

# Ergebnisbericht

Wundmanagement in der postbariatrischen Chirurgie

Untersuchung zur Reduktion des mittleren Drainagevolumens bei Patienten nach Abdominoplastik/ zirkulärem Body-lift unter Verwendung von Artiss Fibrinkleber im Vergleich mit dem Standardverfahren

**Wound Managment in Post-Bariatric Surgery (WMPS)**

Bezeichnung der Prüfpräparate: Aritss

Indikation: Postbariatrische Chirurgie

Phase der klinischen Prüfung: IV

EudraCT-Nummer: 2013-004353-24

Register-Nummer: DRKS00011036

Datum der Fassung: 03.07.2017

Status der Fassung: Final 1.0

Leiter der klinischen Prüfung: Prof. Dr. Stefan Langer  
Universitätsklinikum Leipzig AöR  
Abteilung für Plastische, Ästhetische und spezielle Handchirurgie  
Liebigstr. 20, 04103 Leipzig

Sponsor: Universität Leipzig

Autor des Abschlussberichtes **Prof. Dr. Stefan Langer**  
Universitätsklinikum Leipzig AöR  
Abteilung für Plastische, Ästhetische und spezielle Handchirurgie  
Liebigstr. 20, 04103 Leipzig

**Dr. David Petroff**  
Zentrum für Klinische Studien Leipzig – KKS  
Härtelstraße 16-18, 04107 Leipzig

Studienbeginn: 08.08.2014

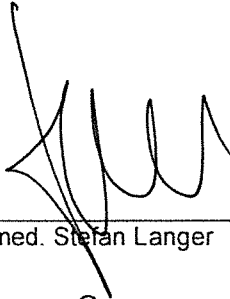
Studienabbruch: 03.03.2017

---

## Unterschriften

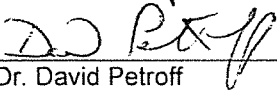
Die unterzeichnenden Autoren stimmen den Inhalten des vorliegenden Abschlussberichtes durch ihre Unterschriften zu. Die hier berichtete, klinische Prüfung wurde nach den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki, der Guten Klinischen Praxis (GCP) sowie den geltenden Gesetzen durchgeführt.

Bevollmächtigter des Sponsors /  
Leiter der Klinischen Prüfung

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. med. Stefan Langer

\_\_\_\_\_  
Datum

Biometriker

  
\_\_\_\_\_  
PD Dr. David Petroff

5.7.2017  
\_\_\_\_\_  
Datum

## Inhaltsverzeichnis

1	Name des Sponsors	5
2	Verwendete Prüfpräparate	5
3	Verwendete Wirkstoffe	5
4	Individuelle Studententabelle	5
5	Studententitel	5
6	Prüfer	5
7	Prüfzentren	5
8	Publikationen	5
9	Studienzeitraum (in Jahren)	6
10	Entwicklungsphase	6
11	Studienziele	6
12	Methodik	6
13	Gesamtzahl Studienteilnehmer	6
14	Diagnose und Haupteinschlusskriterien	7
15	Informationen über Testprüfpräparate	7
16	Dauer der Anwendung	7
17	Informationen über Vergleichsprüfpräparate	7
18	Evaluationskriterien	8
18.1	Wirksamkeit	8
18.2	Sicherheit	8
19	Statistische Methoden/ Auswertungsverfahren	8
20	Zusammenfassung/ Schlussfolgerungen	8
20.1	Ergebnisse Wirksamkeit	8
20.2	Ergebnisse Sicherheit	9
20.3	Schlussfolgerung	10
21	Anhänge	11
21.1	Übersicht über Amendments der WMPS-Studie	11
21.2	CONSORT Flow Diagramm	11
21.3	Beschreibung der Patienten zu Baseline	12
21.4	Abkürzungen	12

---

## 1 Name des Sponsors

Universität Leipzig, Ritterstr. 26, 04109 Leipzig

---

## 2 Verwendete Prüfpräparate

Artiss

## 3 Verwendete Wirkstoffe

Komponente 1: Kleberprotein-Lösung

Humanes Fibrinogen: 91 mg/ml

Aprotinin (synthetisch): 3000 KIE/ml

Komponente 2: Thrombin-Lösung

Humanes Thrombin: 4 I.E./ml

Kalziumchlorid: 40 µmol/ml

---

## 4 Individuelle Studententabelle

Nicht zutreffend.

