten wurde während der perioperativen Zeitspanne genau protokolliert.

Die Wunden wurden mit topischen antiseptischen Lösungen behandelt: Povidon-Jod (Betasisodona®: ACA Müller / ADAG Pharma AG, Gottmadingen, Deutschland) oder Polyhexanid (Lavasept®: B.Braun Malsungen AG, Deutschland) oder Octenidindihydrochlorid / Phenoxyethanol (Octenisept®: Schülke Mayr GmbH,

Norderstedt, Deutschland). Sobald Patienten Anzeichen einer systemischen entzündlichen Reaktion zeigten, wurde zusätzlich eine systemische Antibiotikabehandlung verabreicht.

Die Nachuntersuchungen wurden von Chirurgen unserer Abteilung so lange durchgeführt, bis die lokale Wundheilung an der Entnahmestelle abgeschlossen war bzw. bis keine Anzeichen einer Infektion (z.B. Erythem, Fistula) mehr nachweisbar waren.

2.1.4 Mikrobiologischer Infektionsnachweis

Wenn die Wunden an der Spenderstelle Anzeichen einer Infektion aufwiesen, wurden Proben entnommen und im Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene des Universitätsklinikums Köln, analysiert. Aerobier und Anaerobier wurden getrennt auf festen Medien kultiviert und die nachfolgende Identifikation der Spezies wurde unter Verwendung der Matrix-unterstützten Laser-Desorption/Ionisationszeit des Flugs (MALDI-TOF) durchgeführt. Die Empfindlichkeitsprüfung wurde mittels VITEK (Biomérieux) und falls erforderlich, mittels Agardiffusion oder Epsilometer-Test (E-Test) gemäß den Richtlinien des Europäischen Komitees für die Prüfung der antimikrobiellen Empfindlichkeit (EUCAST) durchgeführt. Die Berichte wurden routinemäßig an die Abteilung für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Universitätsklinik Köln geschickt.

2.1.5 Datensatz

Patientendaten / Klinische Daten

Folgende Patientendaten bzw. klinischen Daten lagen vor:

- Alter und Geschlecht der Patienten

- Art der gestielten oder mikrovaskulären anastomosierten Lappen zur Rekonstruktion
- entnommenes Lappen-Volumen (cm³)
- Krankengeschichte
- Maligne Grunderkrankung
- Operationsprotokolle
- Dauer des Krankenaufenthaltes
- Body-Maß-Index (BMI in kg/ m²)
- Risikofaktoren wie orale Kortikosteroidtherapie, Diabetes Mellitus und das Rauchen

Variable zur Auswertung

An Grunddaten zur statistischen Auswertung wurden gezählt

- die Anzahl der bakteriell infizierten Spenderstellen mit verzögerter Wundheilung
- die Gesamtzahl der von der jeweiligen Spenderstelle (z.B. radialer Unterarm) entnommenen Lappen

Es wurde als abgeleitete Größen berechnet:

- DR, der Quotient aus der Anzahl der infizierten Spenderstellen, durch die Gesamtzahl der von der jeweiligen Spenderstelle (z.B. radialer Unterarm) entnommenen Lappen

Somit wurde der Nachweis der Ratio (DR) für Infektionen an der Operationsstelle der Spenderstelle berechnet.

Entnommene Lappen von der jeweiligen Spenderstelle

Die Nullhypothese wurde für den BMI und das Lappenvolumen verworfen und für das Alter der Patienten und die Aufenthaltsdauer bestätigt (Kruskale-Willis-Test; $p < 0,05$). Der Mann-Whitney-U-Test wurde durchgeführt, um den Unterschied zwischen zwei Gruppen zu bestimmen ($p < 0,05$). Median und Perzentile (75/25) sind ebenfalls dargestellt. Deskriptive Daten wurden zur Darstellung von Typ-2-Diabetes, Langzeitbehandlung mit oralen Kortikosteroiden und Rauchen verwendet. Der Chi-Quadrat-Test zeigt keine Signifikanz ($p > 0,05$).

2.1.6 Statistische Untersuchung

Für die statistische Analyse wurde die Software SPSS verwendet (Version 23.0 SPSS; München, Deutschland). Der Chi-Quadrat-Test wurde für die statistische Analyse der Proportionen über die Ebenen der kategorialen Variablen angewandt. Das Signifikanzniveau wurde auf $<0,05$ festgelegt. Die nichtparametrischen Tests (Kruskal-Wallis-Test und Mann-Whitney-U-Test) wurden für die metrischen Variablen durchgeführt, um Unterschiede zwischen den Gruppen zu bestimmen.

P - Werte sind zweiseitig und unterliegen einem Signifikanzniveau von $<0,05$.

2.2 Zweiter Teil der Studie - Die Empfängerstelle

2.2.1 Patientenkollektiv

In dem retrospektiven Teil dieser Kohortenstudie untersuchten wir die Krankenakten und Operationsprotokolle von 322 konsekutiven Patienten, die eine onkologische Resektion und plastische Rekonstruktion im Kopf-Hals-Bereich erhielten. Im Einzelnen waren 183 (57%) der Patienten männlich und 139 (43%) weiblich mit einem Durchschnittsalter von 63 Jahren (\pm SD 14,1 Jahre). Zusätzlich zu den 267 Patienten mit Plattenepithelkarzinom, wurden noch weitere 18 Patienten mit anderen oralen Malignomen, wie das Mukoepidermoidkarzinom oder das orale Adenokarzinom miteingeschlossen. Weitere 17 Patienten hatten einen invasiv wachsenden Hautkrebs (z.B. kutanes Plattenepithelkarzinom, Basalzellkarzinom), weitere 11 Patienten hatten traumatisch bedingte Defektverletzungen.

Alle Operationswunden und plastischen Rekonstruktionen des oberen Aerodigestivtraktes kommen in Kontakt den ortansässigen/ saprophytischen bakteriellen Biofilmen, wie z.B. der oralen Mundflora. Daher wurden die Wunden als sauber kontaminiert klassifiziert. Infektionen der Empfängerstelle wurden als Infektionen der Operationsstelle betrachtet, wenn sie während des Krankenhausaufenthalts < 30 Tage die Kriterien der Centers for Disease Control and Prevention erfüllten

(<https://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscHandbuch/9pscSSIcurrent.pdf>):

- eitrige Drainage aus den Nähten/Wunden
- Dehiszenz von Nähten/Wunden oder Nähten/Wunden, die der Chirurg aufgrund einer Infektion geöffnet hat
- Abszess oder andere Anzeichen einer eitrigen Infektion in tieferen Wundschichten (z.B. Fistel mit eitrigem Abfluss, Gewebenekrose)
- Diagnose einer SSI durch den Chirurgen bei der Untersuchung oder

Bildgebung und der Patient hat mindestens eines der folgenden Zeichen oder Symptome: Schmerzen oder Empfindlichkeit, lokalisierte Schwellung, Erythem oder Überwärmung

Die Stelle, in der der Lappen der oralen Mundflora ausgesetzt war (Lokalisierung der Empfängerstelle in der Mundhöhle), wurde in sechs Lokalisationen kategorisiert.

Ausschlusskriterien waren unvollständige Aufzeichnungen oder solche mit unzureichender Nachsorge sowie Patienten mit Tumordebulking und ohne rekonstruktive Chirurgie oder mehrfache rekonstruktive Eingriffe.

2.2.2 Antibiotische Abschirmung

Alle Patienten erhielten eine intravenöse POABP. Die POABP wurde eine Stunde vor Beginn der Operation begonnen und mindestens 5 Tage lang fortgesetzt. Die Patienten erhielten eines der drei aufgeführten POABP-Schemata:

AMP/S: 3 x 3g Pro Tag (n=264)

CLI: 3 x 600mg Pro Tag (n=27)

Cephalosporin der 2. Generation: 2 x 2 g pro Tag (n = 31)

Alle Patienten mit einer β -Laktam-Allergie erhielten Clindamycin als POABP.

Die Entscheidung für AMP/S oder Cephalosporin der 2. Generation als POABP basierte auf der individuellen Entscheidung des Chirurgen.

Darüber hinaus wurde Moxifloxacin (MOX) als optionale Alternative für POABP auf der Grundlage der mikrobiologischen Befunde untersucht.

2.2.3 Mikrobiologischer Infektionsnachweis

Zur mikrobiologischen Diagnostik wurde Probe aus der Tiefe eitrig Wunde entnommen. Die Proben wurden anschließend am Institut für Medizinische Mikrobiologie der Universitätsklinik analysiert. Es wurden Mikroorganismen kultiviert, Spezies-Identifikationen mittels matrix-unterstützter Laser-Desorption/Ionisations-Flugzeit (MALDI-TOF) durchgeführt, und die Empfindlichkeitsprüfung wurde mittels VITEK (Biomérieux) und, falls erforderlich, mittels Agardiffusion oder Epsilometer-Test (E-Test) nach den Richtlinien des Europäischen Komitees für antimikrobielle Empfindlichkeitstests (EUCAST) durchgeführt. Die Berichte wurden an die Abteilung für Mund-, Kiefer-, Gesichts- und plastische Chirurgie gesandt.

Nur isolierte Bakterien, über die in klinisch relevanten Mengen berichtet wurde, wurden für die Untersuchung dieser Studie berücksichtigt. Die Berichte über nicht-virulente orale Mikroflora wurden als Kontamination angesehen und von dieser Untersuchung ausgeschlossen.

2.2.4 Datensatz

Patientendaten / Klinische Daten

Folgende Patientendaten bzw. klinischen Daten lagen vor:

- Alter und Geschlecht der Patienten
- Art der gestielten oder mikrovaskulären anastomosierten Lappen
- Krankengeschichte
- Maligne Grunderkrankung
- Operationsprotokolle
- Dauer des Krankenaufenthaltes

Variablen welche ausgewertet wurden

Als Grunddaten zur statistischen Auswertung wurden gezählt

- die Anzahl der bakteriell infizierten Empfänger, die mit einem bestimmten Transplantattyp (z.B. freier Fibula-Lappen) rekonstruiert wurden
- die Gesamtzahl aller mit diesem bestimmten Transplantattyp (z.B. Gesamtzahl der freien Fibula-Lappen) rekonstruierten Empfängerstellen

Es wurde als abgeleitete Größen berechnet:

- der Quotient aus der Anzahl der bakteriell infizierten Empfänger, die mit einem bestimmten Transplantattyp (z.B. freier Fibula-Lappen) rekonstruiert wurden, durch die Gesamtzahl aller mit diesem bestimmten Transplantattyp (z.B. Gesamtzahl der freien Fibula-Lappen) rekonstruierten Empfängerstellen

Somit wurde der Nachweis der Ratio (DR) für jedes rekonstruktive Transplantat wie folgt ermittelt:

$$\frac{\text{Anzahl der infizierten Empfängerstellen, die mit einem bestimmten Transplantattyp rekonstruiert wurden}}{\text{Gesamtzahl aller Empfängerstellen, die mit dieser speziellen Art von Transplantat rekonstruiert wurden}} = \text{DR}$$

Alle Patientendaten wurden anonymisiert, als sie für diese Forschung aus der Datenbank der Klinik extrahiert wurden.

2.2.5 Statistische Untersuchung

Die Daten wurden mit der Statistiksoftware SPSS (SPSS Version 24.0; IBM, München, Deutschland) analysiert. Für die statistische Analyse der Anteile über Ebenen kategorialer Variablen wurde je nach Fall der Chi-Quadrat-Test oder der Fisher-Exact-Test verwendet. In Bezug auf die Dauer des Aufenthalts im Krankenhaus wurde die Leistungsanalyse mit einem Alpha-Wert von 0,05 durchgeführt; die Leistung wurde für die verwendeten rekonstruktiven Transplantate mit 0,95 und für POABP mit 0,87 berechnet. Die kontinuierlichen Variablen wurden je nach Bedarf mit dem nichtparametrischen Kruskal-Wallis- und Mann-Whitney-U- oder Wilcoxon-Signed-Rank-Test verglichen. Die Bonferroni-Anpassung wurde verwendet, um dem Problem der Mehrfachvergleiche entgegenzuwirken. Das Signifikanzniveau für p-Werte wurde auf $< 0,05$ festgelegt. Es wurde auch eine deskriptive Analyse durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Erster Studienteil

In Tabelle 1 wurden alle Infektionen der Entnahmestelle zusammengefasst. Zusätzlich sind die bakteriellen Wundinfektionen, sowie die Anzahl der Lappen, die von den jeweiligen Spenderstellen entnommen wurden, aufgeführt.

Alle Lappen einer einzelnen Spenderstelle wurden auf die gleiche Art und Weise entnommen. Insgesamt 5 Chirurgen führten alle chirurgischen Eingriffe durch. Unter den verschiedenen Chirurgen wurde kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Lappenversagens oder der Anzahl der entnommenen Lappen festgestellt, $p > 0,05$.

Tab.1: Wundinfektionen der Spenderstellen

Donor site	Number of bacterial wound infections	Number of flaps used for reconstruction	Detection Ratio (DR)
radial forearm	11	127	0.087
anterior lateral thigh	8	13	0.61
latissimus dorsi region	7	20	0.35
pectoral region	10	33	0.27
fibula, lateral lower leg	34	74	0.45
total	70	267	0.26

Die verschiedenen Spenderstellen werden aufgelistet; Wundinfektionen und Lappen, die von den jeweiligen Spenderstellen stammen, werden vorgestellt, sowie das Nachweisverhältnis. Der radiale Unterarm zeigte den signifikant niedrigsten DR für alle Gruppen, $p < 0,05$.

Aus der Tabelle 1 kann folgendes abgeleitet werden:

Der radiale Unterarm diente als bevorzugte Entnahmestelle ($n = 127$) und stellte die niedrigste DR dar. Beide gestielten Lappen PLDF: $n = 20$, PPMF: $n = 33$) mit

Entnahmestellen am Thorax, zeigten moderate Ergebnisse für die DR. Die Lappen, die an den Beinen der Patienten entnommen wurden, wiesen die höchste dokumentierte DR auf. Der anteriore laterale Oberschenkellappen zeigte in 8 von 13 Fällen eine Wundinfektion. Die Prävalenz der Infektionen an der Entnahmestelle am lateralen Unterschenkel liegt bei 34 von 74 Patienten (DR: 0,45).

Tab. 2: Von Erregern bevorzugtes Milieu und Gram-Färbung

Different pathogens	Number of bacteria harvested
Gram-positive facultative anaerobic bacteria	41
Gram-negative aerobic bacteria	12
Gram-negative facultative anaerobic bacteria	11
Gram-negative anaerobic bacteria	4
Gram-positive anaerobic bacteria	1
Gram-positive aerobic bacteria	1
Total	70

Die verschiedenen Erreger sind in Gruppen nach bevorzugtem aerobem oder anaerobem Milieu und Gram-Färbung zusammengefasst.

70 von 267 (26,2 %) Patienten zeigten Anzeichen von Infektionen. In dieser Patientengruppe wurden pathogene Bakterien in klinisch relevanten Mengen isoliert. In unserer sauber kontaminierten Wundversorgungseinheit wurden beim Wechsel von Wundaufgaben die Proben für mikrobakterielle Kulturen entnommen. Am häufigsten wurden grampositive fakultativ anaerobe Bakterien nachgewiesen, gefolgt von gramnegativen aeroben und gramnegativen fakultativ anaeroben Bakterien (grampositiv 61,4%, gramnegativ 38,6%; Tabelle 2).

Tab.3: Isoliert aus SSI der Spenderstelle geerntet

Bacteria	Radial forearm	Anterior lateral thigh	Latissimus dorsi
Staphylococcus spp. (other than St. epidermidis, no MRSA)	6	5	3
Viridians Streptococci	3	0	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	0	1
<i>Escherichia coli</i>	0	0	1
Enterobacter spp.	0	0	0
Klebsiella spp.	0	1	0
Staphylococcus epidermidis	0	1	0
Enterococcus faecium	0	1	0
<i>Serratia marcescens</i>	0	0	0
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	0	0
others	0	0	2
	11 (15.7%)	8 (11.4%)	7 (10%)

Pectoral region	Lateral lower leg (Fibula region)	Total number
2	15	32 (45.7%)
0	3	6 (8.6%)
0	4	6 (8.6%)
2	2	5 (7.1%)
1	3	4 (5.7%)
2	1	4 (5.7%)
1	1	3 (4.3%)
0	1	2 (2.9%)
0	2	2 (2.9%)
1	0	2 (2.9%)
0	2	4 (5.7%)
10 (14.3%)	34 (48.6%)	70 (100%)

Isolate sind nach ihrer Herkunft aufgelistet

Staphylococcus spp. waren insgesamt die am häufigsten isolierten Bakterien (n = 32, 45,7 %). Zweitens wurden die Viridians-Streptokokken (n = 6, 8,6%) und *Pseudomonas aeruginosa* (n = 6, 8,6 %) in relevanten Mengen isoliert. Darüber hinaus wurden andere Bakterien wie *Escheria coli*, *Enterobacter* spp. und *Klebsiella* spp. in Wunden der Entnahmestellen isoliert, siehe Tabelle 3.

Die Risikofaktoren für eine Infektion der Operationsstelle wie der Body-Maß-Index (BMI in kg/ m²), das entnommene Lappen-Volumen (cm³), das Alter der Patienten und die Dauer des Krankenhausaufenthaltes wurden analysiert.

Das Lappenvolumen war bei den radialen Unterarmklappen am geringsten und unterschied sich signifikant von allen anderen entnommenen Lappen, die für den Gewebetransfer an Kopf und Hals verwendet wurden. Der BMI war bei den Patienten, die eine Rekonstruktion mit RFFF oder FFF erhielten, ähnlich, Tabelle 4.

Bei allen Patienten bei denen zur Rekonstruktion FFF, PMMF, LDPF und ALTF Transplantate verwendet wurden, spielte der BMI bei der Morbidität keine signifikante Rolle.

Die Dauer der Krankenhausaufenthalte zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (Tabelle 4). Bei keinem der eingeschlossenen Patienten trat eine Sepsis auf, die durch eine infizierte Entnahmestelle oder eine Ausbreitung der Infektion von der Spenderstelle durch die Faszien-schichten verursacht wurde.

Darüber hinaus konnte anhand der deskriptiven Daten weitere Risikofaktoren wie die orale Kortikosteroidtherapie, der Diabetes Mellitus und das Rauchen gefunden werden. Die Gruppe der radialen Unterarmklappen umfasste die meisten Patienten mit solchen Risikofaktoren und stellt gleichzeitig die größte Gruppe mit insgesamt 127 Patienten dar.

Tab.4: Parameter, die die Wundheilung beeinträchtigen

	Radial forearm	Anterior lateral thigh
Flap Volume in cm ³	33.8 (69.4/20.9) A	134.6 (258.5/62.9) B
BMI in kg/m ²	25.0 (27.5/22.5) A	23.2 (24.2/19.5) BC
Age in years	63 (74/51) A	70 (79/64) A
Length of stay in days	15 (11/23) A	21 (13/26) A
Diabetes type 2	13 (10.2%)	1 (7.7%)
Oral Corticosteroids	19 (15%)	2 (15.4%)
Smoking (more than 10 pack years)	44 (34.6%)	5 (38.5%)

Latissimus dorsi	Pectoral region	Lateral lower leg (Fibula region)
190.8 (351.2/103.1)	98.6 (230.4/35.1)	100 (218/45)
B	B	B
23.1 (24.1/21.8)	22.8 (25.2/19.6)	24 (27.4/21.5)
BC	BC	AC
70 (78/61)	68 (75/61)	58 (69/50)
A	A	A
23 (20/32)	25 (14/36)	19 (14/27)
A	A	A
2 (10%)	6 (18.1%)	2 (2.7%)
1 (5%)	6 (18.1%)	11 (14.9%)
6 (30%)	16 (48.5%)	37 (50%)

Die Nullhypothese wurde für den BMI und das Lappenvolumen verworfen und für das Alter der Patienten und die Aufenthaltsdauer bestätigt (Kruskale-Willis-Test; $p < 0,05$). Der Mann-Whitney-U-Test wurde durchgeführt, um den Unterschied zwischen zwei Gruppen zu bestimmen ($p < 0,05$). Median und Perzentile (75/25) sind ebenfalls dargestellt. Deskriptive Daten wurden zur Darstellung von Typ-2-Diabetes, langfristiger oraler Kortikosteroidbehandlung und dem Rauchen verwendet. Der Chi-Quadrat-Test zeigte keine Signifikanzen ($p > 0,05$).

