

Aus der Klinik und Poliklinik für Thorax-, Herz- und Thorakale

Gefäßchirurgie

der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. Rainer Leyh

Einfluss eines antibiotikage tränkten Schwammes auf sternale Wundkomplikationen

- eine prospektiv randomisierte Doppelblindstudie

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Benjamin D. Hager

aus Plauen

Würzburg, Dezember 2011

Referent: Prof. Dr. Rainer G. Leyh

Korreferentin: Prof. Dr. Dr. Marianne Abele-Horn

Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 19. Dezember 2012

Der Promovend ist Arzt

**Gewidmet
meinen Eltern**

Inhaltsverzeichnis

1.) Einleitung	1
1.1) Die Idee der Anwendung	2
1.2) Warum Kollagen?	4
1.3) Warum Gentamicin?	4
1.4) Medizinökonomische Aspekte	5
2.) Patienten und Methodik	6
2.1) Studiendesign	6
2.1.1) Studienhypothese	9
2.1.2) Materialien	9
2.1.3) Randomisierung und Verblindung	11
2.1.4) Ein-/Ausschlusskriterien	11
2.1.5) Sternumverschlussstechnik	12
2.2) Datenerhebung	13
2.2.1) Erhebungsbogen	14
2.2.2) Definition der einzelnen Parameter	15
2.2.3) Definition der Endpunkte	19
2.3) Statistik	19
2.4) Finanzierung & Abhängigkeiten	20
3.) Ergebnisse	21
3.1) Epidemiologische Parameter	21
3.1.1) Allgemein	21
3.1.2) Risikofaktoren	23
3.2) Intraoperative Parameter	30
3.2.1) Notfall	30
3.2.2) OP-Art	30
3.2.3) IMA-Verwendung	30
3.2.4) Sternumverschlussstechnik	31
3.2.5) OP-/Bypass-/Abklemm-Zeiten	32
3.2.6) Revision der Sternotomiewunde	33

3.3) Postoperative Parameter	35
3.3.1) Transfusionen/Blutung	35
3.3.2) Nachbeatmungszeit/Tracheostomie	35
3.3.3) Durchgangssyndrom	36
3.3.4) Verwendung einer Thorax-Support-Weste	36
3.4) Primärer und sekundärer Endpunkt	37
3.4.1) Primärer Endpunkt	37
3.4.2) Sekundärer Endpunkt.....	38
3.4.3) Zusammenfassung der Endpunkte	39
3.4.4) Subgruppenanalyse	42
3.5) Übersicht SSWI und DSWI-Fälle.....	42
4.) Diskussion	45
4.1) Einleitung.....	45
4.2) Gruppenvergleichbarkeit	46
4.3) Endpunkte/Eigene Ergebnisse	48
4.4) Vergleich zu bisherig publizierten Studien	51
4.4.1) LOGIP-Studie	51
4.4.2) Bennett-Guerrero 2010er Studie	53
4.4.3) Weitere Studien.....	59
4.5) Fazit	60
4.6) Ausblick.....	61
5.) Zusammenfassung	62
6.) Literaturverzeichnis.....	64
7.) Anhang	68
8.) Danksagung.....	
9.) Lebenslauf	

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1	Studiendesign
Abb. 2	Studienverlauf
Abb. 3	Technik des Sternumverschlusses (Bilder 1 – 4)
Abb. 4	Altersverteilung
Abb. 5	Adipositas
Abb. 6	HbA1c
Abb. 7	Glomeruläre Filtrationsrate
Abb. 8	Inzidenz der Mediastinitis
Abb. 9	Kaplan-Meier Kurve
Abb. 10	Inzidenz der oberflächlichen Wundheilungsstörungen
Abb. 11	Inzidenz aller sternalen Wundheilungsstörungen
Abb. 12	Erregerspektrum DSWI

Tabellenverzeichnis

Tab. 1	Ursachen für den Studienausschluss
Tab. 2	Evidenzgrade nach CEBM-Oxford
Tab. 3	Perioperatives i.v.-Antibiose Regime
Tab. 4	Hämoglobin-Wert
Tab. 5	Ejektionsfraktion
Tab. 6	Einfluss eines Myokardinfarktes
Tab. 7	Zusammenfassung Epidemiologischer Parameter
Tab. 8	LIMA-Verwendung
Tab. 9	Sternumverschluss-Techniken
Tab. 10	OP-/Bypass-/Abklemm-Zeiten
Tab. 11	Postoperative Revision
Tab. 12	Zusammenfassung intraoperativer Parameter
Tab. 13	Transfusionen
Tab. 14	Zusammenfassung postoperativer Parameter
Tab. 15	Übersicht aller sternalen Wundheilungsstörungen
Tab. 16	Subgruppenanalysen
Tab. 17	Deskriptive Darstellung SSWI/DSWI
Tab. 18	Erregerspektrum SSWI/DSWI
Tab. 19	Bisherige Studien zum Thema Gentamicin-Kollagen-Schwamm

Abkürzungen

ACVB	Aorto-coronare Venen-Bypass-Operation
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BMI	Body Mass Index
CABG	Coronary Artery Bypass Graft
CoNS	Coagulase-negative Staphylokokken
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
CRP	C-reaktives Protein
DSWI	Deep sternal wound infection
EK	Erythrozytenkonzentrat
FFP	Fresh frozen plasma = gefrorenes Frischplasma
GFR nach MDRD	Glomeruläre Filtrationsrate nach MDRD-Studie (Modification of Diet in Renal Disease)
HLM	Herz-Lungen-Maschine
ITS	Intensiv-Station
IMA	Internal mammarian artery = Arteria thoracica interna
LIMA	Linke IMA
MIC	Minimum inhibitory concentration
OAD	Orale Antidiabetika
OPCAB	Off-pump Coronary Artery Bypass
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PMMA	Poly-Methyl-Meth-Acrylat
RIMA	Rechte IMA
SSD	Sterile Sternumdehiszenz
SSWI	Superficial sternal wound infection
TK	Thrombozytenkonzentrat
WHS	Wundheilungsstörung

1.) Einleitung

Die moderne Herzchirurgie umfasst heutzutage viele verschiedene Operationen, welche zum Teil noch Mitte des letzten Jahrhunderts undenkbar waren. Voraussetzung für diese rasante Entwicklung war die Erfindung der Herz-Lungen-Maschine durch John Heysham Gibbon, mittels derer er im Jahre 1953 erfolgreich einen Vorhofseptumdefekt verschloss [1]. In Deutschland wurde diese Technik erstmals 1958 im Rahmen einer operativen Versorgung eines Ventrikelseptumdefektes von Rudolf Zenker verwendet. Seit diesen Anfängen bis zum heutigen Datum wurden viele große Erfolge gefeiert. 1960 fand die erste Herzklappen-Operation durch Starr statt, 1962 die erste aortokoronare Bypass-Operation durch Sabiston und 1967 die erste Herztransplantation durch Barnard, um nur einige Beispiele zu nennen. Es sollte dabei nicht vergessen werden, dass wir heute ohne den Pioniergeist und den Mut einzelner Herzchirurgen nicht da stehen würden, wo wir derzeit stehen. Trotz all dieser Erfolge begleitet dennoch ein Problem die Chirurgie von jeher, die Wundinfektion. Egal in welchem Bereich ein Operateur tätig wird, diese Komplikation wird ihm stets begegnen. Die Wundinfektionsraten aus den Anfangszeiten sind zwar mit den heutigen nicht mehr vergleichbar, denn auch auf dem Gebiet der Infektionsprävention wurden bereits viele Fortschritte erzielt, dennoch ist die Relevanz, im Besonderen in der Herzchirurgie, keineswegs gesunken. Eklund et al. [2] bestätigt dies im Jahre 2006 anhand erhobener Daten von über 10.000 Patienten. Demnach blieb die Rate der Mediastinitis nach herzchirurgischen Eingriffen über die letzten Jahre konstant. Angesichts der wachsenden Risikopopulationen stellt dies weiterhin eine Herausforderung dar, so die Autorin in ihrem Fazit. Aktuell wird die Inzidenz der Poststernotomie-Mediastinitis mit 0,4 - 4% [2, 3] angegeben. Die Letalitätsraten reichen von 10 bis 47% [2-4] und die Mortalitätsrate liegt laut Risnes et al. [3] nach 10,3 Jahre um 59% höher, dies im Vergleich zu operierten Patienten ohne das Vorliegen einer Mediastinitis.

Aktuell geht man jährlich von ca. 90.000 Herzoperationen in Deutschland aus. Davon entwickeln schätzungsweise 2000 Patienten eine Poststernotomie-Mediastinitis [5]. Aufgrund der demografischen Entwicklung ist in den nächsten Jahren mit einer Zunahme von Herzoperationen zu rechnen. Dies im Besonderen auch im Rahmen der steigenden Anzahl von Patienten mit Risikofaktoren wie Adipositas, Diabetes und

Nikotinabusus. Als logische Konsequenz daraus wird auch die Zahl der Patienten mit einer Wundheilungsstörung ansteigen. Es ist also von Bedeutung, nicht nur für den einzelnen Patienten, sondern auch im gesellschaftlichen Kontext betrachtet, die Rate der Wundinfektionen weiter zu senken. In der Herzchirurgie wurde dazu in den letzten Jahren die Effektivität eines am Ende des operativen Thoraxverschlusses retrosternal eingelegten Gentamicin-Kollagen-Schwammes evaluiert und diskutiert. Friberg et al. [6] konnte, anhand von fast 2000 Patienten eine Reduktion der sternalen Wundinfektionen von 9,0% auf 4,3% nachweisen. In einer weiteren Studie aus dem Jahre 2010 von Bennett-Guerrero et al. [7] wurde die aufkommende Euphorie jedoch gedämpft, denn bisherige Ergebnisse konnten nicht bestätigt werden.

Die vorliegende Arbeit liefert weitere Daten und ist die erste doppelblind-randomisierte Arbeit zu diesem Thema. Ziel ist es, im Sinne der Evidenz-basierten Medizin, eine bestmöglich-fundierte Datengrundlage zu schaffen, um eine sichere Aussage treffen zu können, ob durch den präventiven Einsatz dieses Gentamicin-Kollagen-Schwammes die Rate der Wundinfektionen im Allgemeinen und die Rate der Mediastinitiden im Speziellen gesenkt werden kann.

1.1) Die Idee der Anwendung

Einer Mediastinitis können, je nach Fachgebiet, unterschiedliche Ätiologien zugrunde liegen. Dies ist bedingt durch die Anatomie und den Bezug des Mediastinums zu anderen Strukturen. So kann sich zum Beispiel ein Pharyngealabszess, begünstigt durch longitudinal verlaufende Halsfaszien, absenken und auf das Mediastinum übergreifen. Eine Perforation des Ösophagus im Rahmen einer Endoskopie oder eine Spontanperforation, wie sie beim Boerhaave-Syndrom vorkommt, kann ebenfalls zu dieser Komplikation führen.

Darüberhinaus kann es im Rahmen von herz- und gefäßchirurgischer Eingriffen, welche mittels medianer Sternotomie durchgeführt werden, zur Entwicklung einer Poststernotomie-Mediastinitis kommen. In der Regel treten diese bis zu 12 Tage nach der Operation auf [3]. Kontaminationswege die diskutiert werden, sind zum einen der direkte Weg über die Operationswunde und zum anderen eine hämatogene Streuung.

Mittlerweile existieren diverse Konzepte mit unterschiedlichen Ansätzen um den Keimeintrag zu reduzieren. Zur Anwendung kommen neue OP-Ventilationstechniken, neue chirurgische Techniken, neue Desinfektionsstandards und eine präoperative Keimsanierung, um einige Beispiele zu nennen. Außerdem wird perioperativ versucht mit intravenös applizierten Antibiotika der Keimansiedlung entgegen zu wirken.

Eine weitere Idee, welche bereits in anderen operativen Gebieten Anwendung findet, ist der Versuch der lokalen Antibiotikaapplikation. Die Idee ist, das Antibiotikum direkt an den Ort zu bringen an dem es wirken soll, denn dies ist in einem Wundgebiet mit teils eingeschränkter Blutversorgung und mit Wundhöhlen auf intravenösem Weg nicht immer effizient möglich. Die dabei erreichten Konzentrationen werden meist durch das konsekutive Auftreten von Nebenwirkungen limitiert. Somit bietet sich dem Erreger eine abgeschlossene Wundhöhle mit zum Teil nicht ausreichender Antibiotikakonzentration. Diese Situation wird insbesondere nachweislich bei der Mediastinitis noch durch Risikofaktoren, wie zum Beispiel Diabetes mellitus oder Adipositas unterstützt, denn dadurch ist die Durchblutung und die Immunlage des jeweiligen Patienten lokal noch zusätzlich eingeschränkt. An dieser Stelle greift die Idee der lokalen Applikation an. Denn indem man das Antibiotikum lokal anwendet, kann man kompromittierte Wundhöhlen erreichen und in diesen eine sehr hohe Konzentration generieren, ohne zugleich systemische Nebenwirkungen zu befürchten. Dieses Konzept findet in Form von Gentamicin-PMMA-Ketten schon seit mehr als 30 Jahren Anwendung in der Therapie der Osteomyelitis [8]. In der Herz-Thorax-Chirurgie wurde durch Leyh et al. [9] der Grundgedanke aufgegriffen und für die Behandlung der Mediastinitis adaptiert. Als Trägerstoff dient hierzu Kollagen, welches in Gentamicin getränkt wird und schließlich dem Operateur als Gentamicin-Kollagen-Schwamm zur Verfügung steht. Dieser Schwamm könnte, so die Idee, auch präventiv wirksam sein. Durch die routinemäßige Einlage in den Wundbereich, könnte eine so hohe lokale Konzentration erreicht werden, um perioperativ eingebrachten Bakterien abzutöten bzw. diese so lang effektiv zu hemmen, bis sich die vaskulär-immunologische Situation ausreichend gebessert hat. Somit könnte die Inzidenz der Poststernotomie-Mediastinitis gesenkt werden.

1.2) Warum Kollagen?

Kollagen als Trägermatrix für das Antibiotikum eignet sich aufgrund mehrerer Eigenschaften sehr gut für die präventive Anwendung in der Herz-Thorax-Chirurgie. Es ist form- und komprimierbar, es wird vollständig enzymatisch abgebaut und in Verbindung mit einem Antibiotikum generiert es eine einmalige Freisetzungskinetik [10]. Pharmakotechnisch kann es so verarbeitet werden, dass es dem Operateur als flacher länglicher Schwamm zur Verfügung steht, welcher problemlos retro- oder intrasternal eingelegt werden kann. Durch die Komprimierbarkeit ist die abschließende Sternumverdrahtung ohne Probleme möglich. Kollagen wird durch körpereigene Enzyme abgebaut und löst sich spätestens nach 3 Monaten komplett auf. Kollagen ist sehr gut verträglich und ist nur ein sehr schwaches Antigen. Darüberhinaus hat Kollagen eine hämostyptische Wirkung.

All diese Eigenschaften führen dazu, dass Kollagen-Schwämme bereits zur Blutstillung in der aseptischen Chirurgie verwendet werden und als gute Trägermatrix für die lokale Antibiotikaaanwendung dienen.

1.3) Warum Gentamicin?

Gentamicinsulfat ist ein Breitspektrum Antibiotikum und gehört zur Gruppe der Aminoglykosid-Antibiotika. Es wirkt bakterizid indem es die Translation an den Ribosomen des jeweiligen Bakteriums hemmt. Dadurch wird die Proteinbiosynthese gestört, was zum Aufbau einer defekten Zellmembran führt [11]. Es wirkt sowohl gegen gram-negative als auch gram-positive Erreger, darunter auch kritische Erreger wie *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* und *Enterobacteriaceae*. Ein „post-antibiotischer Effekt“ wird beschrieben, demzufolge wird das Bakterienwachstum auch noch nach Abfall der Konzentration unter die MIC (minimum inhibitory concentration) gehemmt. Der bakterizide Effekt von Gentamicinsulfat ist konzentrationsabhängig. Nutzbar war dies jedoch nur bis zu einem gewissen Grad. Ursächlich hierfür waren die häufig beobachteten Nebenwirkungen, vor allem ist hier die Nephro- und die Ototoxizität bei intravenöser Applikation zu nennen. Leyh et al. [9] zeigte, dass durch die lokale Anwendung ein wesentlich höherer Wirkspiegel erreicht werden kann, ohne dass es zu einer systemischen Wirkung kommt. Dies wurde später durch Friberg et al.

[12] bestätigt. Somit erreicht man eine wesentlich bessere Bakterizidie. Das bedeutet, Erreger die normalerweise als resistent angesehen werden, sind bei deutlich höheren Konzentrationen auf das Antibiotikum sensibel. Dies könnte auch die Wahrscheinlichkeit einer Resistenzentwicklung senken. Aufgrund dieser Eigenschaften und der pharmakotechnischen Machbarkeit der Kombination mit Kollagen eignet sich Gentamicinsulfat zur lokalen Anwendung [10, 11].

1.4) Medizinökonomische Aspekte

Ein modernes Gesundheitssystem verursacht enorme Kosten, welche die jeweilige Gesellschaft tragen muss. So sehr man sich eine Medizin frei von Kostendiskussionen wünschen würde, so wird es dies doch nie geben. Wirtschaftliche Aspekte und somit Kostenaspekte sind Teil der modernen Medizin und nicht nur Teil politischer Diskussionen.

Auch die vorliegende Arbeit kann sich dem nicht entziehen. Mehrere Studien zeigen, dass die durchschnittliche Liegedauer bei Patienten mit einer Poststernotomie-Mediastinitis um 20 bis 24 Tage [13, 14] länger ist als bei Patienten ohne diese Komplikation. Die Kalkulation der dadurch entstehenden finanziellen Belastungen ist enorm schwierig. Berechnungen aus dem Jahr 2011 für Deutschland von Graf et al. [15] ergaben Kosten von durchschnittlich 36.261 Euro pro Mediastinitis-Fall. Der Verlust nach Vergütung für die Klinik wurde mit 9.154 Euro pro Fall angegeben. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam Friberg et al. [16], er beziffert die Kosten für eine sternale Wundinfektion, welche einer chirurgischen Intervention bedarf, auf fast 30.000 Euro. Meist sind wenige Fälle für den größten Kostenanteil verantwortlich [14, 16].

Für die einzelne Klinik und die Gesellschaft insgesamt stellt dies eine Herausforderung dar, der man sich angesichts knapper Ressourcen stellen muss. Es zeigt sich, dass auch unter diesen wirtschaftlichen Gesichtspunkten, eine weitere Reduktion der Infektionsraten anzustreben ist. Ob ein präventiver Ansatz hierzu letztendlich kosteneffektiv ist, muss Teil einer ökonomischen Analyse sein. Die vorliegende Arbeit soll auch eine Grundlage schaffen, um im Rahmen solcher Diskussionen eine fundierte Entscheidung treffen zu können.

2.) Patienten und Methodik

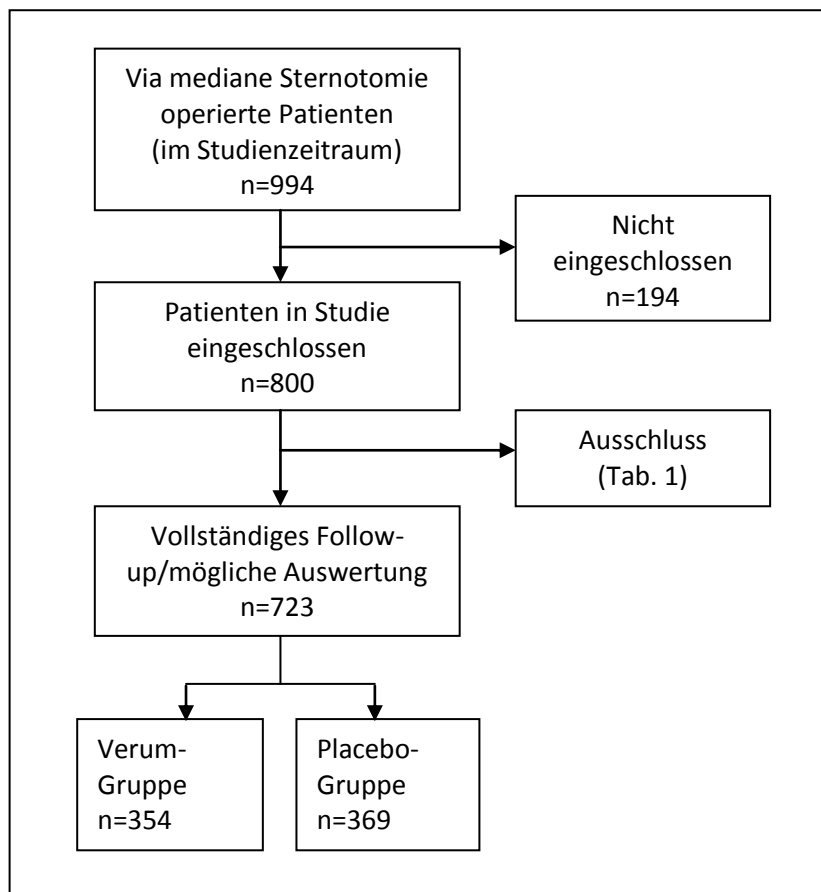
Im Zeitraum zwischen dem 15.06.2009 und dem 30.06.2010 wurden in der Herz-Thorax-Chirurgie des Universitätsklinikums Würzburgs 994 Operationen am Herzen und an der Aorta thoracalis mit medianer Sternotomie durchgeführt. Davon konnten 723 (72,7%) Patienten für die vorliegende Studie zur Untersuchung des Einflusses eines antibiotikage tränkten Schwammes auf sternale Wundkomplikationen rekrutiert werden. Die Studie wurde durch den Ethikrat der Universität Würzburg genehmigt.