## 5 Studientitel

Wundmanagement in der postbariatrischen Chirurgie

Untersuchung zur Reduktion des mittleren Drainagevolumens bei Patienten nach Abdominoplastik/ zirkulärem Body-lift unter Verwendung von Artiss Fibrinkleber im Vergleich mit dem Standardverfahren

**WMPS (Wound Managment in Post-Bariatric Surgery)**

Die finale Version des Prüfungsplans (final 2.0 vom 16.04.2014) wurde von der Bundesoberbehörde (Paul-Ehrlich-Institut) genehmigt und von der Ethikkommission der Universität Leipzig positiv bewertet.

Im Studienverlauf gab es ein Amendment (Amendment01, final1.0\_21.08.2015). Inhalte dieses Amendments sind im Anhang (Kapitel 22.1) zu finden.

6 Prüfer	7 Prüfzentren
Prof. Dr. Stefan Langer	Abteilung für Plastische, Ästhetische und spezielle Handchirurgie Universitätsklinikum Leipzig AöR Liebigstr. 20 04103 Leipzig

## 8 Publikationen

Die Studie wurde in Deutschen Register für Klinische Studien unter der Register-Nr. DRKS00011036 registriert.

Weitere Publikationen im Rahmen der WMPS-Studie hat es zum Zeitpunkt der Berichtserstellung nicht gegeben.

## 9 Studienzeitraum (in Jahren)

Datum des ersten Studieneinschlusses (first patient in): 08.08.2014

Datum der letzten Studienvisite (last patient out): 03.03.2017

## 10 Entwicklungsphase

Die WMPS-Studie ist eine öffentlich geförderte Studie nach AMG, Phase IV. Der Fibrinkleber ARTISS ist in Deutschland zugelassen und wird entsprechend seiner Zulassung angewendet.

## 11 Studienziele

Das primäre Ziel der Studie ist die Beurteilung der Wirksamkeit von Artiss™ Fibrinkleber anhand der über Drainagen geförderten Menge an Wundsekret bei Patienten, die sich einer postbariatrischen körperkonturierenden Operation unterziehen im Vergleich mit Standard-OP-Verschluss-Techniken.

Sekundäre Fragestellungen dieser Studie sind die Häufigkeit von Komplikationen wie Serome, Revisions-OPs und Wundinfektionen in beiden Gruppen sowie die Dauer und Notwendigkeit der Drainage,

Darüber hinaus werden psychologische Aspekte wie die Lebensqualität, die Qualität zwischenmenschlicher Beziehungen, psychiatrische Komorbiditäten und das Selbstwertgefühl vor und nach dem körperkonturierenden Eingriff in beiden Behandlungsarmen betrachtet.

## 12 Methodik

Bei der WMPS-Studie handelt es sich um eine prospektive, monozentrische, randomisierte, einfachblinde, zweiarmige Parallelgruppenstudie.

Die Verblindung bezieht sich auf die eingeschlossenen Patienten. Die Zuteilung der Patienten zu den beiden Behandlungsarmen erfolgte per Randomisation. Die Randomisation wurde zentral unter Verwendung des Minimierungsalgorithmus von Pocock (1985) durchgeführt. Das Randomisationsverhältnis für die beiden Studienarme betrug 1:1. Es erfolgte eine Stratifikation nach den Parametern OP-Verfahren, Geschlecht, Diabetes mellitus und Raucherstatus.

## 13 Gesamtzahl Studienteilnehmer

Die geplante Fallzahl für die WMPS-Studie lag bei 50 Patienten, 25 pro Arm unter der Annahme eines mittleren Drainagevolumens von 300 ml vs. 350 ml im Interventions- bzw. Kontrollarm.

Insgesamt konnten in die WMPS-Studie 20 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Zwei Patienten wurden randomisiert, haben die Studie aber vor der geplanten Operation vorzeitig beendet.

Eine genaue Übersicht über den Einschluss und Drop-out von Patienten ist dem CONSORT-Diagramm im Anhang 21.2 zu entnehmen.

