

**«ER VAKUUM-ASSISTERT LUKKING BEDRE ENN KONVENSJONELLE
BEHANDLINGSMETODER VED POSTOPERATIV MEDIASTINITT?»**

Forfatter: Karoline Loennechen

Veileder: Dr Per Magnus Haram

SAMMENDRAG

Bakgrunn: Mediastinitis er en potensielt dødelig komplikasjon til hjertekirurgi. Tilstanden gir økt mortalitet og økt morbiditet, og koster helsevesenet dyrt. Vakuum-assistert lukning er en behandlingsmetode som har vært i bruk i over ti år. Noen små, retrospektive studier har sammenlignet VAC og de konvensjonelle behandlingsmetodene. Enkelte finner lavere mortalitet, reinfeksjonsrate og liggetid ved VAC. Mange forfattere melder om blødningskomplikasjoner med dødelig utgang under VAC-behandling. Denne studiens mål har vært å undersøke effekten av VAC på mortalitet, reinfeksjonsrate og antall liggedøgn på sykehus hos pasienter med postoperativ mediastinitis.

Metode: Vi har gjennomført en retrospektiv kohortstudie av pasienter med postoperativ mediastinitis ved St Olavs Hospital. Studieperioden var mellom 1995 og 2015, og alle som fikk operativ behandling for mediastinitis var aktuelle for inklusjon. Informasjon ble hentet fra Hjertekirurgisk kvalitetsregister og journalsøking. Pasientene ble delt i to grupper basert på valgte behandlingsmetode for mediastinitis (VAC eller ikke VAC). Gruppene ble sammenlignet med hensyn til mortalitet, reinfeksjonsrate og antall liggedøgn på sykehus.

Resultat: Vi inkluderte totalt 65 pasienter. Det var 22 pasienter i VAC-gruppen og 43 i den konvensjonelle gruppen. Det var noe høyere mortalitet i den konvensjonelle gruppen, men ikke signifikant (HR 2,02, 95 % CI 0,58-7,03). I VAC-gruppen skyldtes ett av dødsfallene komplikasjon til behandling. Pasientene i VAC-gruppen fikk reinfeksjon noe oftere enn den konvensjonelle gruppen, men forskjellen var ikke signifikant (OR 1,20, 95 % CI 0,26-5,56). VAC-gruppen lå median 9 døgn på sykehus (interkvartilbredde 6-23), og konvensjonell gruppe lå 11 døgn (8-20). Forskjellen var ikke signifikant.

Tolkning: Det var ingen forskjeller mellom gruppene med hensyn til mortalitet, reinfeksjonsrate eller liggedøgn på sykehus. Randomiserte forsøk bør gjennomføres for å besvare spørsmålene i studien. Ett dødsfall i VAC-gruppen skyldtes komplikasjoner til behandlingen, og dette må tas i betraktning når man starter VAC-behandling.

BAKGRUNN

Det finnes en rekke indikasjoner til åpen hjertekirurgi, som klaffepatologi, koronarsykdom og sykdomstilstander i aorta. For å skaffe seg tilgang til strukturene i mediastinum gjør kirurgen en median sternotomi, det vil si et langsgående snitt sentralt på sternum. En fryktet komplikasjon til inngrepet er mediastinit, hvor det oppstår dyp infeksjon i operasjonssåret.¹ Risikoen for dyp infeksjon øker ved alder over 75 år, mannlig kjønn, røyking, overvekt, venstre hovedstammestnose og komorbiditet som KOLS, diabetes mellitus og nyresvikt^{2,3}. En rekke perioperative faktorer kan også bidra til utvikling av mediastinit, som langvarig cross-clamping av aorta, akuttkirurgi, postoperativ hjertesvikt og reoperasjon på grunn av blødning²⁻⁴.

Insidens

I 2014 ble det utført 3732 «åpne» hjertekirurgiske inngrep i Norge, og 0,9 % av disse utviklet mediastinit⁵. På tross av preventive tiltak som bedre hygienerutiner og eliminasjon av risikofaktorer har insidensen for mediastinit i Norge ligget stabilt omkring én prosent de siste 15 årene⁵. Internasjonalt varierer insidensen mellom 0,25 % til 5 %, men hyppigst rapporteres den rundt én til to prosent⁶.