2.1) Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine Placebo-kontrollierte, prospektiv randomisierte Doppelblindstudie. Ziel war es, gemessen an den Vorgaben der Evidenz-basierten Medizin, einen möglichst hohen Evidenzgrad zu erreichen.

Es wurden 400 Gentamicin-Kollagen-Schwämme und 400 Kollagen-Schwämme (=Placebo) verblindet und randomisiert. Diese wurde dann konsekutiv im Rahmen der Studie verwendet. Die Abbildung 1 zeigt schematisch das Studiendesign. Geplant war, die Datenerhebung innerhalb eines Jahres abzuschließen [Abb. 2]. Nach Verwendung aller Schwämme erfolgte die Entblindung und Auswertung.

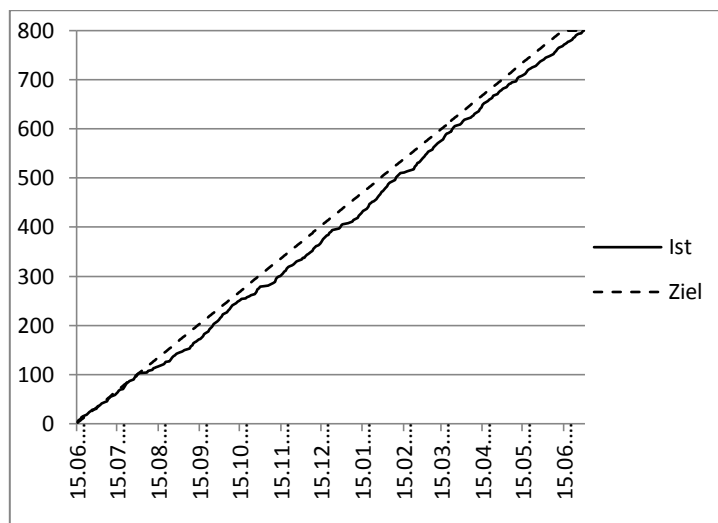
Abb. 1: Studiendesign



Tab. 1: Ursachen für den Studien-Ausschluss

Ursache	Anzahl (absolut)
Revision	40
Exitus letalis	20
Intra-op verworfen	15
Sonstiges	2
Gesamt	77

Abb. 2: Studienverlauf



77/800 (9,6%) Studienschwämme konnten nicht ausgewertet werden. Ursächlich hierfür waren in der Mehrzahl der Fälle Wundrevisionen, welche aufgrund von Nachblutungen direkt postoperativ oder im Verlauf mehrerer Stunden notwendig geworden waren. Dabei wurde der bisherige Schwamm entfernt und durch einen neuen ersetzt. Der zweite Schwamm war in der Auswertung dann für die Gruppenallokation entscheidend. Ein weiterer Grund für einen Ausschluss war, dass 20/800 (2,5%) Patienten postoperativ verstorben waren. Diese Todesfälle waren nicht mit einer Wundkomplikation assoziiert. 15/800 (1,9%) Schwämme mussten intraoperativ verworfen werden oder wurden weggesaugt. Außerdem wurde ein Patient mit einem intraoperativ diagnostizierten Thymus-Karzinom und eine Patientin mit einem postoperativ offen gelassenen Thorax ausgeschlossen. Diese Fälle sind in Tabelle 1 zusammenfassend dargestellt.

Sowohl die Durchführung als auch die Auswertung erfolgten im Sinne einer Doppelblindstudie und entsprechen somit dem Evidenzgrad 1b gemäß dem „Oxford Centre for Evidence-based Medicine“ [Tab. 2].

Tab. 2: Evidenzgrade nach CEBM-Oxford

"Evidenz"grad	Studien zur Therapie/Ätiologie/Prävention
1a	Systematische Übersicht über randomisierte kontrollierte Studien (RCT)
1b	Ein RCT (mit engem Konfidenzintervall)
1c	Alle-oder-Keiner-Prinzip
2a	Systematische Übersicht gut geplanter Kohortenstudien
2b	Eine gut geplante Kohortenstudie oder ein RCT minderer Qualität
2c	Outcome-Studien, Ökologische Studien
3a	Systematische Übersicht über Fall-Kontrollstudien
3b	Eine Fall-Kontroll-Studie
4	Fallserien oder Kohorten- / Fall-Kontroll-Studien minderer Qualität
5	Expertenmeinung ohne explizite Bewertung der "Evidenz" oder basierend auf physiologischen Modellen / Laborforschung

2.1.1) Studienhypothese

Vor Beginn der Studie wurde die Studienhypothese wie folgt formuliert:

„Die routinemäßige Einlage eines antibiotikafreisetzenden Kollagen-Schwammes (Genta-Coll® resorb) reduziert signifikant die Inzidenz sternaler Wundinfektionen nach herzchirurgischem Eingriff.“

2.1.2) Materialien

Für die Studie wurden der Herz-Thorax-Chirurgie des Universitätsklinikums Würzburgs von der Firma Resorba AG Nürnberg 800 Kollagen-Schwämme zur Verfügung gestellt. Davon bestanden 400 aus reinem Kollagen und 400 aus in Gentamicin getränktem Kollagen. Beide Schwämme sahen identisch aus und konnten weder aufgrund ihrer Optik, noch aufgrund ihrer Haptik durch den Operateur differenziert werden.

Sowohl Gentamicin-Kollagen-Schwämme [17, 18], als auch Antibiotika-freie Kollagen-Schwämme [19, 20] sind bereits seit vielen Jahren zugelassene Medizinprodukte und finden in unterschiedlichen chirurgischen Fachdisziplinen Anwendung.

Kenndaten:

Kollagen-Schwamm:

- 20 x 5 x 0,5 cm
- 1 cm² enthält 2,8 mg native Kollagenfibrillen equinen Ursprungs

Gentamicin-Kollagen-Schwamm:

- 20 x 5 x 0,5 cm
- 1 cm² enthält 2,8 mg Kollagenfibrillen equinen Ursprungs + 2 mg Gentamicinsulfat (entsprechend 1,10 – 1,43 mg Gentamicin)

Routinemäßig erhielt während des Studienzeitraums jeder Patient eine perioperative i.v.-Antibiotikaprophylaxe nach dem unten aufgelisteten Schema [Tab. 3]. Dies geschah unabhängig von der Studie und ist Teil des Operationsprotokolls der Herz-Thorax-Chirurgie des Universitätsklinikums Würzburgs. Dieses Vorgehen entspricht der AWMF-Leitlinie „Perioperative Antibiotikaprophylaxe“.

Tab. 3: Perioperatives i.v.-Antibiose Regime

Cefuroxim 1,5g	
OP-Tag	Bis zu 3x
1. Post-op. Tag	1-0-1
2. Post-op. Tag	1-0-0

2.1.3) Randomisierung und Verblindung

Alle Kriterien die für eine randomisierte Doppelblindstudie gefordert werden, konnten zu jedem Zeitpunkt eingehalten werden. Die Randomisierung und die anschließende Verblindung wurden durch die „Zentrale für klinische Studien am Universitätsklinikum Würzburg“ (ZKS Würzburg) übernommen. Dabei wurden die 400 Gentamicin-Kollagen-Schwämme mit den 400 Kollagen-Schwämmen (=Placebo), nach erfolgter Randomisierung, gemischt und mit einem Aufkleber mit der jeweiligen Randomisierungsnummer gekennzeichnet. Es sei an dieser Stelle noch einmal betont, dass die Schwämme aufgrund identischer weißer Verpackungen und gleichen Aussehens nur noch durch ihre Randomisierungsnummer zu differenzieren waren. Die Randomisierungslisten zur Entblindung wurden bis zum Abschluss der Studie stets durch die ZKS Würzburg unter Verschluss gehalten. Anschließend wurden die verpackten Schwämme im Bereich der Herz-Thorax-Chirurgie gelagert. Von dort erfolgte dann die Zuteilung auf die jeweiligen Operationssäle in numerisch aufsteigender Folge. Die Differenzierung erfolgte über einen durch die ZKS Würzburg aufbrachten wiederablösbaren Aufkleber. Dieser wurde durch den OP-Springer, direkt im Operationssaal, in die jeweilige Akte auf den Studien-Aufklärungsbogen geklebt. Parallel dazu erfolgte die Notierung der Randomisierungsnummer im SAP-Pflegeprotokoll. Somit war eine doppelte Verifizierung des Schwammes möglich.

2.1.4) Ein-/Ausschlusskriterien

Vor Beginn der Studie wurden folgende Ein- bzw. Ausschlusskriterien definiert.

Einschlusskriterien:

- Patienten, bei denen eine mediane Sternotomie im Rahmen einer Herzoperation durchgeführt wird.
- Patienten dürfen klinisch keine präoperativen thorakalen Entzündungszeichen zeigen.
- Patienten müssen geschäftsfähig und im Alter von mindestens 18 Jahre sein.
- Patienten müssen die Einwilligungserklärung unterschrieben haben.

Ausschlusskriterien:

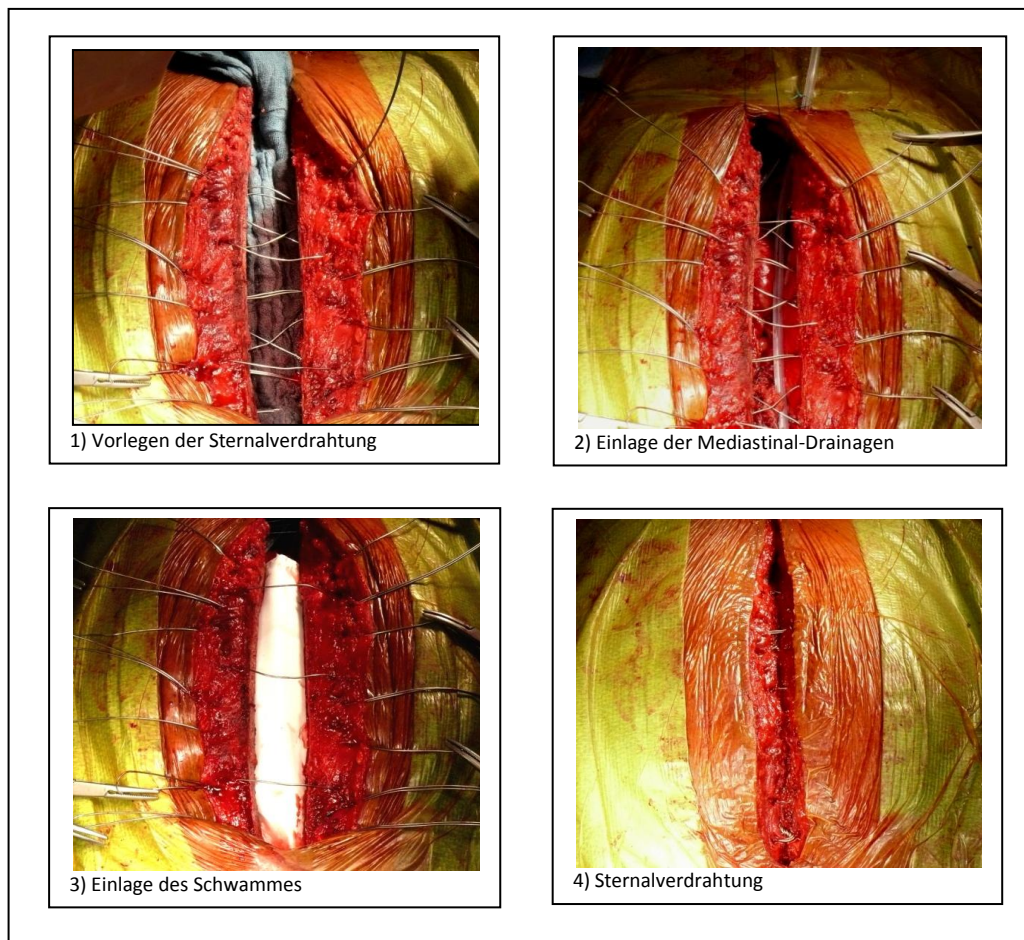
- Re-Operation, d.h. Patient hatte bereits eine mediane Sternotomie
- Bestehende Osteitiden an zwei oder mehreren Lokalisationen
- Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Gentamicin oder anderer Aminoglykosid-Antibiotika
- Immunologische Begleiterkrankungen (wie Autoimmunerkrankungen)
- Frauen während der Schwangerschaft und Stillzeit
- Teilnahme an anderen Therapiestudien
- Unfähigkeit zur Einwilligung zur Studienteilnahme (z. B. HOPS, Demenz, etc.)
- Patient lehnt Studienteilnahme ab, bzw. will während der Behandlung sein Einverständnis zurückziehen.

2.1.5) Sternumverschlusstechnik

Die Technik des Sternumverschlusses unter Benutzung eines Kollagen-Schwammes, wie sie während der Studie durchgeführt wurde, wird im Folgenden beschrieben.

Nach kompletter Adaptation des Perikards und Vorlegen der Sternalverdrahtung, erfolgte die Einlage der Mediastinaldrainagen [Abb. 2/Bild 1 & 2]. Eine Herzdrainage wurde bei jeder Operation verwendet. Die Verwendung von einer oder mehreren Büllau-Drainagen war abhängig von der jeweiligen intraoperativen Situation. Der Studienschwamm wurde dann im Anschluss vom OP-Assistenten angereicht und retrosternal im OP-Situs platziert [Abb. 2/Bild 3]. Dieser wurde dabei nicht befeuchtet. Im Anschluss erfolgte die Sternumverdrahtung [Abb. 2/Bild 4]. Verwendete Verschlusstechniken waren: trans-/peristernal (konventionell), als „Figure of Eight“ oder mittels Bandcerclagen [21]. Die Wunde wurde abschließend schichtweise mittels chirurgischer Naht oder Klammergerät verschlossen und mit einem sterilen Hautverband abgedeckt.

Abb. 3: Technik des Sternumverschlusses (Bilder 1 – 4)



2.2) Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte kontinuierlich begleitend zum Aufenthalt des Patienten in der Klinik. Durch die Verwendung mehrerer Quellen für die Datenerhebung konnte ein höchstes Maß an klinischer Genauigkeit erzielt werden. Hierzu dienten die Patientenakte mit Aufnahmebogen, das HLM-Protokoll, klinikeigene und auswärtige Arztbriefe, das Anästhesieprotokoll und das ITS-Protokoll, zusätzlich dazu die elektronische Patienten-Akte im Klinik-SAP-System. Zur Dokumentation wurde ein Erhebungsbogen erstellt in welchem die Parameter systematisch erfasst werden konnten.

2.2.1) Erhebungsbogen

Mittels des entwickelten Erhebungsbogens (siehe Anhang) wurden der präoperative Status, intraoperative Befunde, perioperative Befunde, der postoperative Verlauf in der Klinik und die Nachbeobachtung über einen Zeitraum von 30 Tagen post operationem erfasst.

Präoperativer Status:

- Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht
- Risikofaktoren: COPD, Diabetes mellitus Typ I/II, konsumierende Erkrankungen, Ejektionsfraktion <30%, Niereninsuffizienz, pAVK, immunsuppressive Therapien, Myokardinfarkt im letzten halben Jahr, kardiogener Schock
- Laborwerte: Leukozytenzahl, CRP, Hb-Wert, HbA1c-Wert, Creatinin, Harnstoff, GFR nach MDRD

Intraoperative Befunde:

- Art der Operation, Notfalloperation
- Operationszeit, Bypasszeit, Abklemmzeit
- Intraoperative Transfusionen (EK, TK, FFP)
- Sternumverschluss technik, Anzahl der Drähte

Perioperative Befunde:

- Nachbeatmungszeit
- Postoperative Transfusionen (EK, TK, FFP)
- Postoperative Revision
- Durchgangssyndrom
- Gesamtblutmenge bei Drainagenentfernung
- Verwendung einer Thorax-Support-Weste

Postoperativer Verlauf (zum Zeitpunkt der Entlassung):

- Sternumstabilität

- Oberflächliche Wundheilungsstörungen (SSWI)
- Tiefe sternale Wundheilungsstörungen/Mediastinitis (DSWI)

Nachbeobachtungsergebnis (30 Tage post operationem)

- Wundheilungsstörungen (SSWI/DSWI)

2.2.2) Definition der einzelnen Parameter

Abklemmzeit: Zeitraum zwischen Beginn und Ende der Abklemmung des Herzens. Dem HLM-Protokoll der Kardiotechnik entnommen.

Blutgabe: Notiert wurde sowohl die intra- als auch die postoperative Gabe von Erythrozyten-Konzentraten (EK), von Thrombozyten-Konzentraten (TK) und von Frisch-Plasma (FFP).

Blutmenge bei Drainage-Ex: Unter diesem Punkt wurde die gesamte Menge Blut, welches sich zum Zeitpunkt der Entfernung der Drainagen in den Behältern befand, zusammengefasst. Hierbei wurden folgende Drainagen berücksichtigt: Herzdrainage, Bülau-Drainagen und Redon-Drainage (Bein).

Body Mass Index (BMI): $[\text{kg}/\text{m}^2]$, berechnet aus Körpergröße und Masse des jeweiligen Patienten. $\text{BMI} = \text{Körpermasse} [\text{kg}] / (\text{Körpergröße} [\text{m}])^2$

Bypass-Zeit: Zeitraum zwischen Beginn und Ende der extrakorporalen Zirkulation. Dem HLM-Protokoll der Kardiotechnik entnommen.

COPD: Berücksichtigt wurden alle vier Stadien der COPD [nach COPD-Leitlinie der Dt. Atemwegsliga]. Eine Differenzierung erfolgte nicht.

Diabetes mellitus: Berücksichtigt wurden sowohl Typ I- als auch Typ II-Diabetiker. Es wurde kein Unterschied zwischen der jeweiligen Therapieform (diätetisch, OAD, Insulin) gemacht.

Durchgangssyndrom: Ein Patient wurde als „durchgängig“ klassifiziert, wenn er nach der Operation desorientiert war und/oder wenn er fixiert werden musste. Eine Abstufung nach Schwere erfolgte nicht.

Ejektionsfraktion < 30%: Berücksichtigt wurden die Ergebnisse präoperativ oder intraoperativ durchgeführter Echokardiografien.

IMA-Verwendung: Unter diesem Punkt wurde vermerkt, ob und wenn ja, welche Arteria thoracica interna (=Arteria mammaria interna) verwendet wurde.

Immunsuppressive Therapie: Unter diesem Punkt wurden alle Patienten erfasst die zur Zeit der Operation Medikamente mit immunsuppressivem Wirkspektrum bekamen. Bei der Studienpopulation war dies Cortison und Methotrexat.

Kardiogener Schock: Definiert durch systolischen Blutdruck <90mmHg, Puls >100/min und klinische Schockzeichen im Rahmen einer kardialen Erkrankung.

Konsumierende Erkrankung: Aufgrund der Diversität onkologischer Erkrankungen, wurden alle Malignome unabhängig vom klinischen Status, zeitlichem Auftreten oder ihrer Klassifikation erfasst. Jedoch ist zu erwähnen, dass zum Zeitpunkt der Operation nur bei 16 Patienten klinisch eindeutig eine aktive onkologische Erkrankung bestand.

