

ABSCHLUSSBERICHT

Zur Vorlage bei der

Deutschen Wirbelsäulenstiftung

zum Projekt:

**Reduktion der postoperativen Infektionsrate durch
intraoperativ, lokal appliziertes Vancomycin-Pulver
bei Fusionsoperationen**

-

Prospektiv randomisierte kontrollierte Studie

1. Antragsteller

Hauptantragsteller:	Dr. Lukas Panzenböck, lukas.panzenboeck@oss.at
Nebenantragsteller:	Dr. Philipp Becker, philipp.becker@oss.at
Postadresse für alle Antragsteller:	Orthopädisches Spital Speising Speisinger Straße 109, 1130 Wien, Österreich

2. Projektname

„Reduktion der postoperativen Infektionsrate durch intraoperativ, lokal appliziertes Vancomycin-Pulver bei Fusionsoperationen - Prospektiv randomisierte kontrollierte Studie“

3. Projekt-Code der Verwaltung des Förderbetrag-Empfängers

Vancomycin-Studie, Abt. f. Wirbelsäulenchirurgie/Dr. Panzenböck
Kostenstelle 20300

4. Datum des Zuwendungsbescheides

17.12.2015

5. Einleitung

Im Bereich der Wirbelsäulenchirurgie stellt sich die Indikation zu Fusionsoperationen vor allem bei Patienten die an spinaler Stenose, Instabilität (z.B. Spondylolisthesen), Lumbalgie/Lumboischialgie, Segmentdegeneration oder degenerativer Lumbalskoliose leiden. Bei der „Posterior Lumbar Interbody Fusion“ (PLIF) erfolgt die Fusion mittels dorsaler Pedikelschrauben und Stäben zur Stabilisierung und einer ventralen Abstützung durch ein Cage-Interponat und Knochenspäne/-chips.

Postoperative Wundinfektionen sind eine gravierende Komplikation in der Wirbelsäulenchirurgie. Die Inzidenz wird in der Literatur mit einer großen Variabilität angegeben. Die Rate reicht von 1-12%. Vor allem die bei stabilisierenden Wirbelsäulenoperationen verwendeten Metallimplantate sind anfällig für die Biofilmbildung durch Bakterien.

Derzeit existiert kein Standardtherapieschema bei Auftreten eines Infekts. Die Diagnose wird meist in Zusammenschau von Klinik, Laborparameter und Bildgebung gestellt. Das Routinevorgehen umfasst chirurgisches Debridement, das Gewinnen von Abstrichen und histologischer Proben, gründliche Spülung, das Einlegen von Drainagen sowie einer anschließenden Antibiotikatherapie. In der Regel erfolgt zuerst eine empirische Therapie die in der Folge, nach Einlangen der Kulturergebnisse, angepasst wird. Manche Autoren empfehlen sogar das Entfernen des Osteosynthesematerials. Dies führt jedoch zu einem unmittelbaren Korrekturverlust und somit unzufriedenstellenden Ergebnissen. Eine Prophylaxe sowie Reduktion postoperativer Wundinfektionen ist anzustreben. Daraus

entwickelte sich die derzeit standardmäßig angewendete perioperative Antibiotikaphylaxe mit Cefuroxim bei wirbelsäulenchirurgischen Eingriffen. Eine zusätzliche prophylaktische Funktion soll durch die lokale Anwendung von Vancomycin-Pulver erreicht werden. Durch eine direkte intraoperative lokale Anwendung in Pulverform soll eine höhere Vancomycin-Konzentration im Wundbereich ohne signifikante Erhöhung der systemischen Konzentration erzielt werden. Über die günstigen lokalen Effekte sowie Pharmakokinetik wurde bereits berichtet.

Zur Beurteilung der Wirksamkeit finden sich in der Literatur bereits einige Studien, jedoch größtenteils retrospektive Studien. Unseres Wissens existiert derzeit nur eine prospektive randomisierte kontrollierte Studie von Tubaki et al. In dieser prospektiven Publikation wurde allerdings, im Gegensatz zu den oben erwähnten retrospektiven Arbeiten, über keine signifikante Reduktion der Infektionsrate berichtet.

6. Zielsetzung

Ziel dieser Studie ist es eine Reduktion der postoperativen Wundinfektionsrate nach Fusionsoperationen der Wirbelsäule durch die intraoperative, lokale Anwendung von Vancomycin-Pulver nachzuweisen

7. Methodik

Allgemein

Studiendesign: Prospektiv randomisierte verblindete kontrollierte Studie

Verblindung: Der Patient bleibt über die gesamte Studiendauer verblindet. Im Sinne der Good Clinical Practice bleiben nach Möglichkeit alle Mitwirkenden ebenfalls verblindet. Nicht durchführbar ist die Verblindung der bei der Operation mitwirkenden Personen. Diese sind für diesen bzw. darauffolgende Patienten entblindet.