Mortalitet og morbiditet

Dyp infeksjon i mediastinum gir økt dødelighet og økt morbiditet. Tidlig mortalitet, det vil si 30 til 90 dager etter operasjon, rapporteres mellom 10-47 %.^{1,3,7,8} Ved gjennomgått mediastinit er 10-års mortalitet i enkelte studier 50-60 % høyere enn i kontrollgruppen^{3,9}. Død av kardial årsak opptrer også hyppigere blant disse pasientene enn blant kontrollpasienter.³ Enkelte studier finner i tillegg økt risiko for morbiditet som myocardininfarkt, supraventrikulære arytmier og cerebralt insult³.

Behandling

På grunn av varierende klinikk ved presentasjon og mangelfull dokumentasjon finnes det ingen retningslinjer for behandlingen av mediastinit¹⁰. Det er dermed kirurgens erfaring og preferanse som bestemmer behandlingsmetode. Uansett regnes debridering, altså fjerning av synlig infisert og nekrotisk vev, som en viktig del av behandlingen⁸. Ved konvensjonell behandling følger deretter enten lukking av sternum med kontinuerlig antibiotikaskylding (TCD), eller såret holdes åpent, pakkes med kompresser og lukkes senere.¹¹

Vakuum-assistert lukning (VAC) ble introdusert i behandlingen av mediastinitt ved St Olavs Hospital i 2004. Metoden ble først beskrevet for bruk ved sårkomplikasjoner av Agenta og Morykwas i 1997¹². Den går ut på at man legger en svamp i mediastinum og kobler den til en vakuumkilde. Slik utøves det lokalt negativt trykk i sårområdet, og det skal hjelpe sårtilhelingen. Svampen skiftes jevnlig og behandlingen seponeres når det ikke lenger er tegn til infeksjon¹¹. Virkningsmekanismene til VAC er ikke fullt ut forstått, men en reviewartikkel av Orgill (2009) foreslår ulike forklaringer: Det negative trykket gjør at sårkantene dras sammen. I tillegg fjernes såreksudat og bakterier, slik at ødemformasjonen og bakteriebelastningen reduseres. Negativt trykk mot vevet gir mikrodeformasjon, som igjen øker angiogenesen og celleproliferasjon. Forfatteren foreslår at de nevnte mekanismene gir raskere dannelse av granulasjonsvev, lavere bakteriekonsentrasjon og dermed raskere sårtilheling¹³.

Enkelte studier finner bedre kliniske resultater med VAC sammenlignet med konvensjonell behandling, som kortere liggetid^{14,15}, redusert mortalitet^{8,16} og lavere reinfeksjonsrate^{8,11}. På den annen side rapporterer flere studier om alvorlige blødningskomplikasjoner som følge av behandlingen. Flere forfattere melder om ruptur av høyre ventrikkel og aorta ascendens med døden til følge^{6,11,15,17-21}.

Kostnader

Behandlingen av mediastinitt er kompleks og langvarig, foregår ofte på intensivavdeling og involverer en rekke faggrupper²². To studier har sammenlignet kostnadene ved koronar bypassoperasjon hos pasienter med og uten mediastinitt. De fant at komplikasjonen gav en økning i kostnader på 2,5 til tre ganger.^{22,23}

Formål og problemstilling

Mediastinitt er en sjelden, men potensielt dødelig komplikasjon til hjertekirurgi. Tilstanden medfører stor belastning for pasienten og betydelige kostnader for helsevesenet, spesielt hvis den primære behandlingsmetoden svikter¹⁶. Vakuum-assistert lukning har vært en del av behandlingen i over ti år, med lovende, men ikke entydig positive resultater i studier. Det er rapportert om død under behandling, og behandlingen er kostbar. Formålet med denne studien er å undersøke om pasienter behandlet med vakuum-assistert lukning har lavere dødelighet og bedret klinisk utkomme enn pasientgruppen behandlet med tradisjonell metode. Studien er et ledd i kvalitetssikringsarbeidet av mediastinittbehandlingen ved St Olavs Hospital.

METODE

Studiepopulasjon

Thoraxkirurgisk avdeling ved St Olavs Hospital har regionfunksjon for 700 000 innbyggere i Helse Midt-Norge²⁴, og utfører alle typer thoraxkirurgiske inngrep unntatt operativ behandling av medfødte hjertefeil og transplantasjon av hjerte og lunge⁵. Pasientmaterialet i studien er hentet fra Hjertekirurgisk kvalitetsregister, en database startet i 1994 der det registreres informasjon om alle pasienter med mediastinitt ved dette sykehuset. Relevant informasjon som ikke var registrert i databasen (mikrobiologi, antall reoperasjoner og reoperasjonsdato) ble funnet i pasientenes journaler. Alle som fikk operativ behandling for mediastinitt var aktuelle for inklusjon i studien. Studien ble avsluttet 31.12.15. I studieperioden fikk 67 pasienter mediastinitt, og 65 av dem ble inkludert. Den ene av de ekskluderte pasientene fikk behandling med kun antibiotika, og man avsto fra kirurgisk behandling. Den andre døde dessverre av septisk sjokk før man rakk å operere.