## 14 Diagnose und Haupteinschlusskriterien

An der Studie teilnehmen konnten Patienten, die sich nach einem bariatrischen Eingriff mit anschließender Gewichtsabnahme und Erreichen eines Gewichtsplateaus über einen Zeitraum von ca. 6 Monaten einer körperkonturierenden Operation (Abdominoplastik bzw. zirkulärer Bodylift) unterziehen wollen und folgende Kriterien erfüllen:

### Einschlusskriterien:

- Alter 18 – 65 Jahre
- Vorangegangene bariatrische Operation mit Erreichen eines Gewichtsplateaus über 6 Monate
- geplante Abdominoplastik oder zirkulärer Body-lift
- voraussichtliches Resektionsgewicht > 1 kg
- schriftliche Einwilligung des Patienten liegt vor

### Ausschlusskriterien:

- inoperabel aus anästhesiologischer Perspektive
- erhöhte Blutungsneigung (Quick<= 70%; PTT >= 38 sec; Thrombozyten <= 150.000/mm<sup>3</sup>)
- instabiler Diabetes mellitus Typ II (ICD-10 E11.91, E12.91, E13.91; HbA1c >8%)
- bekannte Komplikationen nach Bluttransfusion (insb. AB0-Unverträglichkeitsreaktion, Rh-Unverträglichkeitsreaktion)
- bekannte Überempfindlichkeit gegenüber humanem Fibrin, Aprotinin, humanem Thrombin, L-Histidin, Niacinamid
- Frauen während der Schwangerschaft und Stillzeit (positiver Schwangerschaftstest bei Frauen im gebärfähigen Alter)
- Teilnahme an anderen interventionellen Therapiestudien nach AMG

## 15 Informationen über Testprüfpräparate

Dosis: Die benötigte Menge an ARTISS hängt von der Größe der zu bedeckenden Fläche ab. Als Richtlinie zur Klebung von Flächen gilt: 1 Packung ARTISS 2 ml (d. h. 1 ml Kleberprotein-Lösung plus 1 ml Thrombin-Lösung) reicht für eine Fläche von ca. 100 cm<sup>2</sup>.

Art der Verabreichung: Einmalige Gabe des Gewebeklebers im Rahmen des Wundverschlusses nach erfolgter Abdominoplastik/zirkulärem Bodylift zum Fixieren/Verkleben von subkutanem Gewebe.

Chargennummern: VND6N010, VND6N017, VND6N025, VND7R014, VND7R005

## 16 Dauer der Anwendung

Der ARTISS<sup>RM</sup> Fibrinkleber wird einmalig im Zuge des Wundverschlusses nach erfolgreicher Entfernung der Fettschürzen im Rahmen einer Abdominoplastik bzw. einem zirkulären Bodylift bei den Patienten des Interventionsarmes verabreicht.

## 17 Informationen über Vergleichsprüfpräparate

Nicht zutreffend.

## 18 Evaluationskriterien

### 18.1 Wirksamkeit

Die Beurteilung der Wirksamkeit von Artiss™ Fibrinkleber erfolgt anhand der über Drainagen geförderten Menge an Wundsekret bei Patienten, die sich einer postbariatrischen körperkonturierenden Operation unterziehen im Vergleich mit Standard-OP-Verschluss-Techniken.

In den CRFs gab es gezielte Fragen zu Seromen, Revisions-OPs und Wundheilstörungen, die zur Beurteilung dieser sekundären Endpunkte genutzt werden. Bei Fragen zur Dauer und Notwendigkeit der Drainagen werden die Drainagemengendaten ausgewertet.

### 18.2 Sicherheit

Für die Sicherheitsanalyse werden unerwünschte Ereignisse aufgelistet und kommentiert. Gegebenenfalls werden formale Tests durchgeführt.

## 19 Statistische Methoden/ Auswertungsverfahren

Die Analysen folgen weitestgehend dem Prüfplan. Lediglich ist auf einen statistischen Analyseplan und auf die Auswertung psychologischer Parameter verzichtet worden, da dies durch die kleine Fallzahl nicht für sinnvoll erhalten wurde. Daten zur Entfernung der Drainagen wird deskriptiv analysiert, da auch hierfür die Fallzahl nicht ausreicht.