Eine durchgeführte Fallzahlberechnung ergab eine benötigte Stichprobengröße von 220 Patienten pro Gruppe, somit in Summe 440 Patienten.

Einschlusskriterien:

- TLIF oder PLIF
- Fusionslänge: eine oder zwei Etagen (=Bewegungssegmente) TLIF/PLIF ODER
- Fusionslänge: eine Etage TLIF/PLIF in Kombination mit einer Etage Microdiskektomie oder Dekompression
- Operationsbereich: L1 bis S1
- Älter als 18 Jahre
- Unterschriebener Informed Consent

Ausschlusskriterien:

- präoperativ eine Infektion besteht (CRP Wert > 10mg/l),
- eine Allergie gegen Vancomycin, Teicoplanin oder Penicillin vorliegt,
- eine Autoimmunerkrankung mit reduzierter Infektabwehr vorliegt,
- eine traumabedingte Pathologie vorliegt,

- eine Schwangerschaft vorliegt,
- sowie die geplante Operation aus anderen Gründen nicht erfolgen kann.

Studienablauf

Die entsprechende Wirbelsäulenoperation wird von einem Facharzt der Abteilung für Wirbelsäulenchirurgie zusammen mit einem zweiten Facharzt oder Assistenzarzt durchgeführt. Als Osteosynthesematerial kommen Pedikelschrauben und Cage-Interponate zur Anwendung.

Die Randomisierung erfolgt durch IBM SPSS. Eine Liste fortlaufender Subject IDs und entsprechender Gruppenallokation wird erstellt. Anhand dieser Liste wird für jedes Subject in einem Kuvert die entsprechende Gruppenzuweisung (Vancomycin-Ja oder Vancomycin-Nein) verschlossen hinterlegt. Im OP-Bereich wird im Materialschrank ein Bereich eingerichtet wo die Studienmedikation gelagert wird. Dort liegen auch die Kuverts auf. Wird ein Studienpatient in den OP eingeschleust, wird das entsprechende Kuvert geöffnet. Ist der Patient laut dieser Angabe in der Vancomycin Gruppe, wird das Studienpräparat zur intraoperativen Anwendung vorbereitet. Der Patient soll über die gesamte Studienperiode hinsichtlich des Vancomycin-Einsatzes verblindet bleiben. Nur in Ausnahmefällen darf die Verblindung aufgehoben werden (allergische Reaktion, Akuttransfer in ein externes Krankenhaus etc)

Beide Gruppen erhalten eine intravenöse, antibiotische Prophylaxe mit Cefuroxim 3g perioperativ. Ist ein Patient laut Randomisierungliste der Vancomycin-Gruppe zugeordnet wird von der Study-Nurse im Operationssaal das Pulver steril vorbereitet. Gegen Ende der Operation, nach einer ausgiebigen Spülung mit NaCl-Lösung sowie Einlegen von Drainagen, wird 1g Vancomycin Pulver gleichmäßig über das gesamte Wundgebiet verteilt. Zum Einsatz kommt dabei „Vancomycin 1000mg-Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung“ der Firma Xellia oder Pfizer. Dabei handelt es sich um einen Off-Label Einsatz hinsichtlich der Applikationsform. Bisherige komplikationslose Anwendungen sind ausreichend in den in der Einleitung erwähnten Studien dokumentiert.

Der Wundverschluss erfolgt anschließend schichtweise mit resorbierbarem Nahtmaterial zur Muskeladaptation, Faszien- sowie Subkutannaht. Die Hautnaht erfolgt entweder mit resorbierbarer, intrakutaner Naht oder nicht-resorbierbar. Ein steriler Wundverband wird angelegt und bis zur Drainagenentfernung belassen. Diese erfolgt am zweiten postoperativen Tag. Zur Erhebung pharmakologischer Daten (Pharmakologie siehe entsprechendes Kapitel) wird am OP-Tag sowie am ersten und zweiten postoperativen Tag eine Blutabnahme durchgeführt. Daraus kann der Vancomycin-Serum Spiegel bestimmt werden. Des Weiteren wird die gewonnene Flüssigkeit aus der Wunddrainage ausgewertet. Dazu wird beim Wechsel der Drainage-Fläschchen am ersten und zweiten postoperativen Tag Flüssigkeit aus der Drainage-Flasche entnommen. Die Bestimmung der Drainage- und Serum-Spiegel erfolgt bei allen Patienten und nicht nur jenen in der Vancomycin-Gruppe. Nur dadurch kann die Verblindung aufrechterhalten werden.