3.2 Zweiter Studienteil

Die Empfängerstellen der Lappen unterschieden sich signifikant zwischen den verschiedenen chirurgischen Szenarien in Bezug auf die Grunderkrankungen; $p < 0,001$, χ^2 -Test.

Der gestielte Latissimus-dorsi-Lappen wurde häufig zur Rekonstruktion des Planum bukkale verwendet (Tabelle 1). Da die Rekonstruktion des Mundbodens und des Unterkiefers die größte Gruppe von Empfängerstellen darstellen, wurden folgende

Lappen am häufigsten zur Rekonstruktion dieser Region verwendet (Tabelle 1). Der ALTF zeigte eine gleichwertige Anwendung zur Rekonstruktion der Oberkiefer und des harten Gaumens verglichen mit der Rekonstruktion des Mundbodens und der Rekonstruktion des Unterkieferknochens.

27 Patienten berichteten über eine β -Laktam-Allergie. Darüber hinaus gaben 3 Patienten an, allergisch auf Clindamycin zu sein. Bei Patienten, die über eine β -Laktam-Allergie berichteten, wurde keine verlängerte Dauer des Aufenthalts im Krankenhaus festgestellt.

Tab. 1: An die Empfängerstelle übergebene Lappen

Recipient site	Free Radial forearm flap	Free ALT flap	Pedicled Latissimus dorsi flap
lower jaw and floor of mouth	67 ~47%	5 ~36%	6 ~29%
upper jaw and hard palate	18 ~13%	5 ~36%	4 ~19%
Oropharynx and soft palate	3 ~2%	1 ~7%	0
tongue	35 ~25%	0	0
Planum buccale	16 ~11%	3 ~21%	11 ~52%
perioral region	3 ~2%	0	0
total	142 100 %	14 100 %	21 100 %

Pedicled Pectoralis major flap	Free Fibula flap	Spilt-skin graft
28	70	7
~68%	~93%	~24%
4	2	1
~10%	~3%	~3%
0	2*	0
	~3%	
5	1*	16
~12%	~1%	~55%
3	0	5
~7%		~17%
1	0	0
~2%		
41	75	29
100 %	100 %	100 %

Die zur Rekonstruktion verwendeten Lappen wurden an den verschiedenen Empfängerstellen signifikant unterschiedlich angewandt, $p < 0,001$. *Die Hautinsel des Lappens wurde hauptsächlich zur Rekonstruktion der markierten Stelle verwendet.

Allgemeine Informationen über die postoperative Wundinfektion (SSI)

Der Mundboden und Unterkiefer (183/322, 56,8%) war die am häufigsten rekonstruierte Empfängerstelle. Gefolgt von der Zunge (57/322, 17,7%), des Planum bukkale (38/322, 11,6%), dem Oberkiefer und dem harten Gaumen (34/322, 10,6%).

Insgesamt 83 (25,8%) der Empfängerstellen wiesen zumindest kleinere Infektionen der Operationsstelle bei stationären Patienten auf. Aus den infizierten Wunden der Empfängerstelle wurden 193 verschiedene Bakterienarten isoliert, so dass durchschnittlich 2,3 Bakterienarten in den infizierten Wunden vorhanden waren.

SSI in Bezug auf POABP:

Die Patienten, die ein Cephalosporin der 2. Generation (Nachweisrate für SSI: 12/31 ~ 38%) oder Clindamycin (Nachweisrate für SSI: 9/27 ~ 33%) als POABP erhielten, hatten ein signifikant höheres Infektionsrisiko im Vergleich zu Patienten mit Ampicillin/Sulbactam (Nachweisrate für SSI: 61/264 ~ 23%) als POABP, $p < 0,05$.

Zwischen zwei der drei POABP-Vorgehensweisen wurde ein signifikanter Unterschied in der Dauer des Krankenhausaufenthalts berechnet; $p < 0,05$. Die AMP/S-Gruppe weist eine signifikant kürzere Dauer der Krankenhausaufenthalte auf als die CFZ-Gruppe; $p < 0,05$, Abbildung 1. Es wurde kein wesentlicher Unterschied in der Dauer des Krankenhausaufenthalts zwischen der AMP/S- und der CLI-Gruppe sowie kein Unterschied zwischen der CLI- und der CFZ-Gruppe festgestellt, $p < 0,05$, Abbildung 1.

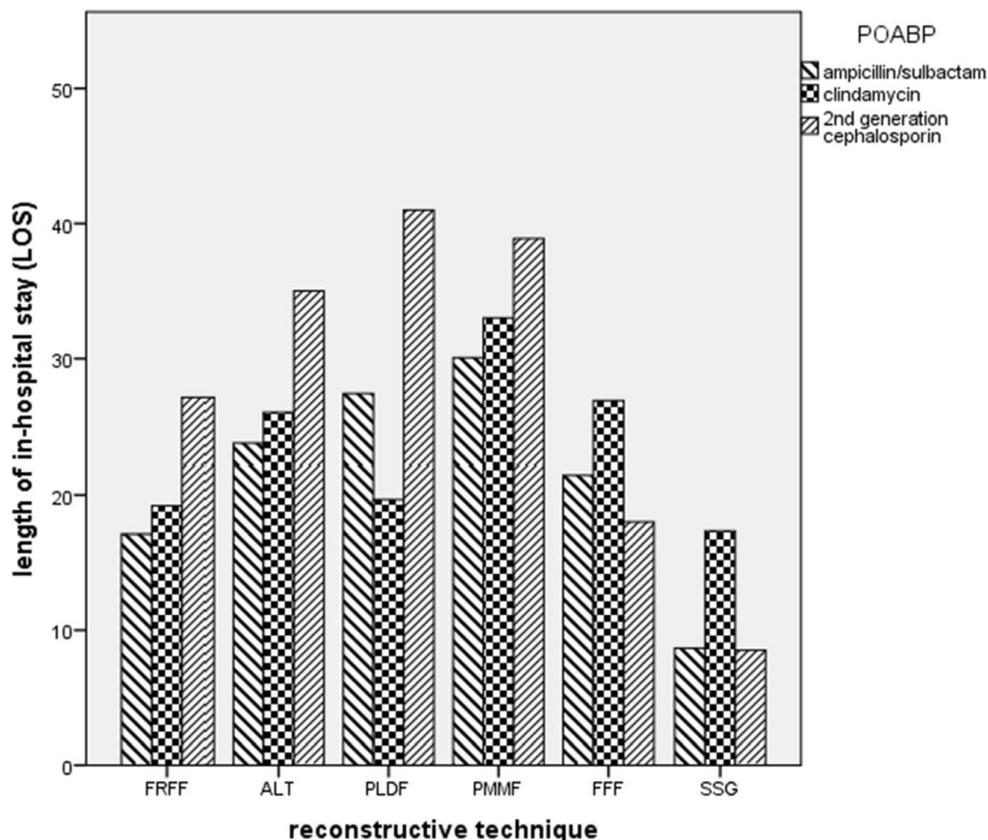


Abb.1: Dauer des Krankenhausaufenthalts (LOS) wird für die verschiedenen rekonstruktiven Techniken und POABP vorgestellt. Der Median lag bei 17 Tagen (25. Perzentil: 11 Tage/ 75. Perzentil: 27 Tage)

Dauer des Krankenhausaufenthaltes und Infektion im Hinblick auf die Rekonstruktionstechnik/Transplantat:

Bei den plastischen Rekonstruktionen weisen die free fibula free flaps (FRFF) und Spalthauttransplantate (SSG) wesentlich weniger SSI an der Empfängerstelle auf als die anderen plastischen Rekonstruktionen, den gestielten Fernlappen oder dem freien Knochentransfer $p < 0,05$. Ebenso weisen beide Rekonstruktionstechniken, FRFF und SSG, eine signifikant kürzere Dauer des Krankenhausaufenthaltes im Vergleich zu den weiteren Techniken auf, $p < 0,05$, Abbildung 1.

Es wurden Unterschiede in Bezug auf die Dauer des Krankenhausaufenthaltes zwischen den drei peri/postoperativen Antibiotikaprophylaxe (POABP)-Vorgehensweisen festgestellt, $p < 0,05$, Abbildung 1.

Die AMP/S-Gruppe zeigte eine wesentlich kürzere Dauer des Krankenhausaufenthaltes als die Cephalosporin-Gruppe der 2. Generation, $p < 0,05$, Abbildung 1. Bei der Dauer des Krankenhausaufenthaltes wurde kein wesentlicher Unterschied zwischen AMP/S und CLI, oder CLI und Cephalosporin der 2. Generation festgestellt, $p < 0,05$, Abbildung 1.

Weder die spezifische Medikamenten-Einnahme noch die Rekonstruktionstechnik wiesen eine signifikant größere Häufigkeit anaerober Bakterien auf. Darüber hinaus war keine spezifische Bakterienspezies mit einer Rekonstruktionstechnik oder -Stelle assoziiert, $p > 0,05$.

Bakterien, die bei SSI der Empfängerstelle entnommen wurden:

Bei den in der SSI der Empfängerstelle der Lappen nachgewiesenen mikrobiellen Organismen handelte es sich hauptsächlich um fakultativ anaerobe Bakterien, Tabelle 2. Im Allgemeinen zeigte sich in der untersuchten Kohorte eine anaerobe Dominanz, Tabelle 2. Darüber hinaus waren 119 gramnegativen Bakterien gegenüber den 73 grampositiven Bakterien in der Überzahl, Tabelle 2. Die isolierten Bakterien sind in Tabelle 3 im Einzelnen dargestellt.

Staphylococcus aureus, Klebsiella-Arten, E. coli, Viridans Streptokokken, Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter-Spezies, Enterococcus faecium waren die am häufigsten isolierten Erreger unter den Bakterien, die weniger häufig nachgewiesen wurden.

Bemerkenswert ist, dass in der untersuchten Kohorte von 323 Patienten lediglich drei Methicillin-resistente Staphylococcus aureus (MRSA) und sechzehn Pseudomonas aeruginosa Arten isoliert wurden.

Tab. 2: Spektrum der aus der Wunde isolierten Bakterien

Groups of isolated pathogens	n (%)
aerobic gram+	6 (3%)
anaerobic gram -	18 (9%)
aerobic gram-	45 (23%)
anaerobic gram +	9 (5%)
facultative anaerobic gram+	59 (30%)
facultative anaerobic gram-	56 (29%)
total	193 (100%)

Deskriptive Daten wurden verwendet, um das bevorzugte Milieu der Erreger zu veranschaulichen, die in der Empfängerstelle isoliert werden konnten.

180 von 193 (93%) Erregern erhielten Empfindlichkeitstests für Ampicillin/Sulbactam (AMP/S). Darüber hinaus wurden 141 von 193 (73%) pathogene Keime auf Cephalosporine der zweiten Generation und 129 von 193 (67%) Erreger auf Empfindlichkeit gegenüber Cephalosporine der dritten Generation getestet. Bei 53 von 193 (27%) Krankheitserregern wurde die Empfindlichkeit auf Clindamycin getestet. Darüber hinaus wurde die Empfindlichkeit für Moxifloxacin bei 113 von 193 Krankheitserregern (59%) getestet.

Bei den Empfindlichkeitstests waren 112 von 180 (62%) getesteten Bakterien für AMP/S anfällig. Bei den Cephalosporinen der zweiten Generation waren 97 von 141 (69%) Bakterien sensibel. 103 von 129 (80%) getesteten Bakterien waren sensibel für Cephalosporine der dritten Generation. Für Clindamycin waren 32 von 53 (60%)

getesteten Bakteriensensibel. Moxifloxacin war bei 92 von 113 Keimen sensibel (81%) und zeigte somit die beste Wirkung.

Resistenzen gegen Cephalosporine der 2. und 3. Generation lag bei 18 (9%) isolierten Bakterien vor.

Anfälligkeitstests ergaben für die untersuchten Erreger eine signifikant höhere Empfindlichkeit für MOX oder für die Kombination von Cephalosporinen der 2. und 3. Generation als für AMP/S, $p < 0,05$. In Bezug auf die getesteten Erreger hatten die Cephalosporine der 2. Generation, CLI und MOX für grampositive Aerobier das gleiche Wirkspektrum.

Tab. 3: Isolierte Bakterienarten

Isolated bacteria from wounds	N	%
<i>Staphylococcus aureus</i> (1 x MRSA)	36	18.8%
<i>Klebsiella</i> spp.	27	14.1%
<i>Escherichia coli</i>	24	12.6%
Viridans Streptococci	21	11%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	16	8.4%
<i>Enterobacter</i> spp.	15	7.9%
<i>Enterococcus faecium</i>	12	6.8%
<i>Proteus mirabilis</i>	8	4.2%
<i>Serratia marcescens</i>	8	4.2%
non Viridans Streptococci	4	2.1%
non-aureus Staphylococci	3	1.6%
<i>Acinetobacter</i> spp.	3	1.6%
<i>Citrobacter</i> spp.	2	1%
<i>St. maltophilia</i>	2	1%
<i>Raoultella</i> spp.	2	1%
<i>Eikenella corrodens</i>	2	1%
<i>Morganella morgani</i>	2	1%
others	6	2%
total	193	100%

Bei 83 Empfängerstellen von mindestens 323 Patienten wurden bei stationären Patienten kleinere Infektionen an der Operationsstelle festgestellt. Bei 331 Patienten

sammelten wir $n=193$ Bakterien in Wunden an der Empfängerstelle. Das durchschnittliche Nachweisverhältnis betrug $83/323=0,256$ (26%).

4 Diskussion

4.1 Erster Studienteil

In der vorliegenden Studie zur Untersuchung der postoperativen Infektionen nach rekonstruktiven Kopf-Hals-Eingriffen liegt das Augenmerk ausschließlich auf der Entnahmestelle der Transplantate. In der Literatur wird über bakterielle Kontaminationen mit Infektionen der Empfängerstelle mit schwerwiegenden Komplikationen berichtet, die zu einer verzögerten Wundheilung oder einer chronischen Wunde führen können (Cannon et al., 2017). Im Bereich der Kopf- und Halschirurgie konzentrieren sich die Studien in Bezug auf Infektion des Operations-Situs überwiegend auf die Empfängerstelle (Skitarelic et al., 2007; Zhang et al., 2014; Cannon et al., 2017). Die funktionelle Rekonstruktion der Empfängerstelle und die Morbidität der Spenderstelle haben eine immense Auswirkung auf die zu erwartende Lebensqualität der Patienten nach onkologischen Operationen im Kopf- und Halsbereich (Collins et al., 2012).

In den letzten zehn Jahren hat sich der freie fasziokutane anterolaterale Oberschenkelappen (ALTFF) zu einem der bevorzugten Lappen für den Gewebetransfer entwickelt und verfügt über eine Reihe vorteilhafter Eigenschaften. Dementsprechend kann er vielseitig eingesetzt werden, da er mehrere Perforatoren besitzt und somit als "geteilter Split-Flap" verwendet werden kann. Des Weiteren kann er bis zu 32 cm in der Länge und 14 cm in der Breite gehoben werden. Vorteilhaft ist auch der lange und kaliberstarke Gefäßstiel. Des Weiteren kann parallel in 2 Teams in Rückenlage operiert werden, d.h. ein Umlagern des Patienten ist nicht nötig. Insgesamt hat er eine geringe Morbidität der Entnahmestelle am Oberschenkel. (Weise et al., 2017).

Interessanterweise wurde jedoch in der vorliegenden Studie für den ALTFF am häufigsten eine Wunddehiszenz mit bakteriellen Infektionen festgestellt (DR von 0,61), siehe Tabelle 1.

Als mögliche Komplikationen beim direkten Wundverschluss an der ALT-Spenderstelle werden das Kompartmentsyndrom, die Hernia muscularis oder Nekrosen beschrieben (Agostini et al., 2013). Zusätzlich kann die Spannung der Haut im Wundbereich nach direktem Wundverschluss eine Wunddehiszenz begünstigen, als mögliche Folge kann

es zum Auftreten einer bakteriellen Wundinfektion kommen. Daher benötigt diese Entnahmestelle ein sorgfältiges postoperatives Wundmanagement und es wird bei einer benötigten Breite von mehr als 8-10 cm ein zweizeitiger Wundverschluss empfohlen. Das bedeutet es sollte zunächst ein Vac-Verband eingelegt werden, um danach die Wunde sekundär mit Spalthaut zu verschließen. (Agostini et al., 2013).

Der gestielte myokutane Pectoralis-major- Lappen (PPMF) bietet viele Vorteile und ist nach wie vor bei vielen rekonstruktiven Chirurgen in Entwicklungsländern beliebt (Bhanja et al., 2016), sowie nach wie vor eine universell einsetzbare myocutane Rekonstruktionsmöglichkeit in der Kopf- und Halsrekonstruktion (Milenovic et al., 2006).

Darüber hinaus stellt der gestielte myokutane Latissimus - dorsi- Lappen (PLDF) eine weitere sichere Alternative zu mikrovaskulären Lappen dar, ohne die Lappengröße zu beeinträchtigen (Wilkman et al., 2014). Diese Technik ist besonders für die Patienten sinnvoll, die aufgrund ihres allgemeinen Gesundheitszustand Einschränkungen bei der Rekonstruktion haben, da diese Patienten oft keine langen Operationszeiten aussetzen sind, als auch wenn eine ausgeprägte arteriosklerose vorliegt (Wilkman et al., 2014).

In unserer Abteilung stellen freie mikrovaskulär anastomosierte Gewebsrekonstruktionen den "Goldstandard" der modernen Behandlung dar. Jedoch werden in Fällen mit hohen gesundheitlichen Risikofaktoren für eine längere Vollnarkose oder früheren Operationen, als auch bei ausgeprägten arteriosklerotischen Veränderungen an den Gefäßen entweder die PPMF- oder die PLDF-Techniken zur Defektrekonstruktion angewandt.

Nachdem der gestielte Lappen von der Thoraxwand zur Empfängerstelle im Kopf- und Halsbereich geschwenkt wurde, wird die Spenderstelle mit mehrschichtigen Nähten verschlossen. Unter Berücksichtigung von Infektionen zeigten diese Spenderstellen moderate Nachweisverhältnisse (PPMF: 0,27 DR; LDF: 0,35 DR). Zu unserer Überraschung konnten wir keinen Altersunterschied zwischen den verschiedenen Lappengruppen feststellen (Tabelle 4).

Im Allgemeinen wurden gestielte Lappen verwendet, wenn die zervikale oder periphere Gefäßanatomie eine mikrovaskuläre Gefäßanastomose nicht ermöglichte,

oder als Reoperation, wenn eine mikrovaskuläre Rekonstruktion nicht erfolgreich umgesetzt werden konnte. Eine beeinträchtigte Durchblutung des Transplantats kann Wunddehiszenz und Infektionen begünstigen (Cannon et al., 2017), daher könnte dies die Ergebnisse unserer Studie beeinflusst haben.

