

ABSCHLUSSBERICHT

**Prospektive, randomisierte monozentrische 2-armige Studie zum Einsatz von Daptomycin
in der antibiotischen Prophylaxe von sternalen Wundinfektionen nach medianer
Sternotomie (DaPro)**

- eine prospektive, monozentrische offen randomisierte Phase IIIb Studie -

EudraCT-Nr. 2007-004611-61

Studienleiter: Prof. Dr. med. Martin Strüber

Medizinische Hochschule Hannover

Inhaltsverzeichnis

1. Ziel	2
2. Ergebnis der Studie	3
3. Todesursachen	3
4. Wundinfektionen	4
5. Schluss	5

Anlagen

▪ Todesursachen	6
▪ Liste der Adverse Events	6
▪ Klassifikation von sternalen Wundinfektionen	6

Prospektive, randomisierte monozentrische 2-armige Studie zum Einsatz von Daptomycin in der antibiotischen Prophylaxe von sternalen Wundinfektionen nach medianer Sternotomie (DaPro)

- eine prospektive, monozentrische offen randomisierte Phase IIIb Studie -

von Prof. Dr. med. Martin Strüßer, Hannover

1. Ziel

Das primäre Ziel dieser Studie war, den zusätzlichen Einsatz von Daptomycin in der Prophylaxe, der Inzidenz von sternalen Wundinfektionen und am Tage 30 nach der Operation um 50% zu reduzieren, verglichen mit Standardtherapie. Es sollten 860 Patienten zwischen 18 und 80 Jahren eingeschlossen werden, die sich einer kardiochirurgischen Standardoperation mit medialer Sternotomie und unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine unterziehen. Die Fallabschätzung ging von einer Inzidenz der sternalen Wundinfektionen von 9% unter Standardtherapie und einer Senkung dieser Rate um etwa 50% durch den zusätzlichen Einsatz von Daptomycin aus.

Es war zunächst eine Studiendauer mit Rekrutierung der Patienten zwischen August 2008 und Oktober 2009 vorgesehen.

Es zeigte sich jedoch bei der konsequenten Anwendung aller Ausschlusskriterien, dass insgesamt etwa doppelt so viele Patienten gescreent wurden, als tatsächlich in die Studie eingeschlossen werden konnten. Dadurch verzögerte sich der Patienteneinschluss, so dass insgesamt bis in das Jahr 2012 rekrutiert werden musste.

Weiterhin wurde beobachtet, dass die durchschnittliche Inzidenz von beobachteten 6,6% die im Prüfplan angenommene Inzidenz von 9,0% über das gesamte Kollektiv erheblich unterschritten hat. Ursächlich dafür können die zwischenzeitlich eingeführten Hygienemaßnahmen mit Veränderungen von Standard Operating Procedures und ein konsequentes Monitoring sein. Diese Maßnahmen wurden unabhängig von der DaPro-Studie im Zuge des Qualitätsmanagements umgesetzt. Aufgrund dieser Tatsache sind die Annahmen für den Statistikplan nicht mehr zu realisieren und die Ausweitung der Studie auf

eine adäquate Patientenanzahl nicht realistisch, daher wurde im Einvernehmen mit der Firma Novartis die Studie nach Rekrutierung von insgesamt 650 Patienten abgebrochen.

2. Ergebnis der Studie

Es wurden insgesamt 650 Patienten in die Studie eingeschlossen, nach 1:1 Randomisierung ergeben sich 325 Studienpatienten pro Arm. Gescreent für diese Studie wurden insgesamt 1.265 Patienten. Während des Studienablaufes sind 39 Patienten aus der Studie ausgeschieden, 23 im Cubicin- und 16 im Standardarm. Die häufigsten Gründe dafür waren Tod des Patienten oder Änderung der OP-Strategie unter Vermeidung einer Herz-Lungen-Maschine.