Primärer Studienendpunkt ist die Wundinfektionsrate innerhalb von sechs Wochen postoperativ. Der Großteil aller Infekte tritt bereits innerhalb des ersten Monats auf weshalb wir den 6-wöchigen Zeitraum als ausreichende Beobachtungsperiode erachten. Zusätzlich

erfolgt eine Re-Evaluation der Wundinfektions- sowie Revisionsrate 6 Monate postoperativ. Die Definition eines postoperativen Wundinfekts erfolgt entsprechend den Kriterien der CDC/NHSN5 (Surgical Site Infections). Diese werden bei jedem Studienpatienten vor Entlassung sowie sechs Wochen postoperativ von einem verblindeten Arzt systematisch geprüft.

Sekundäre Zielparameter sind die Revisionsrate und CRP Werte (postoperativ bis zur Entlassung sowie beim Auftreten von Infektzeichen).

Pharmakologie

Im Rahmen der Studie werden lokale sowie systemische Vancomycin-Spiegel erhoben. Serum-Konzentrationen werden am OP-Tag sowie ersten, zweiten Tag erhoben. Die lokale Vancomycin-Konzentration wird aus der Drainageflüssigkeit ermittelt. Dazu wird Drainage-Flüssigkeit am ersten sowie zweiten postoperativen Tag verwertet und die Vancomycin-Konzentration im Labor der Vinzenz-Gruppe bestimmt. Die Ergebnisse werden durch das Labor nicht an das Orthopädische Spital zurück übermittelt, um die Verblindung aufrecht zu erhalten. Ebenso erfolgen die Blutabnahmen bei allen Patienten und nicht nur jenen aus der Vancomycin Gruppe.

8. Ergebnisse

Deskriptiv/Bestätigung Gleichheit der Gruppen:

	Total	Control Group	Vanco. Group
N	292	146	146
Age mean	65,1	64,2	66,0
Male %	39,7%	39,7%	39,7%
BMI mean	27,5	27,4	27,7
Smoking %	25%	28%	22%
Cig/day	69	39	30
CRP pre OP median	2	2	2

Primärer Endpunkt – Auftreten postoperativer Wundinfekt

	Group Allocation	
Surgical Site Infection	Control	Vancomycin
NO	137	143
YES	9	3
Infection rate %	6,2%	2,1%

Absoluter Effekt (%)	4,1%
95% CI für Effekt	[-0,4%; 8,6%]
p-Wert	0,0769
Relative Risk	0,33
95% CI für RR	[0,092; 1,207]
NNT	24,33

Auswertung - Unterschiede zwischen Teilnehmern mit Infekt JA vs NEIN:

Surgical Site Infection			
	Total	NO	YES
N	292	280	12
age mean	65,1	64,9	69,5
Male %	39,9%	38,4%	75,0%
BMI mean	27,5	27,5	28,4
Smoking %	25%	25%	18%
CRP pre OP median	2	2	2,9

Sekundäre Endpunkte:

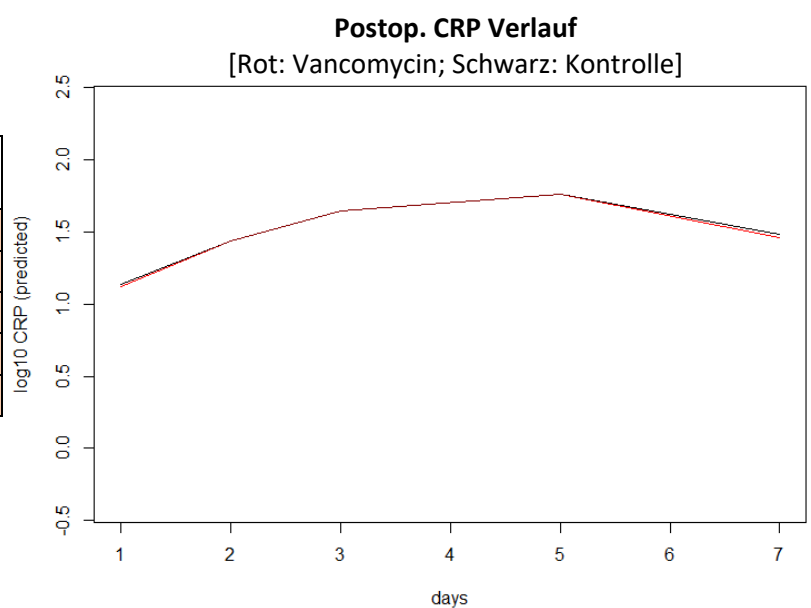
Rate – Revision wegen Infekt:

	Group Allocation	
	Control	Vancomycin
Revision due to SSI		
NO	139	143
YES	7	3
% Revision rate	4,8%	2,1%

absoluter Effekt %	2,7%
95% CI für Effekt	[-1,4%; 6,9%]
p-Wert	0,1980
Relative Risk	0,429
95% CI für RR	[0,113; 1,625]
NNT	36,50

C-reaktives Protein:

	Control Median CRP	Vanco. Median CRP	p-value
POD 1	13,3	13,4	0,8715
POD 2	33,8	28,2	0,3514
POD 3	65,35	52,4	0,1390
POD 5	62,75	63,7	0,5193
POD 7	37,55	38	0,7292



Studienablauf

First Subject In:	13.08.2015
Last Subject In:	13.08.2019
First Intervention:	20.08.2015
Last Intervention:	28.02.2019
Last Subject Out:	28.08.2019

Die Gesamtstudiendauer belief sich auf 49 Monate (08/2015 bis 08/2019).

Bezüglich der ein-/ausgeschlossenen Patienten und der jeweils zugewiesenen Therapie, ergibt sich folgendes Flussdiagramm (Abbildung 1):

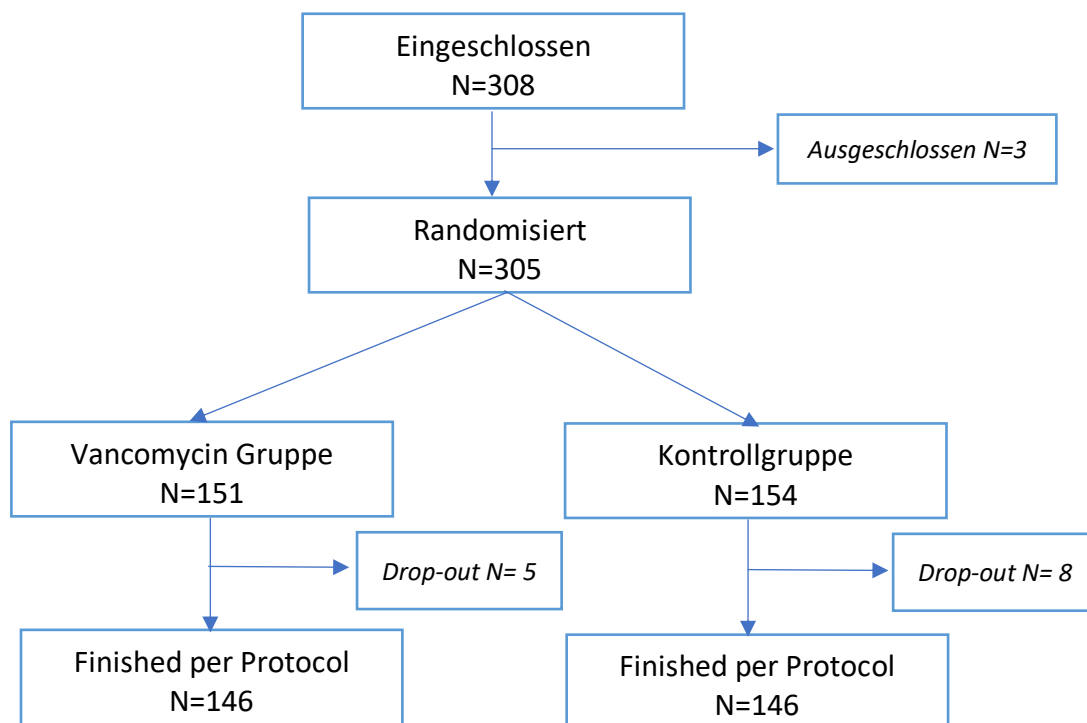


Abbildung 1: Flussdiagramm

9. Diskussion

Die statistische Auswertung der Daten im Frühjahr 2019 zeigte einen Unterschied zwischen beiden Gruppen der jedoch nicht signifikant war ($p=0.0769$). Nach Berücksichtigung der Geschlechtervariation beläuft sich der p-Wert sogar auf **0.081**. Eine Re-Evaluierung der benötigten Sample-Size zeigte dann: Wenn die Infektionsrate weiterhin konstant bleibt, benötigt es die dreifache Anzahl an Patienten um den bestehenden Unterschied der Infektionsrate als signifikant nachweisen zu können. Das würde bedeuten, dass in Summe nahezu **900 Patientinnen und Patienten** rekrutiert werden müssten. Das bedeutet, **der Effekt der Therapie ist so gering, dass eine Fortführung der Studie ethisch nicht gerechtfertigt ist.**