Darüber hinaus stellten wir keinen signifikanten Unterschied im Lappenvolumen für ALTFF, PMMF, PLDF und FFF fest. Für die gestielten Lappen wurde der Stiel nicht als Teil des Lappenvolumens berechnet. Somit ist davon auszugehen, dass die Wundfläche bei den gestielten Lappen insgesamt größer ist, als das mitberücksichtigte Lappenvolumen am transplantierten Lappen. Der Wundbereich der Spenderstelle von lokal gestielten Lappen (PLDF, PMMF) hat eine enge Beziehung zur Empfängerstelle, da der Gefäßstiel unter der Haut zur Empfängerstelle im Kopf- und Halsbereich getunnelt wird. Fisteln und partielle Muskelnekrosen sind für diese gestielten Lappen in der Kopf- und Halsrekonstruktion beschrieben worden (Milenovic et al., 2006; Colletti et al., 2015). Dadurch kann die Entnahmestelle bakteriell kontaminiert werden, obschon die Haut geschlossen bleibt. Entsprechend kann eine Dehiszenz an der Empfängerstelle auch Auswirkungen auf die Spenderstelle haben. Silva, Chymus oder Bakterien können in einigen Fällen entlang des Pedikels wandern und die Entnahmestelle erreichen.

Das Volumen des freien fasziokutanen radialen Unterarms unterscheidet sich signifikant von den weiter untersuchten Lappen in Bezug auf das Volumen; in der RFFF-Gruppe wurde die geringste DR beobachtet, siehe Tabellen 1 und 4. Dies könnte darauf hinweisen, dass das erhöhte Volumen und die Lokalisation der Spenderstelle, z. B. Fibula versus radialen Unterarm, als Faktoren für die bakterielle Wundbesiedlung als begünstigend erachtet werden können. Der Hautdefekt beider Spenderstellen, RFFF und FFF wurde auf die gleiche Weise mit einer Silikonmembran verschlossen und beide Entnahmestellen wurden zweizeitig erschlossen. Nachdem die Granulationen von der Basis und den Seiten der Wunde das Hautniveau erreichten, wurde ein ausgedünntes Vollhauttransplantat auf die Wunde transplantiert.; Es zeigte sich, dass die DR für RFFF signifikant niedriger war als die DR für FFF, $p < 0,05$ Chi-Quadrat-Test. Dies könnte darauf hindeuten, dass die hygienische Versorgung von Unterarmwunden bei Kopf-Hals-Patienten einfacher zu bewerkstelligen ist als bei Wunden des lateralen Unterschenkels. Ein weiteres Indiz

für diese Theorie wäre die Nähe der ALTP Entnahmestelle am Oberschenkel zur Inguinalregion, welche häufig keimbelastet ist. In Bezug auf die in dieser Studie präsentierten Daten kann festgestellt werden, dass Wunden der Spenderstellen am Bein im Allgemeinen anfälliger für Infektionen sind als Spenderstellen des Oberkörpers (Tabellen 1, 3 und 4).

Bemerkenswert ist, dass die Wunden an der Entnahmestelle unserer Kohorte sehr heterogen sind. Insbesondere sind die angewandten Wundverschlusstechniken für die untersuchten Entnahmestellen unterschiedlich: ALTFF, PMMF, PLDF erhielten einen primären Wundverschluss, während RFFF und FFF zweizeitig verschlossen wurden. Darüber hinaus kann argumentiert werden, dass diese Verfahren unterschiedliche Wundmilieus ausgesetzt sind. In einer multizentrischen randomisierten kontrollierten Studie, die den primären und den sekundären Wundverschluss untersuchte, wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen diesen Verfahren festgestellt (Siribumrungwong et al., 2018). Darüber hinaus ist bei den kontaminierten Wunden der sekundäre Wundverschluss vorteilhafter (Bhangu et al., 2013).

Unsere Wunden an den Entnahmestellen können primär als saubere Operationsstellen, bzw. als sauber-kontaminiert ohne Entzündung oder Beteiligung der Atemwege oder des Verdauungstrakts betrachtet werden (Cannon et al., 2017, <https://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/9pscSSIcurrent.pdf>). Somit können zum Zeitpunkt der Wundabdeckung oder des primären Wundverschlusses alle Wunden in unserer Studie als sauber angesehen werden. Dabei ist folgendes zu beachten: Die Infektionen an den Entnahmestellen traten konsekutiv während der postoperativen Phase auf.

Bakterien wie *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, und *Klebsiella pneumoniae* werden häufig in kryptischen Wunden gefunden welche mit Fremdkörpern (Tuben, Tracheostomakanülen, Sonden und Drainagen in Kontakt sind (Thet et al., 2018). In erster Linie wurden in dieser Studie hauptsächlich *Staphylococcus* spp., viridans Streptokokken und *Pseudomonas aeruginosa* nachgewiesen (Tabelle 3). Hervorzuheben ist, dass alle unsere Wunden an der Entnahmestelle in Kontakt mit solchen medizinischen Geräten waren, die dazu dienen, die Behandlung zu unterstützen und bessere Ergebnisse für die Patienten zu erzielen, bzw. sogar temporär lebensnotwendig sind (Thet et al., 2018). Unsere

Entnahmestellen waren mit Redon-Drainagen oder Silikonmembranen ausgestattet. Redon-Drainagen wurden nach der Entnahme der Lappen im Bereich des Latissimus dorsi, der pectoralen Entnahmestelle und im anterioren lateralen Oberschenkel eingesetzt. Als Wundaufgaben dienten Silikonmembranen am radialen Unterarm und am lateralen Unterschenkel.

Bei den akuten Wunden werden am häufigsten *Staphylococcus aureus* und *Pseudomonas aeruginosa* isoliert (Gabriliska und Rumbaugh, 2015). *Staphylococcus aureus* gilt als Kolonisateur im Frühstadium und *Pseudomonas aeruginosa* wird häufig später isoliert (Gabriliska und Rumbaugh, 2015; Thet et al., 2018). Die vorherrschende Anzahl von *Staphylococcus* spp., die in dieser Untersuchung festgestellt werden konnten und der Faktor „kein verlängerter Krankenhausaufenthalt“ für eine einzelne rekonstruktive Gruppe (Tabelle 3 und 4), könnten darauf hindeuten, dass unser konstantes Wundmanagement in der Lage war, Infektionen an der Entnahmestelle meist in einem frühen Stadium zu erkennen.

Darüber hinaus verhindert ein konsequentes Wundmanagement die Ausbreitung der Infektion der Wunde an der Spenderstelle.

Im Rahmen der aktuellen globalen Gesundheitsdiskussion stellen gramnegative Erreger weltweit ein großes Gesundheitsproblem dar, wobei einige Erreger Resistenzen gegen alle aktuellen antibakteriellen Optionen aufweisen (Boucher et al., 2009). In unserer Studie konnten wir insgesamt 27 gramnegative Erreger in den Wunden der Entnahmestelle nachweisen (Tabelle 2). Neben *Pseudomonas aeruginosa* wurden bei den gramnegativen Erregern *Escheria coli*, *Enterobacter* spp. und *Klebsiella* spp. am häufigsten isoliert. Bemerkenswert ist, dass nur in einem Fall bei den Abstrichen und Gewebeproben aus dem lateralen Unterschenkel ein multiresistenter (MDR) *Pseudomonas aeruginosa*-Stamm erfasst wurde. Somit kann in dieser Studie die Inzidenz von multiresistenten Krankheitserregern bei einer akuten Infektion der Operationsstelle auf einem sehr niedrigen Niveau gehalten werden, wenn eine konstante Wundversorgung durchgeführt wird. Die Schätzungen für die Übertragungsrate von Patient zu Patient von multiresistenten (MDR) *Pseudomonas aeruginosa* liegt zwischen 18 % und 80 % in Langzeitpflegeeinrichtungen (Ortega et al., 2004; Harris et al., 2006). Strenge Isolationsverfahren, Reinigungsverfahren und Hygienemaßnahmen tragen dazu bei, Ausbrüche von multiresistenten Bakterien im

Krankenhaus zu begrenzen (Harris et al., 2006; Knoester et al., 2014). Im Hinblick auf alle infizierten Entnahmestellen sollte eine gezielte Wundversorgung und die Überwachung von Risikopatienten obligatorisch sein.

Insgesamt sind grampositive fakultativ anaerobe Bakterien, hauptsächlich *Staphylococcus* spp., in Wunden an der Entnahmestelle vorherrschend. Beim Management der Wundversorgung sollte eine Infektion mit gramnegativen Erregern nicht vernachlässigt werden.

4.2 Zweiter Studienteil

In dem zweiten Studienteil wurden Patienten untersucht, die aufgrund unterschiedlicher Indikationen einen plastisch-rekonstruktiven Gewebettransfer im Bereich des Kopfes oder Halses erhalten hatten. Die Indikationen beliefen sich auf Tumorchirurgie, Defekte nach Trauma usw..

In unserer heterogenen Kohorte war der radiale Unterarmklappen die am häufigsten verwendete rekonstruktive Technik, gefolgt vom freien Fibula-Transplantat. Hauptsächlich wurden beide Klappen zur Rekonstruktion des Mundbodens oder des Unterkiefers verwendet.

Im Vergleich von freiem osteokutanen Fibula-Transplantat (FFF) und freiem fasziokutanen radialem Unterarmklappen (FRFF) zeigte der FRFF signifikant weniger IOS/SSI an den Empfängerstellen. In der Literatur ist für die freien mikrovaskulären Fibulatransplantate eine Infektionsrate von bis zu 27% beschrieben. Es kam hierbei in den meisten Fällen zur Entfernung des Osteosynthesematerial (Wood et al. 2018).

Ähnlich wie bei den Ergebnissen in dieser Studie ist für Patienten mit FFF eine erhöhte Dauer des Krankenhausaufenthalts dokumentiert, als bei Patienten mit FRFF (Girod et al., 2010). In der Kohorte unserer Studie traten in 25,8 % aller untersuchten rekonstruktiven Eingriffe zumindest kleinere Infektionen an der Empfängerstelle auf. Dieser Befund stimmt mit den, in der Literatur präsentierten, Daten überein; während verschiedene andere Studien in einem Viertel bis zu einem Drittel aller Fälle ihrer

Kohorte sogar in größerer Zahl eine Infektion der Empfängerstelle beschreiben (Orabona et al., 2018; Yang et al., 2013; R. Simon et al., 2006). Infektionen an den Empfängerstellen verlängern den stationären Krankenhausaufenthalt deutlich, hinzukommend können weitere Faktoren wie operativer Blutverlust und die Operationsdauer als weitere beitragende Faktoren angesehen werden (Girod et al., 2010).

In unserer retrospektiven Kohorte wurde der freie fasziokutane anterolaterale Oberschenkellappen (ALTF) in der Regel bei größeren Defekten eingesetzt, welche die Dimension eines klassischen Radialislappens überstiegen. In erster Linie waren es große Defekte welche en- und exoral lagen und großflächige Rekonstruktionen erforderten. Wenn ein Knochentransplantat zur gleichzeitigen Rekonstruktion des Mundbodens und des Unterkiefers erforderlich war, wurde stattdessen das FFF verwendet. Beide freien Lappen zeigten vergleichbare Ergebnisse bei Infektionen an der Empfängerstelle und bei der Dauer des Krankenhausaufenthalts. Im Vergleich dazu zeigte der gestielte Pektoralislappen (PMMF) zum ALTF keine erhöhte Infektionsrate oder Dauer des Krankenhausaufenthalts. Dieses Ergebnis bestätigt den Wert der PMMF als Alternative zu mikrovaskulären Lappen, wenn die Möglichkeit des Versagens eines freien vaskularisierten Lappens wahrscheinlich ist oder weitere rekonstruktive Optionen begrenzt sind (Patel et al., 2014). Wenn Bedarf an einer nicht-mikrovaskulären Alternative zu mikrovaskulären Lappen besteht, ist der gestielte myokutane Latissimus - dorsi- Lappen (PDLF) eine weitere Option in der rekonstruktiven Chirurgie (Wilkman et al., 2014). Ein nicht-mikrovaskulärer Eingriff kann bei Patienten mit ungünstigem Gefäßstatus (z.B. bei pAVK) oder bei hohem Alter verbunden mit Multimorbidität notwendig werden, zum Beispiel wenn u.a. keine lange Narkosedauer vertragen werden kann. In dieser Arbeit zu Grunde liegenden Studie wurde der PDLF hauptsächlich zur Rekonstruktion der bukkalen Ebene und des lateralen Mittelgesichts verwendet. Die Patienten mit PLDF wurden signifikant länger hospitalisiert als Patienten mit FRFF oder FFF. Interessanterweise waren die Infektionen an der Empfängerstelle nur signifikant niedriger für FRFF und SSG.

An dieser Stelle ist hervorzuheben, dass aus funktionellen und ästhetischen Aspekten aus unserer Sicht immer ein freies mikrovaskulär anastomosiertes Transplantat zu bevorzugen ist, da es bei den gestielten Rekonstruktionen im höheren Maße zu

Narbenkontrakturen kommen kann. Diese gehen stets mit Asymmetrien und Bewegungseinschränkungen einher und sind zumeist auch sehr schmerzhaft für die Patienten.

Wundinfektionen können ohne antimikrobielle Therapie abheilen, aber dieser Fortschritt ist bei anatomisch kompromittierten Stellen, z.B. der rekonstruktiven Mundhöhle, schwieriger (Almadori et al., 2015; Hoey et al., 2009). Wundinfektionen können tiefere Gewebeschichten betreffen und möglicherweise eine systemische Infektion verursachen (Hoey et al., 2009). Topisch angewandte Tetracyclin-Salben unterstützen die Prävention von Infektionen (Hoey et al., 2009; Funahara et al., 2017). Im Einklang mit diesen Befunden könnte diese topische Salbentherapie bei den kleinen Defekten, welche mit Spalthaut (SSG) rekonstruiert werden, die signifikant niedrigeren Infektionsraten erklären. Wobei anzumerken ist, dass aufgrund der unterschiedlichen Defektgröße keine konsekutive Vergleichbarkeit besteht. Dementsprechend sind SSG in der Regel für kleinere Defekte im anterioren Mundboden (Hoefert et al. 2018) konzipiert und besitzen daher eine flache Wundfläche. Die Lage der Wunde (z.B. Empfängerstelle), Größe und Tiefe der Wunde bestimmen neben dem Ausmaß der exogenen Kontamination, der mikrobiellen Belastung und der Virulenz der Erreger den Verlauf einer Wundinfektion (Bowler et al., 2001). In diesem Zusammenhang und basierend auf unseren Ergebnissen bietet der SSG Vorteile für die flachen oralen Empfängerstellen. Außerdem kann der SSG zur Reduzierung von Kosten, Operationszeiten, Intensivpflege und Krankenhausaufenthalt beitragen, die im Zusammenhang mit komplexen mikrovaskulären Operationen entstehen können (Hoefert et al. 2018).

Für die in dieser Arbeit präsentierte Kohorte zeigten wir eine Dominanz fakultativer anaerober Bakterien, die normalerweise die Mundhöhle und den weiteren oberen Aerodigestivtrakt besiedeln (Veve et al., 2017; Clayman et al., 1993).

Unter Berücksichtigung der Grunderkrankungen kann sich die orale Bakterienvielfalt verändern und sich schließlich wesentlich von gesunden Personen unterscheiden (Pushalkar et al., 2012). Zudem können die saprophytischen Bakterien der Entnahmestelle des entnommenen Lappens in die Mundhöhle übertragen werden (Veve et al., 2017). Daher muss die POABP auf ein breit gefächertes, polymikrobielles Spektrum möglicher Pathogene abzielen. Die Ergebnisse verdeutlichen für

rekonstruktiv-therapierte Kopf-Hals-Patienten, die AMP/S erhielten, eine bedeutend kürzere Dauer des Krankenhausaufenthalts als in der Cephalosporin-Gruppe, wobei jedoch kein Unterschied zwischen der AMP/S- und der CLI-Gruppe in Bezug auf Dauer des Krankenhausaufenthalts für unsere Kohorte festgestellt werden konnte. Im Gegensatz dazu zeigten früher veröffentlichte Daten ein vierfach höheres Risiko, eine SSI bei Patienten mit CLI als POABP zu erfahren (Pool et al., 2016)..

Insbesondere AMP/S, Cephalosporine und Clindamycin gehören zu den häufigsten Wirkstoffen, die als POABP in der Kopf- und Halschirurgie verabreicht werden (Langerman et al., 2015; Langerman et al., 2016). Überraschenderweise waren 62% der Bakterien sensibel für AMP/S. Allerdings waren 60% der untersuchten Bakterien für CLI empfindlich. Im Gegensatz dazu wiesen die Cephalosporine der 2. und 3. Generation das vielversprechendsten Antibiogramm auf. In Kombination waren die Cephalosporine der 2. und 3. Generation (nämlich: Cefuroxim + Cefotaxim) in der Lage, 91% des polymikrobiellen Spektrums in unserer untersuchten Kohorte der Empfängerstelleninfektion abzudecken. Zu beachten ist, dass Cephalosporine hinsichtlich der Wirkung gegen vor allem gramnegative Anaerobier generell weniger Wirkung aufzeigen (Dubreuil, et al, 1990). Während Cefuroxim die gleiche Wirksamkeit wie Cephalosporine erster Generation zeigen und noch zusätzlich gegen Haemophilus influenza wirksam ist, wirkt Cofitaxim als Cephalosporin dritter Generation noch zusätzlich gegen die meisten anderen resistenten gram-negativen Bakterien. Hingegen sind diese Cephalosporine für *Pseudomonas aeruginosa* und *Bacteroides fragilis* Stämme häufig unzureichend oder nicht wirksam sind (Misan et al., 1995).

In früheren Berichten über den oralen Biofilm von Patienten mit oralen Karzinomen wurden häufig *Staphylococcus aureus* und Viridians-Streptokokken zusammen mit weiteren Erregern wie *Enterococcus faecalis*, *Enterobacter*-Arten, *Klebsiella*-Arten und *Escherichia coli* nachgewiesen (Bolz et al., 2014; Byakodi et al., 2011; V.KRV et al., 2018). Diese Befunde entsprechen dem gleichen Erregermuster, welche wir in unseren Abstrichen an den Empfängerstellen nachweisen konnten. (Tabelle 3). Daher sollte bei den rekonstruktiven Kopf-, Halseingriffen Antibiotika für die perioperative Prophylaxe gewählt werden, welche diese Resistenzmuster der Erreger berücksichtigen (Nagy et al., 1998)

Im Gegensatz zu früheren Studien (Veve et al., 2017; Durand et al., 2015) zeigten die Wunden, der diskutierten Datenerhebung, ein sehr geringes MRSA-Vorkommen (n=3). Unsere präoperativen Screening-Tests haben eine größere Prävalenz von MRSA-Infektionen in den Wunden der Empfängerstelle unserer Kohorte verhindern können.

Nosokomiale Infektionen mit *Pseudomonas aeruginosa* in der Wunde der Empfängerstelle wurden in 16 Fällen nachgewiesen (Tabelle 3). Somit erfuhren 5% unserer Patienten eine *Pseudomonas aeruginosa* Infektion. Im Allgemeinen werden in solchen Fällen von *Pseudomonas aeruginosa*-Infektionen in der Kopf- und Halschirurgie keine spezifischen POABP empfohlen, stattdessen kann das empirische Antibiotika-Verfahren angepasst werden, wenn die Ergebnisse der Resistenzbestimmungen vorliegen (Veve et al., 2017; Veve et al., 2018).

