

Aus der Klinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie  
(Direktor: Prof. Dr. med. Dipl.-Phys. F. A. Schöndube)  
Im Zentrum Chirurgie  
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

---

**Einfluss des *Gravitational Platelet Separation System (GPS<sup>TM</sup>-System)*  
im Hinblick auf Wundheilungsstörungen und Infektionen des Sternums  
nach medianer Sternotomie bei herzchirurgischem Eingriff  
an Patienten mit erhöhtem Risikoprofil**

INAUGURAL – DISSERTATION  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizinischen Fakultät der  
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von  
*Maike-Corinna Bury*

aus  
Eckernförde

Göttingen 2014

**Dekan:** Prof. Dr. rer. nat. H. Kroemer

**I. Berichtstatter:** Priv.-Doz. Dr. med. H. Dörge

**II. Berichtstatter:** Priv.-Doz. Dr. med. J. Riggert

**Tag der mündlichen Prüfung:** 18.08.2015

|   |               |
|---|---------------|
| Inhaltsverzeichnis.....   | - 3 -         |
| <b>1. EINLEITUNG .....</b>  | <b>- 6 -</b>  |
| 1.1 Wundheilungsstörungen nach medianer Sternotomie .....   | - 6 -         |
| 1.1.1 Pathogenese und Erregerspektrum der sternalen Wundinfektion .....   | - 7 -         |
| 1.1.2 Risikofaktoren für postoperative sternale Wundheilungsstörungen .....   | - 8 -         |
| 1.1.3 Prophylaxe gegen sternale Wundheilungsstörungen .....   | - 9 -         |
| 1.1.4 Therapieoptionen bei sternalen Wundheilungsstörungen .....  | - 10 -        |
| 1.2 Physiologie der Wundheilung .....   | - 11 -        |
| 1.2.1 Bedeutung von Thrombozyten und Wachstumsfaktoren für die Wundheilung .....  | - 11 -        |
| 1.2.2 <i>Platelet Derived Growth Factor</i> .....   | - 12 -        |
| 1.2.3 <i>Transforming Growth Factor beta</i> .....  | - 13 -        |
| 1.3 Autologes thrombozytenreiches Plasma .....  | - 13 -        |
| 1.3.1 Gesetzliche Grundlage für die Herstellung und Anwendung von autologem thrombozytenreichen Plasma und Thrombin ..... | - 14 -        |
| 1.3.2 Herstellung von autologem thrombozytenreichen Plasma und Thrombin .....   | - 14 -        |
| 1.3.3 Qualität des thrombozytenreichen Plasmas .....  | - 15 -        |
| 1.3.4 Studien mit thrombozytenreichem Plasma .....  | - 16 -        |
| 1.4 Ziel der vorliegenden Studie zum <i>GPS™-System</i> .....   | - 19 -        |
| <b>2. MATERIAL und METHODEN .....</b>   | <b>- 20 -</b> |
| 2.1 Studiendesign .....   | - 20 -        |
| 2.1.1 Leitung und Zentrum der Studie.....   | - 20 -        |
| 2.1.2 Aufbau und Durchführung der Studie .....  | - 21 -        |
| 2.1.3 Genehmigung der Studie .....  | - 21 -        |
| 2.2 Charakterisierung des untersuchten Studienkollektivs.....   | - 21 -        |
| 2.2.1 Datenerfassung und Datenspeicherung im Rahmen der Studie .....  | - 21 -        |
| 2.2.2 Auswertung und statistische Datenanalyse.....   | - 22 -        |

|           |   |               |
|-----------|---|---------------|
| 2.2.3     | Aufklärung der Studienpatienten .....   | - 22 -        |
| 2.2.4     | Randomisierung der Patienten in Kontroll- und Prüfgruppe.....   | - 22 -        |
| 2.3       | Patientenrekrutierung .....   | - 22 -        |
| 2.3.1     | Einschlusskriterien der Studie .....  | - 23 -        |
| 2.3.2     | Ausschlusskriterien der Studie .....  | - 23 -        |
| 2.3.3     | Perioperative Risikofaktoren für sternale Wundheilungsstörungen .....   | - 23 -        |
| 2.4       | Angewandte Operationsverfahren im Studienkollektiv .....  | - 24 -        |
| 2.5       | Das <i>GPS™</i> -System.....  | - 25 -        |
| 2.5.1     | Material zur Herstellung des thrombozytenreichen Plasmas .....  | - 25 -        |
| 2.5.2     | Gewinnung und Aufarbeitung des thrombozytenreichen Plasmas.....   | - 25 -        |
| 2.5.3     | Applikation des thrombozytenreichen Plasmas .....   | - 26 -        |
| 2.6       | Definition des Endpunktes der Studie .....  | - 26 -        |
| <b>3.</b> | <b>ERGEBNISSE .....</b>   | <b>- 27 -</b> |
| 3.1       | Vergleich der Variablen und klinischen Charakteristika der Prüfgruppe und der<br>Kontrollgruppe.....                              | - 27 -        |
| 3.2       | Endpunkt der Studie .....   | - 29 -        |
| 3.3       | Vergleich der Variablen und klinischen Charakteristika der Patientgruppen mit<br>und ohne Endpunkt .....                          | - 30 -        |
| <b>4.</b> | <b>DISKUSSION .....</b>   | <b>- 32 -</b> |
| 4.1       | Einordnung der vorliegenden Untersuchungsergebnisse in die vorhandene<br>Studienlage .....  | - 32 -        |
| 4.1.1     | Unterschiede im Studiendesign zur Prüfung der Wirksamkeit von thrombozyten-<br>reichem Plasma an herzchirurgischen Patienten..... | - 32 -        |
| 4.1.2     | Unterschiedliche Bewertung von Risikofaktoren .....   | - 35 -        |
| 4.2       | Gründe für den fehlenden Therapieeffekt von thrombozytenreichem Plasma bei<br>kardiochirurgischen Patienten.....                  | - 36 -        |
| 4.3       | Limitationen der vorliegenden Studie .....  | - 37 -        |
| 4.4       | Ableitung und Ausblick .....  | - 38 -        |
| <b>5.</b> | <b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>  | <b>- 39 -</b> |

|                                       |               |
|---------------------------------------|---------------|
| <b>6. ANHANG .....</b>                | <b>- 40 -</b> |
| <b>7. ABKÜRZUNG und ZEICHEN .....</b> | <b>- 44 -</b> |
| <b>8. INTERNE VERZEICHNISSE .....</b> | <b>- 45 -</b> |
| 8.1 Abbildungsverzeichnis .....       | - 45 -        |
| 8.2 Tabellenverzeichnis .....         | - 45 -        |
| <b>9. LITERATURVERZEICHNIS .....</b>  | <b>- 46 -</b> |

## 1. EINLEITUNG

### 1.1 WUNDHEILUNGSSTÖRUNGEN NACH MEDIANER STERNOTOMIE

Jährlich werden allein in der Bundesrepublik Deutschland rund 95.000 herzchirurgische Operationen durchgeführt. (Gummert et al. 2010) Der Standardzugangsweg für diese Eingriffe ist die mediane Sternotomie. Eine gefürchtete Komplikation sind die postoperative Infektion und Instabilität des Sternums. Hierbei werden oberflächliche sternale Wundinfektionen (*superficial sternal wound infection, SSWI*) und tiefe sternale Wundinfektionen (*deep sternal wound infection, DSWI*) unterschieden. Nach der aktualisierten amerikanischen Definition der *Centers for Disease Control and Prevention* liegt eine tiefe Wundinfektion nach herzchirurgischer Operation vor, wenn innerhalb von 90 Tagen eine Infektion das tiefe Weichgewebe (Faszien und Muskulatur) erreicht hat oder wenn im Falle einer Sternotomie eine Mediastinitis vorliegt. (Centers for Disease Control and Prevention 2012) In der Literatur werden die Inzidenzen für oberflächliche Wundinfektionen zwischen 0,16 % und 7,8 % und für tiefe Wundinfektionen zwischen 0,13 % und 3,9 % angegeben, in Hochrisikogruppen sogar über 13 %, wobei in den verschiedenen Studien die Kriterien der Untersuchungen, insbesondere für Definition und Beobachtungszeitraum, nicht einheitlich sind. (siehe Tabelle 6 im Anhang) Bei Vorliegen einer tiefen sternalen Wundinfektion ist auch die Mortalität langfristig meist mehrfach erhöht. (siehe Tabelle 6 im Anhang) Infolge einer sternalen Wundinfektion kommt es zu einem nachweisbar höheren Verbrauch von personellen, materiellen und finanziellen Ressourcen. (Robert Koch-Institut 2007) (siehe Tabelle 7 im Anhang) Eine australische Fall-Kontroll-Studie ergab eine signifikant erhöhte Liegedauer der Patienten sowohl auf der Intensivstation als auch auf der Normalstation, verbunden mit einem signifikanten Anstieg der Kosten um umgerechnet ca. 7.300 € bei oberflächlichen und um ca. 20.000 € bei tiefen sternalen Wundinfektionen. (Jenney et al. 2001) In zwei amerikanischen Studien wurden zweifache beziehungsweise dreifache Erhöhungen der Kosten im Vergleich zu komplikationslosen Verläufen dokumentiert. (Loop et al. 1990; Hollenbeak et al. 2000) Bei letalem Verlauf stiegen die Kosten sogar um das Vierfache an. (Hollenbeak et al. 2000) Zusammenfassend betrachtet ist eine sternale Wundheilungsstörung zwar keine häufige, aber sowohl für den einzelnen Patienten wie für das Gesundheitssystem eine schwerwiegende Belastung.

### 1.1.1.1 PATHOGENESE UND ERREGERSPEKTRUM DER STERNALEN WUNDINFEKTION

Die Pathogenese der sternalen Infektion und Instabilität ist nicht abschließend geklärt. Als wahrscheinlich gilt eine primäre lokale Infektion mit nachfolgender sternaler Instabilität. Dieser können neben lokalen Eintrittspforten wie die Sternotomiewunde selbst oder dermale Mikrotraumata nach präoperativer Rasur auch ferne Bakteriämieherde wie Pneumonien und Gastroenteritiden zugrunde liegen. Ebenso wird auch eine primäre Instabilität als *locus minoris resistentiae* mit konsekutiver Infektion diskutiert. (Kluge et al. 1974; El Oakley und Wright 1996; Robicsek 2000) Die Diagnosestellung eines tiefen sternalen Wundinfektes erfolgt zumeist zwischen dem 7. und 16. postoperativen Tag. (Loop et al. 1990; The Parisian Mediastinitis Study Group 1996; Borger et al. 1998; Gårdlund et al. 2002; Tang et al. 2004; Eklund et al. 2006; Sjögren et al. 2006; Risnes et al. 2010) Jedoch gibt es auch Untersuchungen, in denen zwei Drittel der Wundheilungsstörungen erst nach Wochen bis Monaten, in Ausnahmefällen auch nach Jahren, manifest wurden. (Ott et al. 1980; Hall et al. 1998; Ridderstolpe et al. 2001; Oh et al. 2006)

In den aus Wundsekret und Blutkulturen von Patienten mit Mediastinitis gewonnenen mikrobiologischen Befunden spielen die grampositiven Hautkeime *Staphylococcus epidermidis* und *Staphylococcus aureus* einschließlich ihrer multiresistenten Stämme die Hauptrolle. Nachgeordnet werden weitere Erreger wie *Escherichia coli*, Enterokokken, Klebsiella- und Proteus-Arten sowie Pseudomonaden oder Pilze wie *Aspergillus*-Spezies angegeben. In vielen Fällen jedoch gelingt kein Keimnachweis, insbesondere nicht in Blutkulturen. (Ott et al. 1980; Ottino et al. 1987; Loop et al. 1990; Fritzsche et al. 1992; El Oakley und Wright 1996; The Parisian Mediastinitis Study Group 1996; Jones et al. 1997; Borger et al. 1998; Hollenbeak et al. 2000; Ridderstolpe et al. 2001; Gårdlund et al. 2002; Gummert et al. 2002; Fowler Jr. et al. 2003; Tang et al. 2004; Eklund et al. 2006; Karra et al. 2006; Sjögren et al. 2006; Diez et al. 2007; Sachithanandan et al. 2008; Risnes et al. 2010; Schimmer et al. 2012; Birgand et al. 2013) Sind die Blutkulturen vor Reoperation positiv, handelt es sich bei dem Erreger zumeist um *Staphylococcus aureus*, dieser ist dann auch im Wundsekret nachweisbar. (Gårdlund et al. 2002; Fowler Jr. et al. 2003) Sind es hingegen gramnegative Keime in Blut- oder Wundkultur, liegt meist ein entfernter Bakteriämieherd im Sinne einer postoperativen begleitenden Infektion vor. (Loop et al. 1990; The Parisian Mediastinitis Study Group 1996; Gårdlund et al. 2002; Tang et al. 2004) Bei negativen Blutkulturen lässt sich überproportional häufig *Staphylococcus epidermidis* in der Wunde nachweisen. Die betroffenen Patienten weisen häufiger

chronische Lungenerkrankungen und Adipositas auf sowie intraoperativ eine sternale Dehiszenz. (Gårdlund et al. 2002; Fowler Jr. et al. 2003)

### 1.1.2 RISIKOFAKTOREN FÜR POSTOPERATIVE STERNALE WUNDHEILUNGSSTÖRUNGEN

In der Literatur wurden seit Beginn der 1990er Jahre bis zur Durchführung der vorliegenden Studie verschiedene Risikofaktoren für Wundheilungsstörungen nach medianer Sternotomie angegeben und auch in späteren Untersuchungen bestätigt. Einige Risikofaktoren finden sich übereinstimmend in den meisten Studien. Dies sind als patientengebundene, präoperative Parameter ein hohes Lebensalter und Komorbiditäten wie eine vorbestehende chronisch obstruktive Lungenerkrankung (*chronic obstructive pulmonary disease, COPD*), Nierenversagen mit Dialysepflichtigkeit, Diabetes mellitus, vorbestehende systemische Kortikosteroidtherapie, Adipositas mit einem Body-Mass-Index ab 30 kg/m<sup>2</sup> und eine Ejektionsfraktion des Herzens unter 35 %. (Ott et al. 1980; Newman et al. 1988; Loop et al. 1990; Fritzsche et al. 1992; Milano et al. 1995; The Parisian Mediastinitis Study Group 1996; Jones et al. 1997; Stähle et al. 1997; Borger et al. 1998; Nashef et al. 1999; Hollenbeak et al. 2000; Spelman et al. 2000; Trick et al. 2000; Ridderstolpe et al. 2001; Gummert et al. 2002; Ura et al. 2002; Tang et al. 2004; Toumpoulis et al. 2005; Eklund et al. 2006; Karra et al. 2006; Oh et al. 2006; Diez et al. 2007; Robert Koch-Institut 2007; Robinson et al. 2007; Sachithanandan et al. 2008; Risnes et al. 2010; Shaikhrezai et al. 2012; Birgand et al. 2013) Als intraoperative Faktoren, welche die Entstehung einer sternalen Wundheilungsstörung begünstigen, sind die Verwendung beider *Arteriae thoracicae internae* (*Arteria mammaria interna, IMA*) im Rahmen von aortokoronaren Bypass-Operationen, Notfalleingriffe, lange Operationszeiten sowie lange Phasen der extrakorporalen Zirkulation und der myokardialen Ischämie beschrieben. (Ott et al. 1980; Ottino et al. 1987; Newman et al. 1988; Loop et al. 1990; Nishida et al. 1991; Blanchard et al. 1995; Milano et al. 1995; The Parisian Mediastinitis Study Group 1996; Borger et al. 1998; Nashef et al. 1999; Hollenbeak et al. 2000; Ridderstolpe et al. 2001; Gummert et al. 2002; Tang et al. 2004; Toumpoulis et al. 2005; Diez et al. 2007; Robert Koch-Institut 2007; Robinson et al. 2007; Shaikhrezai et al. 2012) Postoperativ sind eine längere Verweildauer auf der Intensivstation, Sepsis, Hypoxie bei Herzpumpversagen (sogenanntes *low cardiac output failure*) und lange Beatmungszeiten mit einer erhöhten Rate an sternalen Wundheilungsstörungen assoziiert. (Newman et al. 1988; Fritzsche et al. 1992; The Parisian Mediastinitis Study Group 1996; Ridderstolpe et al. 2001; Gummert et al. 2002; Toumpoulis et al. 2005; Sachithanandan et al.