Laborparameter: Es wurde versucht die Daten möglichst aus einer Quelle zu erfassen. Dazu dienten die Blutabnahmen auf der Aufnahme-Station, welche präoperativ abgenommen wurden. Diese wurden durch das Zentrallabor der Uniklinik ausgewertet. Bei Notfällen wurde zum Teil auch auf Blutwerte von auswärtigen Laboren zurückgegriffen.

Myokardinfarkt: Berücksichtigt wurden Myokardinfarkte die nicht länger als ein halbes Jahr vor der Operation auftraten. Erfasst wurden sowohl NSTEMIs als auch STEMIs, welche eindeutig durch EKG-Befunde und Herzenzymveränderungen nachweisbar waren.

Nachbeatmungszeit: Die Nachbeatmungszeit wurde als Zeit zwischen OP-Ende und Extubationszeitpunkt definiert.

Niereninsuffizienz: Ein Patient wurde bei einer glomerulären Filtrationsrate nach MDRD von ≤ 60 [ml/min/1,73m²] als „niereninsuffizient“ klassifiziert. Dies entspricht einer mittelgradigen Niereninsuffizienz in Übereinstimmung mit der „Kidney Disease Outcome Quality Initiative“ (KDOQI).

Notfall-Operation: Operationen mit dringlicher und notfallmäßiger Operationsindikation wurden unter diesem Punkt zusammengefasst.

NYHA-Klasse: Erfasst wurden die Stadien III und IV der Herzinsuffizienz entsprechend der NYHA-Klassifikation. Eine Differenzierung ist erfolgt. Bei nicht eindeutiger Angabe der Klasse, wurde stets die niedrigere dokumentiert.

Operation: Die Patienten wurden entsprechend der durchgeführten Operation in fünf Gruppen eingeteilt.

- 1a- ACVB
- 1b- OPCAB
- 2- Klappenoperation
- 3- Kombinationsoperation aus 1 und 2
- 4- Aortenchirurgische Operationen
- 5- Sonstiges

OP-Zeit: Die OP-Zeit wurde dem Pflegeprotokoll entnommen und als Zeit zwischen „Schnitt“ und „letzte ärztliche Handlung im OP“ definiert.

pAVK: Berücksichtigt wurden prä- und intraoperative klinischen Angaben. Eine Differenzierung in den Schweregrad ist nicht erfolgt.

Postoperative Verweildauer: Zeit in Tagen zwischen OP-Tag und Entlassungstag.

Revision: Studien-Patienten die revidiert wurden, erhielten bei der Revisions-Operation einen neuen Studienschwamm. Für die Gruppenallokation war der Revisionschwamm entscheidend.

Sternumverschluss: Anhand des auf der Intensivstation routinemäßig postoperativ angefertigten Thorax-Röntgen-Bildes wurde die Art des Sternumverschlusses ermittelt.

Die Einteilung erfolgte in fünf Gruppen:

- 1a-Standardverschluss A (≥ 4 Achtertouren)
- 1b-Standardverschluss A, jedoch weniger Drähte
- 2a- Standardverschluss B (≥ 7 Drähte, konventionell)
- 2b- Standardverschluss B, jedoch weniger Drähte
- 3- anderer Sternumverschluss (partielle Sternotomie, Bandcerclagen)

Sternale Wundkomplikation: Es erfolgte eine Differenzierung zwischen steriler Sternumdehiszenz (=SSD) [22], oberflächlicher Wundheilungsstörung (=superficial sternal wound infection=SSWI) [23] und Mediastinitis [23], was einer tiefen sternalen Wundinfektion (=deep sternal wound infection=DSWI) entspricht.

Sterile Sternumdehiszenz

Definiert nach Robicsek et al [22].

1. Sternale Instabilität
2. Auftreten innerhalb der ersten zwei Wochen nach medianer Sternotomie

Superficial sternal wound infection = oberflächliche Wundheilungsstörung

Definiert anhand der Kriterien des amerikanischen Center for Disease Control and Prevention (CDC) [23].

Hauptkriterien:

1. Infektion tritt innerhalb der ersten 30 Tage nach Operation auf
2. Infektion betrifft nur Haut oder Subkutangewebe an der Stelle der Inzision
3. Die Inzision wird bewusst wieder eröffnet
4. Diagnose einer SSWI wird vom Arzt gestellt

Nebenkriterien (mind. 1):

- Eitrige Sekretion, mit oder ohne Laborbestätigung, aus der oberflächlichen Inzision
- Positive Bakterienkultur aus einer aseptisch-gewonnenen Flüssigkeits- oder Gewebeprobe aus der oberflächlichen Inzision
- Mindestens ein Zeichen/Symptom einer Infektion: rubor, calor, dolor, tumor

Mediastinitis = tiefe sternale Wundinfektion

Definiert anhand der Kriterien des amerikanischen Center for Disease Control and Prevention (CDC) [23].

1. Positive Bakterienkultur aus mediastinalem Gewebe oder Flüssigkeit
2. Intraoperativ klinisches Bild einer Mediastinitis
3. Eins der folgenden Kriterien:
 - Thoraxschmerz
 - Sternuminstabilität
 - Fieber $>38^{\circ}\text{C}$
 - Eitrige Sekretion aus dem Mediastinum
 - Positive Bakterienkultur aus dem Blut oder einer Mediastinaldrainage

Thorax-Support-Weste: Verwendung einer Thorax-Support-Weste z.B. der Firma Tricodur.

2.2.3) Definition der Endpunkte

Vor Beginn der Studie wurden folgenden Endpunkte definiert:

Primärer Endpunkt:

Die Inzidenz von Mediastinitiden (DSWI) in der Verum- und in der Placebo-Gruppe.

Sekundärer Endpunkt:

Die Inzidenz von oberflächlichen Wundheilungsstörungen (SSWI) in der Verum- und in der Placebo-Gruppe.

Als Nachbeobachtungszeitraum zur Erfassung der Endpunkte wurde ein Zeitraum von 30 Tagen gewählt. Dies basierte auf den Ergebnissen vorangegangener Studien, wonach die Mehrzahl der Mediastinitiden innerhalb eines Monats post operationem auftreten [3].

2.3) Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte durch einen unabhängigen Statistiker des Lehrstuhls für Statistik der Universität Würzburg. Es wurde SPSS Version 18.0.0 benutzt. Ein p-Wert von $<0,05$ wurde als statistisch signifikant gewertet. Bei verhältnisskalierten Werten wurde stets eine deskriptive Übersicht über beide Gruppen (Verum vs. Placebo) angefertigt. Anschließend wurden beide Gruppen mit dem Mann-Whitney U-Test auf signifikante Unterschiede überprüft. Bei nominalskalierten Werten wurde ebenfalls eine Gruppenübersicht angefertigt. Um etwaige Unterschiede bei diesen Werten festzustellen, wurde der Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest durchgeführt. Lag die Variable, wie zum Beispiel im Falle von Geschlecht, nur in zwei Ausprägungen vor, so wurde der „exakte Test nach Fisher“ verwendet. Für die Auswertung der Endpunkte wurde zusätzlich das Quotenverhältnis („Odds Ratio“) mit einem 95% Konfidenz-

intervall berechnet. Die Subgruppenanalyse wurde je nach Skalenniveau ebenfalls mit dem Mann-Whitney U-Test oder dem „exakten Test nach Fisher“ durchgeführt. Eine Benjamini-Hochberg-Korrektur wurde in der Subgruppenanalyse verwendet. Abschließend wurden die Verum- und die Placebo-Gruppe noch in einer Kaplan-Meier Analyse miteinander verglichen. Die Datenverarbeitung und Auswertung erfolgte anonymisiert.

2.4) Finanzierung & Abhängigkeiten

Die 800 Studien-Schwämme wurden der Klinik und Poliklinik für Thorax-, Herz- und Thorakale Gefäßchirurgie der Universität Würzburg durch die Firma Resorba AG Nürnberg kostenlos zur Verfügung gestellt. Mit der Rechtsabteilung der Universität Würzburg wurde darüber ein Vertrag ausgearbeitet, welcher die Zusammenarbeit regelte. Eine finanzielle Vergütung wurde ebenso wie ein etwaiger Einfluss auf die Veröffentlichung der Ergebnisse durch den Vertrag ausgeschlossen. Alle Beteiligten erhielten zum Zeitpunkt der Studie und zum Zeitpunkt der Veröffentlichung der Ergebnisse keine Bezüge von der Firma Resorba AG Nürnberg.

3.) Ergebnisse

In der vorliegenden Studie zur Untersuchung des Einflusses eines Antibiotika-getränkten Schwammes auf die Entwicklung einer sternalen Wundkomplika-tion, bei Patienten nach medianer Sternotomie, konnten die Daten von insgesamt 723 Patienten ausgewertet werden. Die Patientenrekrutierung erfolgte vom 15.06.2009 bis zum 30.06.2010. Die Ergebnisse der Studie werden im folgenden Kapitel dargestellt.

3.1) Epidemiologische Parameter

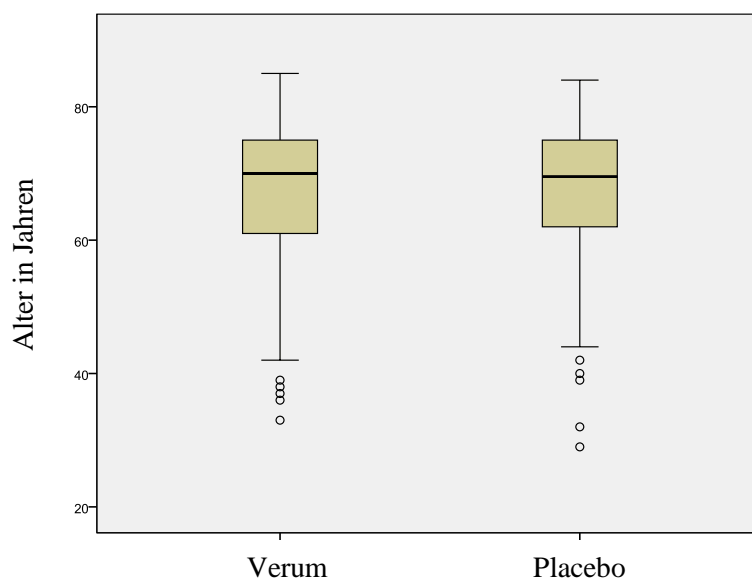
3.1.1) Allgemein

Der Ausgangspunkt für die Studie waren 800 Kollagenschwämme. Davon enthielten 400 Gentamicin und 400 waren reine Placeboschwämme. Aufgrund des in Kapitel 2 beschriebenen Studiendesigns konnten nach Abschluss der Studie 723 Patienten ausgewertet werden. Die Definitionen der einzelnen Parameter finden sich in Kapitel 2 und werden im Folgenden nicht weiter explizit erwähnt. Die Größe der Verum-Gruppe war 354 und die der Placebo-Gruppe 369 Patienten.

Insgesamt waren 536/723 (74,1%) Patienten männlich. Davon gehörten 250/354 (70,6%) der Verum-Gruppe an und 286/369 (77,5%) der Placebo-Gruppe. Dies entspricht einem relativen Unterschied von 8,9%, welcher signifikant ist (p-Wert 0,035).

Hinsichtlich des Alters ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Der p-Wert betrug 0,755. Das durchschnittliche Alter in der Verum-Gruppe betrug $67,1 \pm 10,6$ Jahre (Spannweite 33 – 85 Jahre), während das durchschnittliche Alter in der Placebo-Gruppe $67,3 \pm 10,3$ Jahre (Spannweite 29 – 87 J.) betrug [Abb. 4].

Abb. 4: Altersverteilung



Präoperative wurden folgende Laborwerte bestimmt:

- Leukozytenkonzentration im Blut (n=723)
- C-reaktive Protein (n=710)
- Hämoglobin-Wert (n=500)
- Kreatinin-Konzentration im Blut (n=723)
- Harnstoff-Konzentration im Blut (n=723)
- GFR nach MDRD-Formel (n=723)
- HbA1c (n=588)

Die durchschnittliche Leukozyten-Konzentration betrug insgesamt $7,74 \pm 3,22$ n*1000/ μ l. In der Verum-Gruppe lag diese Konzentration bei $7,95 \pm 3,60$ n*1000/ μ l und in der Placebo-Gruppe bei $7,54 \pm 2,78$ n*1000/ μ l. Dieser Gruppenunterschied ist nicht signifikant (p=0,106).

Der durchschnittliche CRP-Wert lag insgesamt bei $1,19 \pm 2,65$ mg/dl, in der Verum-Gruppe bei $1,18 \pm 2,87$ mg/dl und in der Placebo-Gruppe bei $1,20 \pm 2,43$ mg/dl. Dieser Gruppenunterschied ist ebenfalls nicht signifikant (p=0,217).

Der durchschnittliche Hämoglobin-Wert lag bei insgesamt $13,37 \pm 1,78$ mg/dl, in der Verum-Gruppe bei $13,34 \pm 1,81$ mg/dl und in der Placebo-Gruppe bei $13,39 \pm 1,76$ mg/dl. Ein signifikanter Unterschied bestand bei einem p-Wert von 0,269 nicht. Eine signifikante Korrelation ($p=0,036$) bestand zwischen dem Hb-Wert und dem Auftreten einer sternalen Wundheilungsstörung. Demnach lag bei Patienten die postoperativ eine sternale Wundheilungsstörung entwickelten präoperativ ein niedrigerer Hb-Wert ($12,59 \pm 2,07$ mg/dl) vor als bei Patienten mit komplikationsloser Sternumwundheilung ($13,42 \pm 1,75$ mg/dl) [Tab. 4]. Der Hb-Wert wurde allerdings nur bei 500 Patienten erfasst.

Tab. 4: Hämoglobin-Wert

	Mittelwert	Median	Min	Max	SD
keine WHS	13,42	13,5	8,30	17,40	1,75
WHS generell (SSWI + DSWI)	12,59	12,4	8,10	16,00	2,07
Insgesamt	13,37	13,5	8,10	17,40	1,78

Alle Angaben in [mg/dl]

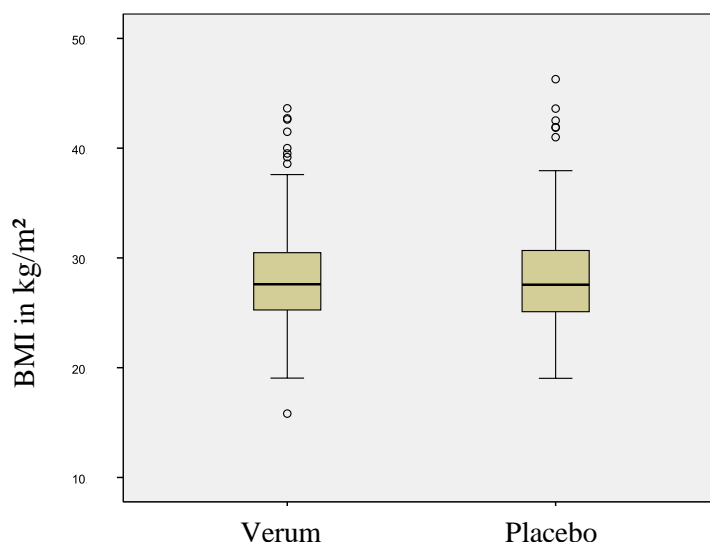
Die Auflistung der Ergebnisse der restlichen Laborwerte findet sich im Abschnitt Risikofaktoren.

3.1.2) Risikofaktoren

I. Adipositas

Wie in Kapitel 2 erwähnt, wurde der Risikofaktor Adipositas über den BMI definiert. Es konnte bei allen Patienten ($n=723$) der Body-Mass-Index (BMI) berechnet werden. Der durchschnittliche BMI der gesamten Studienpopulation betrug $28,1 \pm 4,4$ kg/m² (Spannweite 15,8 – 56,3 kg/m²). In der Verum-Gruppe betrug der durchschnittliche BMI $28,1 \pm 4,5$ kg/m² (Spannweite 15,8 – 56,3 kg/m²) und in der Placebo-Gruppe betrug der durchschnittliche BMI $28,2 \pm 4,3$ kg/m² (Spannweite 19,0 – 46,3 kg/m²). Die beiden Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant [Abb. 5]. Der p-Wert beträgt 0,713.

Abb. 5: Adipositas



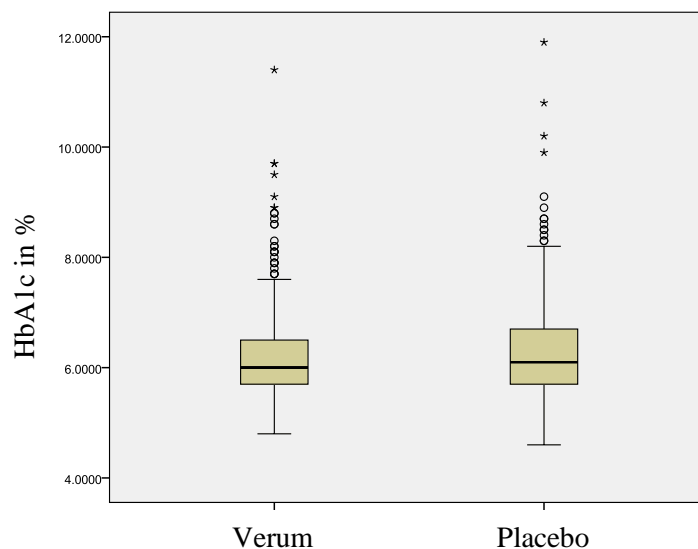
II. Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD)

Insgesamt waren 99/723 (13,7%) Patienten an einer COPD erkrankt. In der Verum-Gruppe waren es 50/354 (14,1%) und in der Placebo-Gruppe 49/369 (13,3%). Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist bei einem p-Wert von 0,747 nicht signifikant.

III. Diabetes mellitus und HbA1c

Insgesamt waren 218/723 (30,2%) der Patienten an Diabetes mellitus Typ II erkrankt. In der Verum-Gruppe waren es 99/354 (28,0%) und in der Placebo-Gruppe 119/369 (32,2%). Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist bei einem p-Wert von 0,224 nicht signifikant. Auch hinsichtlich des HbA1c-Wertes konnte kein signifikanter Unterschied in den Gruppen festgestellt werden. Der p-Wert betrug 0,443. In der gesamten Studienpopulation lag der durchschnittliche HbA1c bei $6,27 \pm 0,95\%$ (Spannweite 4,6 – 11,9%), in der Verum-Gruppe bei $6,25 \pm 0,93\%$ (Spannweite 4,8 – 11,4%) und in der Placebo-Gruppe bei $6,30 \pm 0,96\%$ (Spannweite 4,6 – 11,9%) [Abb. 6]. Der HbA1c-Wert wurde von insgesamt 588 Patienten bestimmt.

Abb. 6: HbA1c



IV. Konsumierende Erkrankung

Insgesamt lag bei 16/723 (2,2%) Patienten eine konsumierende Erkrankung vor. In der Verum-Gruppe betraf dies 11/354 (3,1%) Patienten und in der Placebo-Gruppe 5/369 (1,4%) Patienten. Der Unterschied zwischen den Gruppen ist bei einem p-Wert von 0,132 nicht signifikant.

V. Ejektionsfraktion kleiner 30%

Insgesamt war die Ejektionsfraktion des linken Ventrikels bei 50/723 (6,9%) Patienten kleiner als 30%. In der Verum-Gruppe betraf dies 17/354 (4,8%) und in der Placebo-Gruppe 33/369 (8,9%) Patienten. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist bei einem p-Wert von 0,039 signifikant unterschiedlich.

Ein Einfluss der Ejektionsfraktion auf die Entwicklung einer Wundheilungsstörung konnte nicht festgestellt werden. Ebenso bestand keine Korrelation zwischen einer Ejektionsfraktion kleiner 30% und der Operationszeit, der Nachbeatmungszeit und der Blutmenge bei Drainage-Entfernung [Tab. 5].

Tab. 5: Ejektionsfraktion

	EF<30% (n=50)	EF>30% (n=673)	p-Wert
OP-Zeit [min]	243,9±49,7	252,8±60,7	0,330
Nachbeatmungszeit (Median) [min]	669,0	565,0	0,358
Blutmenge bei Drain-Ex [ml]	1605,4±1287,7	1354,6±1015,8	0,270
WHS			0,318
-SSWI	0	18	
-DSWI	2	13	

VI. Niereninsuffizienz, Kreatinin, Harnstoff, GFR nach MDRD

Insgesamt waren 171/723 (23,7%) Patienten niereninsuffizient (Grad III/IV). In der Verum-Gruppe waren es 79/354 (22,3%) Patienten und in der Placebo-Gruppe 92/369 (24,9%). Der Niereninsuffizienz Grad IV lag bei insgesamt 19/369 (5,1%) Patienten vor. Davon waren wiederum 9/354 (2,5%) in der Verum-Gruppe und 10/369 (2,7%) in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied zwischen den Gruppen war bei einem p-Wert von 0,431 nicht signifikant.