Nach einem plastisch rekonstruktiven chirurgischen Eingriff im Kopf-, Halsbereich ist die Wiederherstellung des resezierten Gewebedefektes für die funktionelle Rehabilitation ein unverzichtbares Verfahren. Um dem Verlust vorzubeugen sollte auf jeden Fall die potentielle Infektionsgefahr an der Empfängerstelle mitberücksichtigt werden. Bei der Prävention von Infektionen an der Empfängerstelle sollten, wenn dies das funktionelle postoperative Ergebnis zulässt, kleinere Gewebetransfers mit FRFF oder SSG bevorzugt werden. Im Rahmen der empirischen POABP können größere Gewebetransfers sicher durchgeführt werden, doch sollten die oralen Wunden regelmäßig überwacht werden. Des Weiteren muss bei ersten Anzeichen einer postoperativen Infektion eine Abstrichentnahme erfolgen und entsprechend dem Antibiogram gehandelt werden. Darüber hinaus sind die Cephalosporine der 2. und 3. Generation (Cefuroxim + Cefotaxim) eine zuverlässige empirische POABP für rekonstruktive Gewebetransfers im Bereich der Kopf- und Halschirurgie. Moxifloxacin stellt eine anwendbare nützliche Alternative als POABP dar, falls Patienten allergisch gegen Cephalosporine sind. Der Einsatz von Moxifloxacin wurde von uns auf der Grundlage der mikrobiologischen Befunde untersucht. Aufgrund der hier dargestellten Datenlage kann Moxifloxacin als Alternative empfohlen werden. Jedoch ist aufgrund des erhöhten Risikoprofils Zurückhaltung und strenge Risiko-, Nutzenabwägung indiziert (Roter Handbrief, <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2008/rhb-moxifloxacin.html>).

5 Zusammenfassung

Wir untersuchten in dieser Arbeit die Bedeutung von postoperativen Infektionen an der Entnahmestelle und Empfängerstelle bei plastisch rekonstruktiven Eingriffen. Dabei wurden im Speziellen die Infektionsmuster untersucht, um weitere Informationen bezüglich der bestmöglichen peri- und postoperativen Antibiotikaphylaxe zu gewinnen. Im Bereich der rekonstruktiven Kopf- und Halschirurgie gibt es viele Studien zu Infektionen der Empfängerstelle, es fehlen im wesentlichen Daten über die Entnahmestellen der verschiedenen Transplantatformen.

Im ersten Studienteil wurden retrospektiv 267 Patienten, welche eine Lappenrekonstruktion erhalten haben, inkludiert und 12 Monate nachbeobachtet. Folgende Rekonstruktionen wurden in diese Studie miteinbezogen: der freie fasziokutane radiale Unterarm-lappen, der freie fasziokutane anterolaterale Oberschenkellappen, der gestielte myokutane Latissimus - dorsi- Lappen, der gestielte myokutane Pectoralis-major- Lappen, der freie osteokutane Fibula-Lappen.

Im zweiten Studienteil wurden 322 Patienten, welche rekonstruktive Lappenplastiken erhielten eingeschlossen, um die Unterschiede bezüglich der Infektionen der Empfängerstellen zu untersuchen. Dabei wurden im Speziellen auch die Unterschiede zwischen den POABP-Regimen (Ampicillin/Sulbactam, Cephalosporine der 2. Generation, Clindamycin) und alternativ verwendeten Antibiotika als auch die Unterschiede bei der Dauer des Krankenhausaufenthaltes der Patienten untersucht.

Insgesamt sind grampositive fakultativ anaerobe Bakterien, hauptsächlich *Staphylococcus spp.*, die vorherrschenden Bakterien in Wunden an den Entnahmestellen. Bei der Wundbehandlung darf eine Infektion mit gramnegativen Erregern nicht vernachlässigt werden. Eine peri- und postoperative Prophylaxe dieser Bakterien in Verbindung mit einer kontinuierlichen täglichen Versorgung der Wunden kann bei stationären Patienten einer lokalen Ausbreitung der Infektion entgegenwirken und/oder einem längeren Krankenhausaufenthalt entgegenwirken.

Kleinere Gewebetransfers haben signifikant weniger Infektionen und die Patienten haben einen signifikant kürzeren Krankenhausaufenthalt.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass die Patienten, die ein Cephalosporin der 2. Generation oder Clindamycin als POABP erhielten, ein signifikant höheres Infektionsrisiko im Vergleich zu Patienten mit Ampicillin/Sulbactam hatten. Das Kombinationspräparat Ampicillin/Sulbactam besitzt eine breitere Wirksamkeit im gramnegativen Bereich.

6 Publikationen

Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery 46 (2018) 1669–1673



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery

journal homepage: www.jcmfs.com



Prevention and management of bacterial infections of the donor site of flaps raised for reconstruction in head and neck surgery



Matthias Zirk^{a,*}, Artjom Zalesski^a, Franziska Peters^{b,c}, Timo Dreiseidler^{a,d}, Johannes Buller^a, Matthias Kreppel^a, Joachim E. Zöller^a, Max Zinser^a

^a Department for Oral and Craniomaxillofacial and Plastic Surgery, University of Cologne, Germany

^b Department of Dermatology, University of Cologne, Cologne, Germany

^c Institute for Medical Microbiology, Immunology and Hygiene, University Hospital of Cologne, Cologne, Germany

^d Dreifaltigkeits-Krankenhaus Wesseling, University Teaching Hospital, Wesseling, Germany

ARTICLE INFO

Article history:
Paper received 24 March 2018
Accepted 7 June 2018
Available online 18 June 2018

Keywords:
Surgical site infection
Donor site
Flaps for reconstruction in head and neck surgery

ABSTRACT

Purpose: In the field of reconstructive head and neck surgery, surgical site infections (SSI) are commonly investigated for the recipient site of various reconstructive procedures. Data about SSI of the donor site of different flaps raised for reconstruction are rare.

Material and Methods: With regard to the bacterial donor site infections, we retrospectively investigated the medical data, surgical reports and wound management protocols of 267 patients who received reconstruction of the head and neck after ablative surgery. All patients underwent reconstruction with one of the following flaps: free fasciocutaneous radial forearm flap (RFFF), free fasciocutaneous anterolateral thigh flap (ALTFF), pedicled myocutaneous latissimus dorsi flap (PLDF), pedicled myocutaneous pectoralis major flap (PPMF), free osteocutaneous fibula flap (FFF). Follow-up was conducted for 12 months.

Results: The lowest detection ratio (DR: number of infected sites/flaps raised from the respective donor site) was calculated for the radial forearm, 0.087. Pedicled flaps presented a moderate DR (PLDF: 0.27, PPMF: 0.35). Donor sites of the leg possessed the highest DR (ALTFF: 0.61, FFF: 0.45). Mainly gram-positive facultative anaerobic bacteria (n = 41) were detected and gram-negative bacteria (aerobe/anaerobe) were present in 27 cases. The most frequently detected bacteria were *Staphylococcus spp.*, *Viridans Streptococci*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Escheria coli*. Continuous wound management for in-hospital patients was able to prevent any local spreading or a prolonged length of in-hospital stay.

Conclusion: Overall, gram-positive facultative anaerobic bacteria, mainly *Staphylococcus spp.*, are the predominant bacteria detected in donor site wounds. For wound care management, an infection with gram-negative pathogens should not be neglected.

© 2018 Published by Elsevier Ltd on behalf of European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery.

1. Introduction

In the field of head and neck surgery, plastic surgical reconstruction with tissue transfer after ablative surgery is one of the main tasks facing the oral and maxillofacial surgeon, the otolaryngologist and the plastic surgeon (Hölzle et al., 2008). In consequence, a great variety of flaps have emerged within the past decades for surgical reconstruction (Kim and Kim, 2015). Many surgeries are conducted each year, which results in wounds that heal by primary intention with the wound edges closely

approximated (Heal et al., 2016). However, some wounds heal by secondary intention with granulation, re-epithelialisation and contraction (Heal et al., 2016). Wound dressings may protect the wounds, support the healing process and absorb exudate (Dumville et al., 2016). Surgical site infections (SSI) can occur in wounds and delay the healing process, impair cosmetic outcomes or cause deeper infections that might spread through the fascial layers (Bratzler and Hunt, 2006). Mainly, researchers in the field of head and neck surgery focus on SSI in the recipient site (Cannon et al., 2017). With regard to the donor site, infections are mentioned among other commonly reported donor site morbidities such as pain, paresthesia, musculoskeletal dysfunction, seroma, partial muscle necrosis, motoric weakness, altered sensation (Gadre, Gadre et al., 2013; Kim et al., 2013; Harris and Bewley, 2016).

* Corresponding author. Department for Oral and Craniomaxillofacial and Plastic Surgery, University of Cologne, Kerpener Strasse 62, 50931, Cologne, Germany. Fax: +49 221 478 7360.

E-mail address: matthias_zirk@yahoo.de (M. Zirk).

<https://doi.org/10.1016/j.jcms.2018.06.011>

1010-5182/© 2018 Published by Elsevier Ltd on behalf of European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery.

We conducted a retrospective study of 267 patients who underwent reconstructive surgery after ablative surgery in the head and neck. The aim of our study was to determine which of the commonly applied flaps showed the greatest risk for an infection in the donor site and we aim to identify the microorganisms most commonly leading to infections of the donor site.

2. Methods and materials

We retrospectively investigated 267 patients who underwent reconstruction with tissue transfer after ablation surgery in the head and neck area. All included patients had received one of the listed pedicled or a microvascular anastomosed flap for reconstruction:

- Free fasciocutaneous radial forearm (radial forearm free flap – RFFF)
- Free fasciocutaneous anterolateral thigh flap (anterolateral thigh free flap – ALTF)
- Pedicled myocutaneous latissimus dorsi flap (pedicled latissimus dorsi flap – PLDF)
- Pedicled myocutaneous pectoralis major flap (pedicled pectoralis major flap – PPMF)
- Free osteocutaneous fibula flap (fibula free flap – FFF)

Exclusion criteria were patients with differently raised flaps or flaps from other donor sites. Patients with received previous radiotherapy to the donor site were excluded as well.

Multilayer wound closure of the donor site was performed directly for PPMF, PLDF and ALTF. In such cases, a Redon drain (Redovac, Braun, Sempach, Switzerland) was inserted into the wound and removed 1–3 days after surgery. Sutures were removed after 10 days. For wound dressing 3M Steri Strips (3M Deutschland GmbH, Neuss, Germany) and Cosmopor® Advance (Paul Hartmann AG, Heidenheim, Germany) were applied on the sutures.

For RFFF and FFF wound closure was conducted with multilayer sutures. A silicone membrane (bess/folio, bess medizintechnik gmbh, Berlin, Germany) was sutured (Silk 3.0, Johnson & Johnson Medical GmbH Ethicon, Norderstedt, Germany) on the tissue defect of the donor site in order to cover the wound. The silicone membrane was removed 10 days after surgery and replaced with a silicone net as wound coverage (Mepitel®, Mölnlycke Health Care GmbH, Düsseldorf, Germany) in addition to a roll of sterile cotton wool (Peha-haft, Paul Hartmann AG, Heidenheim, Germany). Donor site wounds for RFFF and FFF were closed with a split-skin graft when free granulation of the wound reached skin level.

We protocolled patients' antibiotic regimen during the perioperative time period. Patients received as clinic's standard ampicillin/sulbactam (3 × 3 g) or clindamycin (3 × 600 mg) for 5 days.

Patients' clinical data were reviewed including sex, age, medical record, surgical protocols and length of in-hospital stay. All enrolled patients experienced an event free interval of at least 6 months at the donor site when included in this study.

If the donor site wounds presented signs of infection, specimens were obtained and analyzed in the Institute for Medical Microbiology, Immunology and Hygiene, University Hospital of Cologne. Aerobes and anaerobes were separately cultivated on solid media and subsequent species identification was performed using matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight (MALDI-TOF). Susceptibility testing was performed via VITEK (Biomérieux) and if necessary via agar diffusion or Epsilometer Test (E-Test) according to the guidelines of the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). The reports were sent on a routine basis to the Department for Oral and Maxillofacial Plastic Surgery, University Hospital of Cologne.

Wounds were treated with topical antiseptic solutions Povidon iodine (Betaisodona®: ACA Müller/ADAG Pharma AG, Gottmadingen, Germany) or Polyhexanide (Lavasept®: B.Braun Malsungen AG, Germany) or Octenidindihydrochloride/Phenoxyethanol (Octenisept®: Schülke Mayr GmbH, Norderstedt, Germany). If patients showed any signs of systemic inflammatory response, a systemic antibiotic treatment was administered as well.

Follow-ups were conducted by the surgeons of our department until local wound healing of the donor site was completed, thus until no signs of infection (e.g. erythema, fistula) were detectable.

We counted the number of bacterial infected donor sites with delayed wound healing. The number of infected donor sites was divided by the total number of flaps raised from the respective donor site (e.g. radial forearm) in order to calculate the detection ratio (DR) for surgical site infections of the donor site.

$$\frac{\text{Infected donor sites}}{\text{Flaps raised from the respective donor site}} = DR$$

SPSS software was used for statistical analysis (Version 23.0 SPSS; Munich, Germany). The chi-square test was applied for statistical analysis of proportions across levels of categorical variables, level of significance was set <0.05. The non-parametric tests (Kruskal–Wallis test and Mann–Whitney–U test) were performed for metric variables to determine differences between groups. p-Values are two-sided and subject to a significance level of <0.05.

This study was conducted in accordance with ethical principles of the Declaration of Helsinki (2002). Due to the pure retrospective nature of this study local ethnic committee exempts this study from a specific ethic vote. All patients' data were anonymized when extracted from the clinic's data base for this research.

3. Results

We investigated 300 patients (2015–2011) who received reconstructive surgery in the head and neck area.

A total of 267 subjects who met the inclusion criteria were consecutively enrolled in our retrospective study. We included 107 women and 160 men. The mean age of all enrolled patients was 62.5 (SD: ± 14.2 years).

Donor site infections are summarized in Table 1, furthermore bacterial wound infections are listed as well as the number of flaps raised from the respective donor sites. All flaps of a single donor site were raised in the same way. A total of 5 surgeons conducted all surgical procedures. No significant difference regarding flap failure or number of flaps raised was detected between the different surgeons, $p > 0.05$. The radial forearm served as the preferred donor site ($n = 127$) and presented the lowest DR, Table 1. Both pedicled flaps (PLDF: $n = 20$, PPMF: $n = 33$) with donor sites at the thorax revealed moderate results for DR, Table 1. Flaps raised for reconstructive procedures from the patients' legs had the highest documented DR. The anterior lateral thigh showed wound infection in 8 out of 13 cases, and prevalence for donor site infections of lateral lower leg was 34 out 74 patients (DR:0.45), Table 1.

70 out of 267 (26.2%) patients presented signs of infections. In this group of patients, pathogenic bacteria were isolated in clinically relevant amounts. In our clean-contaminated wound care unit, samples for microbacterial cultures were obtained as wound dressings were changed. Gram-positive facultative anaerobic bacteria were most prominently detected, followed by gram-negative aerobic and gram-negative facultative anaerobic bacteria (Gram-positive 61.4%, Gram-negative 38.6%; Table 2).

Staphylococcus spp. were the most frequently isolated bacteria ($n = 32$, 45.7%) overall. Second, *Viridians streptococci* ($n = 6$, 8.6%)

Table 1
Wound infections of donor sites.

Donor site	Number of bacterial wound infections	Number of flaps used for reconstruction	Detection Ratio (DR)
radial forearm	11	127	0.087
anterior lateral thigh	8	13	0.61
latissimus dorsi region	7	20	0.35
pectoral region	10	33	0.27
fibula, lateral lower leg	34	74	0.45
total	70	267	0.26

The different donor sites are listed, wound infections and flaps raised from the respective donor sites are presented, as well as the detection ratio. The radial forearm presented the significantly lowest DR for all groups, $p < 0.05$.

Table 2
Pathogens preferred milieu and gram-staining.

Different pathogens	Number of bacteria harvested
Gram-positive facultative anaerobic bacteria	41
Gram-negative aerobic bacteria	12
Gram-negative facultative anaerobic bacteria	11
Gram-negative anaerobic bacteria	4
Gram-positive anaerobic bacteria	1
Gram-positive aerobic bacteria	1
Total	70

Different pathogens are listed in groups regarding preferred aerobic or anaerobic milieu and gram staining.

and *Pseudomonas aeruginosa* ($n = 6$, 8.6%) were isolated in relevant amounts. Furthermore, other bacteria, such as *Escheria coli*, *Enterobacter spp.* and *Klebsiella spp.*, were isolated in donor sites wounds, Table 3.

Risk factors for surgical site infection such as body mass index (BMI in kg/m^2), raised flap volume (cm^3), patients' age and length of hospital stay were analyzed. Flap volume was the lowest for radial forearm flaps and did significantly differ from all other raised flaps used for tissue transfer to the head and neck. The BMI was similar in the patients receiving a reconstruction with RFFF or FFF, Table 4. No difference was detected for BMI in all enrolled patients with reconstruction by FFF, PMMF, LDPF and ALTF. The length of hospital stays presented no significant difference among the groups, Table 4. None of the patients enrolled experienced sepsis caused by an infected donor site or a spread of the infection from the donor site through the fascial layers.

Moreover, descriptive data were used to present further risk factor such as oral corticosteroid therapy, diabetes mellitus and

smoking. The radial forearm flap group possessed most patients presenting such risk factors, at the same time the radial forearm group was the greatest with a total 127 patients.

4. Discussion

In our present investigation of the surgical site infection, we solely focused on the donor site. In literature, bacterial contamination of surgical site infections is frequently reported with serious complications that can result in delayed wound healing or wound breakdown (Cannon et al., 2017). In the field of head and neck surgery, studies regarding surgical site infection mainly concentrate on the recipient site (Skitarelic et al., 2007; Zhang et al., 2014; Cannon et al., 2017). The functional reconstruction of the recipient site and the morbidity of the donor site have a great impact on patients' quality of life after ablative surgery in the head and neck (Collins et al., 2012).

Over the past decade, the ALTF has become one of the most preferred flaps for tissue transfer and possesses a line of beneficial characteristics, such as high versatility, adequate tissue stock, possibility of simultaneous two-team approach, large and long pedicle, and minimal donor site morbidity (Weise et al., 2017). Interestingly, wound dehiscence with bacterial infections was most frequently detected in our study for the ALTF, (DR of 0.61) Table 1. Compartment syndrome, muscle herniation or necrosis are described as possible complications for direct wound closure at the ALT donor site (Agostini et al., 2013). Additionally, the tension on the skin after direct wound closure may foster wound dehiscence with consequential bacterial wound infection. Therefore, this donor site needs meticulous postoperative wound management. In consequence, it seems to be more preferential for ALTF with larger skin paddles to favor secondary wound closure and intermediate vacuum wound dressing after flap elevation (Agostini et al., 2013).

The PPMF presents many advantages and is still popular among many reconstructive surgeons in developing countries (Bhanja et al., 2016) and continues to be the most universal major flap in head and neck reconstruction (Milenovic et al., 2006). Furthermore, the PLDF presents another safe alternative to microvascular flaps without compromising flap size (Wilkman et al., 2014). This technique is especially useful for patients with limits in reconstruction by their general health, these patients often cannot endure long operation times (Wilkman et al., 2014). In our department free flaps represent the 'gold standard' of modern treatment, but in cases of comprised anatomy, high health risk factors for prolonged general anesthesia or earlier surgeries, the PPMF or the PLDF technique is applied. Once the pedicled flap is rotated from the thoracic wall to the recipient site in the head and neck area, the donor site is closed

Table 3
Isolated harvested from SSI of the donor site.

Bacteria	Radial forearm	Anterior lateral thigh	Latissimus dorsi	Pectoral region	Lateral lower leg (Fibula region)	Total number
Staphylococcus spp. (other than St. epidermidis, no MRSA)	6	5	3	2	15	32 (45.7%)
Viridians Streptococci	3	0	0	0	3	6 (8.6%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	0	1	0	4	6 (8.6%)
<i>Escherichia coli</i>	0	0	1	2	2	5 (7.1%)
Enterobacter spp.	0	0	0	1	3	4 (5.7%)
<i>Klebsiella spp.</i>	0	1	0	2	1	4 (5.7%)
Staphylococcus epidermidis	0	1	0	1	1	3 (4.3%)
<i>Enterococcus faecium</i>	0	1	0	0	1	2 (2.9%)
<i>Serratia marcescens</i>	0	0	0	0	2	2 (2.9%)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	0	0	1	0	2 (2.9%)
others	0	0	2	0	2	4 (5.7%)
	11 (15.7%)	8 (11.4%)	7 (10%)	10 (14.3%)	34 (48.6%)	70 (100%)

Isolates are listed according to their origin.