2008; Shaikhrezai et al. 2012; Birgand et al. 2013) Vielfach üblich ist intraoperativ eine Versiegelung der Sternotomieeränder mit Knochenwachs, um Blutungen aus der Spongiosa zu minimieren. Bei dem Knochenwachs handelt es sich um eine Mischung aus verzweigt-kettigen Kohlenwasserstoffen (beispielsweise Vaseline) und sterilisiertem Bienenwachs. Die bisher vorliegenden Studien zur intraoperativen Verwendung von Knochenwachs zeigen eine uneinheitliche Datenlage bezüglich seines Einflusses auf die sternale Wundheilung. (El Oakley und Wright 1996; Tang et al. 2004; Prziborowski et al. 2008)

---

### 1.1.3 PROPHYLAXE GEGEN STERNALE WUNDHEILUNGSSTÖRUNGEN

Um das Risiko von sternalen Wundheilungsstörungen zu senken, werden neben den üblichen Hygienemaßnahmen wie die präoperative Ganzkörperreinigung des Patienten, die chirurgische Händedesinfektion und Mundschutz, eine geeignete Antiseptik des Operationsfeldes und Sterilität von Instrumenten (Robert Koch-Institut 2007) weitere Maßnahmen zur Prävention vorgeschlagen. Dazu gehören die Sanierung vorbestehender Infektionen und eine kurze präoperative Verweildauer im Krankenhaus (Robert Koch-Institut 2007) sowie eine besonders vorsichtige Haarentfernung im Operationsgebiet möglichst zeitnah vor der Operation (El Oakley und Wright 1996; Robert Koch-Institut 2007), außerdem perioperative systemische Antibiotikagaben (Hollenbeak et al. 2000; Trick et al. 2000; Diez et al. 2007; Robert Koch-Institut 2007) und intraoperativ ein zurückhaltender Einsatz des Elektrokauters bei der Blutstillung am Periost (Nishida et al. 1991; Tang et al. 2004; Robert Koch-Institut 2007). Wichtig ist auch die Optimierung des Sternum- und Wundverschlusses, um eine ausreichende Stabilität des Sternums und Schutz vor dem Eindringen von Keimen zu gewährleisten. Zur klinischen Anwendung kommen hauptsächlich Drahtcerclagen und -bänder aus Stahl in verschiedenen Anlagetechniken. (Robicsek 2000; Riess et al. 2004; Saxena et al. 2006; Shaikhrezai et al. 2012) Als abschließender Wundverband werden neben herkömmlichen sterilen Verbänden auch Hydrokolloid- oder Polyurethanschaumverbände genutzt. (Teshima et al. 2009). Die prophylaktische Verwendung von Antibiotika-imprägnierten Kollagenschwämmen zwischen den Sternumhälften wird aufgrund der uneinheitlichen Datenlage bisher nicht regelhaft empfohlen. (Schimmer et al. 2012; Birgand et al. 2013) Eine geeignete postoperative Mobilisierung, Thoraxbandagen und Sternumwesten sollen den mechanischen Stress auf die Operationswunde mindern. (Robert Koch-Institut 2007) Darüber hinaus empfehlen die Autoren, durch die Identifikation von Risikopatienten idealerweise bereits im Vorfeld weiterführende Maßnahmen zur Vermeidung von sternalen Wundinfektionen zu

ergreifen. Hier steht im Vordergrund die optimale Therapie begleitender Erkrankungen wie die Einstellung eines Diabetes mellitus und die Sanierung von vorbestehenden Kolonisationen mit resistenten Keimen und von Infektionsherden. (Loop et al. 1990; Milano et al. 1995; The Parisian Mediastinitis Study Group 1996; Ståhle et al. 1997; Borger et al. 1998; Ridderstolpe et al. 2001; Gummert et al. 2002; Tavolacci et al. 2003; Toumpoulis et al. 2005; Diez et al. 2007; Robinson et al. 2007; Robert Koch-Institut 2007) Eine präoperative Gewichtsoptimierung ist wünschenswert, aber bei gegebener Operationsindikation nur selten realisierbar. (Loop et al. 1990; Fritzsche et al. 1992; Milano et al. 1995; The Parisian Mediastinitis Study Group 1996; Jones et al. 1997; Hollenbeak et al. 2000; Spelman et al. 2000; Ridderstolpe et al. 2001; Gårlund B, 2002; Ura et al. 2002; Diez et al. 2007; Litmathe et al. 2009; Gummert et al. 2010)

---

#### 1.1.4 THERAPIEOPTIONEN BEI STERNALEN WUNDHEILUNGSSTÖRUNGEN

Bei der Therapie von sternalen Wundheilungsstörungen stehen verschiedene Optionen zur Verfügung. Das am häufigsten angewandte Verfahren ist seit Mitte der 1990er Jahre eine Niederdrucktherapie mittels Polyurethanschwamm und Vakuumpumpe, welche über Erweiterung der Kapillaren und Veränderung der Blutflussgeschwindigkeit zu einer vermehrten Angiogenese und Endothelproliferation und damit zu einer beschleunigten Granulation führt. (Schimmer et al. 2007; Ennker et al. 2009) Diese Technik konnte in verschiedenen Studien als Überbrückungsverfahren vor sekundärem Wundverschluss nachweislich Morbidität und Mortalität senken. (Hersh et al. 2001; Sjögren et al. 2005; Sjögren et al. 2006; Bapat et al. 2008; Sachithanandan et al. 2008; Ennker et al. 2009; Simek et al. 2012) Trotzdem können auch weitere Maßnahmen notwendig sein wie ein weiträumiges Debridement der Wunde mit Entfernung jeglichen Fremdmaterials (Loop et al. 1990; Netscher et al. 2003), das Einbringen von Redondrainagen (Sjögren et al. 2006), lokalen Antiseptika (Zeitani et al. 2004; Schimmer et al. 2007) und Antibiotika mit unterschiedlichen Trägersubstanzen wie etwa Fibrin oder Kollagen (Zilch und Lambiris 1986; Kjaergard und Fairbrother 1996; Friberg et al. 2005; MacIver et al. 2006; Alsousou et al. 2009) sowie kontinuierliche Spülungen (Berg et al. 2000). Als *ultima ratio* werden bei schweren Verläufen Sternektomien mit autologer Transplantation von muskulokutanen Gewebelappen oder Implantation künstlicher Prothesen beispielsweise aus Titan durchgeführt. (Loop et al. 1990; Jones et al. 1997; Robicsek 2000; Astudillo et al. 2001; Hersh et al. 2001; Wettstein et al. 2002; Netscher et al. 2003; Sachithanandan et al. 2008) Nichtsdestoweniger sind in den meisten Fällen einer Wundheilungsstörung die verschiedenen

Therapieoptionen langwierig, komplikationsträchtig und kosmetisch wie funktionell wenig zufriedenstellend. (Loop et al. 1990; El Oakley und Wright 1996; Sjögren et al. 2006)

## 1.2 PHYSIOLOGIE DER WUNDHEILUNG

Die physiologische Wundheilung verläuft schrittweise und wird von verschiedenen Faktoren beeinflusst. Durch einen Gewebeschaden kommt es primär zur Hämostase mit Bildung eines Blutgerinnsels, bei der die Thrombozyten eine zentrale Rolle spielen. Über die anschließende Entzündungsreaktion kommt es zur Proliferation und schließlich zum Umbau (*Remodeling*) und zur Differenzierung der neuen Gewebe. In diesem Verlauf kommen weitere Zellen dazu wie Fibroblasten, Monozyten und Makrophagen, T-Lymphozyten, mesenchymale Stammzellen und Endothelzellen. In allen Phasen der Wundheilung spielen Zytokine, Wachstumsfaktoren und Mediatoren der Thrombozyten und später auch der anderen Zellen eine wichtige Rolle. Lokale Faktoren wie pH-Wert, Nährstoffversorgung, Sauerstoffpartialdruck, elektrische Spannung und mechanische Kräfte beeinflussen die Wundheilung ebenfalls. (Marx et al. 1998; Liu et al. 2002; Tischler 2002; Pietrzak und Eppley 2005; Naldini et al. 2008)

### 1.2.1 BEDEUTUNG VON THROMBOZYTEN UND WACHSTUMSFAKTOREN FÜR DIE WUNDHEILUNG

Thrombozyten sind mit ca. 2 µm Durchmesser die kleinsten korpuskulären Bestandteile des Blutes. Der Normwert im Blut liegt in etwa zwischen 140.000 und 350.000/µl Vollblut, ihre Lebensdauer beträgt bis zu 10 Tage. Sie entstehen aus Abschnürungen von Megakaryozyten im Knochenmark und gehören damit zur weißen Zellreihe. Sie haben keinen eigenen Zellkern, jedoch Zellorganellen und verschiedene Granula. Diese Granula (*alpha*, *delta* und *lambda*) sind über das Zytoskelett mit dem Submembranbereich verbunden. Sie enthalten über 30 verschiedene bioaktive Proteine. Bei einem Gewebeschaden kommt es durch Kontakt der Thrombozyten mit bestimmten Gewebekomponenten oder Agonisten wie Thrombin zu einer Aktivierung mit Konformitätsänderung und Exozytose der Granula durch Fusion mit der äußeren Zellmembran. Etwa 70 % der bioaktiven Proteine werden auf diese Weise in den ersten 10 Minuten der Aktivierung an die Umgebung abgegeben, insgesamt 95 % in der ersten Stunde. Weitere werden über etwa 8 Tage produziert und abgegeben, bevor der Thrombozyt untergeht. (Marx 2001; Marx 2004; Pietrzak und Eppley 2005; Everts et al. 2006b; Alsousou et

al. 2009) Zu den bioaktiven Proteinen aus den thrombozytären Granula gehören die Wachstumsfaktoren *platelet derived growth factor* (PDGF), *transforming growth factor beta* (TGF- $\beta$ ), *vascular endothelial growth factor* (VEGF), *epidermal growth factor* (EGF) und *Insulin-like growth factor 1* (IGF-1). (Marx 2001) Weitere Faktoren sind verschiedene adhäsive Proteine wie der *von-Willebrand-Faktor* und das *Thrombospondin-1*, außerdem diverse Plasmaproteine, Koagulationsfaktoren, Protease-Inhibitoren und Zytokine. Auch die Rezeptoren an der inneren Oberfläche der Granula, die durch die Exozytose auf die Außenseite gelangen, gehören dazu, insbesondere *Glykoprotein IIb/IIIa* und *P-Selektin*. (Harrison und Cramer 1993; Marx et al. 1998; Anitua et al. 2004; Wang und Avila 2007; Alsousou et al. 2009) Die bioaktiven Proteine beeinflussen die Hämostase, Entzündungsreaktion und Wundheilung maßgeblich durch auto- und parakrine Stimulation der Thrombozyten sowie der mesenchymalen Stammzellen, Osteoblasten, Chondroblasten, Fibroblasten, Endothelzellen, epidermalen Zellen und Makrophagen. Ihre Funktionen im Einzelnen sind noch nicht vollständig verstanden, eine entscheidende Rolle in der Wundheilung wird jedoch PDGF und TGF- $\beta$  zugeschrieben. (siehe 1.2.2 und 1.2.3) (Harrison und Cramer 1993; Pietrzak und Eppley 2005; Everts et al. 2006b; Wang und Avila 2007; Alsousou et al. 2009)

---

#### 1.2.2 PLATELET DERIVED GROWTH FACTOR

Der *platelet derived growth factor* (PDGF), ein Glykoprotein, das überwiegend von Thrombozyten, aber auch von Makrophagen und anderen Zellen produziert wird, ist der erste Wachstumsfaktor in einer Wunde. Er bindet an einen Tyrosinkinaserzeptor unterschiedlicher Zielzellen, bewirkt dessen Dimerisation und Autophosphorylierung. Die Folge ist eine intrazelluläre Signalkaskade, welche über die Regulation verschiedener Gene die Migration, Differenzierung und Proliferation der Zellen im Wundgebiet beeinflusst. (Claesson-Welsh 1996; Marx et al. 1998; Everts et al. 2006b; Alsousou et al. 2009) In experimentellen Studien konnte gezeigt werden, dass PDGF in der frühen Phase der Wundheilung insbesondere zu einer vermehrten Bildung von Glykosaminoglykanen und Fibronectin und im Verlauf zu Kollagen Typ I führt. (Pierce et al. 1992; Alsousou et al. 2009) Umgekehrt konnte im Tierversuch bei einer erniedrigten Konzentration an PDGF eine verminderte Zellproliferation nachgewiesen werden. (Tyndall et al. 2003)

### 1.2.3 TRANSFORMING GROWTH FACTOR BETA

Der *transforming growth factor beta* (TGF- $\beta$ ) gehört zur Familie der knochenmorphogenetischen Proteine (*bone morphogenetic proteins*, BMP). Er wird ebenfalls hauptsächlich von Thrombozyten synthetisiert und führt zu einer Einwanderung von Zellen in das Wundareal. Daneben stimuliert er die Bildung extrazellulärer Matrix, insbesondere von Kollagen Typ I, Osteopektin und Osteopontin, durch Osteoblasten und hemmt die Osteoklasten. (Marx et al. 1998; Everts et al. 2006b) In Chondroblasten fördert er die Bildung von Kollagen Typ II, Chondroblasten werden inhibiert. (Joyce et al. 1990; Marx et al. 1998; Alsousou et al. 2009) In verschiedenen Tierversuchen konnte eine beschleunigte Kallusbildung und Knochenheilung belegt werden. Ein signifikanter Einfluss von TGF- $\beta$  auf die Qualität des Knochens hinsichtlich Festigkeit, Durchmesser der Havers-Kanäle oder Mineralgehalt war jedoch nicht objektivierbar. (Beck et al. 1991; Pierce et al. 1992; Lind et al. 1993; Moxham et al. 1996)

### 1.3 AUTOLOGES THROMBOZYTENREICHES PLASMA

Thrombozytenreiches Plasma (*platelet rich plasma*, PRP) wurde Anfang der 1970er Jahre zunächst als Nebenprodukt bei der Apherese gewonnen. Aufgrund der Erkenntnisse um die Bedeutung der Thrombozyten und ihrer bioaktiven Proteine im Hinblick auf die Wundheilung wurden in den 1990er Jahren verschiedene Verfahren zur Herstellung von autologem thrombozytenreichem Plasma für den therapeutischen Einsatz entwickelt. Eine einheitliche Definition von thrombozytenreichem Plasma existiert jedoch bislang nicht. Einzelne Studien legen nahe, dass ab einer Thrombozytenkonzentration von 1 Mio./ $\mu$ l im thrombozytenreichen Plasma bei lokaler Applikation mit positiven Effekten auf die Wundheilung zu rechnen ist. Das entspricht etwa dem 3- bis 6-fachen der physiologischen Thrombozytenkonzentration im Blut. (Marx 2001; Marx 2004; Pietrzak und Eppley 2005; Everts et al. 2006b; Hom et al. 2007; Wang und Avila 2007; Naldini et al. 2008; Alsousou et al. 2009)

### 1.3.1 GESETZLICHE GRUNDLAGE FÜR DIE HERSTELLUNG UND ANWENDUNG VON AUTOLOGEM THROMBOZYTENREICHEN PLASMA UND THROMBIN

Die Blutentnahme zur Herstellung von thrombozytenreichem Plasma und seine Verabreichung einschließlich Aufklärung und Dokumentation fallen unter das Transfusionsgesetz (*Gesetz zur Regelung des Transfusionswesens*<sup>1</sup>). Das Gerät zur Aufbereitung des thrombozytenreichen Plasmas ist ein Medizinprodukt. (§ 3 Abs. 2 *Gesetz über Medizinprodukte*<sup>2</sup>) Bei dem gewonnenen Blut und seinen Fraktionen, die zur Anwendung am beziehungsweise im menschlichen Körper bestimmt sind, handelt es sich prinzipiell um Arzneimittel (§ 2 Abs. 1 Nr. 1 *Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln*<sup>3</sup>). Das Arzneimittelgesetz findet jedoch keine Anwendung, wenn der Arzt wie in dieser Studie das Arzneimittel selbst herstellt oder die Herstellung in seinem unmittelbaren Einflussbereich durch weisungsgebundene Hilfskräfte erfolgt. (§ 4a Abs. 3 *Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln*<sup>3</sup>)

### 1.3.2 HERSTELLUNG VON AUTOLOGEM THROMBOZYTENREICHEN PLASMA UND THROMBIN

Das gängige Verfahren zur Herstellung des thrombozytenreichen Plasmas ist die Zentrifugation, wobei man sich die Unterschiede im spezifischen Gewicht der Blutbestandteile zu Nutze macht. (Marx 2001; Marx 2004; Everts et al. 2006b; Alsousou et al. 2009; Choi et al. 2012) Bei der Zentrifugation trennen sich drei Schichten: Erythrozytenkonzentrat (relative Dichte 1,09 im Verhältnis zu Wasser bei 3,98° C), thrombozytenreiches Plasma mit Leukozyten (auch *buffy coat*  $\triangleq$  PRP, relative Dichte 1,06) und thrombozytenarmes Plasma (*platelet poor plasma*, relative Dichte 1,03). Das thrombozytenreiche Plasma macht einen Volumenanteil von ca. 10 % aus, abhängig von der Zusammensetzung des Vollblutes. Eine vorzeitige Aktivierung der Thrombozyten wird durch das Zufügen von Calciumcitrat verhindert. (Marx 2001) Messungen des intragranulär gespeicherten *P-Selektins* im thrombozytenreichen Plasma

---

<sup>1</sup> *Transfusionsgesetz*: Ausfertigungsdatum: 01.07.1998; neugefasst durch Bekanntmachung vom 28.8.2007 I 2169; geändert durch Artikel 12 des Gesetzes vom 17.7.2009 I 1990

<sup>2</sup> *Medizinproduktegesetz*: Ausfertigungsdatum: 02.08.1994; neugefasst durch Bekanntmachung vom 7.8.2002 I 3146; zuletzt geändert durch Artikel 11 des Gesetzes vom 19.10.2012 I 2192

<sup>3</sup> *Arzneimittelgesetz*: Ausfertigungsdatum: 24.08.1976; neugefasst durch Bekanntmachung vom 12.12.2005 I 3394; Zuletzt geändert durch Art. 2 G v. 19.10.2012 I 2192

ergaben bei schonender Zentrifugation keine erhöhten Werte und damit keinen Hinweis auf vorzeitige Degranulation. Die Zentrifugation ist daher als geeignetes Verfahren akzeptiert. (Eppley et al. 2004; Marx 2004; Pietrzak und Eppley 2005; Eppley et al. 2006; Everts et al. 2006b; Choi et al. 2012) Das thrombozytenreiche Plasma ist bis zu 8 Stunden bei Raumtemperatur stabil. (Marx 2001) Zur Anwendung müssen die Thrombozyten aktiviert werden. Hierfür eignet sich Thrombin, das auch physiologisch an der Aktivierung der Thrombozyten beteiligt ist. (Marx 2004; Choi et al. 2012) Die Vermischung von thrombozytenreichem Plasma und Thrombin sollte erst bei Auftragung auf die Wunde erfolgen, um lokal eine möglichst hohe Konzentration an Wachstumsfaktoren zu erzielen. (Marx 2004; Pietrzak und Eppley 2005; Eppley et al. 2006; Everts et al. 2006b)

Bei elektiven Eingriffen hat sich die Herstellung autologen thrombozytenreichen Plasmas und meist auch autologen Thrombins durchgesetzt. Bei bovinem Thrombin gibt es vereinzelte Berichte von erhöhter Blutungsneigung durch Antikörperbildung gegen bovines Faktor V, der in geringem Anteil im Thrombinkonzentrat enthalten ist. Die Antikörper können mit dem humanen Faktor V der Gerinnungskaskade kreuzreagieren. (Marx 2004) Zudem muss die Möglichkeit einer Übertragung von Krankheitserregern, insbesondere von Prionen, in Betracht gezogen werden, wenngleich es hierzu bislang keine Fallberichte gibt. (Everts et al. 2006b) Eine kanzerogene Wirkung von thrombozytenreichem Plasma konnte bisher nicht nachgewiesen werden. (Marx 2001)

---

### 1.3.3 QUALITÄT DES THROMBOZYTENREICHEN PLASMAS

Die Qualität und das Regenerationspotential des thrombozytenreichen Plasmas sind abhängig von der individuellen Thrombozytenkonzentration im Vollblut, der Konzentration der Wachstumsfaktoren in den Thrombozyten, der effizienten und thrombozytenschonenden Herstellung und dem erreichten Grad der Degranulation. Untersuchungen zur Änderung der zellulären Zusammensetzung nach Aufbereitung des Vollblutes zu thrombozytenreichem Plasma ergaben Steigerungen des Thrombozytenanteils zwischen 200 % und 810 % sowie des Leukozytenanteils zwischen 540 % und 790 % in Abhängigkeit vom Herstellungsverfahren der unterschiedlichen Anbieter. (siehe Tabelle 1) (Beck et al. 1991; Marx et al. 1998; Marx 2001; Gonshor 2002; Eppley et al. 2004; Everts et al. 2006a; Bielecki et al. 2007; Alsousou et al. 2009; Mazzocca et al. 2012) Bei der Konzentration der Wachstumsfaktoren TGF- $\beta$ , PDGF, VEGF und EGF im thrombozytenreichen Plasma verschiedener Probanden konnten in mehreren Studien große Unterschiede festgestellt werden. (Gonshor 2002; Eppley et al. 2004; Gunaydin et al.