Betrachtet man die nierenrelevanten Laborwerte, die in dieser Studie dokumentiert wurden, so ergaben sich folgende Ergebnisse.

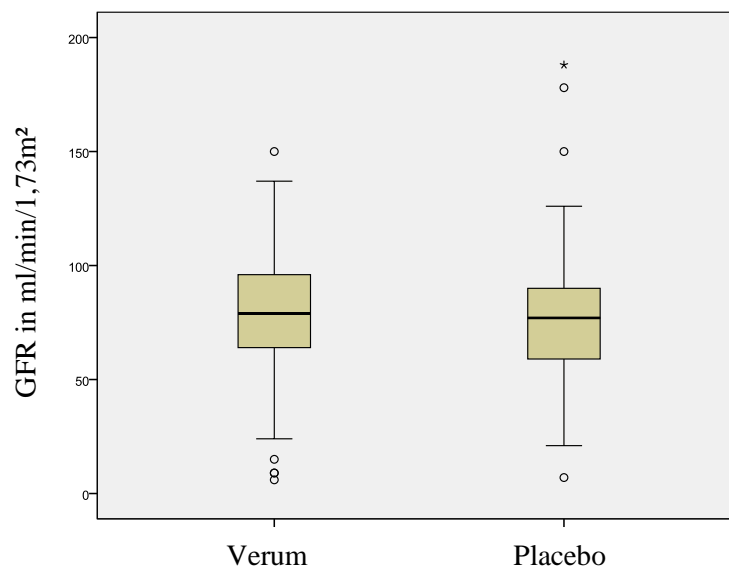
Der durchschnittliche Kreatinin-Wert war bezogen auf die gesamte Studienpopulation $1,08 \pm 0,67$ mg/dl (Spannweite 0,40 – 9,90 mg/dl), in der Verum-Gruppe $1,06 \pm 0,73$ mg/dl (Spannweite 0,49 – 9,90 mg/dl) und in der Placebo-Gruppe $1,10 \pm 0,60$ mg/dl (Spannweite 0,40 – 8,30 mg/dl). Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist bei einem p-Wert von 0,009 signifikant.

Mit einem p-Wert von 0,614 ergab sich hinsichtlich der Harnstoff-Konzentration im Blut kein signifikanter Unterschied. Die durchschnittliche Harnstoff-Konzentration von allen 723 Patienten war $41,07 \pm 20,70$ mg/dl (Spannweite 10,10 – 189,00 mg/dl). In der Verum-Gruppe lag diese Konzentration bei $40,39 \pm 18,95$ mg/dl (Spannweite 10,10 - 137,00 mg/dl). Im Vergleich dazu lag sie in der Placebo-Gruppe bei $41,72 \pm 22,25$ mg/dl (Spannweite 15,20 – 189,00 mg/dl).

Als dritter nierenrelevanter Parameter wurde die GFR nach MDRD-Formel erfasst. Die durchschnittliche GFR aller Patienten war $78,2 \pm 25,1$ ml/min/1,73m² (Spannweite 6,0 – 188,0 ml/min/1,73m²). In der Verum-Gruppe lag dieser Wert bei $79,6 \pm 25,0$ ml/min/1,73m² (Spannweite 6,0 – 179,0 ml/min/1,73m²) und in der Placebo-Gruppe bei $76,8 \pm 25,1$ ml/min/1,73m² (Spannweite 7,0 – 188,0 ml/min/1,73m²) [Abb. 7]. Bei einem p-Wert von 0,084 waren beide Gruppen nicht signifikant unterschiedlich.

Der Kreatinin-, der Harnstoff- und der GFR-Wert lagen von allen 723 Patienten für die statistische Auswertung vor.

Abb. 7: Glomeruläre Filtrationsrate



VII. Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)

Insgesamt lag bei 76/723 (10,5%) Patienten eine pAVK vor. In der Verum-Gruppe war dies bei 41/354 (11,6%) Patienten und in der Placebo-Gruppe bei 35/369 (9,5%) Patienten der Fall. Der sich daraus ergebende Unterschied ist nicht signifikant ($p=0,397$).

VIII. Immunsuppressive Therapie

Zum Zeitpunkt der Studienteilnahme wurden insgesamt 27/723 (3,7%) Patienten immunsuppressiv therapiert. Davon waren 15/354 (4,2%) Patienten in der Verum-Gruppe und 12/369 (3,3%) in der Placebo-Gruppe. Bei einem p-Wert von 0,558 war der Unterschied der beiden Gruppen nicht signifikant.

IX. Myokardinfarkt

Insgesamt hatten 169/723 (23,4%) Patienten in den letzten sechs Monaten einen Myokardinfarkt erlitten. In der Verum-Gruppe waren es 84/354 (23,7%) Patienten und in der Placebo-Gruppe 85/369 (23,0%) Patienten. Der Unterschied war bei einem p-Wert von 0,861 nicht signifikant.

Betrachtet man die generelle Inzidenz eines Myokardinfarktes in der Studienpopulation so ergibt sich folgende Konstellation. Insgesamt 240/723 (33,2%) Patienten hatten einen Myokardinfarkt in der Vorgeschichte. Davon waren 120/354 (33,9%) Patienten in der Verum-Gruppe und 120/369 (32,5%) Patienten in der Placebo-Gruppe. Auch dieser Unterschied war nicht signifikant ($p=0,752$).

Bei Patienten mit einem Myokardinfarkt im letzten halben Jahr vor der Operation war die Inzidenz sternaler Wundheilungsstörungen mit 7,7% signifikant ($p=0,034$) höher als im Vergleich zu 3,6% bei Patienten ohne diesen Risikofaktor [Tab. 6].

Tab. 6: Einfluss eines Myokardinfarktes*

Myokardinfarkt*	JA (n=169)	NEIN (n=554)	p-Wert
WHS generell (n=33)	13 (7,7%)	20 (3,6%)	0,034
-SSWI	7	11	
-DSWI	6	9	
Keine WHS (n=690)	156	534	

*bezogen auf Myokardinfarkte im letzten halben Jahr vor Operation

X. Kardiogener Schock

Insgesamt wurden in der Studie 13/723 (1,8%) Patienten mit kardiogenem Schock operiert und mit einem Studienschwamm versorgt. In der Verum-Gruppe betraf dies 8/354 (2,3%) Patienten und in der Placebo-Gruppe 5/369 (1,4%) Patienten. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist bei einem p-Wert von 0,411 nicht signifikant.

XI. Osteoporose

Bei 12/723 (1,7%) Patienten lag eine klinisch diagnostizierte Osteoporose vor. In der Verum-Gruppe betraf dies 7/354 (2,0%) und in der Placebo-Gruppe 5/369 (1,4%) Patienten. Der Unterschied zwischen den Gruppen war nicht signifikant ($p=0,571$).

Tab. 7: Zusammenfassung Epidemiologischer Parameter

	Verum-Gruppe n=354	Placebo-Gruppe n=369	Gesamt n=723	p-Wert
Geschlecht				
Anzahl Männer (%)	250 (70,6)	286 (77,5)	536 (74,1)	0,035
Alter in Jahre (Median, Min-Max)	69 (33-85)	69 (29-87)	69 (29-87)	0,755
Risikofaktoren				
BMI in kg/m ² (Mittelwert, Min-Max)	28,1±4,5 (15,8-56,3)	28,2±4,3 (19,0-46,3)	28,1±4,4 (15,8-56,3)	0,713
COPD (% von Gruppe)	50 (14,1)	49 (13,3)	99 (13,7)	0,747
Diabetes mellitus	99 (28,0)	119 (32,2)	218 (30,2)	0,224
Kons.-Erkrankung	11 (3,1)	5 (1,4)	16 (2,2)	0,132
EF<30%	17 (4,8)	33 (8,9)	50 (6,9)	0,039
Niereninsuffizienz	79 (22,3)	92 (24,9)	171 (23,7)	0,431
Grad 3	70 (19,8)	82 (22,2)	152 (21,0)	
Grad 4	9 (2,5)	10 (2,7)	19 (2,6)	
pAVK	41 (11,6)	35 (9,5)	76 (10,5)	0,397
Immunsuppr. Therapie	15 (4,2)	12 (3,3)	27 (3,7)	0,558
Myokardinfarkt <0,5 Jahre				
generell	84 (23,7)	85 (23,0)	169 (23,4)	0,861
Kardiogener Schock	120 (33,9)	120 (32,5)	240 (33,2)	0,752
Osteoporose	8 (2,3)	5 (1,4)	13 (1,8)	0,411
	7 (2,0)	5 (1,4)	12 (1,7)	0,571
Labor (Prä-op.)				
Leukozyten in n*1000/μl	7,95±3,60	7,54±2,78	7,74±3,22	0,106
CRP in mg/dl	1,18±2,87	1,20±2,43	1,19±2,65	0,217
Kreatinin in mg/dl	1,06±0,73	1,10±0,60	1,08±0,67	0,009
Harnstoff in mg/dl	40,39±18,95	41,72±22,25	41,07±20,70	0,614
GFR nach MDRD in ml/min/1,73m ²	79,6±25,0	76,8±25,1	78,2±25,1	0,084
HbA1c in %	6,25±0,93	6,30±0,96	6,27±0,95	0,443
Hb in mg/dl	13,34±1,81	13,39±1,76	13,37±1,78	0,269

3.2) Intraoperative Parameter

3.2.1) Notfall

136/723 (18,8%) Patienten wurden notfallmäßig operiert. Davon befanden sich 72/354 (20,3%) in der Verum-Gruppe und 64/369 (17,3%) in der Placebo-Gruppe. Ein signifikanter Unterschied bestand bei einem p-Wert von 0,341 nicht. Eine höhere Inzidenz sternaler Wundkomplikationen in dieser Gruppe wurde nicht beobachtet.

3.2.2) OP-Art

Die Herzchirurgische Klinik des Universitätsklinikum Würzburgs ist eine Klinik der Maximalversorgung und führt sämtliche herzchirurgische Operationen, sowie Operationen an der Aorta thoracalis bei Erwachsenen durch. Aufgrund unterschiedlicher Patientenaufkommen und unterschiedlichen Ausrichtungen der einzelnen herzchirurgischen Kliniken unterscheiden sich diese hinsichtlich ihres Spektrums und ihrer Anzahl an durchgeführten Operationen. Auch innerhalb einer Klinik variieren die Zahlen von Jahr zu Jahr. Im Studienzeitraum vom 15.06.2009 bis zum 30.06.2010 wurden 994 Operationen am Herzen und der Aorta thoracalis mit medianer Sternotomie durchgeführt. Davon konnten 723 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Davon waren 382/723 (52,8%) reine Bypass-Operationen mit dem Einsatz der Herz-Lungen-Maschine (CABG), 59/723 (8,2%) reine Bypass-Operationen ohne den Einsatz der Herz-Lungen-Maschine (OPCAB), 150/723 (20,7%) reine Klappen-Operationen, 115/723 (15,9%) Kombinationsoperationen aus einer Bypass-Operation und einer Klappen-Operation und 12/723 (1,7%) Operationen waren gefäßchirurgische Eingriffe an der thorakalen Aorta. Hinsichtlich der OP-Art ergab sich in den Gruppen (Verum vs. Placebo) kein signifikanter Unterschied. Der p-Wert betrug 0,287.

3.2.3) IMA-Verwendung

Die Verwendung der Arteria thoracica interna (internal mammarian artery = IMA) wird als möglicher Risikofaktor bei der Entwicklung einer sternalen Wundheilungsstörung angesehen. Jedoch eignet sich diese Arterie sehr gut als Bypass-Graft. In der Studienpopulation wurde die linke „IMA“ (LIMA) ohne die gleichzeitige Verwendung

der rechten „IMA“ (RIMA) bei insgesamt 377/723 (52,1%) Patienten verwendet. In der Verum-Gruppe war dies bei 190/354 (53,7%) Patienten der Fall und in der Placebo-Gruppe bei 188/369 (50,9%). Beide Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant ($p=0,456$).

Die rechte „IMA“ (RIMA) ohne die gleichzeitige Verwendung der LIMA wurde bei insgesamt 10/723 (1,4%) Patienten verwendet. Aufgeteilt auf die beiden Gruppen betraf dies in der Verum-Gruppe 3/354 (0,8%) und in der Placebo-Gruppe 7/369 (1,9%) Patienten. Der Unterschied war mit einem p-Wert von 0,506 nicht signifikant.

Beide Arterien (LIMA und RIMA) wurden bei insgesamt 119/723 (16,5%) Patienten verwendet. In der Verum-Gruppe waren es 57/354 (16,1%) und in der Placebo-Gruppe 63/369 (17,1%) Patienten. Der Unterschied ist nicht signifikant ($p=0,763$).

Eine signifikante Korrelation ($p=0,049$) besteht zwischen der Verwendung der LIMA und dem Auftreten einer sternalen Wundheilungsstörung. Die Inzidenz liegt in dieser Gruppe mit 6,1% höher als im Vergleich zu 2,9% ohne Präparation der LIMA [Tab.8]. Eine Differenzierung hinsichtlich SSWI und DSWI konnte nicht erfolgen. Hierzu sind größere Fallzahlen nötig.

Tab. 8: LIMA-Verwendung

	LIMA verwendet (n=377)	LIMA nicht verw. (n=343)	p-Wert
WHS generell	23 (6,1%)	10 (2,9%)	0,049
-SSWI	12	6	
-DSWI	11	4	
Keine WHS	354	333	

3.2.4) Sternumverschlusstechnik

Während des Studienzeitraumes wurden 392/723 (54,2%) Patienten mit 4 oder mehr Achtertouren versorgt, was dem Standard 1 entspricht. Davon wichen 6/723 (0,8%) Patienten ab. Diese erhielten weniger als 4 Achtertouren.

262/723 (36,2%) Patienten wurden mit 7 oder mehr konventionellen Drähten versorgt. Dies wurde vor Studienbeginn als Standard 2 definiert. Davon wurde während der Studie bei 25/723 (3,5%) Patienten abgewichen. Diese erhielten weniger als 7 konventionelle Drähte.

Weiterhin wurden 38/723 (5,3%) Patienten mit einer anderen Sternumverschluss-Technik versorgt oder die Technik war aufgrund einer reduzierten Sternotomie nicht klassifizierbar.

Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bestand nicht ($p=0,600$). In der folgenden Tabelle [Tab. 9] sind die Verteilungen in den beiden Gruppen aufgelistet.

Tab. 9: Sternumverschluss-Techniken

	Verum-Gruppe (n=354)	Placebo-Gruppe (n=369)
≥4Achtertouren	183 (51,7)	209 (56,6)
<4Achtertouren	4 (1,1)	2 (0,5)
≥7 konventionell	135 (38,1)	127 (34,4)
<7konventionell	14 (4,0)	11 (3,0)
Sonstiges	18 (5,1)	20 (5,4)

Betrachtet man die Sternumverschluss-technik im Hinblick auf die durchschnittliche Menge an Blut in den Drainagen, so ergibt sich zwischen den beiden Standardtechniken „≥4 Achtertouren“ und „≥7 konventionellen Drähten“ kein statistisch signifikanter Unterschied ($1366,6 \pm 1068,3$ ml vs. $1472,1 \pm 897,0$ ml).

In der Auswertung konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe 5 „Sonstiges“ (n=38 davon 2 Bandcerclagen & 36 reduzierte Sternotomien) und den beiden Gruppen mit den Standardtechniken festgestellt werden. Demnach war die Nachblutungsmenge ($761,4 \pm 526,2$ ml) in dieser Gruppe 5 signifikant kleiner im Vergleich zur Gruppe „≥4 Achtertouren“ (=Standard 1) mit $1366,6 \pm 1068,3$ ml ($p<0,001$) und ebenfalls signifikant kleiner im Vergleich zur Gruppe „≥7 konventionellen Drähten“ (=Standard 2) mit $1472,1 \pm 897,0$ ml ($p<0,001$).

3.2.5) OP-/Bypass-/Abklemm-Zeiten

Die folgende Tabelle [Tab. 10] enthält eine Auflistung der durchschnittlichen OP-, Bypass- und Abklemm-Zeiten. Die Unterschiede waren statistisch nicht signifikant.

Tab. 10: OP-/Bypass-/Abklemm-Zeiten

	Verum-Gruppe (n=354)	Placebo-Gruppe (n=369)	Insgesamt (n=723)	p-Wert
OP-Zeit [min]	252,5±60,0	251,4±59,9	252,0±59,9	0,849
Bypasszeit [min]	123,0±45,4	120,4±42,3	121,6±43,8	0,455
Abklemmzeit [min]	87,9±38,3	87,2±35,4	87,5±36,8	0,622

3.2.6) Revision der Sternotomiewunde

Bei 17/354 (4,8%) Patienten der Verum-Gruppe und bei 11/369 (3,0%) Patienten der Placebo-Gruppe wurde eine postoperative Revision der Sternotomiewunde durchgeführt und gleichzeitig erhielten diese Patienten einen neuen Studienschwamm, welcher für die Gruppenallokation entscheidend war. Der Unterschied hierbei war nicht signifikant ($p=0,248$). Der häufigste Grund für eine postoperative Revision war eine stärkere Nachblutung. Dies spiegelt sich auch in der gemessenen „Blutmenge bei Drainagen-Entfernung“ wider. Demnach lag diese wesentlich höher als bei Patienten die nicht revidiert wurden. Aufgrund dieser aufgetretenen Komplikationen war die Nachbeatmungszeit in der Gruppe ebenfalls erhöht [Tab. 11]. Eine signifikant höhere Inzidenz von Wundheilungsstörungen wurde in dieser Gruppe nicht beobachtet ($p>0,05$).

Tab. 11: Postoperative Revision

	Post-op. Revision (n=28)	Keine Revision (n=695)	p-Wert
OP-Zeit [min]	255,3±58,3	252,1±60,2	0,666
Blutmenge bei Drainage - Entfernung [ml]	3340,7±1770,1	1292,7±914,2	<0,001
Nachbeatmungszeit (Median) [min]	1116,0	563,0	<0,001
WHS			>0,05
-SSWI	1	17	
-DSWI	1	14	

Tab. 12: Zusammenfassung intraoperativer Parameter

	Verum-Gruppe n=354	Placebo-Gruppe n=369	Gesamt n=723	p-Wert
OP-Parameter				
Notfall	72 (20,3)	64 (17,3)	136 (18,8)	0,341
Post-Op Revision	17 (4,8)	11 (3,0)	28 (3,9)	0,248
OP-Zeit [min]	252,5±60,0	251,4±59,9	252,0±59,9	0,849
Bypasszeit [min]	123,0±45,4	120,4±42,3	121,6±43,8	0,455
Abklemmzeit [min]	87,9±38,3	87,2±35,4	87,5±36,8	0,622
OP-Art				
				0,287
CABG	187 (52,8)	195 (52,8)	382 (52,8)	
OPCAB	30 (8,5)	29 (7,9)	59 (8,2)	
Klappen-OP	63 (17,8)	87 (23,6)	150 (20,7)	
Kombi-OP (CABG+Valve)	65 (18,4)	50 (13,6)	115 (15,9)	
Aortenchirurgie	7 (2,0)	5 (1,4)	12 (1,7)	
Sonstiges	2 (0,6)	3 (0,8)	5 (0,7)	
IMA-Verwendung				
LIMA all operations	190 (53,7)	188 (50,9)	378 (52,3)	0,456
%Only CABG	(67,4)	(68,4)	(67,9)	
RIMA all operations	3 (0,8)	7 (1,9)	10 (1,4)	0,506
%Only CABG	(1,1)	(2,5)	(1,8)	
BIMA	57 (16,1)	63 (17,1)	119 (16,5)	0,763
Sternumverschluss				
				0,600
≥4Achtertouren	183 (51,7)	209 (56,6)	392 (54,2)	
<4Achtertouren	4 (1,1)	2 (0,5)	6 (0,8)	
≥7 konventionell	135 (38,1)	127 (34,4)	262 (36,2)	
<7konventionell	14 (4,0)	11 (3,0)	25 (3,5)	
Sonstiges	18 (5,1)	20 (5,4)	38 (5,3)	

3.3) Postoperative Parameter

3.3.1) Transfusionen/Blutung

Die Patienten erhielten intraoperativ und postoperativ entsprechend der klinischen Situation folgende Blutprodukte [Tab. 13]:

Tab. 13: Transfusionen

	Verum-Gruppe (n=354)	Placebo-Gruppe (n=369)	Insgesamt (n=723)	p-Wert
EKs	2,5±2,7	2,2±2,8	2,4±2,8	0,103
TKs	0,7±1,2	0,8±1,5	0,8±1,4	0,275
FFPs	1,7±3,6	1,5±2,9	1,6±3,3	0,840

Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren nicht signifikant. Die gemessene kumulative Blutmenge bei Entfernung der Drainagen war insgesamt in der Studienpopulation $1372,9 \pm 1038,9$ ml (Spannweite 50 – 8325 ml), in der Verum-Gruppe $1411,63 \pm 1086,6$ ml (Spannweite 50 – 8300 ml) und in der Placebo-Gruppe $1335,7 \pm 991,0$ ml (Spannweite 150 – 8325 ml). Der Unterschied zwischen den Gruppen ist bei einem p-Wert von 0,650 nicht signifikant.