Die Hauptanalyse erfolgt für die „intent-to-treat (ITT)“ Population, d.h. alle randomisierten Patienten werden in dem zugewiesenen Arm ausgewertet unabhängig vom Verlauf der Operation. Fehlende Angaben zum primären Endpunkt aufgrund eines weiteren ungeplanten Eingriffes vor Entfernung der Drainagen werden nicht ersetzt. Fehlen einzelne Werte zum primären Endpunkt, so werden diese durch konservative Interpolationsschätzungen ersetzt.

Der primäre Endpunkt wird mit Hilfe einer ANCOVA mit dem Drainage-Volumen als abhängige Variable, der Art der Operation und des Arms als Faktoren und der Resektatmenge als Kovariate analysiert.

Die Robustheit der Ergebnisse wird anhand eines vergleichbare „robust linear model“ überprüft.

Der Anteil der Patienten, mit einem Drainagevolumen < 30ml/Tag ab dem 1. post-OP Tag wird mit einem „median unbiased estimator“ und dem assoziierten Konfidenzintervall analysiert.

Die Daten zur Anzahl der Tage werden nicht parametrisch ausgewertet unter Berücksichtigung der Art des Eingriffs (Body-lift oder Abdominoplastik).

Für die Sicherheitsanalyse werden unerwünschte Ereignisse aufgelistet und kommentiert. Gegebenenfalls werden formale Tests durchgeführt.

## 20 Zusammenfassung/ Schlussfolgerungen

### 20.1 Ergebnisse Wirksamkeit

Von August 2014 bis Dezember 2016 wurden insgesamt 20 Patienten in die WMPS-Studie eingeschlossen, von denen zwei Patienten bereits vor dem geplanten Eingriff die Studie vorzeitig verlassen haben. Aufgrund dieser schleppenden Rekrutierung wurde die Studie im März 2017 vorzeitig beendet, nachdem der letzte Patient die Studie planmäßig beendet hatte.

Von den 18 Studienpatienten wurden 8 Patienten in die Fibrin-Gruppe randomisiert und 10 Patienten in den Standardarm. Bei 14 der eingeschlossenen Patienten wurde eine Abdominoplastik durchgeführt und 4 Patienten haben einen zirkulären Bodylift erhalten.

Zwei Drittel der Studienpatienten waren Frauen, wobei dieser Anteil in der Fibringruppe leicht über dem der Standardgruppe lag (6/8 vs. 6/10). Das mittlere Alter der Patienten lag bei 50 Jahren und der mittlere BMI bei 32 kg/m<sup>2</sup>. Der Anteil Patienten mit Begleiterkrankungen lag im Standardarm leicht über dem im Fibrinarm (siehe Kap. 21.3).

Die Unterschiede im Drainagenvolumen zwischen den Armen sind gering. Obwohl die Patienten des Kontrollarmes ein höheres Drainagenvolumen hatten, ist dieser Unterschied klein im Vergleich zur Streuung. Laut linearem Modell ist das Volumen 294 ml (95% KI -874 ml bis 1463 ml) höher im Kontrollarm,  $p=0.37$ . Die Patienten mit zirkulärem Bodylift hatten mit 1860 ml (95% KI 502 ml bis 3218 ml) erwartungsgemäß aufgrund des größeren Eingriffs ein höheres Drainagenvolumen im Vergleich zur Abdominoplastik,  $p=0.012$ .

Robuste Regression ändert diese qualitative Aussagen nicht: zwischen den Studienarmen ist keinen Unterschied nachweisbar.

Bei lediglich 2 Patienten (1 Fibrin, 1 Kontrolle) waren alle Drainagenvolumina < 30 ml gleich am ersten post-operativen Tag. Der Median [IQR] für die Anzahl der Tage bis zur prüfplankonformen Entfernung der Drainagen war 6 [5 bis 8] für die Fibringruppe, 3 [2.25 bis 4.5] für die Kontrollgruppe,  $p=0.23$ .