2008; Alsousou et al. 2009; Mazzocca et al. 2012) Ein direkter Zusammenhang mit der absoluten Thrombozytenzahl konnte nicht immer nachgewiesen werden, was interindividuelle Unterschiede in der Expression der Wachstumsfaktoren in den Blutplättchen nahelegt. (Everts et al. 2006a; Mazzocca et al. 2012)

| Erstautor und Jahr der Studie | Hersteller   | Vollblut                   |                          | PRP                |                 |
|-------------------------------|--|----------------------------|--------------------------|--------------------|-----------------|
|                               |  | Thrombozyten Tsd./ $\mu$ l | Leukozyten Tsd./ $\mu$ l | Thrombozyten in %  | Leukozyten in % |
| Marx 1998                     | Medtronic<br>Electro Medics 500                    | 232<br>111 - 523           |                          | 338                |                 |
| Eppley 2004                   | BIOMET <sup>®</sup> , GPS                          | 197 +/- 42                 | 5,8 +/- 2,2              | 810                | 540             |
| Everts 2006a                  | BIOMET <sup>®</sup> , GPS<br>Electa Cell Separator |                            |                          | 200–300<br>400-500 |                 |
| Bielecki 2007                 | BIOMET <sup>®</sup> , GPS I                        | 228 +/- 59                 | 6,68 +/- 2,2             | 760                | 790             |
| Mazzucca 2012                 | BIOMET <sup>®</sup> , GPS III                      | 121,7 +/- 69,5             | 5,2 +/- 1,3              | 772                | 327             |

**Tabelle 1: Vergleich verschiedener Geräte zur Herstellung von thrombozytenreichem Plasma (PRP) hinsichtlich der Anreicherung von Thrombozyten und Leukozyten**

#### 1.3.4 STUDIEN MIT THROMBOZYTENREICHEM PLASMA

Aufgrund der Zusammensetzung und Eigenschaften von thrombozytenreichem Plasma lässt sich ein hohes Potential zur Förderung der Wundheilung ableiten, was in verschiedenen In-Vitro-Studien und tierexperimentellen Untersuchungen auch bestätigt werden konnte. So konnte beispielsweise in einer Versuchsreihe an humanen Zellen eine Zunahme der Zellproliferation durch die Zugabe von thrombozytenreichem Plasma nachgewiesen werden. Dabei zeigte sich, dass je nach Konzentration der Wachstumsfaktoren im thrombozytenreichen Plasma die Proliferation von Osteoblasten, Myozyten und Tenozyten unterschiedlich stark zunahm. (Mazzocca et al. 2012) Des Weiteren konnte *in vitro* eine immunmodulatorische Eigenschaft des thrombozytenreichen Plasmas hin zu einem proinflammatorischen und angiogenetischen Interleukinmuster aufgezeigt werden. (Naldini et al. 2008) Das Wachstum von Staphylokokken und Escherichia coli konnte *in vitro* durch die Zugabe von thrombozytenreichem Plasma gehemmt werden. Das Wachstum von Klebsiella pneumoniae und

*Enterococcus faecalis* blieb allerdings unbeeinflusst, das von *Pseudomonas aeruginosa* wurde sogar begünstigt. (Bielecki et al. 2007) In tierexperimentellen Studien mit Nagetieren und Schweinen wurde eine schnellere Heilung durch lokale Injektionen von thrombozytenreichem Plasma nach Muskelverletzungen (Hammond et al. 2009), Frakturen (Simman et al. 2008), Laser-Verbrennungen (Henderson et al. 2003) und dermalen Ulzerationen (Dionysiou et al. 2013) beschrieben, nicht jedoch für Meniskusverletzungen im avaskulären Bereich (Zellner et al. 2006).

Es liegen mittlerweile auch viele klinische Untersuchungen und Fallberichte zur Anwendung und Wirksamkeit des thrombozytenreichen Plasmas vor. Zwar handelt es sich bei vielen Untersuchungen um kleine, nicht prospektive und nicht randomisierte Studien mit eingeschränkter Aussagekraft, jedoch sind die Ergebnisse vielfach ermutigend. (Everts et al. 2006b; Wang und Avila 2007; Alsousou et al. 2009; Alsousou et al. 2012) Ein Großteil der Berichte über die klinische Anwendung von thrombozytenreichem Plasma findet sich im Bereich der Orthopädie und Unfallchirurgie. Beispielsweise wurde die erfolgreiche Anwendung bei Humeruskopfersatzoperationen (Zavadil et al. 2007), chronischer Tendinosis des Ellenbogengelenkes (Mishra und Pavelko 2006) und der Achillessehne (Monto 2012), Wirbelkörperoperationen (Feiz-Erfan et al. 2007), Pseudarthrosen (Gandhi et al. 2003) und infizierten Knochendefekten (Hadler et al. 2006) beschrieben. Insbesondere die Funktionalität und die Schmerzreduktion wurden positiv beeinflusst. Patienten mit Knieendoprothese (Peerbooms et al. 2009) und tibialer Osteotomie (Peerbooms et al. 2012) profitierten allerdings nicht. Die Ergebnisse hinsichtlich der arthroskopischen Versorgung von Rotatorenmanschettenrupturen mit intraartikulärer Injektion sind uneinheitlich. (Randelli et al. 2008; Jo et al. 2011) In der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie sowie in der Implantologie wird thrombozytenreiches Plasma zum Knochenaufbau etwa bei Zysten genutzt. Zum Teil wird es dabei mit mineralischen Knochenersatzstoffen kombiniert. Auch hier konnten einige Autoren einen guten Effekt auf die Knochenheilung nachweisen (Bilk 2001; Inchingolo et al. 2012), anderen gelang dies nicht (Schaaf et al. 2008; Pradeep et al. 2009). In der plastischen Chirurgie wird thrombozytenreiches Plasma vor allem im lockeren Binde- und Fettgewebe zum Beispiel in der Gesichts- oder Brustchirurgie angewendet, wobei vielfach gute kosmetische Resultate mit weniger Hämatom- und Narbenbildung und Pigmentveränderungen erzielt werden konnten. (Melmed 2001; Hom et al. 2007; Cervelli et al. 2009; Fariior und Ladner 2011) In der Ophthalmologie konnte die topische Anwendung von Augentropfen mit

thrombozytenreichem Plasma Hornhaut-assoziierte Beschwerden lindern. (Alio et al. 2007a; Alio et al. 2007b; Alio et al. 2007c; Panda et al. 2012) Auch bei chronischen dermalen Ulzerationen wurde die Wundheilung positiv beeinflusst (Mazzucco et al. 2004; Driver et al. 2006; Dionyssiou et al. 2013) und die Rate bakterieller Superinfektionen gesenkt. (Dionyssiou et al. 2013) In der Gefäßchirurgie wurde eine signifikante Reduktion an Wundheilungsstörungen bei lokaler inguinaler Anwendung von thrombozytenreichem Plasma nach endovaskulärer Bauchaortenchirurgie beobachtet. (Saratzis et al. 2008) Ebenso ergab eine prospektive Studie zur lokalen Behandlung der Saphenektomiewunde mit thrombozytenreichem Plasma im Rahmen von Bypass-Operationen eine signifikant geringere Rate an Wundheilungsstörungen. (Englert et al. 2005) Andere Studien wiederum konnten die beschriebenen Effekte nicht bestätigen. (Vang et al. 2007; Buchwald et al. 2008; Litmathe et al. 2009; Almdahl et al. 2011)

In der Herzchirurgie ist von besonderem Interesse die Anwendung des thrombozytenreichen Plasmas zur Prophylaxe von Wundheilungsstörungen und Blutungen des Sternums. Dabei bietet die einfache und schonende Herstellung und Anwendung von thrombozytenreichem Plasma für die typischerweise betagte und multimorbide Patientenklientel der Herzchirurgie eine vielversprechende Option. Allerdings wurden bisher nur einige wenige Studien mit insgesamt eingeschränkter statistischer Aussagekraft durchgeführt. So wurde in zwei retrospektiven Studien mit 2259 Patienten (Trowbridge et al. 2005) beziehungsweise mit 1446 Patienten (Khalafi et al. 2008) eine signifikante Senkung der Inzidenz an tiefen sternalen Wundinfektionen beschrieben. Auch eine prospektive Studie mit 40 Patienten ergab eine signifikante Senkung der Inzidenz oberflächlicher und tiefer sternaler Wundinfektionen. (Alizzi et al. 2007) Andere Studien an kleinen Patientenkollektiven konnten jedoch keine signifikanten Einflüsse von thrombozytenreichem Plasma nachweisen. (Döll 2000; Wajon et al. 2001; Englert et al. 2005; Vang et al. 2007; Litmathe et al. 2009) Eine allgemeine Empfehlung zur Anwendung von thrombozytenreichem Plasma konnte auf dieser Grundlage bisher nicht gegeben werden. Insgesamt ist die Datenlage zur Effizienz in der klinischen Anwendung und zur Kosten-Nutzen-Relation von thrombozytenreichem Plasma durch die qualitativen Mängel der Untersuchungen noch lückenhaft. (Pietrzak und Eppley 2005; Everts et al. 2006b; Kuhn et al. 2006; Stammers et al. 2009)

#### 1.4 ZIEL DER VORLIEGENDEN STUDIE ZUM *GPS™*-SYSTEM

Aufgrund der erheblichen Morbidität und Mortalität bei Vorliegen sternaler Wundheilungsstörungen könnte die Anwendung von thrombozytenreichem Plasma in der Herzchirurgie eine vielversprechende und einfache Prophylaxemaßnahme darstellen. Insbesondere die sichere autologe Herstellung und die positiven Eigenschaften bezüglich des Adhäsionspotentials und der Hämostase, der geringe Aufwand bei der Herstellung, die Verfügbarkeit sowie die vielfach ermutigenden Ergebnisse anderer experimenteller und klinischer Untersuchungen unterstützen diese These. (Welsh 2000; Everts et al. 2006b; Choi et al. 2012). Bislang ist die vorliegende Studienlage diesbezüglich in der Herzchirurgie allerdings uneinheitlich und durch den Mangel an prospektiven Studien mit ausreichend großen Patientenkohorten statistisch nur eingeschränkt aussagefähig.

In der vorliegenden Untersuchung soll nun in einem prospektiven, randomisierten und einfachblinden Studiendesign die Wirksamkeit des thrombozytenreichen Plasmas im Hinblick auf Wundheilungsstörungen und Infektionen des Sternums bei elektivem herzchirurgischem Eingriff an einem Kollektiv von 196 Patienten mit einem erhöhten Risiko für sternale Wundheilungsstörungen des Sternums überprüft werden. Es handelt sich um eine therapeutische Prüfung.

## 2. MATERIAL UND METHODEN

### 2.1 STUDIENDESIGN

#### 2.1.1 LEITUNG UND ZENTRUM DER STUDIE

Es handelt sich bei dieser Studie um eine *Single-Center-Studie*, die in der Klinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie sowie der zugehörigen Intensivstation der Universitätsmedizin Göttingen durchgeführt wurde.

**Leiter der klinischen Prüfung:**

Prof. Dr. med. Dipl.-Phys. F. A. Schöndube  
Direktor der Klinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie  
Universitätsmedizin Göttingen  
Georg-August-Universität Göttingen  
Robert-Koch-Straße 40, 37075 Göttingen  
Tel.: 0551 39-6001

**Prüfzentrum:**

Klinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie  
Universitätsmedizin Göttingen  
Georg-August-Universität Göttingen  
Robert-Koch-Straße 40, 37075 Göttingen  
Tel.: 0551 39-6001

**Sponsor:**

BIOMET<sup>®</sup> Deutschland GmbH  
Gustav-Krone-Str. 2, 14167 Berlin  
Tel.: 030 84581-0

---

### 2.1.2 AUFBAU UND DURCHFÜHRUNG DER STUDIE

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine klinische, prospektive, kontrollierte, randomisierte, einfachblinde Studie der Klinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie der Universitätsmedizin Göttingen. Das Studienprotokoll wurde durch die entsprechenden Behörden und die Ethikkommission genehmigt. Die Deklaration von Helsinki zu den ethischen Grundsätzen für die medizinische Forschung am Menschen wurde beachtet. Eingeschlossen in die Studie wurden 196 Patienten mit einem herzchirurgischen Eingriff, bei denen als Zugangsweg die mediane Sternotomie gewählt wurde. Die Datenerhebung erfolgte von Mai 2007 bis Januar 2008. Vom Sponsor wurde das *GPS™-System* inklusive der zugehörigen Verbrauchsmaterialien kostenfrei für die vorliegende Studie zur Verfügung gestellt. Eine Verpflichtung oder Gratifikation für die Prüfarzte, die Universitätsmedizin Göttingen, die Patienten oder die Doktorandin entstand hieraus nicht.

---

### 2.1.3 GENEHMIGUNG DER STUDIE

Der Antrag auf Genehmigung der vorliegenden Studie mit der Prüfplan-Codenummer 11011979 wurde unter der Antragsnummer 12/6/06 bei der Ethik-Kommission der Georg-August-Universität Göttingen eingereicht und von dieser positiv beschieden. Von der *Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA)* wurde die EudraCT-Nr. 2006-001901-28 vergeben.

Die Patientenversicherung wurde bei *ACE European Groupe Limited* (Frankfurt am Main, Deutschland, Handelsregisternummer HRB58029) mit der Versicherungsscheinnummer 43GW550941 abgeschlossen.

## 2.2 CHARAKTERISIERUNG DES UNTERSUCHTEN STUDIENKOLLEKTIVS

---

### 2.2.1 DATENERFASSUNG UND DATENSPEICHERUNG IM RAHMEN DER STUDIE

Der Einschluss der Patienten in die Studie erfolgte nach ihrer Aufklärung bezüglich Teilnahme und Datenschutz und ihrer Einverständniserklärung mittels Unterschrift. Die Datenerhebung erfolgte durch Anamnese, wiederholte klinische und laborchemische Untersuchungen sowie Auswertung der Patientenakten. Die patientenbezogenen Daten wurden entsprechend der Datenschutzrichtlinien anonymisiert, gespeichert und verarbeitet. Als Software wurden

Microsoft Word 2003/2007/2010, Microsoft Excel 2003/2007/2010 und Microsoft Access 2003/2007 (© Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) verwendet.

---

#### 2.2.2 AUSWERTUNG UND STATISTISCHE DATENANALYSE

Numerische Daten wurden als Mittelwert mit Standardabweichung ausgedrückt. Die induktive Statistik erfolgte mit der Software *SPSS Statistics für Windows* (Version 16.0; SPSS Inc., Somers, NY, USA). Die Daten wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test für nicht-parametrische Daten analysiert. Als statistisch signifikant wurde ein p-Wert < 0,05 angenommen. Die Analyse der Patientengruppen mit und ohne Endpunkt erfolgte aufgrund der großen Unterschiede bezüglich der Gruppengröße deskriptiv.

---

#### 2.2.3 AUFKLÄRUNG DER STUDIENPATIENTEN

Die ausführliche Aufklärung zur Teilnahme an der Studie erfolgte am Vortag der geplanten Operation durch einen der Prüfarzte. Bei erfüllten Einschlusskriterien und fehlenden präoperativen Ausschlusskriterien erfolgten die schriftliche Einwilligung zur Studie sowie die Unterzeichnung der Datenschutzerklärung für die anonymisierte Speicherung und Auswertung der Daten in jeweils zweifacher Ausfertigung. Eine Ausfertigung verblieb in der Patientenakte, die zweite im Studienordner.

---

#### 2.2.4 RANDOMISIERUNG DER PATIENTEN IN KONTROLL- UND PRÜFGRUPPE

Die Patienten erhielten laufende Nummern in der Reihenfolge ihrer Aufnahme in die Studie. Um eine gleichmäßige Verteilung der Patienten auf Prüf- und Kontrollgruppe im zeitlichen Verlauf zu gewährleisten, erfolgte eine Block-Randomisierung der Patienten in die Prüfgruppe und in die Kontrollgruppe, rechnergestützt per Zufallszahlengenerator.

---

### 2.3 PATIENTENREKRUTIERUNG

Im Zeitraum von Mai 2007 bis Januar 2008 wurden alle Patienten, die für eine Herzoperation mit dem Zugangsweg der medianen Sternotomie am Prüfzentrum vorgesehen waren, hinsichtlich ihrer Ein- und Ausschlusskriterien (siehe unten) betrachtet. Auf diese Weise wurden 196 Patienten in das Studienkollektiv aufgenommen und ausgewertet. Davon waren

142 Männer (72,5 %) und 54 Frauen (27,5 %). Die Patienten wurden nach Einschluss in die Studie prospektiv in die GPS-Prüfgruppe ( $n_p = 97$  Patienten) und in die Kontrollgruppe ( $n_k = 99$  Patienten) randomisiert.