Das widerspricht großteils den bisher publizierten Literaturergebnissen zur topischen Vancomycin-Applikation. Hier wurden teilweise erstaunliche Reduktionen der Infektrate erzielt. Die einzig zwei vorhandenen prospektiven Studien konnten, trotz mäßiger Studienqualität, allerdings auch keinen positiven Effekt nachweisen. Dies wurde auch von Meta-Analysen und systematischen Reviews bestätigt.

Möglicherweise ist der Effekt deutlicher bei Risikogruppen ausgeprägt wie bspw. Diabetikern, Rauchern,.. Auch könnte eine Anwendung bei septischen Revisionen im Sinne eines „Compassionate Use“ ein Einsatzbereich sein. Um hier einen etwaigen Nutzen nachzuweisen ist ein mono-zentrisches Studiendesign vermutlich nicht ausreichend, da die nötigen Fallzahlen nicht zeitnah erzielt werden können.

In unserer Studie zeigte sich die Infektionsrate in der Kontrollgruppe niedriger als bei der ursprünglichen Fallzahlplanung angenommen. Dadurch war es noch schwieriger eine signifikante Reduktion nachzuweisen. Die Reduktion der Infektrate von 6.2% auf 2.1% mag in Prozentpunkten groß erscheinen, die Number-Needed-To-Treat (NNT) liegt aber bei 25 Personen. Beim, für den Patienten weitaus relevanteren, sekundären Endpunkt, der revisionsbedürftigen Infekte, ist der Effekt noch geringer ausgeprägt (4.8% auf 2.1%). Hier ergibt sich sogar eine NNT von 37 Personen.

Als Crux während der Studie erwies sich die Erfassung des primären Endpunktes. Trotz der CDC Kriterien ist die Definition eines Infekts oft nicht so leicht abzubilden. Trotz geringer Symptome und oft auch negativem Abstrich, wurde möglicherweise eine frühzeitige Revision durchgeführt, um das Vollbild des Wundinfekts zu verhindern. Das ist gut für den Patienten, verhindert aber meist eine Zurechnung zur Infekt-Gruppe, da die CDC Kriterien oft nicht erfüllt sind.

10. Angaben wo und wann die Ergebnisse publiziert werden

Bisherige Präsentation von Teilergebnissen:

- Jahrestagung d. Deutschen Wirbelsäulengesellschaft 2016 (Podiumsvortrag)
- Annual Conference EUROSPINE 2016 (Podiumsvortrag)
- Symposium d. Österr. Gesellschaft f. WS-Chirurgie 2017 (Podiumsvortrag)
- Spine Discussion Group (Lecture)
- Jahrestagung d. Österr. Gesellschaft für Orthopädie 2017 (Podiumsvortrag)

In Vorbereitung befindlich zur Journal Submission:

- „ Vancomycin drainage fluid and serum concentrations after intra-wound application in spine surgery “
- Studienendergebnisse

11. Mittelverwendungsnachweis bestehend aus:

11.1. Detaillierte Kostenaufstellung mit Einzelposten und Buchungsdatum

Buchungsdatum	Bezeichnung	Betrag
20.01.16	Eingang Fördermittel	18.000,00 €
20.01.16	10% Besteuerung	-1.636,36 €
31.03.16	Honorar Dr. Reeh - Betreuung/Rekrutierung	-700,00 €
28.11.16	Honorar Dr. Reeh - Betreuung/Rekrutierung	-650,00 €
01.03.17	Honorar Dr. Reeh - Betreuung/Rekrutierung	-500,00 €
31.12.17	2017 Personalkosten Semmler Dateneingabe	-1.106,72 €
31.12.17	2017 Lohnnebenkosten Semmler	-368,91 €
31.03.18	2017 Honorar Dr. Wanke Betr/Rekrut.	-1.200,00 €
31.12.18	2018 Personalkosten Semmler Dateneingabe	-6.035,73 €
31.12.18	2018 Lohnnebenkosten Semmler	-2.011,91 €
15.11.19	Honorar Dr. Baierl (Univ. Wien), Statistik, Berichterstellung	-3.485,00 €
29.02.20	Honorar Dr. Schallmayer Betr/Rekrut.	-500,00 €
SUMME		-194,63 €

11.2. Bestätigung des Verwaltungsleiters der Universität (Unterschrift)

Siehe Appendix