Die mittlere Verweildauer im Krankenhaus für Patienten mit Abdominoplastik lag für Patienten der Fibringruppe bei 7.7 Tagen [KI 4.4 bis 11.0 Tage], der Median bei 8 Tagen. Patienten des Standardarmes konnten das Krankenhaus im Mittel nach 7.3 Tagen [KI 3.1 bis 11.4 Tage, Median 6 Tage] verlassen. Diese Unterschiede sind nicht signifikant ( $p=0.53$ ).

Die Häufigkeiten der sekundären Endpunkte „Serombildung“, „Revisions-OP“ und „Wundinfektion“ sind in der Tabelle zur Sicherheit (Kapitel 20.2) abgebildet. Die Unterschiede zwischen den Randomisationsarmen sind gering.

## 20.2 Ergebnisse Sicherheit

Es gab 11 AEs (6 Fibrin, 5 Kontrolle), die nicht SAEs waren bei 9 Patienten. Insgesamt sind 6 SAEs aufgetreten (2 Fibrin, 4 Kontrolle). Alle Vorkommnisse endeten mit Genesung.

	<b>Fibrin (n=8)</b>	<b>Kontrolle (n=10)</b>
<b>Sekundäre Endpunkte</b>		
Serom	3	2
Revisions-OP	2	4
Wundinfektion (systemisch)	0	1
<b>AEs die nicht SAEs waren</b>		
Hämatom	-	1
Wundheilungsstörung	2	2
Kreislaufprobleme	-	1
Schmerzen	1	-
Übelkeit	-	1
Zystitis	1	-



SAEs		
Blutungen	2	3
Niedriges Hb	-	1

### 20.3 Schlussfolgerung

Es gibt kaum Hinweise für einen Vorteil vom ARTISS-Fibrinkleber bei Abdominoplasty/Bodylift bzgl. der Drainagemengen. Andererseits sieht man keine Häufung von sicherheitsrelevanten Ereignissen beim Verwendung des Fibrinklebers.

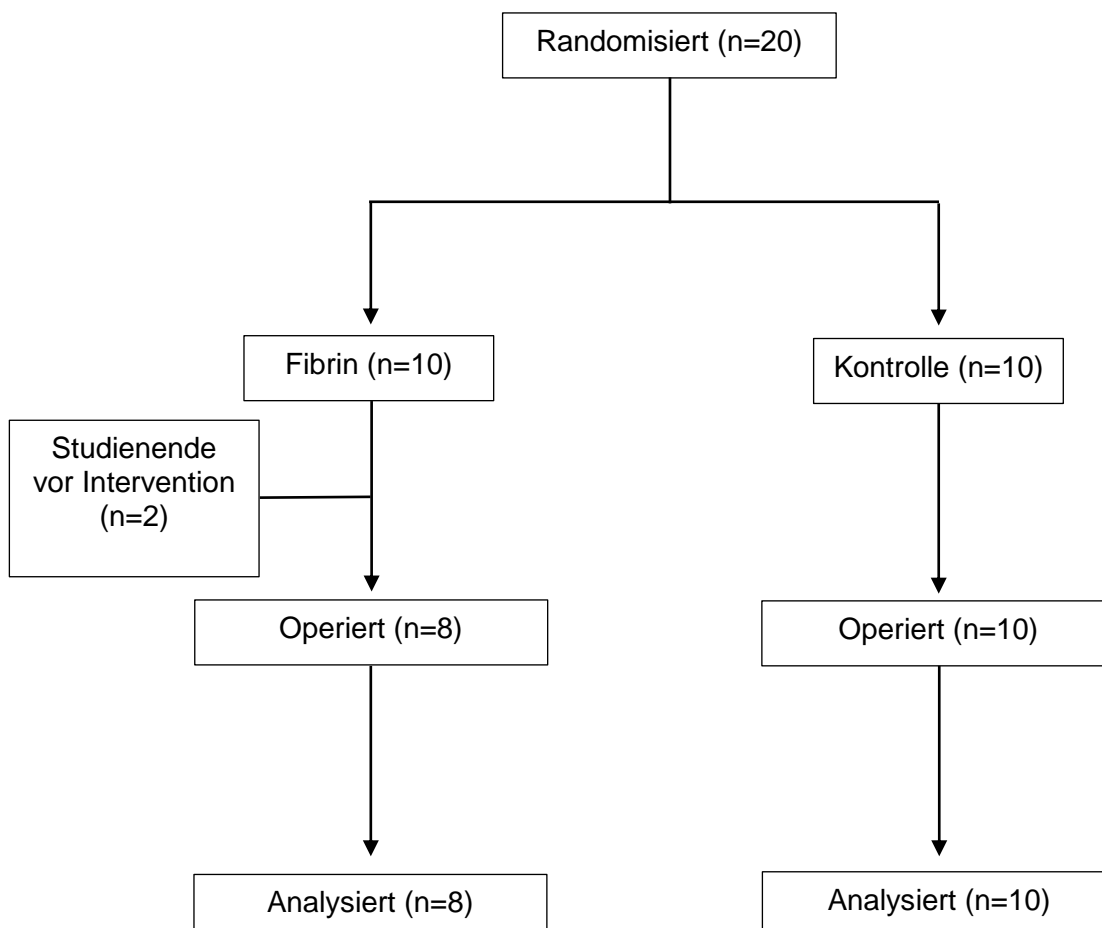
Die sehr große Varianz in den Drainagemengen und der Dauer der Drainagen macht deutlich, dass eine Studie mit solchen Endpunkten erheblich größere Patientenzahlen bräuchte als hier vorgesehen oder realisiert werden konnte.