3.3.2) Nachbeatmungszeit/Tracheostomie

Aufgrund sehr hoher Maximalwerte für die postoperative Nachbeatmungszeit einiger Studienpatienten und der damit verbundenen linksverschobenen Verteilung erfolgt die deskriptive Beschreibung dieses Parameters mit Hilfe des Medians. Dieser betrug insgesamt 566,5 min. (Spannweite 165 – 38880 min.), in der Verum-Gruppe 580,0 min. (Spannweite 200 – 27360 min.) und in der Placebo-Gruppe betrug der Median 565,0 min. (Spannweite 165 – 38880 min.). Der Unterschied zwischen den Gruppen ist nicht signifikant ($p=0,377$).

Insgesamt mussten 17/723 (2,4%) Patienten im postoperativen Verlauf mit einer Tracheostomie versorgt werden. Davon gehörten 9/354 (2,5%) der Verum-Gruppe und 8/369 (2,2%) der Placebo-Gruppe an. Ein signifikanter Unterschied war nicht festzustellen ($p=0,809$).

3.3.3) Durchgangssyndrom

75/354 (21,2%) Patienten in der Verum-Gruppe und 75/369 (20,3%) Patienten in der Placebo-Gruppe entwickelten postoperativ ein Durchgangssyndrom. Somit waren 150/723 (20,8%) Patienten in der gesamten Studienpopulation von dieser Komplikation betroffen. Der Unterschied zwischen den Gruppen war bei einem p-Wert von 0,854 nicht signifikant.

3.3.4) Verwendung einer Thorax-Support-Weste

Bei insgesamt 46/723 (6,4%) Patienten kam eine Thorax-Support-Weste zum Einsatz. In der Verum-Gruppe betraf dies 27/354 (7,6%) Patienten und in der Placebo-Gruppe 19/369 (5,1%). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant. Der p-Wert betrug 0,222. Drei der 33 Patienten mit einer sternalen Wundkomplikaion bekamen postoperativ eine Thorax-Support-Weste. Eine Aussage hinsichtlich der Effektivität ist aufgrund der geringen Fallzahl nicht möglich.

Tab. 14: Zusammenfassung postoperativer Parameter

	Verum-Gruppe n=354	Placebo-Gruppe n=369	Gesamt n=723	p-Wert
Blutprodukte				
EKs	2,5±2,7	2,2±2,8	2,4±2,8	0,103
TKs	0,7±1,2	0,8±1,5	0,8±1,4	0,275
FFPs	1,7±3,6	1,5±2,9	1,6±3,3	0,840
Sonstiges				
Blutmenge bei Drain-Ex [ml]	1411,63±1086,6	1335,7±991,0	1372,9±1038,9	0,650
Nachbeatmungszeit Median [min]	580,0	565,0	566,5	0,377
Durchgangssyndrom	75 (21,2)	75 (20,3)	150 (20,8)	0,854
Thoraxweste	27 (7,6)	19 (5,1)	46 (6,4)	0,222
Post-op. Tracheostomie	9 (2,5)	8 (2,2)	17 (2,4)	0,809

3.4) Primärer und sekundärer Endpunkt

3.4.1) Primärer Endpunkt

Der primäre Endpunkt der Studie war das Auftreten von Mediastinitiden (DSWI). Insgesamt traten 15/723 (2,07%) Mediastinitis-Fälle in der gesamten Studienpopulation auf. Betrachtet man die Inzidenz in den jeweiligen Gruppen, so zeigt sich ein deutlicher Unterschied [Abb. 8]. In der Verum-Gruppe kam es zu 2/354 (0,56%) und in der Placebo-Gruppe zu 13/369 (3,52%) Fällen einer Mediastinitis (DSWI). Der absolute Unterschied zwischen den Gruppen beträgt 2,96%. Daraus ergibt sich eine relative Risikoreduktion um 83,96%. Die Wahrscheinlichkeit für das Nicht-Auftreten einer Mediastinitis in der Nachbeobachtungszeit war in der Verum-Gruppe signifikant geringer als in der Placebo-Gruppe ($p=0,005$) [Abb. 9]. Die „Number needed to treat“ beträgt demnach 1:33. Die durchschnittliche Zeit bis zur Diagnose einer Mediastinitis betrug $15,7 \pm 6,9$ Tage. Wobei die kürzeste Dauer zwischen OP-Tag und dem Auftreten dieser Komplikation 6 Tage und die längste Dauer 29 Tage war. Der Nachbeobachtungszeitraum war vor Studienbeginn auf 30 Tage festgesetzt. 9 der 15 (60%) Mediastinitis-Fälle traten nach der Entlassung auf.

Abb. 8: Inzidenz der Mediastinitis

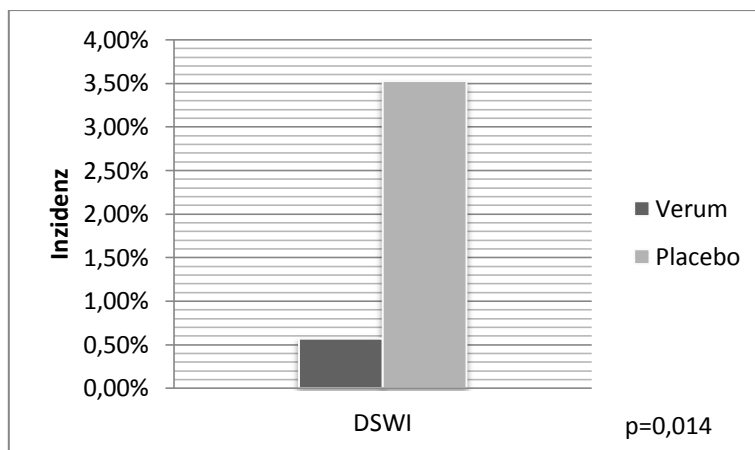
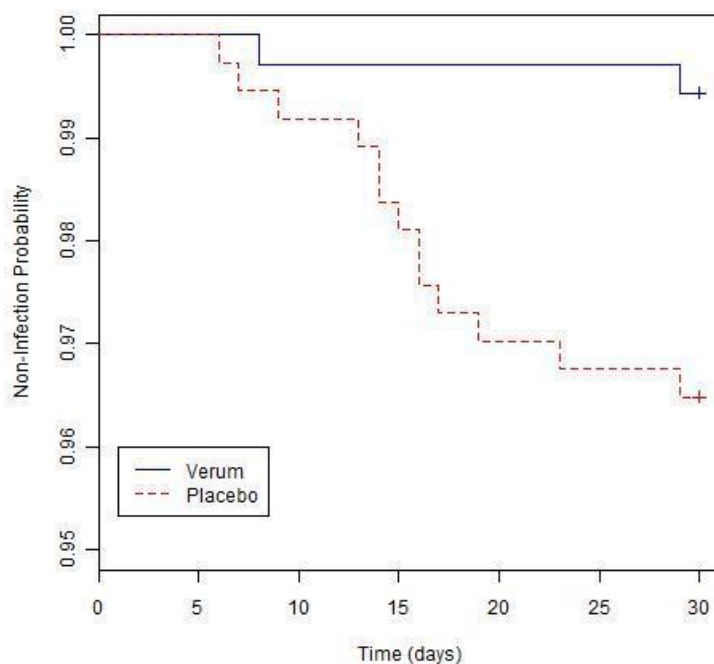


Abb. 9: Kaplan-Meier Kurve

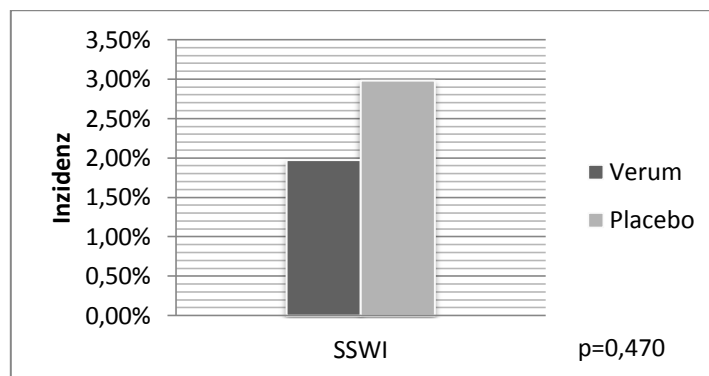


3.4.2) Sekundärer Endpunkt

Als sekundärer Endpunkt wurde vor Studienbeginn das Auftreten einer oberflächlichen Wundheilungsstörung (SSWI) definiert. Im Studienzeitraum war dies bei 18/723 (2,49%) Patienten der Fall. Dabei traten 7/354 (1,98%) Fälle in der Verum-Gruppe auf und 11/369 (2,98%) in der Placebo-Gruppe [Abb. 10]. Dies ergibt einen absoluten Unterschied von 1,00% und eine relative Risikoreduktion von 33,67%. 10 der 18 (55,6%) Fälle traten nach Entlassung auf.

Bis zur Diagnosestellung einer oberflächlichen Wundheilungsstörung und dem dann durchgeführten Wundabstrich lagen durchschnittlich $22,6 \pm 11,4$ Tagen. Das kürzeste Zeitintervall betrug 8 Tage und das längste 48 Tage. Hierbei konnte allerdings von 4 der 18 Patienten die genaue Dauer nicht erfasst werden. Außerdem muss einschränkend bedacht werden, dass die Diagnosestellung aufgrund der klinischen Erscheinung einer SSWI durchaus verzögert erfolgt.

Abb. 10: Inzidenz der oberflächlichen Wundheilungsstörungen



3.4.3) Zusammenfassung der Endpunkte

Fasst man die beiden Endpunkte (DSWI, SSWI) zusammen, so erhält man einen Überblick über das Auftreten von Wundheilungsstörungen (WHS) im Allgemeinen [Tab. 15]. Außerdem erhöht sich aufgrund der größeren Anzahl die Validität der Signifikanz-Berechnungen.

Somit waren insgesamt 33/723 (4,56%) Patienten von einer Wundheilungsstörung betroffen. In der Verum-Gruppe waren es 9/354 (2,54%) und in der Placebo-Gruppe 24/369 (6,50%) Fälle. Der absolute Unterschied zwischen den beiden Gruppen liegt bei 3,96% [Abb. 10]. Dies ergibt eine relative Risikoreduktion um 60,91% und eine „Number needed to treat“ von 1:26.

Zu erwähnen ist noch, dass es im Verlauf der Studie zu dem Auftreten von 3 sterilen Sternumdehiszenzen kam. Eine davon trat in der Verum-Gruppe und die anderen beiden traten in der Placebo-Gruppe auf.

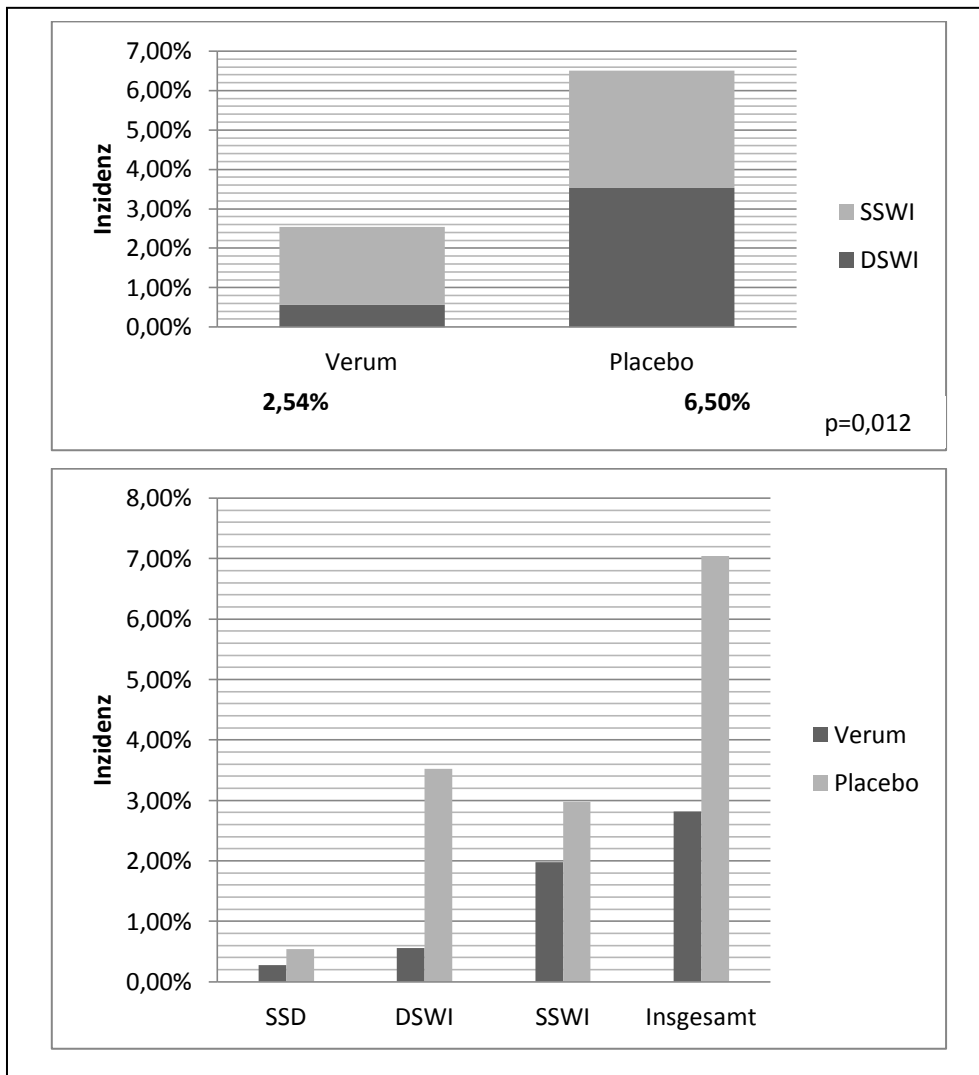
Die Signifikanzberechnung erfolgte mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson. Dieser zeigte einen signifikanten Unterschied ($p=0,014$) zwischen der Verum- und der Placebo-Gruppe bezogen auf die Inzidenz der DSWIs. Der Unterschied bezogen auf die SSWI-Fälle war nicht signifikant ($p=0,470$). Für die kumulative Zusammenfassung dieser Fälle ergab die statistische Berechnung ebenfalls einen signifikanten Unterschied ($p=0,012$) zwischen den beiden Gruppen.

Die drei Patienten mit einer sterilen Sternumdehiszenz wurden aufgrund der „Regel von Cochran“, und somit aus statistisch legitimen Gründen, von der Signifikanzberechnung ausgeschlossen.

Tab. 15: Übersicht aller sternalen Wundheilungsstörungen

	Verum-Gruppe n=354	Placebo-Gruppe n=369	Gesamt n=723	p-Wert	Odds Ratio (95% CI)
WHS generell (%)	9 (2,54)	24 (6,50)	33 (4,56)	0,012	0,37 (0,15-0,54)
- SSWI (%)	7 (1,98)	11 (2,98)	18 (2,49)	0,470	0,63 (0,20-1,81)
- DSWI (%)	2 (0,56)	13 (3,52)	15 (2,07)	0,014	0,15 (0,02-0,69)
SSD (%)	1 (0,28)	2 (0,54)	3 (0,41)	-----	

Abb. 11: Inzidenz aller sternalen Wundheilungsstörungen



3.4.4) Subgruppenanalyse

In einer Subgruppenanalyse der Risikogruppen für die Entwicklung einer Mediastinitis bestätigten sich die Ergebnisse [Tab. 16].

Tab. 16: Subgruppenanalysen

1. Diabetes mellitus (n=218)			
	Verum (n=99)	Placebo (n=119)	p-Wert
WHS generell	5 (5,1%)	9 (7,6%)	0,582
SSWI	4 (4,0%)	3 (2,5%)	n.s. (>0,05)
DSWI	1 (1,0%)	6 (5,0%)	n.s. (>0,05)
2. BMI >25 (n=551)			
	Verum (n=269)	Placebo (n=282)	p-Wert
WHS generell	8 (3,0%)	20 (7,1%)	0,027
SSWI	6 (2,2%)	10 (3,5%)	n.s. (>0,05)
DSWI	2 (0,7%)	10 (3,5%)	n.s. (>0,05)
3. D.m. und/oder BMI >25 (n=590)			
	Verum (n=286)	Placebo (n=304)	p-Wert
WHS generell	9 (3,1%)	20 (6,6%)	0,047
SSWI	7 (2,4%)	10 (3,3%)	n.s. (>0,05)
DSWI	2 (0,7%)	10 (3,3%)	n.s. (>0,05)
4. LIMA verwendet (incl. BIMA) (n=497)			
	Verum (n=247)	Placebo (n=250)	p-Wert
WHS generell	8 (3,2%)	21 (8,4%)	0,025
SSWI	7 (2,8%)	9 (3,6%)	n.s. (>0,05)
DSWI	1 (0,4%)	12 (4,8%)	0,021

3.5) Übersicht SSWI und DSWI-Fälle

Ziel dieser Studie war es nicht Risikofaktoren für die Entwicklung einer Mediastinitis oder einer oberflächlichen Wundheilungsstörung zu identifizieren. Es folgt lediglich eine deskriptive Übersicht über die in dieser Studie aufgetretenen Fälle.

Die folgende Tabelle [Tab. 17] gibt einen Überblick über die in der Studie erhobenen Parameter der Patienten die eine Mediastinitis (DSWI) bzw. eine oberflächliche Wundheilungsstörung (SSWI) entwickelten.

Tab. 17: Deskriptive Darstellung SSWI/DSWI

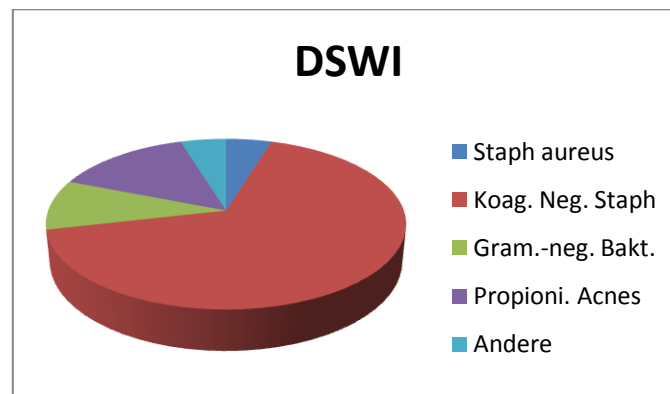
	DSWI (n=15)	SSWI (n=18)
Verum	2	7
Placebo	13	11
Geschlecht %male		
	11 (73,3)	10 (55,6)
BMI	28,4±4,7	28,8±4,14
Leukozyten [n*1000/μl]	7,71±2,72	7,14±1,55
CRP [mg/dl]	1,43±1,97	0,48±0,54
Kreatinin [mg/dl]	1,29±1,28	1,23±1,32
Harnstoff [mg/dl]	47,55±38,94	42,07±22,13
GFR nach MDRD [ml/min/1,73m ²]	85,73±38,82	75,72±23,90
HbA1c [%]	6,09±0,55 (n=11)	6,7±1,11 (n=17)
Hb-Wert [mg/dl]	12,6±2,24	12,6±1,81 (n=15)
Risikofaktoren		
COPD	2	0
Diabetes mellitus	7	7
Kons. Erkrank.	1	0
EF<30%	2	0
Niereninsuff.	4	3
NYHA<2	2	1
pAVK	2	2
Immunsuppression	2	0
MI<1/2Jahr	6	7
Kard.Schock	0	0
OP-Art		
CABG	13	10
%OPCAB	38,5 (=5)	20,0 (n=2)
Klappen-OP	2	1
Kombinations-OP	0	7
LIMA	11	12
BIMA	2	4
Notfall	5	0
OP-Zeit [Median, min]	235	261
Post-op. Revision	1	1
Durchgangssyndrom	5	5

Um das Erregerspektrum während dieser Studie mit anderen vergleichen zu können, wurden die mikrobiologischen Befunde der intraoperativ-gewonnenen Abstriche dokumentiert. Die Tabelle 18 und die Abbildung 12 zeigen zusammenfassend die erhobenen Daten.