---

### 2.3.1 EINSCHLUSSKRITERIEN DER STUDIE

Als Einschlusskriterien waren die Notwendigkeit zum kardiochirurgischen Eingriff mit dem Zugangsweg der medianen Sternotomie sowie die schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an der Studie (siehe 2.3.3) definiert. Weiterhin musste mindestens einer der beschriebenen Risikofaktoren für sternale Wundheilungsstörung vorliegen (siehe 1.1.2 *Risikofaktoren für sternale Wundheilungsstörungen*): Patientenalter über 80 Jahre, eine Adipositas mit einem Body-Mass-Index ab  $30 \text{ kg/m}^2$ , ein Diabetes mellitus mit medikamentöser Therapie, eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung mit einer inhalativen Dauertherapie, eine linksventrikuläre Dysfunktion mit einer Ejektionsfraktion kleiner als 35 %, eine präoperative Nierenersatztherapie, eine systemische Kortikosteroidtherapie länger als 14 Tage oberhalb der Cushing-Schwelle von  $7,5 \text{ mg pro Tag}$ .

---

### 2.3.2 AUSSCHLUSSKRITERIEN DER STUDIE

Als präoperative Ausschlusskriterien galten eine vorbestehende akute Infektion oder Sepsis, eine bekannte Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT II), Alter des Patienten unter 30 Jahre, Schwangerschaft und Stillzeit, ein kardiochirurgischer Wiederholungseingriff (Rethorakotomie) und die Nicht-Einwilligung zur Studie. Das gleiche galt für die Notwendigkeit einer Notoperation ohne ausreichende Bedenkzeit vor Einwilligung.

Postoperativ führten ein *Thorax apertum* und die Notwendigkeit einer Rethorakotomie aus einem anderen Grund als einer sternalen Wundheilungsstörung zum Ausschluss aus der Studie.

---

### 2.3.3 PERIOPERATIVE RISIKOFAKTOREN FÜR STERNALE WUNDHEILUNGSSTÖRUNGEN

Weitere perioperative Parameter, die im Zusammenhang mit den Risikofaktoren für sternale Wundheilungsstörungen erhoben wurden, waren die Art der Operation, die Verwendung eines Doppel-IMA, Schnitt-Naht-Zeit, Zeit der extrakorporalen Zirkulation (HLM-Zeit) und Aortenabklemmzeit. Des Weiteren wurde der EuroSCORE erfasst, ein multifaktorieller Parameter zur

präoperativen Risikoeinschätzung der Mortalität im Zusammenhang mit kardiochirurgischen Eingriffen. (Nashef et al. 1999; Geissler et al. 2000)

## 2.4 ANGEWANDTE OPERATIONSVERFAHREN IM STUDIENKOLLEKTIV

Das Spektrum der an den Studienpatienten vorgenommenen kardiochirurgischen Eingriffe mit dem Zugangsweg der medianen Sternotomie umfasste hauptsächlich Operationen an den Herzkranzgefäßen (Bypass-Operationen, *coronary artery bypass graft*, CABG) und an den Herzklappen (Ersatz und Raffung), aber auch Myektomien bei hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie, Vorhofseptumverschluss und Myxomresektion. Als Graftgefäße für die Bypass-Operationen wurden *Arteria thoracica interna*, *Vena saphena magna* und *Arteria radialis* (jeweils ein- oder beidseitig) verwendet.

Am Morgen der Operation erfolgten ein Duschbad und gegebenenfalls die Rasur des Operationsgebietes. Alle Patienten erhielten routinemäßig eine Intubationsnarkose sowie präoperativ die Anlage eines zentralen Venenkatheters in die *Vena jugularis interna* (einseitig). Zur Prophylaxe bakterieller Infektionen wurde allen Patienten unmittelbar präoperativ 2 g Cefazolin intravenös verabreicht. Nach lokaler Desinfektion mit *Braunoderm*<sup>®</sup> Jodlösung (*B. Braun Melsungen AG*, Melsungen, Deutschland), steriler Abdeckung des Patienten und Anlage einer transparenten, selbstklebenden Folie auf der Brust erfolgte die Hautinzision mittels Skalpell. Das prästernale Gewebe wurde mit einem Elektrokauter präpariert. Die komplette mediane Sternotomie wurde mit Hilfe einer oszillierenden pneumatischen Säge durchgeführt. Die Spongiosa der sternalen Schnittränder wurde mit Knochenwachs (© *Johnson and Johnson Medical GmbH*, Norderstedt, Deutschland) versiegelt. Bei aortokoronaren Bypass-Operationen erfolgte parallel die Entnahme der Graftgefäße. Vor Anschluss der Herz-Lungen-Maschine wurde die aktivierte Koagulationszeit (*activated coagulation time*, ACT) durch die intravenöse Applikation von Heparin auf 350 bis 400 Sekunden angehoben. Eine moderate Hypothermie von 32° C wurde initiiert. Nach Anschluss der Herz-Lungen-Maschine wurde der Herzstillstand mittels Infusion kardioplegischer Lösung herbeigeführt. Nun fand der eigentliche Eingriff am stehenden Herzen statt, beispielsweise die Implantation der Graftgefäße oder die Herzklappenrekonstruktion. Zum Ende des Eingriffs erfolgten die Wiedererwärmung auf 36° C Körpertemperatur und das Abgehen von der Herz-Lungen-Maschine. Die Wirkung des Heparins wurde mit Protaminsulfat antagonisiert.

Der Wundverschluss erfolgte schichtweise, wobei das Sternum mittels 6 bis 8 Drahtcerclagen fixiert wurde. Der prästernale Faszien- und Subkutanverschluss erfolgte fortlaufend mit Vicrylfäden. Den Abschluss bildeten die Intrakutannaht und der sterile Wundverband.

Postoperativ wurden die Patienten auf der Intensivstation überwacht und bei stabiler kardiopulmonaler Situation auf die Normalstation zurückverlegt. Bei zeitgerechter Mobilisation und komplikationslosem Verlauf folgte nach 7 bis 14 Tagen eine dreiwöchige stationäre Anschlussheilbehandlung in einer Rehabilitationsklinik. Die chirurgische Nachsorge erfolgte in der Universitätsmedizin Göttingen.

## 2.5 DAS GPS™-SYSTEM

### 2.5.1 MATERIAL ZUR HERSTELLUNG DES THROMBOZYTENREICHEN PLASMAS

Zur Herstellung des autologen thrombozytenreichen Plasmas und des Thrombins aus Vollblut wurde das GPS™-System der Firma BIOMET® (*BIOMET® Deutschland GmbH, Berlin, Deutschland*) mit dem GPS™-II-Thrombozytenkonzentrat-Separationsset verwendet, welches folgende Bestandteile beinhaltet:

- GPS®-Disposable-Single-Kit mit
  - o GPS®-Behälter 60 ml mit Bojensystem
  - o GPS® Spray Applicator Kit mit GPS™ Dual Spray Applicator
  - o Sterile Spritzen und Nadeln
  - o Antikoagulant: Calciumcitrat-Dextrose-Lösung (ACDA) 5,5 % (Hersteller: *Cytosol Laboratories, Inc. in Braintree, MA, USA*)
- ThermoGenesis® Autologous Thrombin Processing Device TPD™
- TPD™-Reagenz 4 ml mit 25 mmol Calciumchlorid, 66 % Ethanol v/v und Wasser
- GPS®-Zentrifuge mit Gegengewicht

### 2.5.2 GEWINNUNG UND AUFARBEITUNG DES THROMBOZYTENREICHEN PLASMAS

Die Gewinnung des autologen thrombozytenreichen Plasmas und Thrombins erfolgte mit dem GPS™-System und dem TPD™ nach Anleitung des Herstellers. In Vorbereitung dazu wurde den Patienten der Prüfgruppe vor Operationsbeginn und vor Heparinisierung über den zentralen Venenkatheter in zwei Spritzen 54 ml beziehungsweise 11 ml Blut abgenommen. Zur Antikoagulation befanden sich 6 ml beziehungsweise 1,2 ml Calciumcitrat 5,5 % in den Spritzen.

Für die Gewinnung des thrombozytenreichen Plasmas wurde der *GPS*<sup>®</sup>-Behälter mit 60 ml antikoaguliertem Vollblut befüllt und 15 Minuten bei 3200 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert. Er enthielt zwei Bojen, die sich während der Zentrifugation entsprechend ihrer Dichte zwischen thrombozytenarmem und thrombozytenreichem Plasma und zwischen Erythrozyten und thrombozytenreichem Plasma positionierten. Durch getrennte Schläuche konnten die drei Fraktionen des Blutes separat abgezogen werden. Es ließen sich auf diese Weise durchschnittlich 10 ml thrombozytenreiches Plasma extrahieren. Der Erythrozyten-Anteil und das thrombozytenarme Plasma wurden verworfen. Zur Herstellung des Thrombins wurde das *TPD*<sup>™</sup> mit dem *TPD*<sup>™</sup>-Reagenz und den 12 ml antikoaguliertem Vollblut befüllt, vorsichtig geschüttelt und anschließend ruhen gelassen. Nach insgesamt 25 Minuten konnten hieraus 6 bis 9 ml Thrombin abgezogen werden.

---

### 2.5.3 APPLIKATION DES THROMBOZYTENREICHEN PLASMAS

Zur Anwendung wurden das thrombozytenreiche Plasma und das Thrombin separat in zwei sterile Applikationsspritzen aufgezogen und direkt vor Wundverschluss nach Vorlage der Drahtcerclagen mittels des Y-förmigen Spray-Applikators simultan auf die zu adaptierenden Ränder des Sternums und der darüber liegenden Subkutis und Kutis gesprüht. Zu einer Vermischung beider Substanzen kam es somit erst auf den Wundflächen. Im Anschluss daran erfolgten die sternale Osteosynthese und der schichtweise Wundverschluss.

Bei den Patienten der Kontrollgruppe fanden keine Blutentnahme und keine Applikation statt. Der übrige operative Ablauf verlief analog zur Prüfgruppe.

### 2.6 DEFINITION DES ENDPUNKTES DER STUDIE

Primäre Zielgröße und Endpunkt der Studie war die Notwendigkeit zur operativen Sternumrevision aufgrund tiefer sternaler Wundinfektion oder Sternuminstabilität innerhalb eines Beobachtungszeitraums von 30 Tagen nach herzchirurgischer Operation.

### 3. ERGEBNISSE

#### 2.1 VERGLEICH DER VARIABLEN UND KLINISCHEN CHARAKTERISTIKA DER PRÜFGRUPPE UND DER KONTROLLGRUPPE

Nach Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien wurden insgesamt n = 196 Patienten in die Studie eingeschlossen und ausgewertet. Davon wurden 97 Patienten der Prüfgruppe  $n_p$  und 99 Patienten der Kontrollgruppe  $n_k$  zugeordnet. Die beiden Gruppen zeigten hinsichtlich der klinischen Charakteristika (Altersverteilung, Geschlecht und EuroSCORE) und der zuvor definierten Risikofaktoren (Patientenalter, Diabetes mellitus, COPD, Dialysepflichtigkeit, Adipositas, eingeschränkte Ejektionsfraktion des Herzens und systemische Kortikosteroidtherapie) keine signifikanten Unterschiede. (siehe Tabelle 2)

| Klinische Charakteristika und präoperative Faktoren | Kontrollgruppe<br>$n_k = 99$ | Prüfgruppe<br>$n_p = 97$ | p-Wert | Signifikanz |
|---|------------------------------|--------------------------|--------|-------------|
| Alter (in Jahren)                                   | 67 ( $\pm 9,5$ )             | 68 ( $\pm 8,6$ )         | 0,56   | n. s.       |
| Geschlecht  |                              |                          | 0,07   | n. s.       |
| männlich  | 66 (66,6 %)                  | 76 (78,4 %)              |        |             |
| weiblich  | 33 (33,3 %)                  | 21 (21,6 %)              |        |             |
| EuroSCORE<br>Ø Punkte pro Patient                   | 5,2 ( $\pm 2,8$ )            | 4,6 ( $\pm 2,9$ )        | 0,16   | n. s.       |
| Diabetes mellitus                                   | 32 (32,3 %)                  | 43 (44,3 %)              | 0,09   | n. s.       |
| COPD  | 22 (22,2 %)                  | 24 (24,7 %)              | 0,68   | n. s.       |
| Nierenversagen mit<br>Dialysepflichtigkeit          | 3 (3,0 %)                    | 0 (0,0 %)                | 0,09   | n. s.       |
| Adipositas<br>mit BMI $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup>   | 37 (37,4 %)                  | 29 (29,9 %)              | 0,27   | n. s.       |
| EF < 35 %   | 16 (16,2 %)                  | 14 (14,4 %)              | 0,74   | n. s.       |
| Alter $\geq 80$ Jahre                               | 8 (8,1 %)                    | 8 (8,2 %)                | 0,97   | n. s.       |
| Systemische Kortikosteroide                         | 1 (1,0 %)                    | 1 (1,0 %)                | 0,99   | n. s.       |

**Tabelle 2: Klinische Charakteristika und präoperative Variablen der Prüfgruppe und der Kontrollgruppe**

Auch hinsichtlich der intraoperativen Parameter wichen die Gruppen nicht signifikant voneinander ab. Die Anwendung des GPS<sup>TM</sup>-Systems in der Prüfgruppe führte nicht zu einer Verlängerung der Operationsdauer (siehe Tabelle 3).

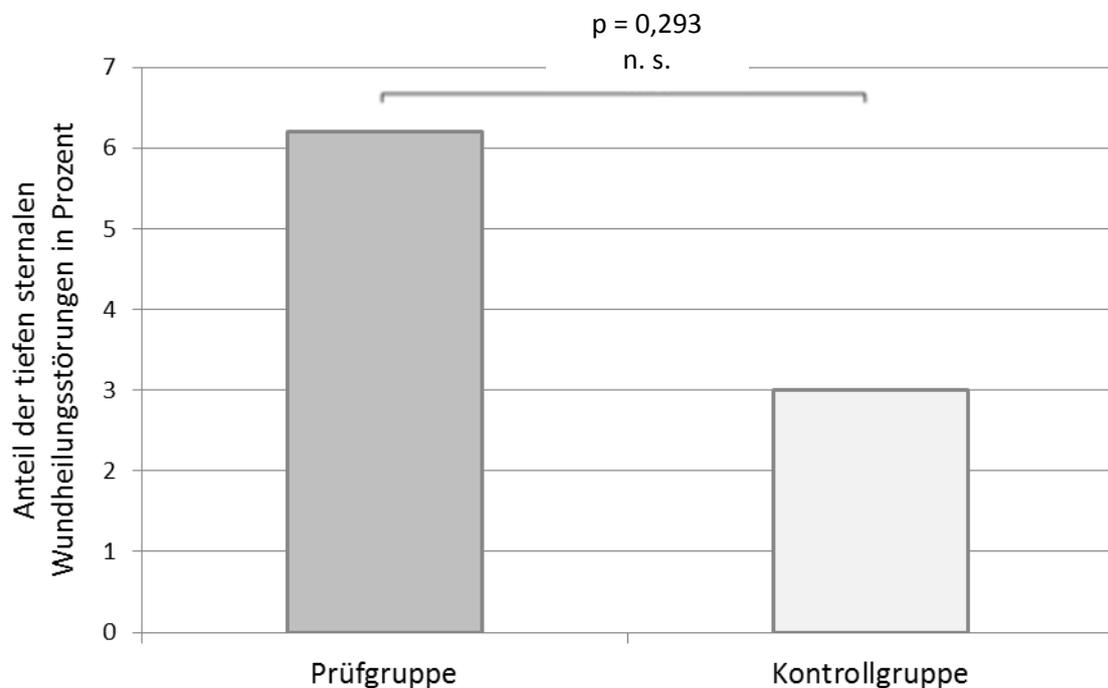
| Perioperative Faktoren | Kontrollgruppe<br>n <sub>K</sub> = 99 | Prüfgruppe<br>n <sub>P</sub> = 97 | p-Wert | Signifikanz |
|------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|--------|-------------|
| Isolierte CABG         | 61 (61,6 %)                           | 57 (58,8 %)                       | 0,58   | n. s.       |
| Andere Operationen *   | 38 (38,4 %)                           | 40 (41,2 %)                       | 0,58   | n. s.       |
| Doppel-IMA             | 4 (4,0 %)                             | 4 (4,1 %)                         |        |             |
| OP-Zeiten (in Minuten) |                                       |                                   |        |             |
| Schnitt-Naht-Zeit      | 266 (± 64)                            | 261 (± 62)                        | 0,79   | n. s.       |
| HLM-Zeit               | 134 (± 45)                            | 141 (± 48)                        | 0,25   | n. s.       |
| Aortenabklemmzeit      | 84 (± 35)                             | 84 (± 29)                         | 0,90   | n. s.       |

**Tabelle 3 Perioperative Variablen der Prüfgruppe und der Kontrollgruppe**

\* Andere Herzoperationen = Operationen an den Herzklappen, Myektomien, Myxomentfernungen, Vorhofseptumverschlüsse und kombinierte Eingriffe einschließlich Kombinationseingriffe mit Carotis-Operationen

### 3.2 ENDPUNKT DER STUDIE

Bei insgesamt 9 Patienten wurde im Beobachtungszeitraum von 30 Tagen eine operative Revision bei tiefer sternaler Wundinfektion erforderlich, womit der definierte Endpunkt vorlag. Davon entfielen 6 Patienten auf die Prüfgruppe (6,2 %) und 3 Patienten auf die Kontrollgruppe (3,0 %). Dieses Ergebnis war statistisch nicht signifikant ( $p = 0,293$ ). Demnach ließ sich kein Einfluss von autologem thrombozytenreichen Plasma auf die Entwicklung von Wundheilungsstörungen des Sternums nach herzchirurgischem Eingriff bei Patienten mit erhöhtem Risikoprofil nachweisen.