## 21 Anhänge

### 21.1 Übersicht über Amendments der WMPS-Studie

No.	Dokument / Version	Inhalt
01	Final 1.0 (21.08.2015)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Wechsel des Studienleiters und Stellvertreters</li> <li>- Anpassung des zeitlichen Verlaufs (Verlängerung der Rekrutierungsdauer) der Studie</li> <li>- Konkretisierung zur Entfernung der Drainagen am 1. Post-operativen Tag</li> </ul>

### 21.2 CONSORT Flow Diagramm



### 21.3 Beschreibung der Patienten zu Baseline

	<b>Gesamt (n=18)</b>	<b>Fibrin (n=8)</b>	<b>Kontrolle (n=10)</b>
Geschlecht (w)	12 (67%)	6 (75%)	6 (60%)
Alter (Jahre)	50 ± 12	51 ± 11	50 ± 13
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	31.8 ± 5.3	32.9 ± 6.5	31.0 ± 4.3
Raucher – N (%)	3 (17%)	-	3 (30%)
Diabetes mellitus Typ 2 – N (%)	5 (28%)	2 (25%)	3 (30%)
Hypertonie – N (%)	8 (44%)	2 (25%)	6 (60%)
Koronare Herzerkrankung – N (%)	2 (11%)	-	2 (20%)
Hypothyreose – N (%)	7 (39%)	2 (25%)	5 (50%)
Abdominoplastik / Bodylift	14 / 4 (78% / 12%)	6 / 2 (75% / 25%)	8 / 2 (80% / 10%)

### 21.4 Abkürzungen

AE	unerwünschtes Ereignis (adverse event)
AM	Arzneimittel
AMG	Arzneimittelgesetz
BOB	Bundesoberbehörde
BMI	Body-Mass.-Index
CRF	Case Report Form = Dokumentationsbogen
DRKS	Deutsches Register für Klinische Studien
EDE-Q	Eating Disorder Examination Questionnaire
EK	Ethikkommission
FAS	Full Analysis Set
FRS	Figure Rating Scale
ICD-10	Internationale Klassifikation der Krankheiten, Version 10
IQR	Interquartilrange
KI	Konfidenzintervall
KKS	Koordinierungszentrum für Klinische Studien
PEI	Paul Ehrlich Institut
PHQ-D	Patients Health Questionnaire
PTT	Partielle Thromboplastinzeit (Partial Thromboplastin Time)
PPS	Per Protocol Set
RAS	Relationship Assessment Scale
RSES	Rosenberg Self-Esteem Scale
SAE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (serious adverse event)
SAR	schwerwiegende Nebenwirkung (serious adverse reaction)
SAS	Safety Analysis Set
SUSAR	Unerwartete, schwerwiegende Arzneimittelnebenwirkung (suspected unexpected serious adverse reaction)
WBIS	Weight Bias Internalization Scale