Tab. 18: Erregerspektrum SSWI/DSWI

	DSWI (n=15)	SSWI (n=18)	WHS generell (n=33)
Staph. aureus	1 (4,8%)	0 (0%)	1 (2,4%)
Koag.-neg. Staph.	14 (66,7%)	10 (47,6%)	24 (57,1%)
Gram-neg. Bakt.	2 (9,5%)	3 (14,3%)	5 (11,9%)
Propionibacterium acnes	3 (14,3%)	2 (9,5%)	5 (11,9%)
Andere	1 (4,8%)	0 (0%)	1 (2,4%)
>1 Species	6 (40%)	3 (20%)	9 (27,3%)
Keine Probe/kein Wachstum	0 (0%)	6 (28,6%)	6 (14,3%)

Abb. 12: Erregerspektrum DSWI



4.) Diskussion

4.1) Einleitung

Gentamicin-Kollagen-Schwämme werden bereits in mehreren Bereichen im klinischen Alltag eingesetzt, u.a. in der Visceralchirurgie [24], der orthopädischen Chirurgie [25] und in der Gefäßchirurgie [26], um einige Beispiele zu nennen. Dabei wird der Schwamm sowohl therapeutisch genutzt, als auch mit präventiver Zielsetzung. Die kardiochirurgische Relevanz eines solchen Schwammes wurde in den letzten zehn Jahren von mehreren Arbeitsgruppen untersucht. Zum einen wurde die Effektivität von Leyh et al. im Hinblick auf die Therapie der Mediastinitis untersucht [9] und zum anderen wurde die mögliche Anwendung im Hinblick auf einen präventiven Effekt evaluiert [6, 7, 27, 28]. Mittlerweile existieren zu dem Thema der Prävention der Mediastinitis fünf Studien mit insgesamt mehr als 7000 Patienten. Dies mag auf den ersten Blick viel erscheinen und man sollte annehmen, dass aufgrund dessen die Frage, ob der Einsatz eines solchen Schwammes klinisch sinnvoll ist, eindeutig geklärt werden kann. Angesichts der eher geringen Inzidenz der Mediastinitis mit 0,4 - 4% [2, 3] nach medianer Sternotomie, relativiert sich diese Patientenzahl jedoch. Dennoch gehört die Mediastinitis zu einer der gravierendsten Komplikationen in der Herzchirurgie.

Dies bedeutet, dass man eine hohe Patientenzahl benötigt um in dieser Frage eine statistisch eindeutige Aussage treffen zu können und um sich nicht auf das Feld der Spekulation zu begeben. Zwei groß angelegte Studien [6, 7] widersprechen sich zudem im Hinblick auf die Effektivität eines solchen Schwammes in der Prävention einer Mediastinitis. Beide Studien waren prospektiv-randomisiert und von hoher Qualität. Jedoch waren beide nur einfach-verblindet. Somit muss von einem Bias ausgegangen werden. Es stellt sich also weiterhin die Frage, ob der Einsatz eines Gentamicin-Kollagen-Schwammes aus medizinischer Sicht sinnvoll ist.

Die vorliegende Studie wurde eng an das Design der LOGIP-Studie von Friberg et al. [6] angelehnt, denn diese war zu Beginn die Aussagekräftigste auf diesem Gebiet. Durch den Einsatz eines reinen Kollagen-Schwammes (=Placebo) konnten eine doppelte Verblindung der Studie erreicht werden. Im Sinne der Kriterien der Evidenz-basierten Medizin entspricht dies der höchsten Qualität einer einzelnen Studie. Dies stellt im Besonderen in den chirurgisch-operativen Disziplinen eine Seltenheit dar, denn ein solches Design ist im operativen Bereich meist schwer zu realisieren.

Das Ergebnis der vorliegenden Studie zeigt, dass der Einsatz eines Gentamicin-getränkten Schwammes signifikant die Inzidenz der Mediastinitis nach kardiochirurgischen Eingriffen mit medianer Sternotomie senkt.

Wie aussagekräftig ist dieses Ergebnis? Wie ist dieses Ergebnis im Vergleich zu den anderen Studien einzuordnen? Und welches Fazit hinsichtlich einer möglichen Mediastinitis-Prävention kann man daraus ableiten? Diese Fragen gilt es im folgenden Kapitel zu diskutieren.

4.2) Gruppenvergleichbarkeit

In der vorliegenden Studie wurden 400 Gentamicin-Kollagen-Schwämme und 400 Kollagen-Schwämme (=Placebo) verwendet. 77 Schwämme konnten studienbedingt nicht ausgewertet werden. Die Gründe dafür sind in Kapitel 2 beschrieben. Somit ergab sich nach Abschluss der Studie eine 354 Patienten große Verum-Gruppe und eine 369 Patienten große Placebo-Gruppe. Da die Mediastinitis multifaktoriell bedingt ist, ist eine hohe Ausgeglichenheit der Gruppen notwendig, um eine eventuelle Verzerrung der Ergebnisse auszuschließen.

Mehrere Studien konnten Risikofaktoren für die Entwicklung einer Mediastinitis aufdecken.

- Adipositas [3, 13, 16]
- COPD [3, 13]
- Diabetes [3, 16]
- Alter [3]
- Eingeschränkte Nierenfunktion [29]
- Männliches Geschlecht [3, 30]
- Verwendung einer oder beider A. thoracicae internae [13, 16, 31]
- Post-op. respiratorische Insuffizienz [32]
- Erhöhter Transfusionsbedarf [3, 29]
- Ejektionsfraktion <35% [16]
- OP-Dauer [16]

Aufgrund dieser multifaktoriellen Genese ist es für die Vergleichbarkeit der beiden Studiengruppen entscheidend, dass sich diese, hinsichtlich der Risikofaktoren, nicht signifikant unterscheiden. In der vorliegenden Studie wurden sowohl die bekannten Risikofaktoren erfasst, als auch Faktoren die nur eventuell im Zusammenhang mit einem höheren Mediastinitis-Risiko stehen.

Nach Abschluss der Studie und der Entblindung der beiden Gruppen konnte gezeigt werden, dass sich die Verum-Gruppe nur in wenigen Punkten von der Placebo-Gruppe statistisch signifikant unterscheidet. Hinsichtlich der am häufigsten erwähnten Risikofaktoren Adipositas, Diabetes mellitus, COPD und Alter bestand kein signifikanter Unterschied. Weitere vermutete und zum Teil in einzelnen Studien beschriebene Risikofaktoren waren ebenfalls ohne signifikante Unterschiede. In zwei Punkten lag ein Unterschied zwischen den Gruppen vor. Dies betraf zum einen das Geschlecht und zum anderen die Ejektionsfraktion.

In der Verum-Gruppe waren 70,6% der Patienten Männer und in der Placebo-Gruppe 77,5%. Der Unterschied von 6,9% war bei einem p-Wert von 0,035 statistisch signifikant. Außerdem lag in der Antibiotika-Gruppe die Ejektionsfraktion bei 4,8% der Patienten und in der Placebo-Gruppe bei 8,9% der Patienten unter 30%. Der sich daraus ergebende Unterschied von 4,1% ist ebenfalls statistisch signifikant ($p=0,039$).

Risnes et al. [3] fand in seiner Arbeit 2010 heraus, dass Männer ein signifikant höheres Risiko haben eine Mediastinitis zu entwickeln als Frauen. Dieses Ergebnis deckt sich mit Borger et al. [30]. In der Arbeit von Risnes et al. wird spekuliert, dass möglicherweise anatomische Unterschiede hinsichtlich der sternalen Blutversorgung und die höhere Anzahl an Haarfollikeln mit einer möglichen Bakterienpersistenz ursächlich für die höhere Inzidenz sind. Wir konnten in unserer Arbeit kein erhöhtes Risiko für das männliche Geschlecht feststellen und auch Friberg et al. [16] gelang dies in seinen Arbeiten nicht. Es lässt sich nun diskutieren inwiefern dieser Unterschied relevant ist. Betrachtet man nur die männlichen Patienten in einer Subgruppenanalyse, so zeigt sich weiterhin, dass der Einsatz des Gentamicin-Kollagen-Schwammes zu einer signifikanten Risikoreduktion der Wundheilungsstörungen führt.

Aufgrund der Tatsache, dass nur wenige Arbeiten das männliche Geschlecht als Risikofaktor ansehen, die vorliegende Arbeit keine Korrelation zwischen Geschlecht und sternalen Wundheilungsstörungen fand und der durchgeführten Subgruppenanalyse,

ist der Einfluss dieses Gruppenunterschiedes auf die Ergebnisse der vorliegenden Studie als eher gering einzuschätzen.

Ein weiterer statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zeigte sich hinsichtlich des möglichen Risikofaktors „Ejektionsfraktion kleiner 30%“. Friberg et al. [16] konnte für diesen Parameter ein höheres Risiko feststellen. Andere Arbeiten [3, 30, 33] zu diesem Thema zeigten jedoch kein erhöhtes Risiko. Unsere Ergebnisse zeigen ebenfalls kein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer sternalen Wundkomplikation. Angesichts der geringen Anzahl der Studienpatienten mit einer Ejektionsfraktion kleiner 30% und der Literatur, welche mehrheitlich diesen Parameter nicht als Risikofaktor sieht, ist dieser Gruppenunterschied nicht als relevant für die Gruppenvergleichbarkeit zu bewerten.

Ein weiterer Unterschied sollte an dieser Stelle noch erwähnt werden. Die beiden Gruppen unterschieden sich statistisch signifikant hinsichtlich des durchschnittlichen Kreatinin-Wertes. Dieser Unterschied ist zwar aus statistischer Sicht signifikant, jedoch aus klinischer Sicht zu gering um ihn als relevanten Unterschied zwischen den Gruppen zu interpretieren.

Zusammenfassend ist somit eine Gruppenvergleichbarkeit möglich. Denn bis auf die oben erwähnten Unterschiede, findet man in den beiden Gruppen keine relevanten Abweichungen hinsichtlich der prä-, intra- und postoperativ erhobenen Parameter. Eine Aussage hinsichtlich der Effektivität ist somit aus statistischer und klinischer Sicht legitim.

4.3) Endpunkte/Eigene Ergebnisse

In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass die Einlage eines Gentamicin-getränkten Schwammes signifikant die Inzidenz der Mediastinitis reduziert. In der Verum-Gruppe kam es zu 2/354 (0,56%) und in der Placebo-Gruppe zu 13/369 (3,52%) Fällen einer Mediastinitis. Der sekundäre Endpunkt wurde als das Auftreten einer oberflächlichen Wundheilungsstörung (SSWI) definiert. Es kam in Rahmen der Studie zu 7/354 (1,98%) SSWI-Fällen in der Verum-Gruppe und zu 11/369 (2,98%) SSWI-Fällen in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied hinsichtlich der Mediastinitis-Inzidenz

ist signifikant. Es wurden drei Fälle einer sterilen Sternumdehiszenz beobachtet, diese wurden allerdings aufgrund der „Regel von Cochran“ nicht mit in die Auswertung eingeschlossen. Dieses Vorgehen wurde von unabhängiger statistischer Seite vorgeschlagen und ist legitim.

In einer weiteren Analyse wurde versucht, die bekannten Risikofaktoren der Mediastinitis bzw. der oberflächlichen Wundheilungsstörung zu verifizieren. Dies war jedoch nicht möglich. Hierfür sind größere epidemiologische Studien notwendig. Lediglich in der Gruppe „Myokardinfarkt im letzten halben Jahr“ wurde eine signifikant höhere Inzidenz einer Wundkomplikation (SSWI oder DSWI) beobachtet. Korrelation bedeutet jedoch nicht Kausalität. Diese Patienten erhalten aufgrund der Genese des Myokardinfarktes eine operative Bypassanlage, hierbei wird in der Mehrzahl der Fälle die „left internal mammary artery“ (LIMA) verwendet. In der vorliegenden Studie wurde diese Arterie bei mehr als der Hälfte der Patienten als Bypass genutzt. Mehrere Arbeitsgruppen [13, 16, 31] zeigten bereits, dass dies ein unabhängiger Risikofaktor ist und auch die Daten der vorliegenden Studie zeigen, dass bei Verwendung der LIMA die Rate der Wundheilungsstörung signifikant höher ist (6,1% vs. 2,9%). Somit ist vielmehr davon auszugehen, dass die Patienten nicht aufgrund des Myokardinfarktes ein höheres Risiko mit sich bringen, sondern aufgrund der sich daraus ergebende Operation mit Verwendung der LIMA. Als positiv können die Ergebnisse einer durchgeführten Subgruppenanalyse gewertet werden. Demnach war gerade bei diesen Patienten, durch die Verwendung des Gentamicin-Kollagen-Schwammes eine deutliche Risikoreduktion im Hinblick auf eine Mediastinitis zu beobachten (0,4% vs. 4,8%). Hinsichtlich einer oberflächlichen Wundheilungsstörung zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

Friberg et al. [34] betont in seinen Arbeiten die Wichtigkeit der Verwendung von mehr als sechs Drähten zur Fixierung des Sternums. Dies basiert auf seinen Beobachtungen, wonach bei „extra rigider Fixierung“ (mehr als 6 Drähte) signifikant weniger Wundheilungsstörungen auftraten. In der vorliegenden Studie wurde diese Empfehlung berücksichtigt. 54,2% der Patienten wurden mit der Standardtechnik 1 („vier oder mehr Achtertouren“) versorgt und 36,2% der Patienten mit der Standardtechnik 2 („sieben oder mehr konventionelle Drähte“). Bei den restlichen Patienten musste von diesem

Vorgehen aufgrund operativer Bedingungen (u.a. Sternumgröße, reduzierte Sternotomie) abgewichen werden. Die Technik der Achtertouren fand bei Friberg et al. ebenfalls Anwendung. Diese wurde jedoch mit der konventionellen Verdrahtung zusammengefasst, dabei wurde eine Achtertour als zwei konventionelle Drahtcerclagen gewertet. Hinsichtlich der Patienten die mit einer reduzierten Sternotomie operiert wurden, fiel eine signifikant geringere Nachblutungsmenge auf ($761,4 \pm 526,2$ ml vs. $1366,6 \pm 1068,3$ ml bzw. $1472,1 \pm 897,0$ ml). Dieser Unterschied ist durch das geringere Operationstrauma, im Rahmen der reduzierten Sternotomie, erklärbar.

13 der 15 (86,7%) Mediastinitis-Fälle traten nach einer Bypass-Operation auf. Bei 5 dieser 13 Fälle wurde der Bypass im OPCAB-Verfahren angelegt. Somit ergibt sich in der OPCAB-Gruppe eine Inzidenz der Mediastinitis von 8,5% (5/59) und in der Standard-CABG-Gruppe eine Inzidenz von 2,2% (8/365). Wodurch die höheren Inzidenzen zu erklären sind, lässt sich anhand der vorliegenden Daten nicht klären. Es kann spekuliert werden, dass dies eventuell durch eine höhere Risikokonstellation bedingt ist.

Weiterhin auffällig war, dass in der Gruppe der kombiniert-operierten Patienten (Bypass und Klappe) die Inzidenz der oberflächlichen Wundheilungsstörung mit 6,5% (7/107) unerwartet hoch war. In der Gruppe der CABG-operierten Patienten lag diese Inzidenz bei 2,2% (8/365). Es kann anhand der Daten nicht ermittelt werden, worin die Ursache für diese höhere Inzidenz liegt. Pedersen et al. [35] fand jedoch heraus, dass eine längere Operationsdauer einen Risikofaktor für eine postoperative Infektion darstellt. Er bezog sich dabei allerdings auf Hüftoperationen. Da Kombinationsoperationen aus einer Bypass-Anlage und einer Klappenrekonstruktion bzw. einem Klappenersatz meist länger dauern als reine Bypass-Operationen mag dies möglicherweise die Ursache für die höhere Inzidenz der sternalen Wundheilungsstörungen sein.

4.4) Vergleich zu bisherig publizierten Studien

Auf dem Gebiet der Herz-Thorax-Chirurgie erschienen bisher zum Thema „Gentamicin-Kollagen-Schwamm“ folgende Studien.

Tab. 19: Bisherige Studien zum Thema Gentamicin-Kollagen-Schwamm

Studie	Design	Patienten gesamt	DSWI-Inzidenz
2004 Eklund et al	prospektiv-randomisiert	542	1,9% → 1,1% (p>0,05)
2005 Friberg et al	prospektiv-randomisiert	1950	3,3% → 2,3% (p>0,05)
2007 Schersten et al	Kohortenstudie	2026	1,9% → 0,75% (p<0,05)
2009 Friberg et al	Kohortenstudie	2326	3,3% → 1,5% (p<0,05)
2010 Bennett-Guerrero et al	Prospektiv-randomisiert	1502	2,5% → 1,9% (p>0,05)

4.4.1) LOGIP-Studie

Friberg et al. [6] führte die bisher größte Studie (LOGIP-Studie) zur Anwendung eines Gentamicin-Kollagen-Schwammes durch. In seiner Studie wurden 2000 Patienten an zwei schwedischen Kliniken im Zeitraum zwischen September 2000 und September 2002 randomisiert und in die Studie eingeschlossen. In die Auswertung gingen 1950 Patienten ein. Friberg et al. konnten zeigen, dass die Inzidenz jeglicher sternaler Wundinfektionen durch den Einsatz eines Antibiotika-Schwammes von 9,0% auf 4,3% gesenkt werden konnte. In der Studie wurde zwischen oberflächlichen Wundheilungsstörungen (SSWI) und tiefen Wundheilungsstörungen (DSWI/Mediastinitis) unterschieden. Im Hinblick auf die gravierendere Komplikation, sprich die Mediastinitis, konnte Friberg et al. jedoch zunächst keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen feststellen. Erst in einer Subgruppen-Analyse der Risikofaktoren Diabetes mellitus und Adipositas (BMI>25) konnte ein signifikant besseres Outcome in Bezug auf das Auftreten einer Mediastinitis festgestellt werden. In einer späteren Follow-up-Studie untersuchte Friberg et al. [36], ob der Einsatz des Antibiotika-Schwammes weiterhin effektiv ist. In dieser Studie 2009 verglich er eine neue Gruppe (n=1359), die mit einem Gentamicin-Kollagen-Schwamm versorgt wurde, mit einer Kontroll-Gruppe aus der LOGIP-Studie. Hierbei konnte gezeigt werden, dass es durch den routinemäßigen Einsatz des antibiotikageprägten Kollagen-Schwammes, auch nach

mehreren Jahren noch, zu einer Reduktion der Inzidenz einer sternalen Wundkomplikation kommt. In dieser Studie war die Reduktion sowohl in der Gruppe der oberflächlichen Wundheilungsstörungen (2,2% vs. 5,7%) als auch in der Gruppe der tiefen Wundheilungsstörungen (1,5% vs. 3,3%) signifikant. Man darf allerdings nicht außer Acht lassen, dass es sich bei dieser Follow-up-Studie um eine Kohortenstudie handelt. Somit stellt sich die Frage, warum in der LOGIP-Studie die Risikoreduktion hinsichtlich tiefer Wundheilungsstörungen (Mediastinitis) erst in der Subgruppenanalyse signifikant war. Friberg et al. [34] vermutet, dass es durch eine unterschiedliche Sternumverdrahtung an den beiden Studienkliniken zu einer Kompromittierung der Ergebnisse kam. Er konnte anhand seiner Studiendaten zeigen, dass die Inzidenz einer tiefen sternalen Wundheilungsstörung bei Verwendung von sechs oder weniger Drähten höher ist als bei der Verwendung von sieben und mehr Drähten. Diese Tatsache wurde in der Follow-up-Studie berücksichtigt und es wurde eine Sternumverdrahtung mit mindestens sieben Drähten angestrebt. Somit kann man postulieren, dass ein möglicher Risikofaktor ausgeschlossen wurde, wodurch in der Follow-up-Studie der Benefit des Gentamicin-Kollagen-Schwammes deutlicher wurde. Friberg et al. spricht sich anhand seiner Daten für den routinemäßigen Einsatz eines solchen Schwammes aus. Ein möglicher Shift im Keimspektrum nach mehreren Jahren wurde nicht beobachtet [36].