**Abbildung 1:** Anteil der tiefen sternalen Wundheilungsstörungen in der Prüfgruppe und der Kontrollgruppe im Beobachtungszeitraum von 30 Tagen

### 3.3 VERGLEICH DER VARIABLEN UND KLINISCHEN CHARAKTERISTIKA DER PATIENTGRUPPEN MIT UND OHNE ENDPUNKT

Im deskriptiven Vergleich der Patientengruppe, die den Endpunkt erreichte (im Folgenden *Endpunkt-Gruppe* genannt), mit der Patientengruppe ohne Endpunkt (im Folgenden *Nicht-Endpunkt-Gruppe* genannt) fallen deutliche Unterschiede hinsichtlich einiger der präoperativen Variablen und klinischen Charakteristika auf. (siehe Tabellen 4 und 5)

Bezüglich der Anzahl der präoperativen Risikofaktoren fanden sich in der Endpunkt-Gruppe im Durchschnitt 1,9 Risikofaktoren pro Patient gegenüber 1,2 Risikofaktoren pro Patient in der Nicht-Endpunkt-Gruppe. Dabei unterschied sich die Endpunkt-Gruppe von der Nicht-Endpunkt-Gruppe in den Variablen Geschlecht, chronisch obstruktive Lungenerkrankung und Body-Mass-Index. So lag der Anteil der Frauen am gesamten Studienkollektiv bei 27,5 %, an der Endpunkt-Gruppe jedoch bei 0 %. Der Anteil von Patienten mit einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung an der Endpunkt-Gruppe war 10 % höher als an der Nicht-Endpunkt-Gruppe. Bei der Betrachtung des Body-Mass-Index fällt ein deutlich höherer Durchschnittswert pro Patient in der Endpunkt-Gruppe auf mit 32,7 kg/m<sup>2</sup> versus 28,2 kg/m<sup>2</sup> in der Nicht-Endpunkt-Gruppe. Ebenso ist der Anteil adipöser Patienten (BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>) an der Endpunkt-Gruppe mit 78 % weit mehr als doppelt so hoch wie an der Nicht-Endpunkt-Gruppe mit 32 %.

Bezüglich Alter, Diabetes mellitus, präoperativer Dialysepflichtigkeit, Herzinsuffizienz, systemischer Kortikosteroidtherapie und EuroSCORE bestanden keine deutlichen Gruppenunterschiede. Hinsichtlich der durchgeführten Operationen wurden in der Endpunkt-Gruppe bei 8 der 9 Patienten (89 %) isolierte Bypass-Operationen, bei einem Patienten ein Kombinationseingriff aus Bypass-Operation und Herzklappenoperation durchgeführt. In der Nicht-Endpunkt-Gruppe wurden 110 (68,8 %) isolierte Bypass-Operationen und 77 (41,2 %) andere Herzoperationen durchgeführt. Die Auswertung der Operationszeiten ergaben im Durchschnitt kürzere Zeiten in der Endpunkt-Gruppe sowohl hinsichtlich Schnitt-Naht-Zeit, Herz-Lungen-Maschinen-Zeit und Aortenabklemmzeit.

| <b>Klinische Charakteristika und präoperative Faktoren</b>                                       | <b>Endpunkt-Gruppe</b> | <b>Nicht-Endpunkt-Gruppe</b> |
|--|------------------------|------------------------------|
| Anzahl der Patienten   | 9                      | 187                          |
| Alter (Ø in Jahren)  | 69                     | 68                           |
| Geschlecht (Anzahl)<br>männlich<br>weiblich  | 9 (100 %)<br>0 (0 %)   | 133 (71 %)<br>54 (29 %)      |
| Anzahl der Risikofaktoren pro Patient  | 1,9                    | 1,2                          |
| Diabetes mellitus  | 4 (44 %)               | 71 (38 %)                    |
| COPD   | 3 (33 %)               | 43 (23 %)                    |
| Nierenversagen mit Dialysepflichtigkeit  | 0 (0 %)                | 3 (1,6 %)                    |
| Adipositas<br>Ø BMI pro Patient (in kg/m <sup>2</sup> )<br>Anzahl mit BMI ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> | 32,7<br>7 (78 %)       | 28,2<br>59 (32 %)            |
| EF < 35 %  | 2 (22 %)               | 28 (15 %)                    |
| Alter ≥ 80 Jahre   | 1 (11 %)               | 15 (8 %)                     |
| Systemische Kortikosteroide  | 0 (0 %)                | 2 (1,1 %)                    |
| EuroSCORE<br>Ø Punkte pro Patient  | 4,4                    | 4,9                          |

**Tabelle 4: Klinische Charakteristika und präoperative Variablen der Endpunkt-Gruppe und der Nicht-Endpunkt-Gruppe**

| <b>Perioperative Faktoren</b>  | <b>Endpunkt-Gruppe</b> | <b>Nicht-Endpunkt-Gruppe</b> |
|--|------------------------|------------------------------|
| Isolierte CABG   | 8 (88 %)               | 110 (58,8 %)                 |
| Andere Operationen   | 1 (11 %)               | 77 (41,2 %)                  |
| Doppel-IMA   | 1 (11 %)               | 7 (0,4 %)                    |
| OP-Zeiten (in Minuten)<br>Schnitt-Naht-Zeit<br>HLM-Zeit<br>Aortenabklemmzeit | 227<br>101<br>60       | 265<br>139<br>85             |

**Tabelle 5: Perioperative Variablen der Endpunkt-Gruppe und der Nicht-Endpunkt-Gruppe**

## 4. DISKUSSION

Die vorliegende Studie konnte keinen Effekt von autologem thrombozytenreichem Plasma, hergestellt mit dem *GPS™-System (BIOMET® Deutschland GmbH, Berlin, Deutschland)*, im Hinblick auf Wundheilungsstörungen und Infektionen des Sternums nach medianer Sternotomie bei herzchirurgischem Eingriff an Patienten mit erhöhtem Risikoprofil nachweisen.

### 4.1 EINORDNUNG DER VORLIEGENDEN UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE IN DIE VORHANDENE STUDIENLAGE

Die Studienlage zur klinischen Anwendung von thrombozytenreichem Plasma insbesondere bei herzchirurgischen Patienten ist heterogen. Einerseits werden deutliche Reduktionen von Wundheilungsstörungen (Trowbridge et al. 2005; Alizzi et al. 2007; Khalafi et al. 2008) und Schmerzen (Englert et al. 2005; Vang et al. 2007) des Sternums nach Behandlung mit thrombozytenreichem Plasma beschrieben. Hingegen konnten andere Autoren in Übereinstimmung mit der vorliegenden Studie keinen Einfluss von thrombozytenreichem Plasma auf die Wundheilung von Sternum- oder Saphenektomiewunden nachweisen. (Buchwald et al. 2008; Litmathe et al. 2009; Almdahl et al. 2011)

#### 4.1.1 UNTERSCHIEDE IM STUDIENDESIGN ZUR PRÜFUNG DER WIRKSAMKEIT VON THROMBOZYTENREICHEM PLASMA AN HERZCHIRURGISCHEN PATIENTEN

Ein Unterschied im Studiendesign der verschiedenen Untersuchungen, welche die Wirksamkeit von thrombozytenreichem Plasma an herzchirurgischen Patienten untersuchten, betrifft die Beobachtungszeiträume. Diese variierten zwischen 30 und 90 Tagen (Englert et al. 2005; Alizzi et al. 2007; Vang et al. 2007; Litmathe et al. 2009) oder waren gar nicht benannt (Trowbridge et al. 2005; Khalafi et al. 2008). Das Auftreten einer tiefen sternalen Wundheilungsstörung wurde in der Literatur zwischen dem 7. und 16. Tag postoperativ angegeben (Loop et al. 1990; The Parisian Mediastinitis Study Group 1996; Borger et al. 1998; Gårdlund et al. 2002; Tang et al. 2004; Sjögren et al. 2006; Eklund et al. 2006; Risnes et al. 2010), zum Teil aber auch erheblich später nach Entlassung des Patienten aus dem Krankenhaus oder der Reha-

bilitationsklinik (Ott et al. 1980; Hall et al. 1998; Ridderstolpe et al. 2001; Oh et al. 2006). Dies kann eine ausreichend lange Beobachtung der Patienten und damit die vollständige Erhebung der Daten erschweren, was auch in der vorliegenden Studie berücksichtigt werden muss.

Ein weiterer Aspekt besteht darin, dass die beiden Studien mit ausreichend großem Patientenkollektiv retrospektiv angelegt waren, was mit einer fehlenden Möglichkeit zur Randomisierung der Gruppen und Standardisierung der Rahmenbedingungen einherging. (Trowbridge et al. 2005; Khalafi et al. 2008) Die resultierende Heterogenität zwischen den Gruppen hinsichtlich der prä- und perioperativen Risikofaktoren blieb in den Auswertungen unberücksichtigt.

So wurden in der Studie von TROWBRIDGE et al. (2005) insgesamt 2259 Patienten retrospektiv untersucht, die von Oktober 2002 bis Juni 2005 mit medianer Sternotomie operiert worden waren. Es konnte unter Anwendung von thrombozytenreichem Plasma eine Reduktion der oberflächlichen Sternuminfektionen in zwei Kontrollgruppen von 1,8 % beziehungsweise 1,5 % auf 0,3 % in der Prüfgruppe und der tiefen Sternuminfektionen von 1,5 % beziehungsweise 1,7 % auf 0 % nachgewiesen werden. Allerdings handelte es sich um den Vergleich einer Prüfgruppe mit einer zeitlich parallel akquirierten und einer historischen Kontrollgruppe. Insbesondere in der Anzahl der Reoperationen, der Verwendung der *Arteria thoracica interna*, der Anzahl der Notfalloperationen und der Art des herzchirurgischen Eingriffs unterschieden sich die drei Gruppen. Da nur die Hälfte der Kardiochirurgen das thrombozytenreiche Plasma regelmäßig applizierte, kam es zu einer Ungleichverteilung der Operateure zwischen den Gruppen. Einheitliche Kriterien, bei welchen Patienten das thrombozytenreiche Plasma angewendet werden sollte, waren nicht beschrieben, ebenso nicht der Beobachtungszeitraum. Zudem wurden drei verschiedene Geräte angewendet, um das thrombozytenreiche Plasma herzustellen (*Continuous AutoTransfusion System C.A.T.S.*, © Terumo Cardiovascular Systems Corporation, Ann Arbor, MI, USA; *Smart PRep 2*, ©Harvest Technologies Corp., Plymouth, MA, USA; *COBE Angel Whole Blood Separation System*, COBE Cardiovascular Inc., Arvada, CO, USA). Das verwendete Thrombin war bovinen Ursprungs. Die daraus resultierenden Unterschiede zwischen den drei Gruppen wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt, sodass trotz des großen Patientenkollektivs die Aussagefähigkeit eingeschränkt ist.

In der retrospektiven Studie von KHALAFI et al. (2008) wurden Daten von insgesamt 1128 Patienten aus dem Zeitraum Oktober 2000 bis September 2005 untersucht. An dieser Studie waren zwei Chirurgen an sechs Kliniken beteiligt. Zur Herstellung des thrombo-

zytenreichen Plasmas wurde wie in der vorliegenden Studie das *GPS™-II-System (BIOMET® Biologics, Warsaw, IN)* verwendet. Es wurden zwei unter anderem hinsichtlich der Operationsdringlichkeit, Art und Anzahl der Bypässe und Verwendung der Herz-Lungen-Maschine heterogene Gruppen miteinander verglichen. Die Akquirierung der Gruppen erfolgte konsekutiv über 5 Jahre, sodass letztlich die Prüfgruppe mit einer historischen Kontrollgruppe verglichen wurde. Mögliche zeitliche Effekte hinsichtlich der operativen Rahmenbedingungen und einer verbesserten Expertise wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt. Somit ist hier die Aussagekraft ebenfalls eingeschränkt.

Sofern prospektive, randomisierte Studien vorliegen, handelt es sich meist um kleine Probandengruppen mit nur eingeschränkter statistischer Aussagekraft. (Englert et al. 2005; Alizzi et al. 2007; Vang et al. 2007; Buchwald et al. 2008; Litmathe et al. 2009)

In zwei sehr kleinen Untersuchungen mit 30 (Englert et al. 2005) beziehungsweise 38 (Vang et al. 2007) Patienten wurde die Wirkung von thrombozytenreichem Plasma auf die Saphenektomiewunde sowie die Sternotomiewunde untersucht. In beiden Fällen konnte zwar eine Verminderung von Schwellung und Schmerz, jedoch kein Unterschied hinsichtlich der Wundheilung nachgewiesen werden. Neben der geringen Fallzahl ist die Aussagekraft dieser Studien dadurch limitiert, dass die Gleichverteilung der Risikofaktoren für Wundheilungsstörungen nicht überprüft wurde, sodass eine Heterogenität zwischen den Gruppen nicht ausgeschlossen werden kann.

Auch in zwei größeren Studien zur Prüfung der Wirkung von thrombozytenreichem Plasma auf die Saphenektomiewunde an 70 (Buchwald et al. 2008) beziehungsweise 140 (Almdahl et al. 2011) Patienten ließen sich keine Effekte nachweisen. In diesen Untersuchungen war ebenfalls keine Überprüfung der Gleichverteilung von Risikofaktoren vorgenommen worden.

Eine prospektive Studie von ALIZZI et al. (2007) an 40 Hochrisikopatienten beschreibt zwar eine signifikante Risikoreduktion für Wundheilungsstörungen von Sternum und Saphenektomie-stelle bei der Anwendung von thrombozytenreichem Plasma, jedoch ist die Beschreibung von Ein- und Ausschlusskriterien, Risikoprofil des Kollektivs und Endpunkt nicht ausreichend, um einen detaillierten Vergleich zur vorliegenden Studie vornehmen zu können.

In der Literatur findet sich nur eine Studie von LITMATHE et al. (2009), die hinsichtlich Fragestellung, Studiendesign und Patientenkollektiv vergleichbar ist mit der vorliegenden Studie. Das thrombozytenreiche Plasma wurde mit dem *MAGELLAN® Autologous Platelet Separator System (Medtronic®)*, Cleveland, OH, USA) aufgearbeitet. An einem Kollektiv von 40 Patienten konnten LITMATHE et al. in einem Beobachtungszeitraum von 30 bis 85, im Mittel

40 Tagen bei gleichverteilten Risikofaktoren keinen signifikanten Einfluss von autologem thrombozytenreichen Plasma auf die Sternumwunde nachweisen. Das Ergebnis entspricht damit dem der vorliegenden Studie.

---

#### 4.1.2 UNTERSCHIEDLICHE BEWERTUNG VON RISIKOFAKTOREN

In vielen Studien seit den 1990er Jahren wurde untersucht, welche Risikofaktoren die Wundheilung des Sternums beeinflussen. (siehe Kapitel 1.1.2) (Ott et al. 1980; Ottino et al. 1987; Newman et al. 1988; Loop et al. 1990; Nishida et al. 1991; Fritzsche et al. 1992; Blanchard et al. 1995; Milano et al. 1995; The Parisian Mediastinitis Study Group 1996; Jones et al. 1997; Ståhle et al. 1997; Borger et al. 1998; Hollenbeak et al. 2000; Spelman et al. 2000; Trick et al. 2000; Ridderstolpe et al. 2001; Gummert et al. 2002; Ura et al. 2002; Tang et al. 2004; Toumpoulis et al. 2005; Eklund et al. 2006; Karra et al. 2006; Diez et al. 2007; Robert Koch-Institut 2007; Robinson et al. 2007; Sachithanandan et al. 2008; Gummert et al. 2010; Risnes et al. 2010; Buja et al. 2012; Shaikhrezai et al. 2012; Birgand et al. 2013) Die Ergebnisse waren vielfach konvergent. Zum Teil gab es jedoch auch kontroverse Resultate, etwa hinsichtlich des Einflusses des Alters, Geschlechtes und der Verwendung der *Arteriae thoracicae internae*. Auch im Vergleich dieser Studien gilt zu berücksichtigen, dass sie sich hinsichtlich der Beobachtungszeiträume, der Ein- und Ausschlusskriterien, der Definition der Endpunkte, des Studiendesigns und der Methoden der Datenerhebung unterschieden. Infolgedessen wiesen auch die Studien zum Einfluss von thrombozytenreichem Plasma Unterschiede bei den jeweils berücksichtigten Risikofaktoren und deren Ausprägungsgraden auf.

In der vorliegenden Studie wurde die Verteilung der Variablen in der Endpunkt-Gruppe und der Nicht-Endpunkt-Gruppe aufgrund der großen Varianz in der Anzahl der Patienten deskriptiv analysiert. Dabei fielen Unterschiede bei drei Risikofaktoren auf: männliches Geschlecht, chronisch obstruktive Lungenerkrankung und eine Adipositas mit einem Body-Mass-Index ab 30 kg/m<sup>2</sup>. (siehe 1.1.2 *Risikofaktoren für postoperative sternale Wundheilungsstörungen* und 3.3 *Vergleich der Variablen und klinischen Charakteristika der Patientengruppen mit und ohne Endpunkt*)

Als mögliche Zusammenhänge von Adipositas und sternalen Wundheilungsstörungen werden in der Literatur eine erhöhte mechanische Beanspruchung der Wunde und eine im Vergleich zu anderen Geweben niedrigere Durchblutung und Bradytrophie des Fettgewebes postuliert. Dieser Effekt wird durch die Verwendung einer oder beider *Arteriae thoracicae internae* noch

verstärkt, weil hierdurch die lokale Durchblutung des Sternums zusätzlich reduziert wird. Neben der daraus resultierenden geringeren lokalen Antibiotikakonzentration kommt es oft zu einer niedrigeren systemischen Konzentration aufgrund der vergrößerten Körperoberfläche bei adipösen Patienten im Vergleich zu Normgewichtigen. (Diez et al. 2007)

Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung weisen in der Literatur tendenziell häufiger begleitende Infektionen der Atemwege, vermehrten Husten und längere Beatmungszeiten auf, was einerseits zu höherem mechanischen Stress mit folgender Instabilität des Brustkorbes führt und andererseits Wundinfektionen begünstigt. (Diez et al. 2007)

Bezüglich des Geschlechts als Risikofaktor ist die allgemeine Datenlage in der vorliegenden Literatur uneinheitlich. So wird einmal das weibliche Geschlecht (Stähle et al. 1997; Birgand et al. 2013), ein andermal das männliche Geschlecht (Borger et al. 1998; Buja et al. 2012) als Risikofaktor beschrieben. Wieder andere Studien konnten kein Geschlecht als Risikofaktor feststellen. (Ura et al. 2002; Ottino et al. 1987). Eine mögliche Erklärung, warum sich das männliche Geschlecht als Risikofaktor findet, könnte in der Brustbehaarung und Notwendigkeit zur Rasur vor der Operation liegen (Buja et al. 2012). Bei Frauen wären Größe und mechanischer Zug der Mammae als begünstigende Faktoren für Wundheilungsstörungen des Sternums denkbar.