Insgesamt wurden entsprechend des kardiochirurgischen OP-Kollektivs 471 Männer und 179 Frauen in die Studie eingeschlossen, darauf entfielen auf die Standardgruppe 224 Männer und 101 Frauen, sowie für die Cubicingruppe 247 Männer und 78 Frauen. Entsprechend ist der Frauenanteil im Cubicinarm mit 24% niedriger als im Standardarm mit 31,1%. Das Alter der Patienten lag zwischen 25 und 80 Jahren, das Gewicht zwischen 46 und 144 kg.

Bezüglich von intraoperativen Adverse Events war keine mit der Antibiotikagabe in Verbindung zu bringen.

Die Anzahl der postoperativen Blutungen, die eine Re-Thorakotomie erforderlich machten, waren insgesamt 11, darauf entfielen 9 auf die Cubicingruppe und 2 auf die Standardgruppe. Betrachtet man die Anzahl der Wundinfektionen über die Jahre, so zeigt sich eine zunehmende Tendenz der Wundinfektion von 2008 bis 2010 von 2,5% über 6,8% auf 7,9%, um dann im Jahr 2011 auf 3,7% abzufallen.

3. Wundinfektionen

Die Anzahl der Wundinfektionen im Standardarm lag mit 20 und mit Cubicin von 23 quasi deckungsgleich. Am Studienende konnten 553 Patienten die Studie normal beenden. Insgesamt gab es 24 Prüfplanverstöße, davon 11 im Standard- und 13 im Cubicinarm, weshalb die Patienten ausgeschlossen werden mussten. Im Cubicinarm verstarben 8

Patienten, im Standardarm 5 Patienten und jeweils in einem Fall wurde die Rücknahme der Einverständniserklärung und des Studienausschlusses beschlossen.

Die Art der Operationen bestanden überwiegend in der koronaren Bypasschirurgie mit insgesamt 341 Fällen, bei 274 Patienten wurde eine Herzklappenrekonstruktion durchgeführt, in 4 Fällen ein Aortenklappenersatz und 5 waren sonstige Eingriffe. Insgesamt sind bei 42% (n=262) Kombinationseingriffe durchgeführt worden.

4. Todesursachen

Die Haupttodesursache war Herz-Kreislauf-Versagen in 8 Fällen, in 2 Fällen Sepsis mit Multiorganversagen, in einem Fall ein respiratorisches Versagen bei ARDS, in einem weiteren Fall ein cerebrovaskuläres Ereignis und in einem Fall eine Blutungskomplikation (siehe Anlage).

Die ansonsten gemeldeten Adverse Events entsprechen im Profil den zu erwartenden Werten für dieses Patientenkollektiv nach herzchirurgischem Eingriffen. Ein Unterschied zwischen der Behandlungs- und der Standardgruppe ergaben sich hierbei nicht (siehe Anlage).

Die Wundinfektionen wurden nach Friberg et al, Ann Thorac Surg 2005 klassifiziert. Darunter zeigten sich in der Cubicingruppe 5 Fälle von Sternum- und Mediastinalinfekten, in der Standardgruppe 3 Fälle. Dies entspricht einer Inzidenz von 1,5% für die Cubicingruppe und 0,9% für die Standardgruppe. Die weiteren Wundinfektionen waren prästernaler Natur, etwa 40% der Fälle lag lediglich ein kutaner Infekt vor, in 5 Fällen in der Cubicingruppe zeigte sich ein subkutaner und in 4 Fällen ein prästernaler Infekt, in 7 Fällen in der Standardgruppe ein subkutaner und in 2 Fällen ein prästernaler Infekt. Somit zeigten sich prästernale Infektionen in 5,5% der mit Cubicin behandelten Patienten und 5,2% in der Standardgruppe. Die prästernalen Infekte ließen sich durch konservative Therapie heilen, Sternum- und Mediastinalinfekte mussten einer chirurgischen Therapie zugeführt werden (siehe Anlage).

Es bleibt in dieser Beurteilung eine Unsicherheit, da insgesamt 97 Patienten die Studie nicht normal beendet haben. Darunter sind 52 Patienten, die sich dem Follow up entzogen haben.