Table 4
Parameters compromising wound healing.

	Radial forearm	Anterior lateral thigh	Latissimus dorsi	Pectoral region	Lateral lower leg (Fibula region)
Flap Volume in cm ³	33.8 (69.4/20.9) A	134.6 (258.5/62.9) B	190.8 (351.2/103.1) B	98.6 (230.4/35.1) B	100 (218/45) B
BMI in kg/m ²	25.0 (27.5/22.5) A	23.2 (24.2/19.5) BC	23.1 (24.1/21.8) BC	22.8 (25.2/19.6) BC	24 (27.4/21.5) AC
Age in years	63 (74/51) A	70 (79/64) A	70 (78/61) A	68 (75/61) A	58 (69/50) A
Length of stay in days	15 (11/23) A	21 (13/26) A	23 (20/32) A	25 (14/36) A	19 (14/27) A
Diabetes type 2	13 (10.2%) A	1 (7.7%) A	2 (10%) A	6 (18.1%) A	2 (2.7%) A
Oral Corticosteroids	19 (15%) A	2 (15.4%) A	1 (5%) A	6 (18.1%) A	11 (14.9%) A
Smoking (more than 10 pack years)	44 (34.6%) A	5 (38.5%) A	6 (30%) A	16 (48.5%) A	37 (50%) A

Null hypothesis was rejected for BMI and flap volume and confirmed for patients' age and length of stay (Kruskal–Willis test; $p < 0.05$). Mann–Whitney–U test was performed to determine the difference between two groups ($p < 0.05$). Median and percentiles (75/25) are displayed as well. Descriptive data was used for illustration of type 2 diabetes, long-term oral corticosteroid treatment and smoking, chi–square test present no significance ($p > 0.05$).

with multilayer sutures. In consideration of infections, these donor sites presented moderate detection ratios (PPMF: 0.27 DR; LDF: 0.35 DR). To our surprise, we detected no difference in age between the various flap groups, Table 4. In general, pedicled flaps were utilized when cervical or peripheral vessel anatomy did not favor a microvascular approach. Compromised vascularity may promote wound dehiscence and infections (Cannon et al., 2017), thus this might have impacted our study's results.

Moreover, we found no significant difference in flap volume for ALTF, PMMF, PLDF and FFF. For the pedicled flaps, the pedicle was not calculated as part of the flap volume. Thus, we hold the wound area for the pedicled flaps to be greater than what can solely be measured by the transplanted flap volume. The wound area of the donor site from local pedicled flaps (PLDF, PMMF) has a close relationship to the recipient site as the pedicle is tunneled under the skin to the recipient site in the head and neck area. Fistula and partial muscle necrosis are described for these pedicled flaps in head and neck reconstruction (Milenovic et al., 2006; Colletti et al., 2015). Thus, the donor site becomes accessible for bacteria. Even if the skin remains closed, dehiscence in the recipient site may also have an impact on the donor site. Silva, chyme or bacteria, in some cases, may travel along the pedicle and reach the donor site.

The volume of the RFFF is significantly different from the further investigated flaps in volume, in the RFFF group the lowest DR was observed, Tables 1 and 4. This might indicate that raised volume and localization of the donor site, e.g. fibula versus radial forearm, can be identified as factors for bacterial wound colonization. The skin defect of both donor sites, RFFF and FFF, was closed in the same fashion with a silicone membrane, both donor sites were closed by second intention. When granulations from the base and sides of the wound reached skin level, skin was transplanted on the wound, yet the DR for RFFF was significantly lower than the DR for FFF, $p < 0.05$ chi–square test. This might indicate that hygienic care of forearm wounds in head and neck patients is easier to maintain than for wounds of the lateral lower leg. In respect to the data presented in our study, we find donor site wounds of the leg in general to be more prone to infection than donor sites of the upper body (Tables 1, 3 and 4).

Notably, the donor site wounds of our cohort are very heterogeneous. In particular, the applied wound closure techniques for the investigated donor sites are differential: ALTF, PMMF, PLDF

received primary wound closure, whereas RFFF and FFF were closed by delayed primary intention. Furthermore, it can be argued that these procedures present different wound milieus. In a multicenter randomized controlled trial investigating primary and delayed primary wound closure, no significant differences between these procedures was detected (Siribumrungwong et al., 2018). Moreover, for contaminated wounds, delayed primary wound closure tends to be more beneficial (Bhangu et al., 2013). Primarily, our donor site wounds can be regarded as clean operative sites with no inflammation or involvement of the respiratory or alimentary tracts (Cannon et al., 2017). Thus, at the time of wound cover or primary closure all wounds in our study can be regarded as clean. For comparison, infections of the donor consequently occurred during the postoperative care.

Bacteria like *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, and *Klebsiella pneumoniae* are frequently found in wounds with indwelling devices (Thet et al., 2018). In the lines, we detected mostly *Staphylococcus* spp., *Viridans streptococci* and *Pseudomonas aeruginosa* in our study, Table 3. Notably, all our donor site wounds were in contact with such medical devices, which serve the purpose of aiding treatment and generating better outcomes for patients (Thet et al., 2018). Our donor sites were equipped with Redon drainage or silicone membranes. Redon drains were inserted after the flaps were raised in the latissimus dorsi region, the pectoral donor site and in the anterior lateral thigh. Silicone membranes served as wound dressings for the radial forearm and the lateral lower leg.

In acute wounds, most commonly *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* are isolated (Gabriliska and Rumbaugh, 2015). *Staphylococcus aureus* is regarded as an early stage colonizer and *Pseudomonas aeruginosa* is frequently isolated later (Gabriliska and Rumbaugh, 2015; Thet et al., 2018). The prevalent number of *Staphylococcus* spp. detected in our investigation and no prolonged in-hospital stay for a single reconstructive group (Table 3 + 4) might indicate that our constant wound management was able to detect infections of donor site wounds mostly at an early stage. Moreover, consequent wound management prevents donor site wound infection from spreading.

As part of the recent global health discussion, gram-negative pathogens present a major worldwide health concern with some pathogens showing resistance to all current antibacterial options

(Boucher et al., 2009). We detected in our study a total of 27 g-negative pathogens in the donor site wounds (Table 2). Besides *Pseudomonas aeruginosa*, for gram-negative pathogens *Escheria coli*, *Enterobacter spp.* and *Klebsiella spp.* were isolated most frequently. Notably, merely one of the harvested isolates from the lateral lower leg was recorded as a multi-drug resistant (MDR) *Pseudomonas aeruginosa* strain. Thus, in our study the incidence of multi-drug resistant pathogens in an acute surgical site infection can be maintained at a very low rate if constant wound care is applied. Estimates for transmission of multi-drug resistant (MDR) *Pseudomonas aeruginosa* for patient-to-patient transmission have ranged from approximately 18% up to 80% in long-term-care facilities (Ortega et al., 2004; Harris et al., 2006). Strict isolation procedures, cleaning procedures and hygiene measures help limit in-hospital outbreaks of multi-drug resistant bacteria (Harris et al., 2006; Knoester et al., 2014). With regard to all infected donor sites, permanent wound care and surveillance of patients at risk should be mandatory.

5. Conclusion

Overall, gram-positive facultative anaerobic bacteria, mainly *Staphylococcus spp.*, are predominant in donor site wounds. For wound care management, an infection with gram-negative pathogens should not be neglected.

Ethical approval

All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

Financial disclosure

There are no financial disclosures or commercial interests from any authors.

Conflicts of interest

There were no conflicts of interest.

Acknowledgments

The authors thank Kristine Gray (of Castalia Ohio, USA) for revising this paper in language and grammar as a native speaker.

References

- Agostini T, Lazzeri D, Spinelli G: Anterolateral thigh flap: systematic literature review of specific donor-site complications and their management. *J Cranio-Maxillofacial Surg* 41(1): 15–21, 2013
- Bhangu A, Singh P, Lundy J, Bowley DM: Systemic review and meta-analysis of randomized clinical trials comparing primary vs delayed primary skin closure in contaminated and dirty abdominal incisions. *JAMA Surg* 148(8): 779–786, 2013
- Bhanja A, D'Souza DS, Roy C, Poddar RN: Reliability of the pectoralis major myocutaneous flap in reconstructive oral cancer surgery in developing countries: our experience. *Med J Armed Forces India* 72(Suppl 1): S1–S7, 2016
- Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, et al: Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! an update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 48(1): 1–12, 2009
- Bratzler DW, Hunt DR: The surgical infection prevention and surgical care improvement projects: national initiatives to improve outcomes for patients having surgery. *Clin Infect Dis* 43(3): 322–330, 2006
- Cannon RB, Houlton JJ, Mendez E, Futran ND: Methods to reduce postoperative surgical site infections after head and neck oncology surgery. *Lancet Oncol* 18(7): e405–e413, 2017
- Colletti G, Tewfik K, Bardazzi A, Allevi F, Chiapasco M, Mandalà M, et al: Regional flaps in head and neck reconstruction: a reappraisal. *J Oral Maxillofac Surg* 73(3): 571, 2015 e571–571.e510
- Collins J, Ayeni O, Thoma A: A systematic review of anterolateral thigh flap donor site morbidity. *Can J Plast Surg* 20(1): 17–23, 2012
- Dumville JC, Gray TA, Walter CJ, Sharp CA, Page T, Macefield R, et al: Dressings for the prevention of surgical site infection. *Cochrane Database Syst Rev* 12: CD003091, 2016
- Gabrilska RA, Rumbaugh KP: Biofilm models of polymicrobial infection. *Future Microbiol* 10(12): 1997–2015, 2015
- Gadre KS, Gadre P, Sane VD, Halli R, Doshi P, Modi S: Pectoralis major myocutaneous flap—still a workhorse for maxillofacial reconstruction in developing countries. *J Oral Maxillofac Surg* 71(11): e2001–e2005, 2005 e2010, 2013
- Harris AD, McGregor JC, Furuno JP: What infection control interventions should be undertaken to control multidrug-resistant gram-negative bacteria? *Clin Infect Dis* 43(Suppl 2): S57–S61, 2006
- Harris BN, Bewley AF: Minimizing free flap donor-site morbidity. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 24(5): 447–452, 2016
- Heal CF, Banks JL, Lepper PD, Kontopantelis E, van Driel ML: Topical antibiotics for preventing surgical site infection in wounds healing by primary intention. *Cochrane Database Syst Rev* 11: CD011426, 2016
- Hölzle F, Mohr C, Wolff K-D: Reconstructive oral and maxillofacial surgery. *Deutsches Ärzteblatt Int* 105(47): 815–822, 2008
- Kim H, Wiraatmadja ES, Lim S-Y, Pyon J-K, Bang S-I, Oh KS, et al: Comparison of morbidity of donor site following pedicled muscle-sparing latissimus dorsi flap versus extended latissimus dorsi flap breast reconstruction. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg* 66(5): 640–646, 2013
- Kim JT, Kim SW: Perforator flap versus conventional flap. *J Korean Med Sci* 30(5): 514–522, 2015
- Knoester M, de Boer MG, Maarleveld JJ, Claas EC, Bernards AT, de Jonge E, et al: An integrated approach to control a prolonged outbreak of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in an intensive care unit. *Clin Microbiol Infect* 20(4): O207–O215, 2014
- Milenovic A, Virag M, Uglesic V, Aljinovic-Ratkovic N: The pectoralis major flap in head and neck reconstruction: first 500 patients. *J Craniomaxillofac Surg* 34(6): 340–343, 2006
- Ortega B, Groeneveld AB, Schultz C: Endemic multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in critically ill patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 25(10): 825–831, 2004
- Siribumrungwong B, Chantip A, Noorit P, Wilasrusmee C, Ungpinitpong W, Chotiya P, et al: Comparison of superficial surgical site infection between delayed primary versus primary wound closure in complicated appendicitis: a randomized controlled trial. *Ann Surg* 267(4): 631–637, 2018
- Skitarelic N, Morovic M, Manestar D: Antibiotic prophylaxis in clean-contaminated head and neck oncological surgery. *J Craniomaxillofac Surg* 35(1): 15–20, 2007
- Ther NT, Wallace L, Wibaux A, Boote N, Jenkins ATA: Development of a mixed-species biofilm model and its virulence implications in device related infections. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.34103>, 2018 Mar 8 [Epub ahead of print]
- Weise H, Naros A, Blumenstock G, Krimmel M, Hoefert S, Kluba S, et al: Donor site morbidity of the anterolateral thigh flap. *J Craniomaxillofac Surg* 45(12): 2105–2108, 2017
- Wilkman T, Suominen S, Back L, Vuola J, Lassus P: The pedicled latissimus dorsi flap in head and neck reconstruction: an old method revisited. *J Reconstr Microsurg* 30(3): 163–170, 2014
- Zhang Y, Dong J, Qiao Y, He J, Wang T, Ma S: Efficacy and safety profile of antibiotic prophylaxis usage in clean and clean-contaminated plastic and reconstructive surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Plast Surg* 72(1): 121–130, 2014



Oral recipient site infections in reconstructive surgery - impact of the graft itself and the perioperative antibiotic prophylaxis

Matthias Zirk¹ & Artjom Zaleski¹ & Franziska Peters^{2,3} & Matthias Kreppel¹ & Max Zinser¹ & Joachim E. Zöller¹

Received: 10 June 2018 / Accepted: 15 September 2019
Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2019

Abstract

Objectives This study was designed to assess the influence of peri/post-operative antibiotic prophylaxis (POABP) and the reconstructive graft itself on recipient sites infections in head and neck surgery.

Materials and Methods In this retrospective cohort study, 322 consecutive patients with reconstructive surgery were investigated. The primary objective was to analyze the differences of commonly applied reconstructive grafts on the occurrence of oral recipient site infections. Moreover, differences of POABP regimes (namely: ampicillin/sulbactam, 2nd generation cephalosporins, dindamycin) and antibiotic alternatives were investigated. In addition, patients' length of in-hospital stay was analyzed in regard to reconstructive graft and POABP regime.

Results The free radial forearm flap and split-thickness skin graft presented significantly less recipient site infections and shorter length of in-hospital stays (LOS) in comparison to further six reconstructive technique with pedicled tissue transfer or bone transfers. LOS was significantly shorter for patients with ampicillin/sulbactam than with 2nd generation cephalosporins as POABP. 91% of the harvested pathogens (n=193) were susceptible to the combination of 2nd and 3rd generation cephalosporins. Secondly, 92 out 113 (81%) harvested pathogens presented susceptibility to moxifloxacin.

Conclusion Smaller tissue transfers are less prone to infections of the recipient site and present low LOS. For an POABP regime, the combination of 2nd and 3rd generation cephalosporins presents substantial results in recipient site infections. In cases of allergy, potential pathogens show adequate susceptibility to moxifloxacin.

Clinical relevance A combination of 2nd and 3rd generation cephalosporins may be used to prevent recipient sites in head and neck surgery.

Keywords surgical site infection · oral recipient site · flaps for reconstruction in head and neck surgery · clean-contaminated wounds

Introduction

In oral and maxillofacial surgery various flaps are applied to reconstruct the anatomy after ablative surgery [1, 2]. The complex anatomy of these surgical sites formed by tumor

resection, neck dissection and tissue transfer contributes to multiple wounds with diverse microbial flora resulting in a high risk for infections [3, 4]. In the course of the operation, the respiratory or alimentary tracts are entered under controlled intraoperative conditions, therefore the vast majority of wounds in ablative and reconstructive head and neck surgery can be regarded as clean-contaminated [3]. The aerodigestive tracts are commonly colonized by gram-positive and facultative anaerobic bacteria [4]. But temperature (33–37 °C), smoking, alcohol consumption, pH alteration, atmospheric pressure, and daylight influence the microbial composition [5]. Furthermore in cancer patients, Enterobacteriaceae and other Gram-negative organisms are frequently present [4]. In line, oral cancer patients with reconstructive surgery and tracheotomy possess higher levels of bacteria in the oropharyngeal fluid because of swallowing disturbance and reduced self-cleaning mechanism of the oral cavity [6]. Surgical site

Max Zinser and Joachim E. Zöller contributed equally to this work.

* Matthias Zirk
matthias_zirk@yahoo.de

¹ Department for Oral and Craniomaxillofacial and Plastic Surgery, University of Cologne, Kerpener Strasse 62, 50931 Cologne, Germany

² Department of Dermatology, University of Cologne, Cologne, Germany

³ Institute for Medical Microbiology, Immunology and Hygiene, University Hospital of Cologne, Cologne, Germany

infections (SSI) can delay wound healing, impair cosmetic outcomes and can increase healthcare costs [7]. In order to prevent SSI, POABP are commonly administered, but clinicians' regimes vary and so far no standard protocol has been established [4, 8]. As POABP for clean-contaminate wounds in head and neck surgery first- or second-generation cephalosporines with metronidazole are frequently recommended; clindamycin serve as an alternative for penicillin-allergic patients, but data for clindamycin suggests increased rates for SSI in comparison to penicillin-based antibiotics [9].

Microvascular tissue transfer has become state of the art in reconstructive surgery over the past two decades [10]. Flaps from donor sites such as the free fibula flap (FFF), the free radial forearm flap (FRFF) or the anterior lateral thigh (ALTF) are regularly applied methods for reconstruction in the head and neck area [10, 11]. In some cases, split-thickness skin grafts (SSG) present an applicable reconstructive method for minor defects [12, 13]. However, some patients with need for reconstruction present a spectrum of comorbidities, possess adverse anatomic conditions with a compromised blood supply or a history of previous radiotherapy, which leaves them ineligible for microvascular surgery [14, 15]. In such cases, older reconstructive techniques in the head and neck surgery, for instance the pedicled myocutaneous latissimus dorsi flap (PLDF) or the pedicled myocutaneous pectoralis major flap (PPMF), are revisited to obtain a proper reconstruction [14, 16]. Flap failure results in long-term morbidity for the patient due to the compromised function and aesthetics of the recipient site, the psychological toll can be even greater [17]. In greater numbers than kinked or compressed pedicle, hemorrhage, hypercoagulable disorder; infections of the recipient side can be held responsible for flap failures. In up to 20% of all cases with flap loss a recipient site infection is present [17]. Therefore, this study focuses on SSI of the flaps' recipient site. The aim of the study was to investigate the impact of peri/post-operative antibiotic prophylaxis (POABP), the graft applied for reconstruction in head and neck surgery, and the bacteria detected in SSI of graft's recipient site on the patient's length of in-hospital stay (LOS). Furthermore, the resistance patterns of the harvested bacteria from SSI of the flap's recipient site was analyzed.

Material and Methods

In this retrospective cohort study, we investigated the medical records and surgery protocols of 322 consecutive patients who received ablative surgery and reconstruction in the head and neck. In detail, 183 (57%) patients were male and 139 (43%) were female with an average age of 63 years (\pm SD 14.1 years).

All surgery wounds were in contact to the upper aerodigestive tract, in particular in contact to oral biofilms. Therefore, the wounds were regarded as clean-contaminated

at the point of surgery. Infections of the recipient site were regarded as surgical site infections if they met the following criteria during in-hospital stay < 30 days based on the Centers for Disease Control and Prevention criteria [18]

<https://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/9pscSSICurrent.pdf>:

- purulent drainage from the sutures/wounds
- dehiscence of sutures/wounds or sutures/wounds opened by the surgeon because of infection
- abscess or other evidence of a purulent infection involving deeper layers of the wound (e.g. fistula with purulent drainage, tissue necrosis)
- diagnosis of an SSI by the surgeon on exam or imaging and patient has at least one of the following signs or symptoms: pain or tenderness; localized swelling; erythema; or heat.

The region of flap exposure to oral biofilm (localization of the recipient site in the oral cavity), was categorized into six subsites.