Die übrigen Parameter konnten in der vorliegenden Studie nicht als Risikofaktoren identifiziert werden.

#### 4.2 GRÜNDE FÜR DEN FEHLENDEN THERAPIEEFFEKT VON THROMBOZYTENREICHEM PLASMA BEI KARDIOCHIRURGISCHEN PATIENTEN

In der vorliegenden Studie konnte kein Effekt von thrombozytenreichem Plasma auf die Auftretenswahrscheinlichkeit tiefer sternaler Wundheilungsstörungen nachgewiesen werden. Die Ergebnisse der bisher einzigen vergleichbaren prospektiven randomisierten Studie zu dieser Fragestellung (Litmathe et al. 2009) konnten hiermit an einem deutlich größeren Patientenkollektiv bestätigt werden. Die in anderen operativen Fächern in Studien gut belegten positiven Effekte von thrombozytenreichem Plasma auf die Wundheilung lassen sich an kardiochirurgischen Patienten nicht reproduzieren. Die Gründe hierfür dürften multifaktoriell sein, zum Beispiel in den klinischen Charakteristika der Patientenkollektive, der Art und Dauer der Operationen und der Operationsgebiete.

Das *GPS*<sup>TM</sup>-System (*BIOMET*<sup>®</sup> Deutschland GmbH, Berlin, Deutschland) selbst wurde in verschiedenen Untersuchungen bezüglich der Qualität des mit ihm erzeugten thrombozytenreichen Plasmas untersucht. Eine Anreicherung von Thrombozyten in vergleichbarem Umfang wie mit anderen Geräten sowie eine schonende Zentrifugation ohne Auslösung einer vorzeitigen Degranulation wurden bestätigt. (Eppley et al. 2004; Everts et al. 2006a; Bielecki et al. 2007; Gunaydin et al. 2008; Mazzocca et al. 2012) Allerdings gibt es auch Untersuchungen, die ein unterschiedliches Ansprechen verschiedener Gewebezellen auf unterschiedliche Konzentrationen an Wachstumsfaktoren aufzeigen. Ein Maximum an Wachstumsfaktoren steht daher nicht unbedingt im Zusammenhang mit einer maximalen Proliferation verschiedener Gewebezellen. Die genauen Mechanismen hierzu sind noch nicht verstanden. (Mazzocca et al. 2012) (siehe Kapitel 1.3.4)

Ein Unterschied zwischen herzchirurgischen Patienten und solchen anderer operativer Fachgebiete könnte in der für die Kardiochirurgie typischen perioperativen Fortführung einer vorbestehenden Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern liegen. Die Einnahme insbesondere von Acetylsalicylsäure verhindert durch irreversible Hemmung der Cyclooxygenase COX-1 in den Thrombozyten die Bildung des Thrombozytenaktivators Thromboxan A<sub>2</sub>. Damit bremst sie die Gerinnungskaskade und die Bildung von Thromben. Dies könnte auch eine verminderte Effektivität des thrombozytenreichen Plasmas auf die Wundheilung bei kardiochirurgischen Patienten erklären. Studien zum Einfluss von Thrombozytenaggregationshemmern auf den Effekt von thrombozytenreichem Plasma existieren bislang nicht.

#### 4.3 LIMITATIONEN DER VORLIEGENDEN STUDIE

Die Aussagekraft der vorliegenden Studie wird hauptsächlich durch zwei Faktoren limitiert. Zum einen erfolgte routinemäßig die Versiegelung der sternalen Wundflächen mit Knochenwachs, um intraoperative Blutungen aus der Spongiosa zu reduzieren. Die allgemeine Studienlage zur Anwendung von Knochenwachs in der Kardiochirurgie ist uneinheitlich. In einer retrospektiven Studie wurde ein negativer Einfluss von Knochenwachs auf die Wundheilung beschrieben (Tang et al. 2004), wohingegen in einer randomisierten Studie kein Effekt von Knochenwachs im negativen wie im positiven Sinne nachgewiesen werden konnte. (Prziborowski et al. 2008). Es ist jedoch denkbar, dass Knochenwachs durch seine hydrophobe

Eigenschaft die Adhärenz des thrombozytenreichen Plasmas am Sternum und damit seine Wirkung vermindert.

Zum anderen handelt es sich mit einem Studienkollektiv von 196 Patienten in einem prospektiv randomisierten Studiendesign zwar um die aktuell größte Untersuchung mit dieser Fragestellung. Allerdings ist bei der insgesamt geringen Inzidenz sternaler Wundheilungsstörungen eine endgültige Aussage über den Nutzen von autologem thrombozytenreichem Plasma erst nach weiteren Untersuchungen an noch größeren Studienkollektiven möglich.

#### 4.4 ABLEITUNG UND AUSBLICK

Autologes thrombozytenreiches Plasma ist ein einfach und günstig herzustellendes sowie patientensicheres Arzneimittel. Auf Grundlage der vorliegenden Daten kann die prophylaktische Wirkung von thrombozytenreichem Plasma auf die Wundheilungsstörung des Sternums und auf die Sternuminstabilität jedoch nicht bestätigt werden. Eine routinemäßige Anwendung von thrombozytenreichem Plasma in der Kardiochirurgie zu diesem Zweck kann daher anhand der Ergebnisse der vorliegenden Studie nicht empfohlen werden.

Um den Nutzen von autologem thrombozytenreichem Plasma für kardiochirurgische Patienten abschließend zu klären, sollten weitere Studien unter Berücksichtigung der beschriebenen Limitationen durchgeführt werden. Dabei sollten vor allem die Größe des Patientenkollektivs, die Auftretenswahrscheinlichkeit von sternalen Wundheilungsstörungen und der Beobachtungszeitraum optimiert werden. Des Weiteren sollte der Effekt von Begleitmedikamenten, insbesondere thrombozytenaggregationshemmender Medikamente und Knochenwachs, auf die Wirkung von thrombozytenreichem Plasma untersucht werden.

## 5. ZUSAMMENFASSUNG

In der Bundesrepublik Deutschland werden jährlich etwa 95.000 herzchirurgische Eingriffe durchgeführt, zumeist mit dem Zugangsweg der medianen Sternotomie. Dabei sind tiefe sternale Wundheilungsstörungen und Sternuminstabilität seltene, aber gefürchtete Komplikationen. Die Inzidenz hierfür wird in der Literatur der letzten 10 Jahre zwischen 0,6 % und 3,9 % liegend angegeben, in Hochrisikogruppen zum Teil deutlich höher bis über 13 %. Diese Fälle gehen mit langwierigen Therapien und einem hohen Verbrauch von Ressourcen einher. Die Mortalität steigt bei Patienten mit tiefer sternaler Wundinfektion auf bis zu 60 % an.

Die Anwendung von autologem thrombozytenreichen Plasma in verschiedenen chirurgischen Gebieten führte vielfach zu einer signifikant besseren Wundheilung. Für die Anwendung in der Kardiochirurgie ist die Datenlage für einen Effekt auf die sternale Wundheilung uneinheitlich. Die Untersuchungen waren entweder retrospektiv angelegt oder an verhältnismäßig kleinen Patientenkollektiven vorgenommen worden.

In der vorliegenden Studie wurde in einem klinischen, prospektiven, randomisierten und einfachblinden Studiendesign der Effekt von autologem thrombozytenreichen Plasma, hergestellt mit dem *GPS<sup>TM</sup>-System (BIOMET<sup>®</sup> Deutschland GmbH, Berlin, Deutschland)*, auf sternale Wundheilungsstörungen und Sternuminstabilität an einem Kollektiv von 196 Patienten mit erhöhtem Risikoprofil für Wundheilungsstörungen untersucht. Die Ergebnisse erbrachten jedoch keine Wirkung von autologem thrombozytenreichen Plasma auf sternale Wundheilungsstörungen oder Sternuminstabilität. Eine Empfehlung für die routinemäßige Anwendung von autologem thrombozytenreichen Plasma zur Prophylaxe sternaler Wundheilungsstörungen nach kardiochirurgischem Eingriff kann daher derzeit nicht gegeben werden.

## 6. ANHANG

Tabellarische Auflistung der Studien zur Inzidenz und Mortalität von sternalen Wundheilungsstörungen nach Erstautor und Jahr der Veröffentlichung mit Zeitraum der Studie, sofern in der Literatur angegeben. Die Studienkriterien sind nicht einheitlich.

| Erstautor und Jahr der Publikation | Studiendesign und Zeitraum der Studie | Patientenkollektiv      | SSWI   | DSWI            | Absolute Mortalität im Beobachtungszeitraum  |
|------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|--------|-----------------|--|
| Birgand 2013                       | prospektiv 2006-2010                  | 5085 bei Hochrisiko 552 |        | 3,9 %<br>13,8 % |  |
| Schimmer 2012                      | prospektiv 2009-2010                  | 720                     |        | 3,52 %          |  |
| Risnes 2010                        | retrospektiv 1989-2000                | 18532                   |        | 0,6 %           | in 30 Tagen:<br>kein Unterschied in 10 Jahren<br>ohne DSWI 29 %<br>mit DSWI 50 %                     |
| Stammers 2009                      | retrospektiv 2002-2008                | 1877                    | 1,5 %  | 1,6 %           |  |
| Ghotaslou 2008                     | retrospektiv 2004-2006                | 1804                    | 7,8 %  | 1,2 %           | mit DSWI 34,3 %  |
| Sachithanandan 2008                | retrospektiv 2001-2005                | 4586                    |        | 1,65 %          | in 30 Tagen:<br>ohne DSWI 3,7 %<br>mit DSWI 9,2 %<br>in 4 Jahren:<br>ohne DSWI 14 %<br>mit DSWI 21 % |
| Khalafi 2008                       | retrospektiv 2000-2005                | 557                     | 5,39 % | 1,98 %          |  |
| Lepelletier 2009                   | retrospektiv 2002-2006                | 5574                    |        | 0,7 %           | in 1 Jahr:<br>mit DSWI 20,5 %  |
| Diez 2007                          | retrospektiv 2001                     | 1700                    |        | 2,65 %          | mit DSWI 0 %   |
| Robinson 2007                      | retrospektiv 2001-2005                | 11848                   |        | 1,3 %           | insgesamt 3,6 %<br>mit DSWI 6,5 %  |
| Karra 2006                         | retrospektiv 1994-2001                | 10144                   |        | 2,95 %          |  |
| MacIver 2006                       | retrospektiv 1996-1999                | 1036                    |        | 1,2 %           |  |
| Eklund 2006                        | retrospektiv 1990-1999                | 10713                   |        | 1,1 %           | in 30 Tagen:<br>ohne DSWI 1,6 %<br>mit DSWI 0,9 %<br>in 1 Jahr:<br>ohne DSWI 5,9 %<br>mit DSWI 8,7 % |

| Erstautor und Jahr der Publikation | Studiendesign und Zeitraum der Studie   | Patientenkollektiv | SSWI              | DSWI            | Absolute Mortalität im Beobachtungszeitraum  |
|------------------------------------|---|--------------------|-------------------|-----------------|--|
| Friberg 2005                       | prospektiv<br>2000-2002                 | 967                | 5,7 %             | 3,3 %           |  |
| Trowbridge 2005                    | prospektiv<br>retrospektiv<br>2002-2005 | 948<br>929         | 1,8 %<br>1,5 %    | 1,5 %<br>1,7 %  |  |
| Sjögren 2005                       | retrospektiv<br>1994-1998               | 11348              |                   | 0,9 %           | in 3 Monaten<br>mit DSWI 15 %<br>in 5 Jahren<br>mit DSWI 58,6 %  |
| Toumpoulis 2005                    | retrospektiv<br>1992-2002               | 3760               |                   | 1,1 %           | im Krankenhaus<br>ohne DSWI 2,6 %<br>mit DSWI 15 %<br>nach 5 Jahren<br>ohne DSWI 27 %<br>mit DSWI 49 % |
| Riess 2004                         | retrospektiv<br>1999 - 2001             | 3617               |                   | 0,9 %           |  |
| Tang 2004                          | retrospektiv<br>1990-2003               | 30102              |                   | 0,77 %          | ohne DSWI 0,77 %<br>mit DSWI 6,9 %   |
| Fowler Jr. 2003                    | prospektiv<br>1994-1998                 | 5500               |                   | 1,1 %           |  |
| Tavolacci 2003                     | retrospektiv<br>1998-2000               | 420                |                   | 2,3 %           |  |
| Gårdlund 2002                      | retrospektiv<br>1992-2000               | 9557               |                   | 1,32 %          | nach 90 Tagen<br>mit DSWI 19 %   |
| Gummert 2002                       | retrospektiv<br>1996-1999               | 9303               |                   | 1,44 %          |  |
| Wettstein 2002                     | retrospektiv<br>1991-2000               | 6078               |                   | 1,1 %           | DSWI kurzfristig 5,1 %<br>langfristig 15,1 %   |
| Hollenbeak 2000                    | retrospektiv<br>1996-1998               | 1519               |                   | 2,7 %           | ohne DSWI 0,07 %<br>mit DSWI 22 %  |
| Trick 2000                         | retrospektiv<br>1992-1998               | 3028               |                   | 0,7 %-<br>1,7 % | mit DSWI 7 %   |
| Astudillo 2001                     | retrospektiv<br>1992-1997               | 6500               |                   | 1,5 %           | ohne DSWI 5 %<br>mit DWI 18 %  |
| Milano 1995                        | retrospektiv<br>1987-1994               | 6459               |                   | 1.2 %           | mit DSWI 29 %  |
| Nashef 1999                        | retrospektiv                            | 14781              |                   |                 | je nach Risikogruppe<br>0,8-11,2 %, insg. 4,7 %  |
| Borger 1998                        | retrospektiv<br>1990-1995               | 12267              | 1,75 %            | 0,75 %          | ohne DSWI 3,7 %<br>mit DSWI 9,8 %  |
| Hall 1998                          | retrospektiv                            | 1000               | zusammen<br>5,9 % |                 |  |
| Stähle 1997                        | retrospektiv<br>1980-1995               | 13285              |                   | 1,5 %           |  |

| Erstautor und Jahr der Publikation      | Studiendesign und Zeitraum der Studie | Patientenkollektiv | SSWI   | DSWI   | Absolute Mortalität im Beobachtungszeitraum          |
|---|---------------------------------------|--------------------|--------|--------|--|
| Parisian Mediastinitis Study Group 1996 | prospektiv 1993                       | 1830               |        | 2,3 %  |  |
| Blanchard 1995                          | retrospektiv 1981-1991                | 4137               | 1,18 % | 0,15 % |  |
| Fritzsche 1992                          | retrospektiv 1986-1990                | 2805               | 2,35 % | 1,25 % |  |
| Nishida 1991                            | retrospektiv 1978-1989                | 3118               | 0,03 % | 0,13 % |  |
| Loop 1990                               | retrospektiv 1985-1987                | 6054               |        |        | mit DSWI im Krankenhaus: 14 %<br>nach 3 Jahren: 25 % |
| Newman 1988                             | retrospektiv 1973-1982                | 9965               |        | 0,7 %  | ohne DSWI 3 %<br>mit DSWI 31 %                       |
| Ottino 1987                             | retrospektiv 1979-1984                | 2579               |        | 1,86 % |  |
| Ott 1980                                | retrospektiv                          | 9279               |        | 0,39 % | mit DSWI 2,8 %                                       |

**Tabelle 6: Inzidenz von sternaler Wundheilungsstörung nach medianer Sternotomie und sofern angegeben die assoziierte Mortalität in der Literatur**

| Erstautor<br>und Jahr der<br>Publikation | Studie<br>(Zeit-<br>raum) | Hospitalisierung<br>(Tage im Mittel) |           | Intensivpflichtigkeit<br>(Stunden im Mittel) |         | Beatmungsdauer<br>(Stunden im Mittel) |        |
|--|---------------------------|--------------------------------------|-----------|--|---------|---------------------------------------|--------|
|  |                           | K                                    | M         | K  | M       | K                                     | M      |
| Jenney<br>2001                           | n. n.                     | 4,7                                  | 10,8      | 37   | 69      |                                       |        |
| Sachithanan-<br>dan 2008                 | 2001-<br>2005             | 8                                    | 52        |  |         |                                       |        |
| Diez<br>2007                             | 2001                      | 19                                   | 43        |  |         |                                       |        |
| Tang*<br>2004                            | 1990-<br>2003             | ca. 11                               | ca. 26    | ca. 52                                       | ca. 152 | ca. 22                                | ca. 80 |
| Tavolacci<br>2003                        | 1998 -<br>2000            | 10                                   | 38        | hier kein signifikanter<br>Unterschied       |         |                                       |        |
| Toumpoulis<br>2005                       | 1992-<br>2002             | 16,4                                 | 35        |  |         |                                       |        |
| Wettstein<br>2002                        | 1991-<br>2000             |                                      | 24        |  |         |                                       |        |
| Astudillo<br>2001                        | 1992-<br>1997             | 14                                   | 48,5      |  |         |                                       |        |
| Hollenbeak<br>2000                       | 1996-<br>1998             |                                      | + 20 Tage |  |         |                                       |        |
| Eklund<br>2006                           | 1990-<br>1999             | 2                                    | 22 bis 37 |  |         |                                       |        |
| Borger<br>1998                           | 1990-<br>1995             | 10                                   | 32        | 60   | 185     |                                       |        |
| Milano<br>1995                           | 1987-<br>1994             | 10                                   | 25        |  |         |                                       |        |
| Loop<br>1990                             | 1985-<br>1987             |                                      | 43        |  | 120     |                                       |        |
| Blanchard<br>1995                        | 1981 -<br>1991            |                                      | 41        |  |         |                                       |        |