5. Insgesamt lässt diese Untersuchung folgenden **Schluss** zu:

Durch geeignete Hygienemaßnahmen ist es auch in einem anspruchsvollen kardiochirurgischen Kollektiv von Patienten, die fast zur Hälfte mit Kombinationseingriffen behandelt werden müssen, möglich, die Inzidenz von sternalen und prästernalen Infekten auf insgesamt 6,6% zu begrenzen. Die Anzahl der Sternalinfektionen, die einer weiteren chirurgischen Behandlung bedürfen, sind mit ungefähr 1 - 1,5% anzunehmen. Aufgrund dieser beobachteten Verhältnisse ist die Hypothese, wie sie im Prüfplan dargelegt ist, an diesem Patientenkollektiv nicht mehr zu realisieren. Allerdings zeigt sich auch, dass bei einer Rekrutierung von insgesamt 650 Patienten kein Vorteil in der durch Cubicin behandelten Patientengruppe gefunden werden konnte.

Somit wird auch die Hypothese dieser Untersuchung, in der eine Reduktion der prästernalen und sternalen Wundinfektion von 50% durch die Anwendung von Cubicin angenommen wurde, verfehlt. Es ist jetzt bei der unvollständigen Rekrutierung bereits absehbar, dass auch bei vollständiger Rekrutierung und Ausweitung der Studie auf ein höheres Patientenkollektiv keine anders lautende Aussage getroffen werden kann.

Somit fassen wir zusammen, dass durch die Anwendung von Cubicin insgesamt im Patientenkollektiv einer Kardiochirurgie mit hohem Anteil von Kombinationseingriffen eine gute Verträglichkeit des Medikaments gezeigt werden konnte, darüber hinaus wird deutlich, dass Cubicin zumindest im Keimspektrum unseres Hauses nicht zu einer wesentlichen Senkung der Inzision von Sternalinfekten beiträgt.

Anlagen

- Todesursachen
- Liste der Adverse Events
- Klassifikation von sternalen Wundinfektionen

Todesursachen

Todesfälle Standardgruppe n=5 / Cubicingruppe n=8

Todesursache	Patientengruppe	
	Cubicingruppe (n)	Standardgruppe (n)
Herz-Kreislauf-Versagen	6	2
Sepsis mit Multiorganversagen	1	1
respiratorisches Versagen bei ARDS	-	1
cerebrovaskuläres Ereignis	1	-
Blutungskomplikation	-	1

Liste der Adverse Events

	Patientengruppe	
	Cubicingruppe (n)	Standardgruppe (n)
zerebrovaskuläre Ereignisse	5	5
sonstige Wundheilungsstörungen	13	17
Durchgangssyndrom	5	9
Erguss	26	31
signifikante Laborparameter	24	27
Hautemphysem	3	2
Herzrhythmusstörung	46	41
Infektion	11	13
intraoperative Ereignisse	4	4
kardiale Ereignisse	6	6
Krampfanfall	2	3
Nachblutung	15	6
Pneumonie	3	3
Pneumothorax	9	7
renale Ereignisse	11	1
respiratorische Ereignisse	10	14
sternale Wundinfektion	23	20
Sternuminstabilität	5	0
Tod	8	5
sonstiges	26	16

Klassifikation von sternalen Wundinfektionen (nach Friberg et al, Ann Thorac Surg 2005)

	kutane Wundinfektion	subkutane Wundinfektion	prästernale Wundinfektion	Sternum- und Mediastinalinfekte	Anzahl der Wundinfektionen	Anzahl der Patienten
Cubicingruppe n (%)	9 (2,8%)	5 (1,5%)	4 (1,2%)	5 (1,5%)	23	325
Standardgruppe n (%)	8 (2,5%)	7 (2,2%)	2 (0,6%)	3 (0,9%)	20	325
gesamt n (%)	17 (5,3%)	12 (3,7%)	6 (1,8%)	8 (2,4%)	43	650