Exclusion criteria were incomplete records or those with inadequate follow-up as well as patients with tumor debulking and no reconstructive surgery or multiple reconstructive procedures.

All patients received an intravenous POABP. The POABP was started one hour prior to the begin of surgery and was continued for at least 5 days. Patients received one of the three listed POABP regimes:

AMP/S: 3 x 3g per day (n=264)

CLI: 3 x 600mg per day (n=27)

2nd generation cephalosporin: 2 x 2g per day (n = 31)

All patients with a β -lactam allergy received clindamycin as POABP. The choice for AMP/S or 2nd generation cephalosporin as POABP was based on surgeons' individual decision.

Furthermore, moxifloxacin (MOX) was investigated as an optional alternative for POABP based on the microbiological findings.

For microbiological diagnostics, a swap was inserted into purulent drainage of wounds or small soft tissue samples were obtained from the wounds. Specimens were subsequently analyzed at the University clinic's Institute of Medical Microbiology. Microorganisms were cultured, species identifications were performed using matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight (MALDI-TOF) and susceptibility testing was performed via VITEK (Biomerieux) and if necessary, via agar diffusion or Epsilometer Test (E-Test) according to the guidelines of the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). The reports were sent to the Department for Oral and Cranio-Maxillofacial and Plastic Surgery. Only isolated bacteria

which were reported in clinically relevant amounts were considered for this study's investigation. Reports of non-virulent oral microflora were regarded as contamination and excluded from this investigation.

For the study's cohort, the *detection ratio (DR)* was determined for each reconstructive graft as followed: The number of bacterial infected recipient reconstructed with a specific type of graft (e.g. free fibula flap) was divided by the total number of all recipient sites reconstructed with this specific type of graft (e.g. total of free fibula flaps) in the investigated cohort.

$$DR = \frac{\text{number of infected recipient sites reconstructed with a specific type of graft}}{\text{total number of all recipient sites reconstructed with this specific type of graft}}$$

All patients' data were anonymized when extracted from the clinic's data base for this research.

Data were analysed using SPSS statistical software (SPSS Version 24.0; IBM, Munich, Germany). For statistical analysis of proportions across levels of categorical variables, the chi-square test or Fisher exact test was used, as appropriate. In regard to LOS, power analysis was conducted using an alpha of 0.05; the power was calculated as .95 for the applied reconstructive grafts, as .87 for POABP. Continuous variables were compared with the non-parametric Kruskal-Wallis and Mann-Whitney-U or Wilcoxon signed-rank test, as appropriate. The Bonferroni adjustment was used to counteract the problem of multiple comparisons. The level of significance for p-values was set < 0.05. Descriptive analysis was performed as well.

Results

Mainly, surgery was performed for cancer or previous cancer resection. Whereas, 276 patients suffered from oral squamous cell carcinoma (OSCC), 18 patients present other oral malignancies, like mucoepidermoid carcinoma or oral adenocarcinoma, 17 patients had invasive skin cancer (e.g. cutaneous squamous cell carcinoma, basal cell carcinoma), further 11 possessed a history of non-malignant tissue destruction (e.g. trauma). Flaps' recipient sites significantly differed between the various surgical scenarios in regard to the underlying diseases; $p < 0.001$, χ^2 -test.

The pedicled latissimus dorsi flap was frequently used for reconstruction of the buccal plane (Table 1). The floor of mouth and lower jaw presenting the largest group of recipient sites, the various flaps were most frequently used for reconstruction of this region (Table 1). The ALTF showed equal appliance in the upper jaw and hard palate compared to the floor of the mouth and lower jaw.

27 patients reported β -lactam allergy. Moreover, 3 patients reported to be allergic to clindamycin. No prolonged in-

hospital LOS was detected for patients who reported β -lactam allergy.

General information regarding the SSI:

The floor of mouth and lower jaw (183/322, 56.8%) was the most frequently reconstructed recipient site. Followed by the tongue (57/322, 17.7%), buccal plane (38/322, 11.6%), upper jaw and hard palate (34/322, 10.6%).

A total of 83 (25.8%) recipient sites presented at least, minor surgical site infections for in-hospital patients. 193 bacteria were isolated from the infected recipient site wounds, thus an average of 2.3 bacteria was present in the infected wounds.

SSI in regard to POABP:

Patients who received a 2nd generation cephalosporin (*detection ratio* for SSI: 12/31 ~ 38%) or clindamycin (*detection ratio* for SSI: 9/27 ~ 33%) as POABP were significantly more at risk to experience an infection compared to patients with ampicillin/sulbactam (*detection ratio* for SSI: 61/264 ~ 23%) as POABP, $p < 0.05$.

Significant difference in length of in-hospital stays (LOS) was calculated between two of the three POABP regimes; $p < 0.05$. The AMP/S group present significantly shorter LOS than the CFZ group; $p < 0.05$, figure 1. No substantial difference was detected in LOS between the AMP/S and the CLI group likewise no difference was detected between the CLI and the CFZ group, $p < 0.05$, figure 1.

Length of in-hospital stay and infection in regard to the reconstructive technique/graft:

For reconstructive techniques the FRFF and SSG present substantially fewer SSI in the recipient site as further reconstructive technique with pedicled tissue transfer or bone transfer did, $p < 0.05$. Similarly, both reconstruction techniques, FRFF and SSG, presented significant shorter LOS in comparison to the further techniques, $p < 0.05$, figure 1.

Difference in LOS were detected between the three POABP regimes, $p < 0.05$, figure 1. AMP/S group present significantly shorter LOS than 2nd generation cephalosporin group, $p < 0.05$. No substantial difference was detected in LOS between AMP/S and CLI, or CLI and 2nd generation cephalosporin, $p < 0.05$, figure 1.

No specific subsite or reconstructive technique presented a significantly greater abundance of anaerobic bacteria. Furthermore, no specific bacteria species was associate with any reconstruction technique or site, $p > 0.05$.

Table 1. Flaps transferred to recipient site

Recipient site	Free Radial forearm flap	Fee ALT flap	Pedicle Latissimus dorsi flap	Pedicle Pectoralis major flap	Free Fibula flap	Spilt-skin graft
lower jaw and floor of mouth	67 ~47%	5 ~36%	6 ~29%	28 ~68%	70 ~93%	7 ~24%
upper jaw and hard palate	18 ~13%	5 ~36%	4 ~19%	4 ~10%	2 ~3%	1 ~3%
Oropharynx and soft palate	3 ~2%	1 ~7%	0	0	2*	0
tongue	35 ~25%	0	0	5 ~12%	1*	16 ~55%
Planum buccale	16 ~11%	3 ~21%	11 ~52%	3 ~7%	0	5 ~17%
perioral region	3 ~2%	0	0	1 ~2%	0	0
total	142 100 %	14 100 %	21 100 %	41 100 %	75 100 %	29 100 %

Flaps used for reconstruction were significantly differently applied at the various recipient sites, $p < 0.001$. *flap's skin island mainly used to reconstruct the marked site

Bacteria harvested from SSI of the recipient site:

The microbial organisms detected in SSI of the flaps' recipient site were mainly facultative anaerobic bacteria, table 2. In general, an anaerobic dominance was revealed in the investigated cohort, table 2. Moreover, 73 gram-positive bacteria were outnumbered by 119 gram-negative bacteria, table 2. Isolated bacteria are illustrated in detail in, table 3.

Staphylococcus aureus, *Klebsiella species*, *E. coli*, *Viridans streptococcae*, *Pseudomonas aeruginosa*,

Enterobacter species, *Enterococcus faecium* were the most frequently isolated pathogens among further bacteria which were less frequently detected.

Notably, solely three methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and sixteen *Pseudomonas aeruginosa* were isolated in the investigated cohort 323 patients.

180 out of 193 (93%) pathogens received susceptibility tests for AMP/S. Furthermore, 141 out of 193 (73%) pathogens were tested for 2nd generation cephalosporins and 129 out of 193 (67%) pathogens susceptibility testing was

Fig. 1 LOS is presented for the various reconstructive techniques and POABP. Median was 17days (25. percentile: 11 days/ 75. percentile: 27 days).

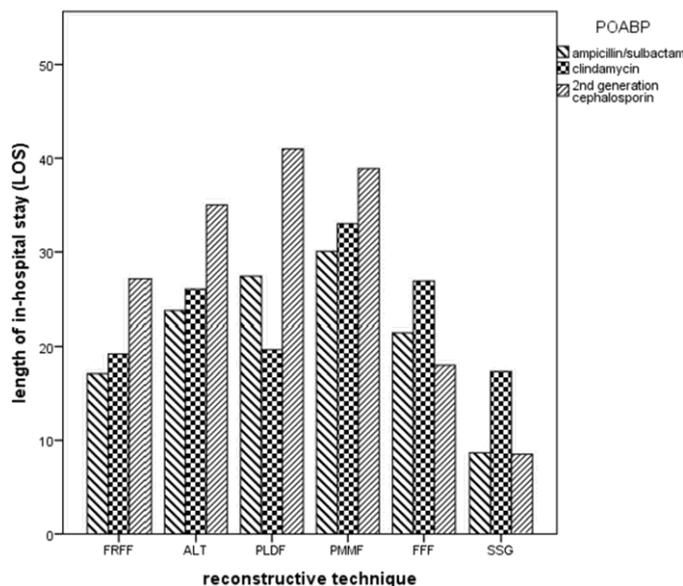


Table 2. Spectrum of harvested bacteria

Groups of isolated pathogens	n (%)
aerobic gram+	6 (3%)
anaerobic gram -	18 (9%)
aerobic gram-	45 (23%)
anaerobic gram +	9 (5%)
facultative anaerobic gram+	59 (30%)
facultative anaerobic gram-	56 (29%)
total	193 (100%)

Descriptive data was used to illustrate preferred milieu of the pathogens harvested in the recipient sites.

performed for 3rd generation cephalosporins. Susceptibility testing was performed for clindamycin in 53 out of 193 (27%) pathogens. In addition, susceptibility to moxifloxacin was tested for 113 out 193 pathogens (59%).

In susceptibility testing 112 out 180 (62%) tested bacteria were susceptible for AMP/S. For second generation cephalosporins 97 out of 141 (69%) bacteria were susceptible. 103 out of 129 (80%) tested bacteria were susceptible for 3rd generation cephalosporins. For clindamycin 32 out of 53 (60%) tested bacteria were susceptible. Moxifloxacin presented with 92 out 113 (81%) is greatest susceptibility.

Table 3. Harvested bacteria species

Isolated bacteria from wounds	N	%
<i>Staphylococcus aureus</i> (1 x MRSA)	36	18.8%
<i>Klebsiella</i> spp.	27	14.1%
<i>Escherichia coli</i>	24	12.6%
<i>Viridans Streptococci</i>	21	11%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	16	8.4%
<i>Enterobacter</i> spp.	15	7.9%
<i>Enterococcus faecium</i>	12	6.8%
<i>Proteus mirabilis</i>	8	4.2%
<i>Serratia marcescens</i>	8	4.2%
non <i>Viridans Streptococci</i>	4	2.1%
non- <i>aureus Staphylococci</i>	3	1.6%
<i>Acinetobacter</i> spp.	3	1.6%
<i>Citrobacter</i> spp.	2	1%
<i>St. maltophilia</i>	2	1%
<i>Raoultella</i> spp.	2	1%
<i>Eikenella corrodens</i>	2	1%
<i>Morganella morgani</i>	2	1%
others	6	2%
total	193	100%

In 83 recipient sites out of 323 patients at least, minor surgical site infections were detected for in-hospital patients. In 331 patients we harvested n=193 bacteria in recipient site wounds. The average detection ratio was 83/323=0.256 (26%).

Resistance to both 2nd and 3rd generation cephalosporins was registered for 18 (9%) isolated bacteria.

Susceptibility tests revealed significantly greater susceptibility for the investigated pathogens for MOX or to the combination of 2nd and 3rd generation cephalosporins than for AMP/S, p<0.05. In regard to the tested pathogens: 2nd generation cephalosporins, CLI and MOX presented equal susceptibility results for gram-positive aerobes.

Discussion

In this study, patients who received reconstructive tissue transfer to the head and neck for various indications were evaluated. In our heterogeneous cohort the radial forearm flap was the most frequently used reconstructive technique followed by the free fibula flap. Mainly, both flaps were used for reconstruction of floor of mouth or lower jaw.

In comparison of FFF and FRFF, the FRFF showed significantly fewer SSI of the recipient sites. In literature, surgical site infections of FFF are documented with up to 27% and contain a great risk for plate removal [19]. Likewise to our results, an increased LOS is documented for patients with FFF than for patients with FRFF [20]. For our study's cohort, at least minor recipient site infections occurred in 25.8 % of all investigated reconstructive procedures. This finding is in line with data presented in literature, whereas different studies describe an surgical site infection for the recipient site in a quarter to a third of all cases in their cohort or even in larger numbers [21–23]. Surgical site infections seem to promote extended LOS, yet further factors like blood loss and time of general anesthesia can be regarded as further contributing factors [20].

In our retrospective cohort, the ALTF was commonly applied for reconstruction of floor of mouth. If a bone graft was demanded for simultaneous reconstruction of floor of mouth and the lower jaw the FFF was used instead. Both free flaps presented comparable results in recipient site infections and LOS. In comparisons, the PMMF as the locally pedicled alternative for floor of mouth to the ALTF had no increased infection rate or LOS. This finding endorses the value of the PMMF as an alternative to microvascular flaps if the possibility for failure of a free vascularized flap is likely or further reconstructive options are limited [24]. If there is need for safe alternative to microvascular flaps the PDLF is further option in reconstructive surgery [14]. In our study, the PDLF was mainly used for reconstruction of the buccal plane and lateral midface. Patients with PLDF were hospitalized significantly longer than patients with FRFF or FFF. Noticeably, recipient site infections in the recipient site were only significantly lower for FRFF and SSG. Wound infections can heal without any antimicrobial therapy, but this progress is more challenging for anatomically compromised sites, for instance the

reconstructive oral cavity [25, 26]. Wound infections can involve deeper tissues layers and potentially cause systemic infection [26]. Topically applied tetracycline ointments aid in the prevention of infections [26, 27]. In line with these findings, the topical ointment therapy of our SSG might explain the significantly lower detections rates for infections of SSG. Moreover, the SSG are in general designed for smaller defects in various oral recipient sites [12], and consequently possess a shallow wound area. Wound's location (e.g. recipient site), size, and depth of the wound determine alongside with the extent of nonviable exogenous contamination, the microbial load, and the pathogens' level of virulence the progression of a wound infection [28]. In this context, and based on our results the SSG presents advantages for shallow oral recipient sites. In addition, the SSG can aid in reduction of costs, operation times, intensive care and hospital stay which may emerge in connection with complex microvascular operations [12].

For our cohort, we revealed a dominance of facultative anaerobic bacteria, such bacteria normally colonizes the oral cavity and the further upper aerodigestive tract [4, 29].

In consideration of the underlying diseases, the oral bacterial diversity may change and eventually differ significantly from healthy individuals [30]. Moreover, the saprophytic bacteria of the harvested flap's donor site can be transferred into the oral cavity [4]. Therefore, POABP must aim at a broad, polymicrobial spectrum of possible pathogens. In our results, patients receiving AMP/S experienced a significantly shorter LOS than the 2nd generation cephalosporin group, yet no difference was detected between the AMP/S and the CLI group in regard to LOS for our cohort. In contrary, data published earlier revealed four-fold greater risk to experience a SSI for patients with CLI as POABP [9].

Notably, AMP/S, cephalosporines and CLI are among the most common agents administered as POABP in head and neck surgery [31, 32]. Surprisingly, 62% of the bacteria with susceptibility testing for AMP/S were susceptible. However, 60% of the investigated bacteria were susceptible for CLI. In contrary, the 2nd and 3rd generation cephalosporins exhibited the most promising susceptibility reports. In combination, the 2nd and 3rd generation cephalosporins (namely: cefuroxime + cefotaxime) were able to cover 91% of the polymicrobial spectrum in our investigated cohort of recipient site infection.

In earlier reports of oral biofilm of patients with oral carcinomas, *Staphylococcus aureus* and *Viridians streptococci* are frequently detected along with further pathogens like *Enterococcus faecalis*, *Enterobacter species*, *Klebsiella species* and *Escherichia coli* [33–35]. These findings are similar to the harvested pathogens of recipient site in our cohort (Table 3). Thus, the bacteria in oral biofilms must be considered in relation to the known predisposition of such patients to systemic infections [36] or as risk factors for the success of reconstructive procedures with tissue transfer to this delicate oral recipient sites.

In contrary to different investigations [4, 37], we only detected a very low presents of MRSA in our wounds (three cases), our pre-surgical screening tests might have prevented greater prevalence of MRSA infection in the recipient site wounds of our cohort.

Nosocomial infection with *Pseudomonas aeruginosa* in recipient site wound were detected in 16 cases, (Table 3). Thus, 5% of our patients experienced a *Pseudomonas aeruginosa* infection. In general, no specific POABP is strictly recommended for such cases of *Pseudomonas aeruginosa* infections in head and neck surgery, instead the empiric antibiotic regime can be adjusted when susceptibility test results are certain [4, 8].

Conclusion

After ablative surgery, tissue transfer to the oral cavity is crucial procedure for patients' rehabilitation, but it bears an undeniable risk of recipient site infections. In prevention of recipient site infections smaller sized tissue transfers with FRFF or SSG may be preferential if applicable in the individual surgical scenario. Under empiric POABP, larger tissue transfers can safely be conducted, but oral wounds should be monitored on a regular base and microbial stewardship aids in determination of appropriate antimicrobial drug use. Furthermore, 2nd and 3rd generation cephalosporins (cefuroxime + cefotaxime) are a reliable empiric POABP for reconstructive tissue transfers in head and neck surgery. Moxifloxacin present an applicable useful alternative as POABP, if patients are allergic to cephalosporins.

Compliance with Ethical Standards:

Conflict of Interest The authors declare that they have no conflict of interest.

Ethical approval All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

Local ethnics board exempts this study from a specific ethic vote due to its pure retrospective nature.

Informed consent For this type of study (retrospective study), formal consent is not required.