**Tabelle 7: Vergleich von Patienten mit und ohne Mediastinitis hinsichtlich der Dauer von Hospitalisierung, Intensivpflichtigkeit und Beatmung in der Literatur**

K = Patienten ohne Mediastinitis

M = Patienten mit Mediastinitis

\* = Angaben in visuellen Skalen, nicht numerisch (Werte daher abgelesen)

## 7. ABKÜRZUNGEN UND ZEICHEN

|             |  |  |
|-------------|--|--|
| Abs.        | paragraph, subsection                            | Absatz, Paragraph (auch Gesetzes-paragraph)                                |
| ACDA        | acid citrate dextrose anticoagulant              | Natrium-Citrat-Dextrose, Antikoagulans                                     |
| BMI         | body mass index                                  | Body-Mass-Index, Körpermasseindex, Verhältnis Körpergewicht zu -oberfläche |
| BMP         | bone morphogenetic proteins                      | Knochenmorphogenetische Proteine   |
| CABG        | coronary artery bypass graft                     | Koronararterien-Bypass   |
| COPD        | chronic obstructive pulmonary disease            | chronisch obstruktive Lungenerkrankung                                     |
| DSWI        | deep sternal wound infection                     | tiefe sternale Wundinfektion   |
| EGF         | epidermal growth factor                          | epidermaler Wachstumsfaktor  |
| EF          | ejection fraction                                | Ejektionsfraktion (des linken Ventrikels)                                  |
| g           | gram   | Gramm  |
| <i>GPS™</i> | <i>Gravitational Platelet Separation System™</i> |  |
| HIT II      | heparin-induced thrombocytopenia II              | Heparin-induzierte Thrombozytopenie II                                     |
| HLM         | life support machine                             | Herz-Lungen-Maschine   |
| IGF-1       | Insulin-like Growth Factor 1                     | Insulin-ähnlicher Wachstumsfaktor 1  |
| IMA         | internal mammary artery                          | Arteria mammaria interna   |
| IU          | international unit                               | internationale Einheit   |
| mmol        | millimol   | Millimol   |
| n. s.       | not significant                                  | nicht signifikant  |
| PDGF        | platelet derived growth factor                   |  |
| PRP         | platelet rich plasma                             | thrombozytenreiches Plasma   |
| PPP         | platelet poor plasma                             | thrombozytenarmes Plasma   |
| SWI         | superficial sternal wound infection              | oberflächliche sternale Wundinfektion                                      |
| TGF-β       | transforming growth factor beta                  | transformierender Wachstumsfaktor beta                                     |
| VEGF        | vascular endothelial growth factor               | Gefäßendothelialer Wachstumsfaktor   |
| WHO         | World Health Organization                        | Weltgesundheitsorganisation  |
| l/ml/μl     | liter/milliliter/microliter                      | Liter/Milliliter/Mikroliter  |
| °C          | degree Celsius                                   | Grad Celsius   |
| ∅           | average  | Durchschnittswert  |

## 8. INTERNE VERZEICHNISSE

### 8.1 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Anteil der tiefen sternalen Wundheilungsstörungen in der Prüfgruppe und der Kontrollgruppe im Beobachtungszeitraum von 30 Tagen ..... **Fehler! Textmarke nicht definiert.**

### 8.2 TABELLENVERZEICHNIS

|  |        |
|--|--------|
| Tabelle 1: Vergleich verschiedener Geräte zur Herstellung von thrombozytenreichem Plasma (PRP) hinsichtlich der Anreicherung von Thrombozyten und Leukozyten .....   | - 16 - |
| Tabelle 2: Klinische Charakteristika und präoperative Variablen der Prüfgruppe und der Kontrollgruppe .....  | - 27 - |
| Tabelle 3: Perioperative Variablen der Prüfgruppe und der Kontrollgruppe .....   | - 28 - |
| Tabelle 4: Klinische Charakteristika und präoperative Variablen der Endpunkt-Gruppe und der Nicht-Endpunkt-Gruppe.....   | - 31 - |
| Tabelle 5: Perioperative Variablen der Endpunkt-Gruppe und der Nicht-Endpunkt-Gruppe.....  | - 31 - |
| Tabelle 6: Inzidenz von sternaler Wundheilungsstörung nach medianer Sternotomie und sofern angegeben die assoziierte Mortalität in der Literatur .....               | - 42 - |
| Tabelle 7: Vergleich von Patienten mit und ohne Mediastinitis hinsichtlich der Dauer von Hospitalisierung, Intensivpflichtigkeit und Beatmung in der Literatur ..... | - 43 - |

## 9. LITERATURVERZEICHNIS

**Alio JL, Abad M, Artola A, Rodriguez-Prats JL, Pastor S, Ruiz-Colecha J (2007a):** Use of autologous platelet-rich plasma in the treatment of dormant corneal ulcers. *Ophthalmology* 114, 1286-1293

**Alio JL, Colecha JR, Pastor S, Rodriguez A, Artola A (2007c):** Symptomatic dry eye treatment with autologous platelet-rich plasma. *Ophthalmic Res* 39, 124-129

**Alio JL, Pastor S, Ruiz-Colecha J, Rodriguez A, Artola A (2007b):** Treatment of ocular surface syndrom after LASIK with autologous platelet-rich plasma. *Journal of Refractive Surgery* 23, 617-619

**Alizzi A, Fenton C, Sposato L, Huang YY, Ferguson P, Murton M, Dixit A, Al-Masri A, Koh E, Hemli JM, O'Brien S, Peres P, Ketana RVRS (2007):** Platelet gel in cardiac surgery - effects on wound healing (the 'PICS' study). *Heart Lung Circ* 16, 13-29

**Almdahl SM, Veel T, Halvorsen P, Vold MB, Mølsted P (2011):** Randomized prospective trial of saphenous vein harvest site infection after wound closure with and without topical application of autologous platelet-rich plasma. *E J Cardiothorac Surg* 39, 44-48

**Alsousou J, Thompson M, Hulley P, Noble A, Willett K (2009):** The biology of platelet-rich plasma and its application in trauma and orthopaedic surgery. A review of the literature. *J Bone Joint Surg (Br)* 91-B, 987-996

**Alsousou J, Ali A, Willett K, Harrison P (2013):** The role of platelet-rich plasma in tissue regeneration. *Platelets* 24, 173-182

**Anitua E, Andia I, Ardanza B, Nurden P, Nurden AT (2004):** Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration. *Thromb Haemost* 9, 4-15

**Astudillo R, Vaage J, Myhre U, Karevold A, Gårdlund B (2001):** Fewer reoperations and shorter stay in the cardiac surgical ward when stabilising the sternum with the Ley prosthesis in post-operative mediastinitis. *Eur J Cardiothorac Surg* 20, 133-139

**Bapat V, El-Muttardi N, Young C, Venn G, Roxburgh J (2008):** Experiences with vacuum-assisted closure of sternal wound infections following cardiac surgery and evaluation of chronic complications associated with its use. *J Card Surg* 23, 227-233

**Beck LS, Ammann AJ, Aufdemorte TB, Deguzman L, Xu Y, Lee WP, McFatrige LA, Chen TL (1991):** In vivo induction of bone by recombinant human transforming growth factor-beta1. *J Bone Miner Res* 6, 961-968

**Berg HF, Brands WGB, van Geldorp TR, Kluytmans-VandenBergh MFQ, Kluytmans JAJW (2000):** Comparison between closed drainage techniques for the treatment of postoperative mediastinitis. *Ann Thorac Surg* 70, 924-929

**Bielecki TM, Gazdzik TS, Arendt J, Szczepanski T, Król W, Wielkoszynski T (2007):** Antibacterial effect of autologous platelet gel enriched with growth factors and other active substances – an in vitro study. *J Bone Joint Surg Br* 89, 417-420

- Bilk D (2001):** Augmentieren mit thrombozytenreichem Plasma (PRP) und CERASORB® – Eine erfolgreiche Kombination in der Implantologie. *Oralchirurg J* 1, 12-19
- Birgand G, Radu C, Alkhoder S, Al Attar N, Raffoul R, Dilly MP, Nataf P, Lucet JC (2013):** Does a gentamicin-impregnated collagen sponge reduce sternal wound infections in high-risk cardiac surgery patients? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 16, 134-142
- Blanchard A, Hurni M, Ruchat P, Stumpe F, Fischer A, Sadeghi H (1995):** Incidence of deep and superficial sternal infection after open heart surgery. A ten years retrospective study from 1981 to 1991. *Eur J Cardiothorac Surg* 9, 153-157
- Borger MA, Rao V, Weisel RD, Ivanov J, Cohen G, Scully HE, David TE (1998):** Deep sternal wound infection: risk factors and outcomes. *Ann Thorac Surg* 65, 1050-1056
- Buchwald D, Kaltschmidt C, Haardt H, Laczkovics A, Reber D (2008):** Autologous platelet gel fails to show beneficial effects on wound healing after saphenectomy in CABG patients. *JECT* 40, 196-202
- Buja A, Zampieron A, Cavalet S, Chiffi D, Sandonà P, Vinelli A, Baldovin T, Baldo V (2012):** An update review on risk factors and scales for prediction of deep sternal wound infections. *Int Wound J* 9, 372-386
- Centers for Disease Control and Prevention (2012):** Surgical site infection (SSI) event. *National Healthcare Safety Network (NHSN)* [Online] URL: [www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/9pscSSlcurrent.pdf](http://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/9pscSSlcurrent.pdf). (Stand vom: 18.09.2013, 14:03)
- Cervelli V, Palla L, Pascali M, De Angelis B, Curcio BC, Gentile P (2009):** Autologous platelet-rich plasma mixed with purified fat graft in aesthetic plastic surgery. *Aesth Plast Surg* 32, 716-721
- Choi J, Minn KW, Chang H (2012):** The efficacy and safety of platelet-rich plasma and adipose-derived stem cells: an update. *Arch Plast Surg* 39, 585-592
- Claesson-Welsh L (1996):** Mechanism of action of platelet-derived growth factor. *Int J Biochem Cell Biol* 28, 373-385
- Diez C, Koch D, Kuss O, Silber RE, Friedrich I, Boergmann J (2007):** Risk factors for mediastinitis after cardiac surgery - a retrospective analysis of 1700 patients. *J Cardiathorac Surg* 2, 2-23
- Dionyssiou D, Demiri E, Foroglou P, Cheva A, Saratzis N, Aivazidis C, Karkavelas G (2013).** The effectiveness of intralesional injection of platelet-rich plasma in accelerating the healing of chronic ulcers. An experimental and clinical study. *Int Wound J* 10, 397-406
- Döll M (2000):** Postoperativer Blutverlust, Fremdblutverbrauch und Sternuminfektion bei Einsatz des autologen Thrombozytengels in der Herzchirurgie. [Online] URL: [http://sundoc.bibliothek.uni-halle.de/diss-online/00/00H191/of\\_index.htm](http://sundoc.bibliothek.uni-halle.de/diss-online/00/00H191/of_index.htm) (Stand: 18.09.2013, 13:58)
- Driver VR, Hanft J, Fylling CP, Beriou JM; Autogel Diabetic Foot Ulcer Study Group (2006):** A prospective randomized, controlled trial of autologous platelet-rich plasma gel for the treatment of diabetic foot ulcers. *Ostomy Wound Manage* 52, 68-70
- Eklund AM, Lyytikäinen O, Klemets P, Huotari K, Anttila VJ, Werkkala KA, Valtonen M (2006):** Mediastinitis after more than 10,000 cardiac surgical procedures. *Ann Thorac Surg* 82, 1784-1789

- El Oakley RM, Wright JE (1996):** Postoperative mediastinitis: classification and management. *Ann Thorac Surg* 61, 1030-1036
- Englert S, Estep TH, Ellis-Stoll CC (2005):** Autologous platelet gel applications during cardiovascular surgery: effect on wound healing. *JECT* 37, 148-152
- Ennker IC, Malkoc A, Pietrowski D, Vogt PM, Ennker J, Albert A (2009):** The concept of negative pressure wound therapy (NPWT) after poststernotomy mediastinitis – a single center experience with 54 patients. *J Cardiothorac Surg* [Online] URL: <http://www.cardiothoracicsurgery.org/content/4/1/5> (Stand: 18.09.2013, 13:56)
- Eppley BL, Woodell JE, Higgins J (2004):** Platelet quantification and growth factor analysis from platelet-rich plasma: implications for wound healing. *Plast Reconstr Surg* 114, 1502-1508
- Eppley BL, Pietrzak WS, Blanton M (2006):** Platelet-rich plasma: a review of biology and applications in plastic surgery. *Plast Reconstr Surg* 118, 147e-159e
- Everts PAM, Hoffmann J, Weibrich G, Mahoney CB, Schönberger JPAM, van Zundert A, Knappe JTA (2006a):** Differences in platelet growth factor release and leucocyte kinetics during autologous platelet gel formation. *Transfus Med* 16, 363-368
- Everts PAM, Knappe JTA, Weibrich G, Schönberger JPAM, Hoffmann J, Overdevest EP, Box HAM, van Zundert A (2006b):** Platelet-rich plasma and platelet gel: a review. *JECT* 38, 174-187
- Farrion E, Ladner K (2011):** Platelet gels and hemostasis in facial plastic surgery. *Facial Plast Surg* 27, 308-314
- Feiz-Erfan I, Harrigan M, Sonntag VKH, Harrington TR (2007):** Effect of autologous platelet gel on early and late graft fusion in anterior cervical spine surgery. *J Neurosurg Spine* 7, 496-502
- Fowler Jr. VG, Kaye KS, Simel DL, Cabell CH, McClachlan D, Smith PK, Levin S, Sexton DJ, Reller LB, Corey R, Oddone EZ (2003):** Staphylococcus aureus bacteremia after median sternotomy. *Circulation* 108, 73-82
- Friberg Ö, Svedjeholm R, Söderquist B, Granfeldt H, Vikerfors T, Källman J (2005):** Local gentamicin reduces sternal wound infections after cardiac surgery: a randomized controlled trial. *Ann Thorac Surg* 79, 153-162
- Fritzsche D, Krakor R, Widera R, Lindenau KF (1992):** Häufigkeit von Wundheilungsstörungen in der Herzchirurgie. *Zentbl Chir* 117, 389-393
- Gandhi A, Van Gelderen J, Berberian WS, O'Connor JP, Parsons JR, Lin SS (2003):** Platelet releasate enhances healing in patients with a non-union, 49th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society, New Orleans, LA, *Trans Annu Meet Orthop Res Soc* 49, [poster #0492]
- Gårdlund B, Bitkover CY, Vaage J (2002):** Postoperative mediastinitis in cardiac surgery – microbiology and pathogenesis. *Eur J Cardiothorac Surg* 21, 825-830
- Geissler HJ, Hölzl P, Marohl S, Kuhn-Régner F, Mehlhorn U, Südkamp M, de Vivie ER (2000):** Risk stratification in heart surgery: comparison of six score systems. *Eur J Cardiothorac Surg* 17, 400-406

**Ghotaslou R, Yagoubi AR, Khalili AA, Mahmodian R (2008):** Mediastinitis after cardiac surgery in Madani Heart Center, Tabriz, Iran. *Jpn J Infect Dis* 61, 318-320

**Gonshor A (2002):** Technique for producing platelet-rich plasma and platelet concentrate: background and process. *Int J Periodontics Restorative Dent* 22, 547-557

**Gummert JF, Barten MJ, Hans C, Kluge M, Doll N, Walther T, Hentschel B, Schmitt DV, Mohr FW, Diegeler A (2002):** Mediastinitis and cardiac surgery – an update risk factor analysis in 10,373 consecutive adult patients. *Thorac Cardiovasc Surg* 50, 87-91

**Gummert JF, Funkat A, Beckmann A, Schiller W, Hekmat K, Ernst M, Beyersdorf F (2010):** Cardiac surgery in Germany during 2009. A report on behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 58, 379-386

**Gunaydin S, McCusker K, Sari T, Onur MA, Gurpinar A, Sevim H, Atasoy P, Yorgancioglu C, Zorlutuna Y (2008):** Clinical impact and biomaterial evaluation of autologous platelet gel in cardiac surgery. *Perfusion* 23, 179-186

**Hadler D, Haustedt N, Wajs B, Schmidt HGK (2006):** Erste Ergebnisse beim Aufbau von Knochendefekten mit thrombozytenreichem Plasma (GPS) bei 65 Patienten. Joint German Congress of Orthopaedics and Trauma Surgery, Berlin. *German medical science Surgery* [Online] URL: <http://www.egms.de/static/en/meetings/dgu2006/06dgu0816.shtml> (Stand 18.09.2013 13:43)

**Hall JC, Hall JL, Edwards MG (1998):** The time of presentation of wound infection after cardiac surgery. *J Qual Clin Pract* 18, 227-231

**Hammond JW, Hinton RY, Curl LA, Muriel JM, Lovering RM (2009):** Use of autologous platelet-rich plasma to treat muscle strain injuries. *Am J Sports Med* 37, 1135-1142

**Harrison P, Cramer EM (1993):** Platelet alpha-granules. *Blood Rev* 7, 52-62

**Henderson JL, Cupp CL, Ross EV, Shick PC, Keefe MA, Wester DC, Hannon TC, McConnell D (2003):** The effects of autologous platelet gel on wound healing. *Ear Nose Throat J* 82, 598-602

**Hersh RE, Kaza AK, Long SM, Fiser SM, Drake DB, Tribble CG (2001):** A technique for the treatment of sternal infections using the Vacuum Assisted Closure™ device. *Heart Surg Forum* 4, 211-215

**Hollenbeak CS, Murphy DM, Koenig S, Woodward RS, Dunagan WC, Fraser VJ (2000):** The clinical and economic impact of deep chest surgical site infections following coronary artery bypass graft surgery. *CHEST* 118, 397-402