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie unterstützen diese von Friberg et al. [6] getroffene Aussage. Hinsichtlich Geschlechterverteilung und Alter unterscheiden sich beide Studienpopulationen nur minimal. Die Patienten der vorliegenden Studie hatten jedoch mit einem BMI von durchschnittlich $28,1 \pm 4,4 \text{ kg/m}^2$ (LOGIP: $\sim 26,4 \text{ kg/m}^2$), einem Diabetiker-Anteil von 30,2% (LOGIP: $\sim 18,2$) und einem COPD-Patienten-Anteil von 13,7% (LOGIP: $\sim 5,6\%$) ein höheres Gesamtrisiko für eine sternale Wundheilungsstörung.

Ein wichtiger Unterschied zwischen den beiden Studien betrifft die Technik der Schwamm-Einlage. Friberg et al. verwendete in der LOGIP-Studie zwei Gentamicin-Kollagen-Schwämme (260mg Gentamicin). In der vorliegenden Studie wurde nur ein Schwamm eingelegt, was in der Verum-Gruppe 130 mg Gentamicin entspricht. Friberg et al. legte die beiden Schwämme zwischen die Sternumhälften, während in dieser Studie die Schwämme retrosternal eingelegt wurden. Welche Technik überlegen ist und

wie viele Schwämme optimal für die Infektionsprävention sind, muss in weiteren Studien geklärt werden. Möglicherweise führte die retrosternale Einlage des Schwammes in der vorliegenden Studie zu höheren Gentamicin-Spiegeln retrosternal und folglich zu geringeren Spiegeln prästernal. Dies könnte, auch im Vergleich zu Friberg et al., die höhere Risikoreduktion der Mediastinitis gegenüber der Risikoreduktion der oberflächlichen Wundheilungsstörungen erklären.

Friberg et al. [6] beobachtete, dass es in der Gruppe, welche mit einem Gentamicin-Schwamm versorgt wurde, zu einer signifikant höheren Rate an Reoperationen aufgrund von Blutungen kam (4,0% vs. 2,3%). Aufgrund unseres Studiendesigns mit einer Placebo-Gruppe können wir keine Aussage hinsichtlich einer eventuell höheren Reoperationsrate machen. Mit insgesamt 3,9% liegt unsere Reoperationsrate jedoch in ähnlichem Bereich. Bei der Mehrzahl dieser Reoperationen war eine Nachblutung ursächlich. Dies zeigt sich auch in der statistischen Analyse. Demnach lag die durchschnittliche Drainage-Blutmenge der nicht-revidierten Patienten bei $1292,7 \pm 914,2$ ml, während diese in der Gruppe der revidierten Patienten bei $3340,7 \pm 1770,1$ ml lag. Aufgrund dieser Komplikation mussten diese Patienten mit einer medianen Nachbeatmungszeit von 1116,0 min. auch fast doppelt so lang nachbeatmet werden. In der vorliegenden Studie zeigte sich dadurch jedoch im Hinblick auf die Entwicklung einer sternalen Wundkomplikation kein schlechteres Outcome. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Karthik et al. [37], wonach eine postoperative Revision kein Risikofaktor für eine Wundheilungsstörung darstellt.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass unsere Studie die Ergebnisse von Friberg et al. bestätigt.

4.4.2) Bennett-Guerrero 2010er Studie

Im Jahre 2010 publizierte Bennett-Guerrero et al. [7] die Ergebnisse einer weiteren randomisierten, einfach-verblindeten Studie zum Einsatz eines Gentamicin-Kollagen-Schwammes in der Herzchirurgie. Ziel war es die positiven Daten von Friberg et al. [6, 36] zu bestätigen. Deswegen wurde ein ähnliches Studiendesign gewählt, wie es in der

LOGIP-Studie von Friberg et al. vorlag. Bennett-Guerrero et al. konnte jedoch die Ergebnisse nicht bestätigen und kommt anhand seiner Daten zu dem Schluss, dass der Gentamicin-Kollagen-Schwamm bei der Prävention einer sternalen Wundheilungsstörung im Rahmen der Herzchirurgie nicht effektiv ist.

Es wurden 1502 Patienten in einem Zeitraum zwischen Dezember 2007 und März 2009 in die Studie eingeschlossen. An dieser Studie waren 48 US-amerikanische Kliniken beteiligt. Die Ein- und Ausschlusskriterien der Bennett-Guerrero-Studie unterscheiden sich in mehreren Punkten von der vorliegenden Studie und der LOGIP-Studie. Es wurden im Unterschied ausschließlich Patienten mit geplanter nicht-notfallmäßiger Bypass- und/oder Klappenoperation zugelassen, welche ein erhöhtes Risiko für eine sternale Wundinfektion hatten. Dieses höhere Risiko wurde über das Vorliegen eines Diabetes mellitus und/oder einen Body-Mass-Index größer 30 kg/m² definiert. In unserer Studie wurden insgesamt 18,8% der Patienten mit dringlicher bzw. notfallmäßiger Indikation operiert. Bei Friberg et al. [6] lag dieser Anteil bei circa 2,3%. Darüberhinaus schloss Bennett-Guerrero et al. Patienten, die aufgrund eines Schocks oder eines „Low output“-Syndroms eine IABP (Intraaortale Ballon-Pumpe) bekommen hatten, aus. Der Anteil dieser Patienten wurde in unserer Studie nicht erhoben, jedoch lag bei 1,8% der Patienten ein kardiogener Schock vor. Weitere Gründe für einen Studienausschluss waren ein Serum-Kreatinin-Level größer 3 mg/dl, die Notwendigkeit einer Dialyse aufgrund eines Nierenversagens, signifikanter Alkoholabusus und die Verwendung einer systemischen Immunsuppression zum Studienzeitpunkt. Sowohl in unserer Studie (max. 9,9 mg/dl) als auch in der LOGIP-Studie (max. 12,3 mg/dl) lagen zum Teil höhere Serum-Kreatinin-Spiegel vor. 0,7% der Patienten der LOGIP-Studie erhielten zu dem eine präoperative Dialyse. Der Anteil dieser Patienten wurde in unserer Studie nicht erhoben. Ein etwaiger Alkoholabusus oder eine mögliche medikamentöse Immunsuppression wurde von uns nicht als Ausschlusskriterium angesehen. Insgesamt waren 3,7% der Patienten mit Kortikosteroiden oder Methotrexat immunsupprimiert. In der LOGIP-Studie betraf dies 4,6% der Patienten. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Patienten unserer Studie und die der LOGIP-Studie von Friberg et al. ein breiteres Spektrum an Risikofaktoren aufwiesen als die Studienpopulation der amerikanischen Studie von Bennett-Guerrero et al. Das Gesamt-Risiko für eine Wundinfektion lag jedoch durch die strengere Selektionierung

in der amerikanischen Studie höher als in unserer Studie beziehungsweise der LOGIP-Studie. Somit wurde anhand der Daten von Friberg et al. [6] spekuliert, dass gerade in einer Studienpopulation mit höherer Risikokonstellation die Effektivität eines Gentamicin-Schwammes besonders deutlich hätte ausfallen müssen. Warum dies nicht der Fall ist und worin mögliche Ursachen liegen, wird im Folgenden diskutiert.

Bennett-Guerrero et al. verwendete genau wie Friberg et al. zwei Gentamicin-Kollagen-Schwämme mit je 130 mg Gentamicin, welche zwischen die Sternumhälften platziert wurden. Ein Placebo-Schwamm wurde, genau wie in der LOGIP-Studie, nicht verwendet. Dies stellt, wie oben schon erwähnt, einen Unterschied zu der vorliegenden Studie dar. Hinsichtlich der Sternumverschluss technik wurde in der amerikanischen Studie die Verwendung von sieben und mehr Drähten angestrebt. Dies basierte auf der Empfehlung von Friberg et al. [34], wonach die Anzahl der verwendeten Drähte einen Einfluss auf die Entwicklung einer Wundheilungsstörung besitzt. In unserer Studie wurden 54,2% der Patienten mit der Technik von „vier oder mehr Achtertouren“ versorgt und 36,2 % mit einer konventionellen Verdrahtung mit sieben oder mehr Drähten. Welche Technik des Sternumverschlusses und der Schwammeinlage am besten in Hinblick auf die Entwicklung einer Mediastinitis ist, lässt sich nicht klären. Ob es hierdurch zu unterschiedlichen Ergebnissen in den Studien kam, ist nicht zu beurteilen. Hierzu sind weitere Studien nötig. Es kann aber spekuliert werden, dass eventuell die retrosternale Einlage des Schwammes im Hinblick auf die Entwicklung einer Mediastinitis besonders effektiv ist. Denn in dieser Gruppe kam es zur deutlichsten Risikoreduktion. Möglicherweise ist der Effekt bei Einlage des Schwammes zwischen die beiden Sternumhälften geringer, was dazu führte, dass Bennett-Guerrero et al. [7] keinen Unterschied zwischen den Gruppen zeigen konnte.

Ein weiterer Unterschied zwischen den Studien betrifft die Anzahl der beteiligten Kliniken. Die vorliegende Studie wurde komplett an der Klinik für Thorax-, Herz und Thorakale Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Würzburgs durchgeführt. An der LOGIP-Studie von Friberg et al. waren zwei schwedische Kliniken und an der US-amerikanischen Studie von Bennett-Guerrero et al. insgesamt 48 Kliniken beteiligt. Bennett-Guerrero et al. sieht die weitaus größere Anzahl der beteiligten Kliniken im Sinne von Bellomo et al. [38] als wichtigen Argumentationspunkt für die Überlegenheit

seiner Studie an. Bellomo et al. schreibt in seiner Arbeit, dass positive „single-center-trials“ oft ein „trojanisches Pferd“ sind. Denn wie er weiter schreibt, zeigen diese oft Effekte die der Wahrheit abträglich sind. Diese Behauptung begründet er mit mehreren Multicenterstudien die die Ergebnisse vorheriger Einzelcenterstudien widerlegen. Ursächlich dafür seien mehrere Schwachpunkte der Einzelcenterstudie. Diese seien eine eingeschränkte externe Validierung, eine unplausible Effektgröße, eine ungleiche Verteilung der Ressourcen und eine mangelnde Verblindung.

Zunächst sei gesagt, dass sich Bellomo et al. auf Interventionsstudien im Bereich der Intensivmedizin bezieht und nicht wie hier vorliegend auf Studien zum Thema der Prävention. Desweiteren treffen die angesprochenen Punkte nicht auf die vorliegende Studie zu. In seinem ersten Kritikpunkt an Einzelcenterstudien schreibt Bellomo et al., dass Dinge die in einer einzelne Population wahr sind nicht unbedingt in einer allgemeineren und größeren Population wahr sein müssen. Dies begründet er damit, dass sich die Studienpopulationen zum Teil erheblich hinsichtlich ihrer Risikofaktoren unterscheiden können. Er bezieht sich dabei auf zwei Studien mit 86 und 221 Patienten. In dem beschriebenen Fall mag dies wahr sein, jedoch kann man diesen Vergleich nicht auf unsere Studie mit 723 Patienten und auch nicht auf die LOGIP-Studie mit 1950 Patienten beziehen. In beiden Studien wurde eine wesentlich höhere Anzahl an Patienten rekrutiert und in beiden Studien wurde durch den routinemäßigen Einsatz mit einer geringen Anzahl an Ausschlusskriterien ein breit-gestreutes Patienten-Kollektiv erreicht. Darüberhinaus liegt in der LOGIP-Studie eine ähnliche Risikoverteilung vor wie in der vorliegenden Studie.

Sein zweiter Kritikpunkt bezieht sich auf die zum Teil sehr hohen Effektgrößen (relative Risikoreduktion). Zu diesem Punkt sei gesagt, dass die vorliegende Studie darauf ausgelegt war zu evaluieren, ob der Einsatz des Gentamicin-Schwammes überhaupt einen Vorteil bringt. Da es sich bei der Mediastinitis um ein multifaktorielles Geschehen handelt, wird man durch eine einzelne Maßnahme allein auch nie eine enorme Risikoreduktion erreichen können. Es kommen hier viele einzelne Maßnahmen zum Tragen, welche dann am Ende zu einer hoffentlich deutlichen Risikoreduktion führen werden. Es ist aber trotzdem notwendig jeden einzelnen Baustein auf seine Effektivität zu prüfen.

Die beiden letzten Punkte beziehen sich zum einen auf, wie es Bellomo et al. beschreibt, eine „ungleiche Ressourcenverteilung“ und zum anderen auf eine „mangelnde Verblindung“. Mit ersterem meint er, dass sich um die Studie meist ein Protagonist mit „hoch atypischer Expertise und Engagement“ kümmert und dass meist für die Studie mehr Ressourcen, wie zum Beispiel Krankenschwestern bereitgestellt werden, wodurch die Ergebnisse verfälscht werden. Dieser Kritikpunkt ist bei unserer Studie zurückzuweisen. Wir konnten durch den Einsatz eines Placebo-Schwammes eine doppelte Verblindung erreichen. Friberg et al. benutzte zwar keinen Placebo-Schwamm, jedoch waren auch bei seiner Arbeit die Ärzte und die Schwestern, die sich postoperativ um den Patienten kümmerten, hinsichtlich der Gruppenzugehörigkeit verblindet. Außerdem spricht Bellomo et al. eine Block-Randomisierung als mögliche Kompromittierung der Verblindung an. In unserer Studie ließen wir die Randomisierung durch ein unabhängiges Institut durchführen, somit war ein Rückschluss auf die Gruppenzugehörigkeit zu keinem Zeitpunkt möglich. Friberg et al. kann man in dieser Hinsicht auch nicht kritisieren, denn in der LOGIP-Studie wurden variable Blockgrößen verwendet. Somit kann der von Bellomo et al. angesprochene „Hawthorne Effect“, welcher bei mangelnder Verblindung zum Tragen kommt, in beiden Studien nicht als signifikant angesehen werden.

Bellomo et al. bezieht sich in seiner Kritik auf Interventionsstudien in der Intensivmedizin, trotzdem muss man sagen, dass er mit seiner Kritik an Einzelcenterstudien durchaus nicht falsch liegt. Es trifft aber wie oben beschrieben nicht auf die vorliegende und auch nicht auf die LOGIP-Studie zu. Somit ist die Konklusion die Bennett-Guerrero et al. aus der Bellomo-Arbeit zieht, nicht gerechtfertigt, weil die Kritikpunkte nicht zutreffend sind. Das Fazit von Bellomo et al. mag für manche Einzelcenterstudien gerechtfertigt sein, ist jedoch nicht zu generalisieren. Es ist vielmehr davon auszugehen, dass gerade eine Multicenterstudie für die vorliegende Fragestellung nicht geeignet ist. Denn was ist das Ziel der hier diskutierten Studien? Es soll die Effektivität einer einzelnen Maßnahme, sprich der Einsatz des Gentamicin-Kollagen-Schwammes, bei einer Komplikation mit geringer Inzidenz und multifaktorieller Genese beurteilt werden. Dies bedeutet, dass man möglichst alle Faktoren, die einen eventuellen Einfluss haben könnten, so konstant wie möglich halten sollte. Denn ansonsten geht der positive Effekt einer Maßnahme im Gesamteinfluss

verschiedenster Faktoren unter. Bei Friberg et al. [6] führte zum Beispiel schon eine unterschiedliche Sternalverdrahtung zu einer Kompromittierung der Ergebnisse. Wir wissen heute, dass nicht nur der Patient verschiedenste Risikofaktoren a priori mit sich bringt, sondern dass auch die OP-Technik, die Hautdesinfektion, das Tragen von zwei Paar Handschuhen, die Anzahl der im OP Anwesenden und viele weitere Parameter möglicherweise einen Einfluss auf eine Wundinfektion haben können [39]. Somit kann spekuliert werden, dass gerade die Multicenterstudie mit all ihren positiven Aspekten in diesem Fall der Fragestellung nicht gerecht wird. In der amerikanischen Studie von Bennett-Guerrero et al. [7] zeigt sich auch deutlich wie unterschiedlich letztendlich die OP-Abläufe sind. In der Gentamicin-Gruppe wurden zum Beispiel bei 22,6% der Patienten die Haare im OP-Gebiet nicht entfernt und bei 48,2% der Patienten wurde präoperativ eine nasale Mupirocin-Anwendung durchgeführt. Die Hautdesinfektion war nicht standardisiert (57,5% „Povidone-iodine“, 52,6% „alcohol“, 47,5% „chlorhexidine based“) und es wurden auch unterschiedliche Antibiotika präoperativ appliziert (53,5% Cefazolin, 23,4% Cefuroxim, 1,9% Ciprofloxacin, 30,5% Vancomycin). Aufgrund dessen kann spekuliert werden, dass ähnlich wie bei Friberg et al. diese unterschiedlichen Parameter zu einer Verzerrung des Ergebnisses geführt haben könnten. Dadurch dass die vorliegende Studie nur an einer Klinik durchgeführt wurde, war es möglich die oben angesprochenen Parameter so konstant wie möglich zu halten. Dies gelang in dem vor Beginn der Studie ein OP-Protokoll erstellt wurde, wodurch ein weitestgehend einheitlicher Ablauf gewährleistet werden konnte. Dieses Protokoll wurde im Verlauf des Jahres nicht verändert.

Abschließend vermutet Bennett-Guerrero et al. [7], dass möglicherweise unterschiedliche Erregerspektren für die abweichenden Ergebnisse verantwortlich sind. Örjan Friberg zieht dies auch als potenzielle Erklärung in Betracht [40]. Moet et al. [41] zeigte, dass es zwischen Kontinenten Unterschiede im Keimspektrum gibt. Mit 57,1% waren Koagluase-negative Staphylokokken die häufigsten Erreger in der vorliegenden Studie. Dieses Keimspektrum ähnelt dem der schwedischen Studie von Friberg et al. [6], in dieser bildeten auch die Koagulase-negative Staphylokokken (CoNS) die größte Gruppe der Erreger. Die amerikanische Studie [7] zeigte ein heterogeneres Erregerspektrum. Ein wesentlicher Unterschied bestand in der Anzahl der

Staphylococcus aureus-Fälle. In der vorliegenden Studie lag diese bei 2,4% (1 Fall), in der schwedischen Studie bei 21,7% und in der amerikanischen bei 37,3%. In der vorliegenden und in der schwedischen Studie gab es keinen MRSA-Fall, im Gegensatz dazu lag in der amerikanischen Studie bei 10,2% der Erregerisolate (27,3% der Staph. aureus-Fälle) eine MRSA-Infektion vor. In einer australischen Studie [42] werden MRSA-Fälle berichtet, welche Gentamicin-resistent sind. Ob eine mögliche Gentamicinresistenz in der amerikanischen Studie vorlag, wurde anhand der publizierten Daten scheinbar nicht evaluiert. Bennett-Guerrero et al. [7] schreibt, dass dies aber durchaus auch bei hohen Gentamicin-Spiegeln der Fall sein könnte. Die Methicillin-sensiblen Staph. aureus-Isolate der schwedischen Studie waren alle Gentamicin-sensibel. Inwiefern die unterschiedlichen Erregerspektren und eine eventuelle Antibiotikaresistenz die Ergebnisse beeinflussen, lässt sich nicht klären. Es lässt sich aber festhalten, dass in der vorliegenden Studie und in der schwedischen Studie die Gruppe der CoNS größer war als in der amerikanischen Studie und dass gerade für diese Friberg et al. die größte Risikoreduktion zeigen konnte. Außerdem waren in der schwedischen Studie 100% der CoNS Gentamicin-sensibel, während in der amerikanischen 4/14 (28,6%) CoNS Gentamicin-resistent waren. Desweiteren lagen in der vorliegenden und der schwedischen Studie keine MRSA-Fälle vor, während dies in der amerikanischen Studie bei 10,2% aller Erregerisolate der Fall war. Somit kann dies als eventuelle Ursache für die Diskrepanz zwischen der amerikanischen und der vorliegenden bzw. der schwedischen Studie angesehen werden. Die gezeigte Überlegenheit des Gentamicin-Kollagen-Schwammes muss, wie es auch Friberg et al. [6] fordert, hinsichtlich unterschiedlicher Erreger und möglicher Resistenzen weiter evaluiert werden. In einer Follow-up-Studie von Friberg et al. [36] konnte jedoch eine Resistenzentwicklung vorerst ausgeschlossen werden.