References

1. Kansy K, Mueller AA, Mucke T, Kopp JB, Koersgen F, Wolff KD, Zeilhofer HF, Holzle F, Pradel W, Schneider M et al (2014) Microsurgical reconstruction of the head and neck—current concepts of maxillofacial surgery in Europe. *J Craniomaxillofac Surg* 42(8): 1610–1613

2. Elledge R, Parmar S (2018) Free flaps for head and neck cancer in paediatric and neonatal patients. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 26(2):127–133
3. Cannon RB, Houlton JJ, Mendez E, Futran ND (2017) Methods to reduce postoperative surgical site infections after head and neck oncology surgery. *Lancet Oncol* 18(7):e405–e413
4. Veve MP, Davis SL, Williams AM, McKinnon JE, Ghanem TA (2017) Considerations for antibiotic prophylaxis in head and neck cancer surgery. *Oral Oncol* 74:181–187
5. Le Bars P, Matamoros S, Montassier E, Le Vacon F, Potel G, Soueidan A, Jordana F, de La Cochetiere MF (2017) The oral cavity microbiota: between health, oral disease, and cancers of the aerodigestive tract. *Can J Microbiol* 63(6):475–492
6. Funahara M, Hayashida S, Sakamoto Y, Yanamoto S, Kosai K, Yanagihara K, Umeda M (2015) Efficacy of topical antibiotic administration on the inhibition of perioperative oral bacterial growth in oral cancer patients: a preliminary study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 44(10):1225–1230
7. Heal CF, Banks JL, Lepper PD, Kontopantelis E, van Driel ML (2016) Topical antibiotics for preventing surgical site infection in wounds healing by primary intention. *Cochrane Database Syst Rev* 11:CD011426
8. Veve MP, Greene JB, Williams AM, Davis SL, Lu N, Shnyder Y, Li DX, Noureldine SI, Richmon JD, Lin LO et al (2018) Multicenter Assessment of Antibiotic Prophylaxis Spectrum on Surgical Infections in Head and Neck Cancer Microvascular Reconstruction. *Otolaryngol Head Neck Surg* 159(1):59–67. <https://doi.org/10.1177/0194599818756299>
9. Pool C, Kass J, Spivack J, Nahumi N, Khan M, Babus L, Teng MS, Genden EM, Miles BA (2016) Increased Surgical Site Infection Rates following Clindamycin Use in Head and Neck Free Tissue Transfer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 154(2):272–278
10. Wolff KD (2015) Perforator flaps: the next step in the reconstructive ladder? *Br J Oral Maxillofac Surg* 53(9):787–795
11. Kim JT, Kim SW (2015) Perforator Flap versus Conventional Flap. *J Korean Med Sci* 30(5):514–522
12. Hoefert S, Lotter O (2018) Change in reimbursement and costs in German oncological head and neck surgery over the last decade: ablative tongue cancer surgery and reconstruction with split-thickness skin graft vs. microvascular radial forearm flap. *Clin Oral Investig* 22(4):1741–1750
13. Rigby MH, Taylor SM (2013) Soft tissue reconstruction of the oral cavity: a review of current options. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 21(4):311–317
14. Wilkman T, Suominen S, Back L, Vuola J, Lassus P (2014) The pedicled latissimus dorsi flap in head and neck reconstruction: an old method revisited. *J Reconstr Microsurg* 30(3):163–170
15. Colletti G, Tewfik K, Bardazzi A, Allevi F, Chiapasco M, Mandalà M, Rabbiosi D (2015) Regional Flaps in Head and Neck Reconstruction: A Reappraisal. *J Oral Maxillofac Surg* 73(3):571.e571–571.e510
16. Bhanja A, D'Souza DS, Roy C, Poddar RN (2016) Reliability of the pectoralis major myocutaneous flap in reconstructive oral cancer surgery in developing countries: Our experience. *Med J Armed Forces India* 72(Suppl 1):S1–S7
17. Corbitt C, Skoracki RJ, Yu P, Hanasono MM (2014) Free flap failure in head and neck reconstruction. *Head Neck* 36(10):1440–1445
18. Surgical site infection (SSI). Event definitions [<https://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/9pscSSIcurrent.pdf>]. Accessed March 2018
19. Wood CB, Shinn JR, Amin SN, Rohde SL, Sinard RJ (2018) Risk of plate removal in free flap reconstruction of the mandible. *Oral Oncol* 83:91–95
20. Girod A, Brancati A, Mosseri V, Kriegel I, Jouffroy T, Rodriguez J (2010) Study of the length of hospital stay for free flap reconstruction of oral and pharyngeal cancer in the context of the new French casemix-based funding. *Oral Oncol* 46(3):190–194
21. Orabona GD, Corvino R, Maglittero F, Abbate V, Bonavolonta P, Romano A, Salzano G, Califano L (2018) Infective complications after free flaps reconstruction in patients affected by head and neck cancer Our experience on 77 cases. *Ann Ital Chir* 89:62–65
22. Yang CH, Chew KY, Solomkin JS, Lin PY, Chiang YC, Kuo YR (2013) Surgical site infections among high-risk patients in clean-contaminated head and neck reconstructive surgery: concordance with preoperative oral flora. *Ann Plast Surg* 71(Suppl 1):S55–S60
23. Simo R, French G (2006) The use of prophylactic antibiotics in head and neck oncological surgery. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 14(2):55–61
24. Patel K, Lyu DJ, Kademani D (2014) Pectoralis major myocutaneous flap. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 26(3):421–426
25. Almadori G, Rigante M, Bussu F, Parrilla C, Gallus R, Barone Adesi L, Galli J, Paludetti G, Salgarello M (2015) Impact of microvascular free flap reconstruction in oral cavity cancer: our experience in 130 cases. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 35(6):386–393
26. Hoey C, Lipsky BA (2009) Topical Antimicrobial Therapy for Treating Chronic Wounds. *Clin Infect Dis* 49(10):1541–1549
27. Funahara M, Yanamoto S, Ueda M, Suzuki T, Ota Y, Nishimaki F, Kurita H, Yamakawa N, Kiritu T, Okura M et al (2017) Prevention of surgical site infection after oral cancer surgery by topical tetracycline: Results of a multicenter randomized control trial. *Medicine* 96(48):e8891
28. Bowler PG, Duerden BI, Armstrong DG (2001) Wound microbiology and associated approaches to wound management. *Clin Microbiol Rev* 14(2):244–269
29. Clayman GL, Raad II, Hankins PD, Weber RS (1993) Bacteriologic profile of surgical infection after antibiotic prophylaxis. *Head Neck* 15(6):526–531
30. Pushalkar S, Ji X, Li Y, Estilo C, Yegnanarayana R, Singh B, Li X, Saxena D (2012) Comparison of oral microbiota in tumor and non-tumor tissues of patients with oral squamous cell carcinoma. *BMC Microbiol* 12:144–144
31. Langerman A, Ham SA, Pisano J, Pariser J, Hohmann SF, Meltzer DO (2015) Laryngectomy Complications Are Associated with Perioperative Antibiotic Choice. *Otolaryngol Head Neck Surg* 153(1):60–68
32. Langerman A, Thisted R, Hohmann S, Howell M (2016) Antibiotic and Duration of Perioperative Prophylaxis Predicts Surgical Site Infection in Head and Neck Surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg* 154(6):1054–1063
33. Bolz J, Dosa E, Schubert J, Eckert AW (2014) Bacterial colonization of microbial biofilms in oral squamous cell carcinoma. *Clin Oral Investig* 18(2):409–414
34. Byakodi R, Krishnappa R, Keluskar V, Bagewadi A, Shetti A (2011) The microbial flora associated with oral carcinomas. *Quintessence Int (Berlin, Germany)* 42(9):e118–e123
35. KRV V, CJH M, Dantas FT, HHA C, FJC DR, Palioto DB (2018) The impact of chemotherapeutic treatment on the oral microbiota of patients with cancer: a systematic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 125(6):552–566. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2018.02.008>
36. Nagy KN, Sonkodi I, Szoke I, Nagy E, Newman HN (1998) The microflora associated with human oral carcinomas. *Oral Oncol* 34(4):304–308
37. Durand ML, Yarlagaadda BB, Rich DL, Lin DT, Emerick KS, Rocco JW, Deschler DG (2015) The time course and microbiology of surgical site infections after head and neck free flap surgery. *Laryngoscope* 125(5):1084–1089

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

7 Literaturverzeichnis

- Almadori G, Rigante M, Bussu F, Parrilla C, Gallus R, Barone Adesi L, Galli J, Paludetti G, Salgarello M (2015) Impact of microvascular free flap reconstruction in oral cavity cancer: our experience in 130 cases. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 35(6):386–393
- Afridi Idres, Retrospektive Untersuchung der Antikoagulantienpraktiken bei mikrochirurgisch anastomosierten Transplantaten, Hamburg, 2009
- Agostini T, Lazzeri D, Spinelli G: Anterolateral thigh flap: systematic literature review of specific donor-site complications and their management. *J Cranio-Maxillofacial Surg* 41(1): 15e21, 2013
- Bartelink H, Breur K, Hart G, Annyas B, van Slooten E, Snow G. The value of postoperative radiotherapy as an adjuvant to radical neck dissection. *Cancer*. 1983;52(6):1008-13
- Becker GD, Parell GJ. Cefazolin prophylaxis in head and neck cancer surgery. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1979;88(1):183–6
- Benedito Menezes M. , Samir Saleh K., Yumi Nakai M. , Porto Maurity Dias L., Kodi Kavabata N. , Gonçalves A.J., Pectoralis major myocutaneous flap in Head And Neck Surgery reconstructions: critical analysis, 2018
- Bernier J, Domege C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefebvre JL, Greiner RH, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2004;350(19):1945-52. Epub 2004/05/07.
- Bhangu A, Singh P, Lundy J, Bowley DM: Systemic review and meta-analysis of randomized clinical trials comparing primary vs delayed primary skin closure in contaminated and dirty abdominal incisions. *JAMA Surg* 148(8): 779e786, 2013
- Bhanja A, D'Souza DS, Roy C, Poddar RN: Reliability of the pectoralis major myocutaneous flap in reconstructive oral cancer surgery in developing countries: our experience. *Med J Armed Forces India* 72(Suppl 1): S1eS7, 2016
- Biemer E.; Stock W. (1983): Total thumb reconstruction: a one-stage reconstruction using an osteo-cutaneous forearm flap. *Br J Plast Surg* 36: 52-55
- Bjordal K, Ahlner-Elmqvist M, Hammerlid E, Boysen M, Evensen JF, Bjorklund A, et al. A prospective study of quality of life in head and neck cancer patients. Part II: Longitudinal data. *Laryngoscope*. 2001;111(8):1440-52. Epub 2001/09/25
- Blackwell K.-E. (1999): Unsurpassed reliability of free flaps for head and neck reconstruction. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 125:295-299
- Bocking, A., et al., Role of brush biopsy and DNA cytometry for prevention, diagnosis, therapy, and follow up care of oral cancer. *J Oncol*, 2011. 2011: p. 875959
- Bolz J, Dosa E, Schubert J, Eckert AW (2014) Bacterial colonization of microbial biofilms in oral squamous cell carcinoma. *Clin Oral Investig* 18(2):409–414
- Bootz F., GH Müller Mikrovaskuläre Gewebetransplantation in den Kopf- Halsbereich, Thieme, 1992
- Bosetti C, Gallus S, Trichopoulou A, Talamini R, Franceschi S, Negri E, et al. Influence of the Mediterranean diet on the risk of cancers of the upper aerodigestive tract. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2003;12(10):1091-4. Epub 2003/10/28
- Bosetti C, Talamini R, Levi F, Negri E, Franceschi S, Airoldi L, et al. Fried foods: a risk factor for laryngeal cancer? *Br J Cancer*. 2002;87(11):1230-3. Epub

2002/11/20

- Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, et al: Bad bugs, no drugs: no ESCAPE! an update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 48(1): 1e12, 2009
- Bowler PG, Duerden BI, Armstrong DG (2001) Wound microbiology and associated approaches to wound management. *Clin Microbiol Rev* 14(2):244–269
- Byers RM. Modified neck dissection. A study of 967 cases from 1970 to 1980. *Am J Surg.* 1985;150(4):414-21. Epub 1985/10/01.
- Boysen M, Lovdal O, Tausjo J, Winther F. The value of follow-up in patients treated for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Eur J Cancer.* 1992;28(2-3):426-30. Epub 1992/01/01.
- Bratzler DW, Hunt DR: The surgical infection prevention and surgical care improvement projects: national initiatives to improve outcomes for patients having surgery. *Clin Infect Dis* 43(3): 322e330, 2006
- Byakodi R, Krishnappa R, Keluskar V, Bagewadi A, Shetti A (2011) The microbial flora associated with oral carcinomas. *Quintessence Int (Berlin, Germany: 1985)* 42(9):e118– e123
- Cannon RB, Houlton JJ, Mendez E, Futran ND: Methods to reduce postoperative surgical site infections after head and neck oncology surgery. *Lancet Oncol* 18(7): e405ee413, 2017
- Castelli ML, Pecorari G, Succo G, Bena A, Andreis M, Sartoris A. Pectoralis major myocutaneous flap: analysis of complications in difficult patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2001;258(10):542-5. Epub 2002/02/07
- Chen HC, Tang YB: Anterolateral thigh flap: an ideal soft tissue flap. *Clin Plast Surg* 2003: 283-401
- Chiarini L, De Santis G, Bedogni A, Nocini PF. Lining the mouth floor with prelaminate fascio- mucosal free flaps: clinical experience. *Microsurgery.* 2002;22(5):177-86. Epub 2002/09/05.
- Clayman GL, Raad II, Hankins PD, Weber RS (1993) Bacteriologic profile of surgical infection after antibiotic prophylaxis. *Head Neck* 15(6):526–531
- Colletti G, Tewfik K, Bardazzi A, Allevi F, Chiapasco M, Mandal a M, et al: Regional flaps in head and neck reconstruction: a reappraisal. *J Oral Maxillofac Surg* 73(3): 571, 2015 e571-571.e510
- Collins J, Ayeni O, Thoma A: A systematic review of anterolateral thigh flap donor site morbidity. *Can J Plast Surg* 20(1): 17e23, 2012
- Corbitt C, Skoracki RJ, Yu P, Hanasono MM (2014) Free flap failure in head and neck reconstruction. *Head Neck* 36(10):1440– 1445
- Davies J, Davies D. Origin and evolution of antibiotic resistance. *Microbiol Mol Biol Rev* 2010;74(3):417–33
- Demirkan F et al.: The versatile anterolateral thigh flap: a musculocutaneous flap in disguise in head and neck reconstruction. *Br J Plast Surg* 2000: 30-36
- Dimery, I.W. and W.K. Hong, Overview of combined modality therapies for head and neck cancer. *J Natl Cancer Inst,* 1993. 85(2): p. 95-111
- Dubreuil, L., M Derriennic, A Sedallian, Comparative antibacterial activity of cefpodoxime, cefuroxime and cefaclor against strict anaerobic bacteria, 1990 May;38(5):343-6, PMID: 2367150
- Dumville JC, Gray TA, Walter CJ, Sharp CA, Page T, Macefield R, et al: Dressings for the prevention of surgical site infection. *Cochrane Database Syst Rev* 12: CD003091, 2016
- Durand ML, Yarlagadda BB, Rich DL, Lin DT, Emerick KS, Rocco JW, Deschler DG (2015) The time course

- and microbiology of surgical site infections after head and neck free flap surgery. *Laryngoscope* 125(5):1084–1089
- Dziegielewski PT, Boyce B, Manning A, et al. Predictors and costs of readmissions at an academic head and neck surgery service. *Head Neck* 2016;38(Suppl. 1):E502-10
- Ehrenfeld M., P.J., Jundt G., Waldhart E., Tumoren im Mund-Kiefer- Gesichtsbereich. Zahn- Mund- Kieferheilkunde,, Band 2: Spezielle Chirurgie, ed. E.M. In: Schwenzer N. 2002: George Thieme Verlag,, Stuttgart,, New York. 100-123
- Elledge R, Parmar S (2018) Free flaps for head and neck cancer in paediatric and neonatal patients. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 26(2):127–133
- Fernandes R., Local and regional flaps in head and neck reconstruction: a practical approach. Hoboken (NJ): Wiley-Blackwell; 2014
- Figuro Ruiz, E., et al., Effects of the consumption of alcohol in the oral cavity: relationship with oral cancer. *Med Oral*, 2004. 9(1): p. 14-23
- Funahara M, Hayashida S, Sakamoto Y, Yanamoto S, Kosai K, Yanagihara K, Umeda M (2015) Efficacy of topical antibiotic administration on the inhibition of perioperative oral bacterial growth in oral cancer patients: a preliminary study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 44(10):1225–1230
- Funahara M, Yanamoto S, Ueda M, Suzuki T, Ota Y, Nishimaki F, Kurita H, Yamakawa N, Kirita T, Okura M et al (2017) Prevention of surgical site infection after oral cancer surgery by topical tetracycline: Results of a multicenter randomized control trial. *Medicine* 96 (48): e8891
- Gabrilska RA, Rumbaugh KP: Biofilm models of polymicrobial infection. *Future Microbiol* 10(12): 1997e2015, 2015
- Gadre KS, Gadre P, Sane VD, Halli R, Doshi P, Modi S: Pectoralis major Myocutaneous flap still a workhorse for maxillofacial reconstruction in developing countries. *J Oral Maxillofac Surg* 71(11): e2001ee2005, 2005 e2010, 2013
- Gal TJ, Futran ND: Outcome research in head and neck reconstruction. *Fac Plas Surg* 2002: 113-117
- Giele H., O. Cassell, *Plastic and Reconstructive Surgery*, Oxford University Press 2008
- Girod A, Brancati A, Mosseri V, Kriegel I, Jouffroy T, Rodriguez J (2010) Study of the length of hospital stay for free flap reconstruction of oral and pharyngeal cancer in the context of the new French casemix-based funding. *Oral Oncol* 46(3):190–194
- Hausamen JE, E Machtens, J. Reuther, *Mund-Kiefer und Gesichtschirurgie. Kirschnersche allgemeine und spezielle Operationslehre*, Berlin: Springer; 1995
- Harashina T. (1988): Analysis of 200 free flaps. *Br J Plast Surg* 41:33
- Harris AD, McGregor JC, Furuno JP: What infection control interventions should be undertaken to control multidrug-resistant gram-negative bacteria? *Clin Infect Dis* 43(Suppl 2): S57eS61, 2006
- Harris BN, Bewley AF: Minimizing free flap donor-site morbidity. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 24(5): 447e452, 2016
- Hayden RE: Microvascular free flaps for soft tissue defects. *Otolaryngol Clin N Am* 1991: 1343-1359
- Heal CF, Banks JL, Lepper PD, Kontopantelis E, van Driel ML: Topical antibiotics for preventing surgical site infection in wounds healing by primary intention. *Cochrane Database Syst Rev* 11: CD011426, 2016
- Hidalgo D.-A.; Disa J.-J; Cordeiro P.-G; Hu Q.-Y. (1998): A review of 716 consecutive free flaps for oncologic surgical defects: refinement in donor-site selection and technique. *Plast Reconstr Surg* 102:722
- Hoefert S, Lotter O (2018) Change in reimbursement and costs in German

- oncological head and neck surgery over the last decade: ablative tongue cancer surgery and reconstruction with splitthickness skin graft vs. microvascular radial forearm flap. *Clin Oral Investig* 22(4):1741–1750
- Hoey C, Lipsky BA (2009) Topical Antimicrobial Therapy for Treating Chronic Wounds. *Clin Infect Dis* 49(10):1541–1549
- Hölzle F, Mohr C, Wolff K-D: Reconstructive oral and maxillofacial surgery. *Deutsches Ärzteblatt Int* 105(47): 815 € e822, 2008
- Ichinose A.; Tahara S.; Terashi H.; Nomura T.; Omori M. (2003): Short-term postoperative flow changes after free radial forearm flap transfer: possible cause of vascular occlusion. *Ann Plast Surg* 50:160
- Johnson JT, Yu VL. Antibiotic use during major head and neck surgery. *Ann Surg* 1988;207(1):108–11
- Jones N.-F.; Johnson J.-T.; Shestak K.-C.; et al (1996): Microsurgical reconstruction of the head and neck: interdisciplinary collaboration between head and neck surgeons and plastic surgeons in 305 cases. *Ann Plast Surg* 36:37-43
- Kaatsch P., S. C., Katalinc A., Hentschel S., Barabas N., Barnes B., Berzt J., Dahm S., Haberland J., Kraywinkel K., Laudi A., Wolf U., (2012). *Krebs in Deutschland 2007/2008 Häufigkeiten und Trends (Vol. 8)*. Berlin: Robert Koch Institut
- Kansy K, Mueller AA, Mucke T, Kopp JB, Koersgen F, Wolff KD, Zeilhofer HF, Holzle F, Pradel W, Schneider M et al (2014) Microsurgical reconstruction of the head and neck– current concepts of maxillofacial surgery in Europe. *J Craniomaxillofac Surg* 42(8): 1610–1613
- Khoury R.-K. (1992): Avoiding free flap failure. *Clin Plast Surg* 19:773–781
- Kim H, Wiraatmadja ES, Lim S-Y, Pyon J-K, Bang S-I, Oh KS, et al: Comparison of morbidity of donor site following pedicled muscle-sparing latissimus dorsi flap versus extended latissimus dorsi flap breast reconstruction. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg* 66(5): 640e646, 2013
- Kim JT, Kim SW: Perforator flap versus conventional flap. *J Korean Med Sci* 30(5): 514e522, 2015
- Kirchhoff, David Prävalenz von Rezidiven bei Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle – eine retrospektive Analyse Dargestellt an 304 Fällen im Zeitraum Juli 2007 bis Mai 2011, München 2017
- Knoester M, de Boer MG, Maarleveld JJ, Claas EC, Bernards AT, de Jonge E, et al: An integrated approach to control a prolonged outbreak of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in an intensive care unit. *Clin Microbiol Infect* 20(4): O207eO215, 2014
- Koshima I et al.: Free anterolateral thigh flap for reconstruction of head and neck defects. *J Plast Reconstr Surg* 1993: 421-428
- Koshima I et al.: Free combined composite flaps using the lateral circumflex femoral system for repair of massive defects of the head and neck regions: an introduction of the chimeric flap principle. *Plastic and Reconstructive Surgery* 1993: 411-420
- Kroll S.-S.; Schustermann M.-A. ; Reece G.-P. ; Miller M.-J. ; Evans G.-R. ; Ribb G.-L.; Baldwin B.-J. (1996): Timing of pedicle thrombosis and flap loss after free tissue transfer. *Plast Reconstr Surg* 98:1230
- KRV V, CJH M, Dantas FT, HHA C, FJC DR, Palioto DB (2018) The impact of chemotherapeutic treatment on the oral microbiota of patients with cancer: a systematic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 125(6):552–566.
- La Vecchia, C., et al., Epidemiology and prevention of oral cancer. *Oral Oncol*, 1997. 33(5): p. 302-12. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9415327>
- Lang, S., et al., [Clinical and epidemiological data of patients with malignomas of the head and neck]. *Laryngorhinootologie*, 2002. 81(7): p. 499-508