**Hom DB, Linzie BM, Huang TC (2007):** The healing effects of autologous platelet gel on acute human skin wounds. *Arch Facial Plast Surg* 9, 174-183

**Inchingolo F, Tatullo M, Marrelli M, Inchingolo AM, Inchingolo AD, Dipalma G, Flace P, Girolamo F, Tarullo A, Laino L, Sabatini R, Abbinante A, Cagiano R (2012):** Regenerative surgery performed with platelet-rich plasma used in sinus lift elevation before dental implant surgery: an useful aid in healing and regeneration of bone tissue. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 16, 1222-1226

**Jenney AW, Harrington GA, Russo PL, Spelman DW (2001):** Cost of surgical site infections following coronary artery bypass surgery. *ANZ J Surg* 17, 662-664

- Jo CH, Kim JE, Yoon KS, Lee Ji H, Kang SB, Lee Jae H, Han HS, Rhee SH, Shin S (2011):** Does platelet-rich plasma accelerate recovery after rotator cuff repair? A prospective cohort study. *Am J Sports Med* 39, 2082-2090
- Jones G, Jurkiewicz MJ, Bostwick J, Wood R, Bried JT, Culbertson J, Howell R, Eaves F, Carlson G, Nahai F (1997):** Management of the infected median sternotomy wound with muscle flaps. The Emory 20 – year experience. *Ann Surg* 225, 766-778
- Joyce ME, Jingushi S, Bolander ME (1990):** Transforming growth factor-beta in the regulation of fracture repair. *Orthop Clin North Am* 21, 199-209
- Karra R, McDermott L, Connelly S, Smith P, Sexton DJ, Kaye KS (2006):** Risk factors for 1-year mortality after postoperative mediastinitis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 132, 537-543
- Khalafi RS, Bradford DW, Wilson MG (2008):** Topical application of autologous blood products during surgical closure following coronary artery bypass graft. *Eur J Cardiothorac Surg* 34, 360-364
- Kjaergard HK, Fairbrother JE (1996):** Controlled clinical studies of fibrin sealant in cardiothoracic surgery – a review. *Eur J Cardiothorac Surg* 10, 727-733
- Kluge H, Calia FM, McLaughlin JS, Hornick RB (1974):** Sources of contamination in open heart surgery. *JAMA* 230, 1415-1418
- Kuhn DFM, Braun H, Fengler B, Taborski U, Hempelmann G (2006):** Novel therapeutic options due to autologous blood components – exemplified by autologous platelet gel. *Transfus Med Hemother* 33, 307-313
- Lepelletier D, Poupelin L, Corvec S, Bourigault C, Bizouarn P, Blanloeil Y, Reynaud A, Duveau D, Despins P (2009):** Risk factors for mortality in patients with mediastinitis after cardiac surgery. *Arch of Cardiovasc Dis* 102, 119-125
- Lind M, Schumacker B, Søballe K, Keller J, Melsen F, Bünger C (1993):** Transforming growth factor-beta enhances fracture healing in rabbit tibiae. *Acta Orthop Scand* 64, 553-556
- Litmathe J, Philipp C, Kurt M, Boeken U, Gams E, Feindt P (2009):** The use of autologous platelet gel (APG) for high-risk patients in cardiac surgery – is it beneficial? *Perfusion* 24, 381-387
- Liu Y, Kalén A, Risto O, Wahlström O (2002):** Fibroblast proliferation due to exposure to a platelet concentrate in vitro is pH dependant. *Wound Repair Regen* 10, 336-340
- Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM, Mahfood S, McHenry MC, Goormastic M, Stewart RW, Golding LAR, Taylor PC (1990):** Sternal wound complications after isolated coronary artery bypass grafting: early and late mortality, morbidity, and cost of care. *Ann Thorac Surg* 49, 179-187
- MacIver RH, Stewart R, Frederiksen JW, Fullerton DA, Horvath KA (2006):** Topical application of bacitracin ointment is associated with decreased risk of mediastinitis after median sternotomy. *Heart Surg Forum* 9, 267-270
- Marx RE (2001):** Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP? *Implant Dent* 10, 225-228
- Marx RE (2004):** Platelet-rich plasma: evidence to support its use. *J Oral Maxillofac Surg* 62, 489-496

- Marx RE, Carlson ER, Eichstedt R, Schimmele SR, Strauss JE, Georgeff KR (1998):** Platelet rich plasma: growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 85, 638-646
- Mazzocca AD, McCarthy MBR, Chowanec DM, Dugdale EM, Hansen D, Cote MP, Bradley JP, Romeo AA, Arciero RA, Beitzel K (2012):** The positive effects of different platelet-rich plasma methods on human muscle, bone, and tendon cells. *Am J Sports Med* 40, 1742-1749
- Mazzucco L, Medici D, Serra M, Panizza R, Rivara G, Orecchia S, Libener R, Cattana E, Levis A, Betta PG, Borzini P (2004):** The use of autologous platelet gel to treat difficult-to-heal wounds: a pilot study. *Transfusion* 44, 1013-1018
- Melmed EP (2001):** Autologous platelet gel in plastic surgery. *Anesth Surg J* 21, 377-379
- Milano CA, Kesler K, Archibald N, Sexton DJ, Jones RH (1995):** Mediastinitis after coronary artery bypass graft surgery. Risk factors and long-term survival. *Circulation* 92, 2245-2251
- Mishra A, Pavelko T (2006):** Treatment of chronic elbow tendinosis with buffered platelet-rich plasma. *Am J Sports Med* 34, 1774-1778
- Monto RR (2012):** Platelet rich plasma treatment for chronic achilles tendinosis. *Foot Ankle Int* 33, 379-385
- Moxham JP, Kibblewhite DJ, Dvorak M, Perey B, Tencer AF, Bruce G, Strong DM (1996):** TGF-beta forms functionally normal bone in a segmental sheep tibial diaphyseal defect. *J Otolaryngol* 25, 388-392
- Naldini A, Morena E, Fimiani M, Campoccia G, Fossombroni V, Carraro F (2008):** The effects of autologous platelet gel on inflammatory cytokine response in human peripheral blood mononuclear cells. *Platelets* 19, 268-274
- Nashef SAM, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R (1999):** European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg* 16, 9-13
- Netscher DT, Eladounikdachi F, McHugh PM, Thornby J, Soltero E (2003):** Sternal wound debridement and muscle flap reconstruction: functional implications. *Ann Plast Surg* 51, 115-125
- Newman LS, Szczukowski LC, Bain RP, Perlino CA (1988):** Suppurative mediastinitis after open heart surgery. A case control study of risk factors. *Chest* 94, 546-553
- Nishida H, Grooters RK, Soltanzadeh H, Thieman KC, Schneider RF, Kim WP (1991):** Discriminate use of electrocautery on the median sternotomy incision. A 0.16% wound infection rate. *J Thorac Cardiovasc Surg* 101, 488-494
- Oh AK, Wong GA, Wong MS (2006):** Late presentation of poststernotomy mediastinitis 15 years after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 82, 1894-1897
- Ott DA, Cooley DA, Solis RT, Harrison CB (1980):** Wound complications after median sternotomy. A study of 61 patients from a consecutive series of 9,279. *Cardiovasc Dis* 7, 104-111
- Ottino G, De Paulis R, Pansini S, Rocca G, Tallone MV, Comoglio C, Costa P, Orzan F, Morea M (1987):** Major sternal wound infection after open-heart surgery. A multivariate analysis of risk factors in 2579 consecutive operative procedures. *Ann Thorac Surg* 44, 173-179

- Panda A, Jain M, Vanathi M, Velpandian T, Khokhar S, Dada T (2012):** Topical autologous platelet-rich plasma eyedrops for acute corneal chemical injury. *Cornea* 31, 989-993
- Peerbooms JC, de Wolf GS, Colaris JW, Brujin DJ, Verhaar JAN (2009):** No positive effect of autologous platelet gel after total knee arthroplasty. *Acta Orthop* 80, 557-562
- Peerbooms JC, Colaris JW, Hakkert AA, Van Appeldorn M, Bruijn DJ, Den Oudsten BL, Gosens T (2012):** No positive bone healing after using platelet rich plasma in a skeletal defect. An observational prospective cohort study. *Int Orthop* 36, 2113-2119
- Pierce GF, Tarpley JE, Yanagihara D, Mustoe TA, Fox GM, Thomason A (1992):** Platelet-derived growth factor (BB homodimer), transforming growth factor-beta 1, and basic fibroblast growth factor in dermal wound healing. Neovessel and matrix formation and cessation of repair. *Am J Pathol* 140, 1375-1388
- Pietrzak WS, Eppley BL (2005):** Platelet rich plasma: biology and new technology. *J Oral Maxillofac Surg* 16, 1043-1054
- Pradeep AR, Pai S, Garg G, Devi P, Shetty SK (2009):** A randomized clinical trial of autologous platelet-rich plasma in the treatment of mandibular degree II furcation defects. *J Clin Periodontol* 36, 581-588
- Prziborowski J, Hartrumpf M, Stock UA, Kuehnel RU, Albes JM (2008):** Is bonewax safe and does it help? *Ann Thorac Surg* 85, 1002-1006
- Randelli PS, Arrigoni P, Cabitza P, Volpi P, Maffulli N (2008):** Autologous platelet rich plasma for arthroscopic rotator cuff repair. A pilot study. *Disabil Rehabil* 30, 1584-1589
- Ridderstolpe L, Gill H, Granfeldt H, Åhlfeldt H, Rutberg H (2001):** Superficial and deep sternal wound complications: incidence, risk factors and mortality. *Eur J Cardiothorac Surg* 20, 1168-1175
- Riess FC, Awwad N, Hoffmann B, Bader R, Helmold HY, Loewer C, Riess AG, Bleese N (2004):** A steel band in addition to 8 wire cerclages reduces the risk of sternal dehiscence after median sternotomy. *Heart Surg Forum* 7, 387-392
- Risnes I, Abdelnoor M, Almdahl SM, Svennevig JL (2010):** Mediastinitis after coronary artery bypass grafting - risk factors and long-term survival. *Ann Thorac Surg* 89, 1502-1510.
- Robert Koch-Institut, Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprophylaxe (2007):** Prävention postoperativer Infektionen im Operationsgebiet: Empfehlungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 50, 377-393
- Robicsek F (2000):** Postoperative sterno-mediastinitis. *Am Surg* 66, 184-192
- Robinson PJ, Billah B, Leder K, Reid CM (2007):** Factors associated with deep sternal wound infection and haemorrhage following cardiac surgery in Victoria. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 6, 167-171
- Sachithanandan A, Nanjaiah P, Nightingale P, Wilson IC, Graham TR, Rooney SJ, Keogh BE, Pagano D (2008):** Deep sternal wound infection requiring revision surgery: impact on mid-term survival following cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 33, 673-678

**Saratzis N, Saratzis A, Melas N, Kiskinis D (2008):** Non-activated autologous platelet-rich plasma for the prevention of inguinal wound-related complications after endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. *JECT* 40, 52-56

**Saxena P, Konstantinov IE, Newman MAJ (2006):** Use of double wires in sternal closure: a useful technique. *Tex Heart Inst J* 33, 540-541

**Schaaf H, Streckbein P, Lendeckel S, Heidinger K, Görtz B, Bein G, Boedeker RH, Schlegel KA, Howaldt HP (2008):** Topical use of platelet-rich plasma to influence bone volume in maxillary augmentation: a prospective randomized trial. *Vox Sang* 94, 64-69

**Schimmer C, Sommer SP, Bensch M, Leyh R (2007):** Primary treatment of deep sternal wound infection after cardiac surgery: a survey of German heart surgery centers. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 6, 708-711

**Schimmer C, Özkur M, Sinha B, Hain J, Gorski A, Hager B, Leyh R (2012):** Gentamicin-collagen sponge reduces sternal wound complications after heart surgery: a controlled, prospectively randomized, double-blind study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 143, 194-200

**Shaikhrezai K, Robertson FL, Anderson SE, Slight RD, Brackenbury ET (2012):** Does the number of wires used to close a sternotomy have an impact on deep sternal wound infection? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 15, 219-222

**Simek M, Hajek R, Fluger I, Molitor M, Grulichova J, Langova K, Tobbia P, Nemecek P, Zalesak B, Lonsky V (2012):** Superiority of topical negative pressure over closed irrigation therapy of deep sternal wound infection in cardiac surgery. *J Cardiovasc Surg* 53, 113-120

**Simman R, Hoffmann A, Bohinc RJ, Peterson WC, Russ AJ (2008):** Role of platelet-rich plasma in acceleration of bone fracture healing. *Ann Plast Surg* 6, 337-344

**Sjögren J, Gustafsson R, Nilsson J, Malmsjö M, Ingemansson R (2005):** Clinical outcome after poststernotomy mediastinitis: vacuum assisted closure versus conventional treatment. *Ann Thorac Surg* 79, 2049-2055

**Sjögren J, Malmsjö M, Gustafsson R, Ingemansson R (2006):** Poststernotomy mediastinitis: a review of conventional surgical treatments, vacuum-assisted closure therapy and presentation of the Lund University Hospital mediastinitis algorithm. *Eur J Cardiothorac Surg* 30, 898-905

**Spelman DW, Russo P, Harrington G, Davis BB, Rabinov M, Smith JA, Spicer WJ, Esmore D (2000):** Risk factors for surgical wound infection and bacteraemia following coronary artery bypass surgery. *Aust N Z Surg* 70, 47-51

**Stähle E, Tammelin A, Bergström R, Hambreus A, Nyström SO, Hansson HE (1997):** Sternal wound complications – incidence, microbiology and risk factors. *Eur J Cardiothorac Surg* 11, 1146-1153

**Stammers AH, Trowbridge CC, Marko M, Woods EL, Brindisi N, Pezzuto J, Klayman M, Fleming S, Petzold J (2009):** Autologous platelet gel: fad or savoir? Do we really know? *JECT* 41, 25-30

**Tang GHL, Maganti M, Weisel RD, Borger MA (2004):** Prevention and management of deep sternal wound infection. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 16, 62-69

- Tavolacci MP, Merle V, Josset V, Bouchart F, Litzler PY, Tabley A, Bessou JP, Czernichow P (2003):** Mediastinitis after coronary artery bypass graft surgery: influence of the mammary grafting for diabetic patients. *J Hosp Infect* 55,21-25
- Teshima H, Kawano H, Kashikie H, Nakamura K, Imada T, Oda T, Aoyagi S (2009):** A new hydrocolloid dressing prevents surgical site infection of median sternotomy wounds. *Surg Today* 39, 848-854
- The Parisian Mediastinitis Study Group (1996):** Risk factors for deep sternal wound infection after sternotomy: a prospective, multicenter study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 111, 1200-1207
- Tischler M (2002):** Platelet Rich Plasma – Utilizing autologous growth factors for dental surgery to enhance bone and soft tissue grafts. *N Y State Dent J* 68, 22-24
- Toumpoulis IK, Anagnostopoulos CE, DeRose JJ Jr, Swistel DG (2005):** The impact of deep sternal wound infection on long-term survival after coronary artery bypass grafting. *CHEST* 127, 464-471
- Trick WE, Scheckler WE, Tokars JI, Jones KC, Reppen ML, Smith EM, Jarvis WR (2000):** Modifiable risk factors associated with deep sternal site infection after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 119, 108-114
- Trowbridge CC, Stammers AH, Woods E, Yen BR, Klayman M, Gilbert C (2005):** Use of platelet gel and its effect on infection in cardiac surgery. *JECT* 37, 381-386
- Tyndall WA, Beam HA, Zarro C, O'Connor JP, Lin SS (2003):** Decreased platelet derived growth factor expression during fracture healing in diabetic animals. *Clin Orthop Relat Re* 408, 319-330.
- Ura M, Sakata R, Nakayama Y, Arai Y (2002):** Bilateral pedicled internal thoracic artery grafting. *Eur J Cardiothorac Surg* 21, 1015-1019
- Vang SN, Brady CP, Christensen KA, Allen KR, Anderson JE, Isler JR, Holt DW, Smith LM (2007):** Autologous platelet gel in coronary artery bypass grafting: effects on surgical wound healing. *JECT* 39, 31-38
- Wajon P, Gibson J, Calcroft R, Hughes C, Thrift B (2001):** Intraoperative plateletpheresis and autologous platelet gel do not reduce chest tube drainage or allogeneic blood transfusion after reoperative coronary arter bypass graft. *Anesth Analg* 93, 536-542
- Wang HL, Avila G (2007):** Platelet rich plasma: myth or reality? *Eur J Dent* 1, 192-194
- Welsh WJ (2000):** Clinical function and usage in plastic surgery. *J Cosmet Dermatol* 11, 13-19.
- Wettstein R, Erni D, Berdat P, Rothenfluh D, Banic A (2002):** Radical sternectomy and primary musculocutaneous flap reconstruction of control sternal osteitis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 123, 1185-1190
- Zavadil DP, Satterlee CC, Costigan JM, Holt DWH, Shostrom VK (2007):** Autologous platelet gel and platelet-poor plasma reduce pain with total shoulder arthroplasty. *JECT* 39, 177-182
- Zeitani J, Bertoldo F, Bassano C, Penta de Peppo AP, Pellegrino A, El Fakhri FM, Chiariello L (2004):** Superficial wound dehiscence after median sternotomy: surgical treatment versus secondary wound healing. *Ann Thorac Surg* 77, 672-675

**Zellner J, Kujat R, Nerlich M, Angele P (2006):** Reparatur von Meniskusläsionen im avaskulären Bereich mit autologem thrombozytenreichen Plasma. Joint German Congress of Orthopaedics and Trauma Surgery, Berlin. *German medical science* [Online] URL: <http://www.egms.de/static/en/meetings/dgu2006/06dgu0040.shtml> (Stand: 18.09.2013, 13:40)

**Zilch H, Lambiris E (1986):** The sustained release of cefotaxim from a fibrin-cefotaxim compound in treatment of osteitis Pharmacokinetic Study and Clinical Result. *Arch Orthop Trauma Surg* 106, 36-41