4.4.3) Weitere Studien

Auf dem Gebiet der Herzchirurgie wurde der Gentamicin-Kollagen-Schwamm noch von zwei weiteren Arbeitsgruppen evaluiert. Aufgrund der geringeren Relevanz werden diese hier nur kurz angesprochen. Eklund et al. [27] publizierte 2004 die erste Arbeit zu diesem Thema. Mit einer Studienpopulation von 542 Patienten, welche sich einer reinen

Bypass-Operation (CABG) unterzogen, konnte er jedoch keinen signifikanten Vorteil für den Einsatz des Schwammes aufzeigen. Lediglich eine leichte Tendenz könnte man aus den Daten ablesen. Die Risikokonstellation hinsichtlich BMI, Diabetes und Alter war ähnlich wie in der vorliegenden Studie. Eklund et al. verwendete einen Schwamm mit 130 mg Gentamicin, welchen er retrosternal einlegte. Er kam zu dem Schluss, dass die Studienpopulation bei insgesamt geringer Inzidenz der Mediastinitis zu klein ist. Die Anwendung des Schwammes an sich sei aber eine sichere Methode, denn trotz hoher lokaler Wirkspiegel von Gentamicin wurden keine Gentamicin-assoziierten Nebenwirkungen festgestellt.

Die zweite abschließend noch zu erwähnende Arbeit, aus dem Jahre 2007, ist von Schersten et al. [28]. Mit insgesamt 2026 Patienten wurde eine große Studienpopulation erreicht. Es handelt sich jedoch bei dieser Arbeit um eine Kohortenstudie. Man verglich 935 Patienten (Kontroll-Gruppe) aus dem Jahre 2005 mit 1091 Patienten (Interventions-Gruppe) aus dem Jahre 2006, welche sich einem herzchirurgischen Eingriff unterzogen. Ein Gruppenvergleich erfolgte nicht oder wurde nicht publiziert. Es wurden lediglich die Inzidenzen der Mediastinitis veröffentlicht. 2005 lag demnach die Inzidenz bei 1,9% und 2006 bei 0,75%. Wie lang hierbei der Beobachtungszeitraum war, wurde ebenfalls nicht angegeben. Aufgrund des schwächeren Evidenzlevels wird im Weiteren nicht auf diese Studie eingegangen.

4.5) Fazit

Anhand der in dieser Studie erhobenen Daten und der erfolgten Diskussion kann man abschließend folgende Punkte festhalten. Die vorliegende Studie ist die erste Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie zur Evaluierung der Effektivität eines Gentamicin-Kollagen-Schwammes in der Herzchirurgie. Ziel dieses Schwammes ist die Prävention einer Wundheilungsstörung und im Besonderen der Mediastinitis. Friberg et al. [6] kam 2005 zu dem Ergebnis, dass der Einsatz durchaus effektiv im Hinblick auf die Reduktion einer sternalen Wundheilungsstörung ist. Jedoch widersprach 2010 Bennett-Guerrero et al. [7] dieser Aussage. Aus seiner Sicht ist eine Verwendung des Schwammes nicht zu empfehlen, da dieser zu keiner Verbesserung führe. Die erhobenen Daten der vorliegenden Studie unterstützen die These von Friberg et al.,

wonach der routinemäßige Einsatz effektiv ist. Es konnte gezeigt werden, dass im Vergleich zu einem reinen Kollagen-Schwamm, die Verwendung des Gentamicin-Kollagen-Schwammes zu signifikant weniger Mediastinitiden führt. Aufgrund dieser Daten und der oben diskutierten Schwächen der amerikanischen Studie von Bennett-Guerrero et al. ist eine routinemäßige Verwendung, im Rahmen eines Gesamtkonzeptes zu Reduktion sternaler Wundheilungsstörungen, zu empfehlen.

4.6) Ausblick

In den nächsten Jahren sollte weiterhin ein Infektionsmonitoring erfolgen um einen eventuellen Keimshift oder eine Resistenzentwicklung zu registrieren. Vorerst konnte dies, wie bereits erwähnt, durch Friberg et al. [36] in einer Follow-up-Studie ausgeschlossen werden. Aus infektionsepidemiologischer Sicht ist dies jedoch weiterhin zu empfehlen. In weiteren Studien sollte zukünftig geklärt werden, ob der Gentamicin-Kollagen-Schwamm auch im Rahmen anderer Keimspektren, insbesondere im Rahmen von Staph. aureus-Infektionen, ein besseres Outcome zeigt. Darüberhinaus gilt es zu klären, welche Technik der Schwamm-Einlage (retrosternal, intersternal, prästernal) am besten geeignet ist, um sternale Wundinfektionen zu verhindern.

Es sollte dabei nicht außer Acht gelassen werden, dass aufgrund der multifaktoriellen Genese der Mediastinitis, die Verwendung eines solchen Schwammes nur ein Baustein darstellt. In den nächsten Jahren sollte ein Gesamtkonzept zur Reduktion sternaler Wundheilungsstörungen, welches als einen Teil den Einsatz des Gentamicin-Kollagen-Schwammes beinhaltet, entwickelt werden. Hierbei sollte, im Sinne der Evidenz-basierten-Medizin, ein möglichst hoher Evidenzgrad angestrebt werden.

5.) Zusammenfassung

Die Mediastinitis nach medianer Sternotomie gehört zu den folgenschwersten Komplikationen in der Herzchirurgie. Aufgrund der multifaktoriellen Genese ist die Senkung der Inzidenz enorm schwierig. Die vorliegende Studie ist die erste doppelblind-randomisierte Studie zum Thema des Einflusses eines routinemäßig eingelegten antibiotikage tränkten Schwammes auf die Inzidenz der Poststernotomie-Mediastinitis. Der Grundgedanke hinter der Verwendung eines solchen Schwammes ist, dass durch die retrosternale Einlage eine lokal sehr hohe Gentamicin-Konzentration erreicht werden kann, um präventiv der Entwicklung einer Mediastinitis entgegenzuwirken.

Im Verlauf eines Jahres wurden 400 Gentamicin-Kollagen-Schwämme und 400 Kollagen-Schwämme (=Placebo) im Rahmen der Studie verwendet. Dabei wurden Patienten eingeschlossen die sich im Zeitraum zwischen dem 15.06.2009 und dem 30.06.2010 einer herz- oder aortenchirurgischen Operation an der „Klinik für Thorax-, Herz und Thorakale Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Würzburgs“ unterzogen haben.

Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass die Verwendung des Gentamicin-Kollagen-Schwammes eine effektive Maßnahme zur Reduktion der Poststernotomie-Mediastinitis ist. In der Verum-Gruppe lag die Inzidenz bei 0,56% und in der Placebo-Gruppe bei 3,52% ($p=0,014$). Bezogen auf alle beobachteten sternalen Wundheilungsstörungen (SSWI und DSWI) konnte ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden. Demnach lag die Inzidenz insgesamt für sternale Wundheilungsstörungen in der Verum-Gruppe bei 2,54% und in der Placebo-Gruppe bei 6,50% ($p=0,012$). Diese Ergebnisse bestätigten sich auch in mehreren Subgruppenanalysen, unter anderem der Hauptrisikofaktoren „Adipositas“ und „Diabetes mellitus Typ II“.

Aktuell wird dieses Thema kontrovers diskutiert, vor allem weil sich zwei groß angelegte Studien in zentralen Punkten widersprechen. Im Sinne der Evidenz-basierten Medizin ist die vorliegende Studie ein weiterer Baustein einen möglichst hohen Evidenzlevel zu erreichen. Darüber hinaus soll sie für weitere Analysen eine Datengrundlage schaffen, um unter anderem auch Medizin-ökonomische Aspekte zu untersuchen.

In weiteren Studien gilt es zu klären, welche Technik der Schwamm-Einlage am effektivsten ist und ob die Verwendung auch bei anderen Keimspektren einen Vorteil bringt. Darüber hinaus ist ein weiteres Monitoring zu empfehlen, um eine eventuelle Resistenzentwicklung frühzeitig zu bemerken. Außerdem sollte in den nächsten Jahren ein Gesamtkonzept zur Prävention der Poststernotomie-Mediastinitis entwickelt werden.

6.) Literaturverzeichnis

1. Cohn, L.H., *Fifty years of open-heart surgery*. Circulation, 2003. 107(17): p. 2168-70.
2. Eklund, A.M., et al., *Mediastinitis after more than 10,000 cardiac surgical procedures*. Ann Thorac Surg, 2006. 82(5): p. 1784-9.
3. Risnes, I., et al., *Mediastinitis after coronary artery bypass grafting risk factors and long-term survival*. Ann Thorac Surg, 2010. 89(5): p. 1502-9.
4. Abboud, C.S., S.B. Wey, and V.T. Baltar, *Risk factors for mediastinitis after cardiac surgery*. Ann Thorac Surg, 2004. 77(2): p. 676-83.
5. Schimmer, C., et al., *Management of poststernotomy mediastinitis: experience and results of different therapy modalities*. Thorac Cardiovasc Surg, 2008. 56(4): p. 200-4.
6. Friberg, O., et al., *Local gentamicin reduces sternal wound infections after cardiac surgery: a randomized controlled trial*. Ann Thorac Surg, 2005. 79(1): p. 153-61; discussion 161-2.
7. Bennett-Guerrero, E., et al., *Effect of an implantable gentamicin-collagen sponge on sternal wound infections following cardiac surgery: a randomized trial*. JAMA, 2010. 304(7): p. 755-62.
8. Rao, N., B.H. Ziran, and B.A. Lipsky, *Treating osteomyelitis: antibiotics and surgery*. Plast Reconstr Surg, 2011. 127 Suppl 1: p. 177S-187S.
9. Leyh, R.G., C. Bartels, and H.H. Sievers, *Adjuvant treatment of deep sternal wound infection with collagenous gentamycin*. Ann Thorac Surg, 1999. 68(5): p. 1648-51.
10. Ruszczak, Z. and W. Friess, *Collagen as a carrier for on-site delivery of antibacterial drugs*. Adv Drug Deliv Rev, 2003. 55(12): p. 1679-98.
11. Begg, E.J. and M.L. Barclay, *Aminoglycosides--50 years on*. Br J Clin Pharmacol, 1995. 39(6): p. 597-603.
12. Friberg, O., et al., *Antibiotic concentrations in serum and wound fluid after local gentamicin or intravenous dicloxacillin prophylaxis in cardiac surgery*. Scand J Infect Dis, 2003. 35(4): p. 251-4.
13. Diez, C., et al., *Risk factors for mediastinitis after cardiac surgery - a retrospective analysis of 1700 patients*. J Cardiothorac Surg, 2007. 2: p. 23.

14. Hollenbeak, C.S., et al., *The clinical and economic impact of deep chest surgical site infections following coronary artery bypass graft surgery*. Chest, 2000. 118(2): p. 397-402.
15. Graf, K., et al., *Surgical site infections--economic consequences for the health care system*. Langenbecks Arch Surg, 2011. 396(4): p. 453-9.
16. Friberg, O., et al., *Cost effectiveness of local collagen-gentamicin as prophylaxis for sternal wound infections in different risk groups*. Scand Cardiovasc J, 2006. 40(2): p. 117-25.
17. Guzman Valdivia Gomez, G., et al., *Effectiveness of collagen-gentamicin implant for treatment of "dirty" abdominal wounds*. World journal of surgery, 1999. 23(2): p. 123-6; discussion 126-7.
18. Nowacki, M.P., et al., *Prospective, randomized trial examining the role of gentamycin-containing collagen sponge in the reduction of postoperative morbidity in rectal cancer patients: early results and surprising outcome at 3-year follow-up*. International journal of colorectal disease, 2005. 20(2): p. 114-20.
19. Birth, M., et al., *Collagen fleece-bound fibrin sealant is not associated with an increased risk of thromboembolic events or major bleeding after its use for haemostasis in surgery: a prospective multicentre surveillance study*. Patient safety in surgery, 2009. 3(1): p. 13.
20. Nakajima, K., et al., *A simple application technique of fibrin-coated collagen fleece (TachoComb) in laparoscopic surgery*. Surgery today, 2007. 37(2): p. 176-9.
21. Schimmer, C., *Technik des Sternumverschlusses - Verschiedene Wege führen zum Ziel*. Z Herz- Thorax- Gefäßchir 2009. 2009(23): p. 277-284.
22. Robicsek, F., et al., *Sternal instability after midline sternotomy*. Thorac Cardiovasc Surg, 2000. 48(1): p. 1-8.
23. Mangram, A.J., et al., *Guideline for Prevention of Surgical Site Infection, 1999. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Hospital Infection Control Practices Advisory Committee*. Am J Infect Control, 1999. 27(2): p. 97-132; quiz 133-4; discussion 96.
24. Musella, M., A. Guido, and S. Musella, *Collagen tampons as aminoglycoside carriers to reduce postoperative infection rate in prosthetic repair of groin hernias*. Eur J Surg, 2001. 167(2): p. 130-2.

25. Rohde, V., et al., *Spondylodiscitis after lumbar discectomy. Incidence and a proposal for prophylaxis*. Spine (Phila Pa 1976), 1998. 23(5): p. 615-20.
26. Holdsworth, J., *Treatment of infective and potentially infective complications of vascular bypass grafting using gentamicin with collagen sponge*. Ann R Coll Surg Engl, 1999. 81(3): p. 166-70.
27. Eklund, A.M., M. Valtonen, and K.A. Werkkala, *Prophylaxis of sternal wound infections with gentamicin-collagen implant: randomized controlled study in cardiac surgery*. J Hosp Infect, 2005. 59(2): p. 108-12.
28. Schersten, H., *Modified prophylaxis for preventing deep sternal wound infection after cardiac surgery*. Apmis, 2007. 115(9): p. 1025-8.
29. Schimmer, C., et al., *Prevention of sternal dehiscence and infection in high-risk patients: a prospective randomized multicenter trial*. Ann Thorac Surg, 2008. 86(6): p. 1897-904.
30. Borger, M.A., et al., *Deep sternal wound infection: risk factors and outcomes*. Ann Thorac Surg, 1998. 65(4): p. 1050-6.
31. Lu, J.C., et al., *Risk factors for sternal wound infection and mid-term survival following coronary artery bypass surgery*. Eur J Cardiothorac Surg, 2003. 23(6): p. 943-9.
32. Gualis, J., et al., *Risk factors for mediastinitis and endocarditis after cardiac surgery*. Asian Cardiovasc Thorac Ann, 2009. 17(6): p. 612-6.
33. Gummert, J.F., et al., *Mediastinitis and cardiac surgery--an updated risk factor analysis in 10,373 consecutive adult patients*. Thorac Cardiovasc Surg, 2002. 50(2): p. 87-91.
34. Friberg, O., et al., *Influence of more than six sternal fixation wires on the incidence of deep sternal wound infection*. Thorac Cardiovasc Surg, 2006. 54(7): p. 468-73.
35. Pedersen, A.B., et al., *Risk factors for revision due to infection after primary total hip arthroplasty. A population-based study of 80,756 primary procedures in the Danish Hip Arthroplasty Registry*. Acta Orthop, 2010. 81(5): p. 542-7.
36. Friberg, O., et al., *Collagen-gentamicin implant for prevention of sternal wound infection; long-term follow-up of effectiveness*. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2009. 9(3): p. 454-8.

37. Karthik, S., et al., *Reexploration for bleeding after coronary artery bypass surgery: risk factors, outcomes, and the effect of time delay*. *Ann Thorac Surg*, 2004. 78(2): p. 527-34; discussion 534.
38. Bellomo, R., S.J. Warrillow, and M.C. Reade, *Why we should be wary of single-center trials*. *Crit Care Med*, 2009. 37(12): p. 3114-9.
39. Gardlund, B., *Postoperative surgical site infections in cardiac surgery--an overview of preventive measures*. *Apmis*, 2007. 115(9): p. 989-95.
40. Friberg, O., R. Svedjeholm, and B. Soderquist, *Treating sternal wound infections after cardiac surgery with an implantable gentamicin-collagen sponge*. *JAMA*, 2010. 304(19): p. 2123-4; author reply 2124.
41. Moet, G.J., et al., *Contemporary causes of skin and soft tissue infections in North America, Latin America, and Europe: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1998-2004)*. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2007. 57(1): p. 7-13.
42. Gubbay, J.B., et al., *Clinical features, epidemiology, antimicrobial resistance, and exotoxin genes (including that of Panton-Valentine leukocidin) of gentamicin-susceptible methicillin-resistant Staphylococcus aureus (GS-MRSA) isolated at a paediatric teaching hospital in New South Wales, Australia*. *Pathology*, 2008. 40(1): p. 64-71.

7.) Anhang

Erhebungsbogen				
Fall Nr.:				
Alter: BMI: OP-Datum: Geschlecht: Mä. We.				
1) Präoperativer Status:				
Leukozyten:	CRP:	NYHA-Stadium:		
COPD:	ja nein	pAVK:	ja nein	
Diabetes mellitus:	ja nein	Cortisontherapie:	ja nein	
Konsumierende Erkrankung:	ja nein	MI im letzten ½ Jahr:	ja nein	
EF < 30%:	ja nein	Kardiogener Schock:	ja nein	
Niereninsuffizienz:	ja nein	Krea:	Harnstoff:	
		MDRD:	HbA1c:	
2) Intraoperative Befunde:				
Welche OP:	Notfall: ja nein			
OP-Zeit:	Bypasszeit:	Abklemmzeit:		
Transfusion (intraop.) EK:	TK:	FFP:		
Sternumverschluss technik / Anzahl der Drähte:				
Perioperative Befunde:				
Nachbeatmungszeit:				
Transfusionsbedarf auf Intensivstation: EK: TK: FFP:				
Postoperative Revision:				
Durchgangssyndrom:				
Blutmenge gesamt bei Drainage ex: ml				
Weste: ja: nein:				
3) Postoperativer Verlauf (= zum Zeitpunkt der Entlassung):				
Sternum stabil:				
Oberflächliche sternale Wundheilungsstörung:				
Tiefer sternaler Wundinfekt / Mediastinitis:				
4) Nachbeobachtungsergebnis (= 2 Monate postop.):				
Sternumwunde:				

8.) Danksagung

Der Weg bis zum Abschluss einer Promotionsarbeit ist lang und nicht immer einfach. Es lohnt sich aber diesen Weg zu gehen, denn er bringt neue Erfahrungen und Erkenntnisse über das Thema und nicht zuletzt über sich selbst. Ohne die Unterstützung anderer ist dies jedoch nicht möglich, daher möchte ich mich bei folgenden Personen ganz herzlich bedanken.

Zuallererst bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Leyh für die Möglichkeit und die Unterstützung an der Klinik und Poliklinik für Thorax-, Herz- und Thorakale Gefäßchirurgie der Universität Würzburg meine Promotionsarbeit zu schreiben.

Ganz besonders bedanken möchte ich mich bei meinem Betreuer Priv.-Doz. Dr. Christoph Schimmer für die Idee, die Unterstützung und den täglichen Einsatz unseren gesetzten Zeitrahmen zu erreichen.

Darüberhinaus möchte ich mich auch bei Dr. M. Özkur, Dipl. Math. J. Hain und dem Team der Herz-Thoraxchirurgie Würzburg für die sehr gute Zusammenarbeit und die Hilfe bedanken.

Zum Schluss gilt mein Dank meinen Eltern und meiner Familie für die Unterstützung und die Motivation, diesen Weg zu gehen.

9.) Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Hager
Vorname: Benjamin Dietrich
Geburtsdatum: 20.11.1984
Geburtsort: Plauen
Nationalität: deutsch

Schulbildung

1991 – 1995 Grundschule Weischlitz
1995 – 2004 Albert-Einstein-Gymnasium Plauen
2004 Allgemeine Hochschulreife

Grundwehrdienst

2004 - 2005 Grundwehrdienst in Kempten (Gebirgssanitätsregiment 42)
& Oberviechtach/Bayern

Hochschulbildung

2005 - 2011 Studium der Humanmedizin an der Julius-Maximilians-
Universität Würzburg
2007 1. Staatsexamen
2011 2. Staatsexamen & Approbation als Arzt

Würzburg, Januar 2012

Benjamin Hager