- Langerman A, Ham SA, Pisano J, Pariser J, Hohmann SF, Meltzer DO (2015) Laryngectomy Complications Are Associated with Perioperative Antibiotic Choice. *Otolaryngol Head Neck Surg* 153(1):60–68
- Langerman A, Thisted R, Hohmann S, Howell M (2016) Antibiotic and Duration of Perioperative Prophylaxis Predicts Surgical Site Infection in Head and Neck Surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg* 154(6):1054–1063
- Le Bars P, Matamoros S, Montassier E, Le Vacon F, Potel G, Soueidan A, Jordana F, de La Cochetiere MF (2017) The oral cavity microbiota: between health, oral disease, and cancers of the aerodigestive tract. *Can J Microbiol* 63(6):475–492
- Levi F, Pasche C, Lucchini F, Chatenoud L, Jacobs DR, Jr., La Vecchia C. Refined and whole grain cereals and the risk of oral, oesophageal and laryngeal cancer. *European journal of clinical nutrition*. 2000;54(6):487-9. Epub 2000/07/06
- Li L. (2006): MIKROCHIRURGISCHE REVASKULARISIERTE TRANSPLANTATE – BEWÄHRTES UND INNOVATIONEN. Med. Habil. 3
- Li L., Schmelzle R. (2002): Successful tissue coverage featuring the latissimus dorsi flap. *Polster: J Craniomaxillofac Surg* 30 (Supplement 1): 284
- Lippman, S.M., et al., Epidemiology, biology, and chemoprevention of aerodigestive cancer. *Cancer*, 1994. 74(9 Suppl): p. 2719-25
- Lovie MJ, Duncan GM, Glasson DW (1984) The ulnar artery forearm free flap. *Br J Plast Surg* 37: 486
- Lueg E.-A. (2004): Comparing microvascular outcomes at a large integrated health maintenance organization with flagship center in the United State. *Arch otolaryngol Head Neck Surg* 130:779-785
- Maier, H., et al., Tobacco and alcohol and the risk of head and neck cancer. *Clin Investig*, 1992. 70(3-4): p. 320-7
- Manktelow Ralph T., *Mikrovaskuläre Wiederherstellungschirurgie*, 1988
- Matthew H.; Conrad M.-D.; William P.-A. Jr. (2001): Pharmacologic Optimization of Microsurgery in the New Millennium. *Plast Reconstr Surg* 108: 2088
- May J.-W.; Savage J.-R.; Savage R.-C. (1998): Free Muscle Flaps with Split-Thickness skin grafts for contoured closure of difficult wounds; Grapp's *Encyclopedia of Flaps* (2nd Edition), Lippincott- Raven, Philadelphia, New York: 1789-1794
- McGregor, I.-A. (1992): *Plastische Chirurgie: Grundlagen und klinische Anwendung*. Berlin. Springer S. 85-90
- Metelmann, H.-R., Kaduk, W., *Tumoren im Kopf-Halsbereich. Mund – Kiefer-Gesichtschirurgie*. 2007: Urban und Fischer
- Milenovic A, Virag M, Uglesic V, Aljinovic-Ratkovic N: The pectoralis major flap in head and neck reconstruction: first 500 patients. *J Craniomaxillofac Surg* 34(6): 340e343, 2006
- Misan G. M., C Dollman, D R Shaw, N Burgess ,Cephalosporin utilisation review and evaluation, 1995 Aug;8(2):100-22 doi: 10.2165/00019053-199508020-00003
- Mitchell RM, Mendez E, Schmitt NC, et al. Antibiotic prophylaxis in patients undergoing head and neck free flap reconstruction. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2015;141(12):1096–103
- Morse, D.E., et al., Smoking and drinking in relation to oral cancer and oral epithelial dysplasia. *Cancer Causes Control*, 2007. 18(9): p. 919-29
- Mühlbauer W.; Herndl E; Stock W. (1982): The forearm flap. *J Plast Reconstr Surg* 70: 336-339
- Nagy KN, Sonkodi I, Szoke I, Nagy E, Newman HN (1998) The microflora associated with human oral carcinomas. *Oral Oncol* 34(4):304–308
- Nola-Fuchs, P., et al., The prevalence of human papillomavirus 16 and Epstein-Barr

- virus in patients with oral squamous cell carcinoma. *Acta Clin Croat*, 2012. 51(4): p. 609-14
- Olivari N. (1976): The latissimus dorsi flap. *Br J Plast Surg* 29: 106
- Olivari N. *Praktische Plastische Chirurgie*. Kaden; 2004
- Olsson E; Svartling N.; Asko-Seljavaara S. ; Lassila R. (2001): Activation of coagulation and fibrinolysis in microsurgical reconstruction in the lower extremities. *Br J Plast Surg* 54:597-603
- Orabona GD, Corvino R, Maglito F, Abbate V, Bonavolonta P, Romano A, Salzano G, Califano L (2018) Infective complications after free flaps reconstruction in patients affected by head and neck cancer Our experience on 77 cases. *Ann Ital Chir* 89:62–65
- Ortega B, Groeneveld AB, Schultsz C: Endemic multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in critically ill patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 25(10): 825e831, 2004
- Overgaard J, Hansen HS, Specht L, Overgaard M, Grau C, Andersen E, et al. Five compared with six fractions per week of conventional radiotherapy of squamous-cell carcinoma of head and neck: DAHANCA 6 and 7 randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;362(9388):933-40. Epub 2003/09/27.
- Patel K, Lyu DJ, Kademani D (2014) Pectoralis major myocutaneous flap. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 26(3):421–426
- Pool C, Kass J, Spivack J, Nahumi N, Khan M, Babus L, Teng MS, Genden EM, Miles BA (2016) Increased Surgical Site Infection Rates following Clindamycin Use in Head and Neck Free Tissue Transfer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 154(2):272–278
- Pound, A. W. Carcinogenesis and cell proliferation. *N. Z. Med. J.*, 67: 88- 99, 1968.
- Pushalkar S, Ji X, Li Y, Estilo C, Yegnanarayana R, Singh B, Li X, Saxena D (2012) Comparison of oral microbiota in tumor and nontumor tissues of patients with oral squamous cell carcinoma. *BMC Microbiol* 12:144–144
- REUTHER, J. (1991):
Plastische und wiederherstellende Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie.
 In: Horch HH (Hrsg) *Praxis der Zahnheilkunde (PDZ)*.
 Urban & Schwarzenberg Verlag: München, Wien, Baltimor, X/2: S. 403-431
- Rigby MH, Taylor SM (2013) Soft tissue reconstruction of the oral cavity: a review of current options. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 21(4):311–317
- Saint-Cyr M, Schaverien MV, Rohrich RJ. Perforator flaps: history, controversies, physiology, anatomy, and use in reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 2009; 123(4): 132e-145e
- Sanjeev M.Balamohan, Raja Sawhney Dustin, M.Lang Kartik Cherabuddi Varun, V.Varadarajan, Stewart H.Bernard Lauren, M.Mackinnon Brian, L.Boyce Patrick, J.Antonelli Philip, A.Efron Peter, T.Dziegielewski, Prophylactic antibiotics in head and neck free flap surgery: A novel protocol put to the test, University of Florida Health Cancer Center, Gainesville, FL, USA 2019
- Schmelzle R; Brosche T; Ahlemann C.-M. (1986): Mikrovaskularchirurgie im bestrahlten Gebiet. Tierexperimentelle Ergebnisse und klinische Relevanz. *Dtsch Z Mund Kiefer GesichtsChir* 10: 166-169
- Schnell B: *Geschichte der Plastischen Chirurgie*. Krupp, Rennekampff (Hrsg.). *Plastische Chirurgie, Klinik und Praxis*. Zweitaufgabe. ecomed; 1995
- Schustermann M.-A.; Miller M.-J.; Reece G.-P.; et al (1994): A single center's experience with 308 free flaps for repair of head and neck cancer defects. *Plast. Surg* 93:472- 478
- Schwenzer Norbnert & Michael Ehrenfeld, *Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie*,

- 4.vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage, Thieme Verlag, 2011
- Scully, C. and J. Bagan, Oral squamous cell carcinoma overview. *Oral Oncol*, 2009. 45(4-5): p. 301-8
- Shah, J.P. and Z. Gil, Current concepts in management of oral cancer-- surgery. *Oral Oncol*, 2009. 45(4-5): p. 394-401
- Seyffert W.: Genetik. 2. Auflage. Spektrum, 2003, ISBN 3-8274-1022-3: Spontane oder induzierte Veränderungen des Erbgefüges werden als Mutationen bezeichnet.
- Shrinivas Rathod , Jonathan Livergant , Jonathan Klein , Ian Witterick , Jolie Ringash , A systematic review of quality of life in head and neck cancer treated with surgery with or without adjuvant treatment, 2015 Oct;51(10):888-900, doi: 10.1016/j.oraloncology.2015.07.002. Epub 2015 Jul 21.
- Simon C., B Nussenbaum , S Preyer , BH Haughey Der freie anterolaterale Oberschenkelappen in der Rekonstruktion von Defekten in der Kopf- und Halsregion HNO-Informationen (Kongressabstracts) 2005; 84 – 485, DOI:10.1055/s-2005-869233
- Simo R, French G (2006) The use of prophylactic antibiotics in head and neck oncological surgery. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 14(2):55–61
- Simpson K.-H.; Murphy P.-G.; Hopkins P.-M.; Batchelor A.-G. (1996): Prediction of outcomes in 150 patients having microvascular free tissue transfers to the head and neck. *Br J Plast Surg* 49:267-273
- Siribumrungwong B, Chantip A, Noorit P, Skitarelic N, Morovic M, Manestar D: Antibiotic prophylaxis in clean- contaminated head and neck oncological surgery. *J Craniomaxillofac Surg* 35(1): 15e20, 2007
- Soutar DS, Scheker LR, Tanner NSB, McGregor IA (1983) The radial forearm flap: a versatile method for intra oral reconstruction. *Br J Plast Surg* 36: 1
- Soutar D.-S.; McGregor I.-A. (1986): The radial forearm flap in intraoral reconstruction: the experience of 60 consecutive cases. *Plast Reconstr Surg* 78: 1–8
- Strack Nora, Der freie anterolaterale Oberschenkel-Lappen (ALT) in der traumatologischen und onkologischen Defektdeckung, *Bocum*, 2008
- Suh JD, Sercarz JA, Abemayor E, Calcaterra TC, Rawnsley JD, Alam D, et al. Analysis of outcome and complications in 400 cases of microvascular head and neck reconstruction. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;130(8):962-6. Epub 2004/08/18.
- S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms AWMF-Registernummer: 007/100OL Version 3.0 – März 2021
- Talamini, R., et al., Combined effect of tobacco and alcohol on laryngeal cancer risk: a case- control study. *Cancer Causes Control*, 2002. 13(10): p. 957-64
- Taylor G.-I.; Townsend P; Corlett R. (1979): Superiority of the deep circumflex iliac vessels as the supply for free groin flaps. *Experimental work. Plast Reconstr Surg* 64: 595–604
- Teichmann-Golubović, Aniela Carina, Klinische Nachbeobachtung von operativ versorgten Patienten mit Kopf-Hals-Karzinomen ohne histologisch nachgewiesene Lymphknotenmetastasen an der Klinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie in den Jahren 2004-2012, 2016
- Thet NT, Wallace L, Wibaux A, Boote N, Jenkins ATA: Development of a mixed-species biofilm model and its virulence implications in device related infections. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.34103>, 2018 Mar 8 [Epub ahead of print]
- Urken M.-L.; Weinberg H; Buchbinder D; et al (1994): Microvascular free flaps in

- head and neck reconstruction: report of 200 cases and review of complications. *arch Otolaryngol Head and Neck Surg* 120:633-640 Veravuthipakorn L.;
- Veravuthipakorn A. (2004): Microsurgical Free Flap and Replantation without Antithrombotic Agent. *J Med Assoc Thai* 87(6): 665-9
- Veve MP, Davis SL, Williams AM, McKinnon JE, Ghanem TA (2017) Considerations for antibiotic prophylaxis in head and neck cancer surgery. *Oral Oncol* 74:181-187
- Veve MP, Greene JB, Williams AM, Davis SL, Lu N, Shnayder Y, Li DX, Noureldine SI, Richmon JD, Lin LO et al (2018) Multicenter Assessment of Antibiotic Prophylaxis Spectrum on Surgical Infections in Head and Neck Cancer Microvascular Reconstruction. *Otolaryngol Head Neck Surg* 159(1):59–67
- Vila PM, Zenga J, Jackson RS. Antibiotic prophylaxis in clean-contaminated head and neck surgery: a systematic review and meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2017;157(4):580–8. Oct
- Villaret DB, Futran NA. The indications and outcomes in the use of osteocutaneous radial forearm free flap. *Head Neck*. 2003;25(6):475-81. Epub 2003/06/05.
- Weise, Hannes Christoph, Entnahmemorbidität beim mikrochirurgisch anastomosierten Anterior Lateral Thigh (ALT)-Lappen, Tübingen, 2018
- Weise H, Naros A, Blumenstock G, Krimmel M, Hoefert S, Kluba S, et al: Donor site morbidity of the anterolateral thigh flap. *J Craniomaxillofac Surg* 45(12): 2105e 2108, 2017
- Werner, J.A., [Historical outline on the nomenclature of neck lymph nodes as a basis of neck dissection classification]. *Laryngorhinootologie*, 2001. 80(7): p. 400-9
- Wiernik G, Bates TD, Bleehen NM, Brindle JM, Bullimore J, Fowler JF, et al. Final report of the general clinical results of the British Institute of Radiology fractionation study of 3F/wk versus 5F/wk in radiotherapy of carcinoma of the laryngo-pharynx. *The British journal of radiology*. 1990;63(747):169- 80. Epub 1990/03/01.
- Wilasrusmee C, Ungpinitpong W, Chotiya P, et al: Comparison of superficial surgical site infection between delayed primary versus primary wound closure in complicated appendicitis: a randomized controlled trial. *Ann Surg* 267(4): 631e637, 2018
- Wilkman T, Suominen S, Back L, Vuola J, Lassus P: The pedicled latissimus dorsi flap in head and neck reconstruction: an old method revisited. *J Reconstr. Microsurg* 30(3): 163e170, 2014
- Wittenberg Kristina Daniela, Retrospektive Analyse freier Lappenplastiken unter besonderer Berücksichtigung der Lappenart und verschiedener Risikofaktoren im Hinblick auf Erfolgsrate und Komplikationen, Aachen, 2011
- Wolff KD (2015) Perforator flaps: the next step in the reconstructive ladder? *Br J Oral Maxillofac Surg* 53(9):787–795
- Wolff K.-D., Hölzle F., Raising of Microvascular Flaps, A Systemic Approach, 2005
- Wolff, K.D., Dr. Nast A., Rosumeck S, Dr. Sammain A, Follmann, M. . Leitlinienprogramm Onkologie | Leitlinienreport S3 Leitlinie "Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms" September 2012
- Wolff, K.D., M. Follmann, and A. Nast, The diagnosis and treatment of oral cavity cancer. *Deutsch Arztebl Int*, 2012. 109(48): p. 829-35
- Wolff KD GA: The free vastus lateralis flap: An anatomic study with case reports. *Plast Reconstr Surg* 1992: 469-475
- Wolff KD et al.: The anterolateral thigh as a universal donor site for soft tissue reconstruction on maxillofacial surgery. *J Cran Maxillofac Surg* 2006: 323-331
- Wood CB, Shinn JR, Amin SN, Rohde SL, Sinard RJ (2018) Risk of plate removal in free flap reconstruction of the mandible. *Oral Oncol* 83:91–95

Yang CH, Chew KY, Solomkin JS, Lin PY, Chiang YC, Kuo YR (2013) Surgical site infections among high-risk patients in cleancontaminated head and neck reconstructive surgery: concordance with preoperative oral flora. *Ann Plast Surg* 71(Suppl 1):S55–S60

Yang G. ; Chen B. ; Gao Y. (1981): Free transfer of forearm flap. Report of 56 cases. *Nat Med J China* 61: 139

Zhang Y, Dong J, Qiao Y, He J, Wang T, Ma S: Efficacy and safety profile of antibiotic prophylaxis usage in clean and clean-contaminated plastic and reconstructive surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Plast Surg* 72(1): 121e130, 2014

Zhou G et al.: Clinical experience and surgical anatomy of 32 anterolateral thigh flap transplantations. *Br J Plast Surg* 1991

Zirk Matthias , Artjom Zalesski , Franziska Peters , Timo Dreiseidler, Johannes Buller, Matthias Kreppel, Joachim E Zöller , Max Zinser , Prevention and management of bacterial infections of the donor site of flaps raised for reconstruction in head and neck surgery, 2018

<https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2008/rhb-moxifloxacin.html>; Roter Handbrief, Zugriffsdaten 5.06.2021

<https://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/9pscSSIcurrent.pdf>; Accessed March 2018; Surgical site infection (SSI). Event definitions

https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/kid_2019_c00_c14_mundhoehle_rachen.pdf?__blob=publicationFile

https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?__blob=publicationFile, S. 24

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7954292>

Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) in Zusammenarbeit mit dem Robert Koch Institut: 5. überarbeitete, aktualisierte Ausgabe. Saarbrücken 2006.

<https://www.onkozert.de/>

Lebenslauf

Alexander Artjom Zalesski

✉ E-Mail Adresse: zahnzeit55@googlemail.com

🌐 Webseite: www.zahnzeit55.de

Geschlecht: männlich

Geburtsdatum: 12.02.1990

Staatsangehörigkeit: deutsch

Sonstige Information: verheiratet, ein Kind

SCHUL- UND BERUFSBILDUNG

2017-2020	Studium Masterstudiengang, Donau-Universität Krems, Österreich Abschluss Master of Science Orale Chirurgie/Implantologie
2010-2015	Studium der Zahnmedizin Universität zu Köln, Köln Deutschland Staatsexamen 1,7
2008-2010	Schulische Ausbildung: Gymnasium Christophorus Gymnasium, Rostock, Deutschland Abitur 1,5
2002-2008	Schulische Ausbildung: Gymnasium Große Stadtschule, Rostock, Deutschland
1996-2002	Schulische Ausbildung; Grundschule Schule Nr.3, Unetscha, Brjansk Gebiet, Russland

Köln, den 20.10.2022

Unterschrift