Diagnose

Man stilte diagnosen mediastinitt hvis minst ett av følgende kriterier var oppfylt: 1) Funnt av mikroorganisme ved dyrkning av væske eller vev fra mediastinum, 2) tegn på mediastinitt ved operasjon, 3) én av de følgende: thoraxsmerter, sternal instabilitet eller feber ($>38,3^{\circ}$) i kombinasjon med enten purulent væske fra mediastinum eller mikroorganisme isolert fra blodkultur eller fra sekret fra mediastinum. (Hentet fra Centre for Disease Control and Prevention, USA)^{10,25}

Mediastinittbehandling ved St Olavs hospital

Som antibiotikaproylakse fikk pasientene Cefalotin 2 g x 4 intravenøst i løpet av operasjonsdøgnet, med første dose én time før inngrepets start. Det var noe variasjon i administrasjonstidspunkt avhengig av medikament. Ved penicillin straksallergi benyttet man Klindamycin 600 mg x 4. Inntil februar 2010 fikk pasientene Cefalotin iv 2 g x 4 i to døgn.

Ved mistenkt eller etablert mediastinitt startet man med bredspektret antibiotika intravenøst, for så å tilpasse behandlingen ved dyrkningssvar. Deretter ble pasienten umiddelbart tatt til operasjonsstua for kirurgisk eksplorasjon. Alle behandlingsmetodene innebar grundig debridering med skarp skje. Fremmedmateriale som ståltråder ble fjernet. Såret ble deretter skylt med saltvann eller hydrogenperoksid. Det ble tatt vevs- og sårsekretprøve av alle pasientene til dyrkning, gram-farging, resistenstesting og direkte mikroskopi.

Behandlernde kirurg valgte behandlingsmetode ut i fra egne preferanser.

Primær sternumlukking uten skylt ble gjort ved mistenkt steril sternumløsning. Lukkingen av sternum ble ofte gjort ad modum Robicsek, som innebar kontinuerlige parasternale forsterkningssuturer, vekselvis foran og bak ribbena²⁶.

Ved sternumlukking med antibiotikaskylling av mediastinum plasserte man et skyllekateter og et drenasjekateter i mediastinum, deretter ble sternum endelig lukket. Valg av antibiotika i skyllevæsken baserte seg på mistenkt bakterie eller bakterie påvist i blodkultur. Cefalotin ble ofte valgt. Deretter tilpasset man antibiotika til bakteriefunn ved dyrkning. Skyllingen fortsatte til skyllevæsken var fri for bakterier og pasienten fri for infeksjonstegn (afebril pasient og CRP <50).

Dersom pasienten ikke var kandidat for lukking etter debridering og man trodde det kunne bli nødvendig med flere sårrevisjoner, valgte man å holde sternum åpen og pakke mediastinum med saltvannskompresser. Deretter utførte man forsinket lukking.

VAC

Før man startet VAC-behandling ble eventuelle adheranser mellom høyre ventrikkel og sternum løsnet. For å beskytte høyre ventrikkel og omliggende strukturer la man ned et lag med parafinkompresser. Svamper ble tilpasset og lagt i det åpne mediastinum og koblet til en vakuumkilde med -125 mmHg trykk. Over svampen la man gjennomsiktig tape. Svampene ble skiftet i generell anestesi med noen dagers mellomrom, og behandlingen fortsatte til pasienten var uten tegn til infeksjon (afebril pasient, negativ bakteriedyrkning og synkende CRP). Prøvetaking til mikrobiologisk dyrkning ble gjort ved hvert svampskifte. All VAC-behandling foregikk inhospitalt, og ingen pasienter forlot sykehuset under behandling.

Plastikkirurgisk rekonstruksjon

Ved manglende tilheling av sternum eller uakseptabel sternumdefekt ble en lapp av m. rectus abdominis eller m. pectoralis major svingt opp for korreksjon eller hjelp til tilheling. Omentum majus kunne legges under muskellappen for å beskytte graft og proteser.

Studiedesign

Studien er en retrospektiv kohortstudie av pasienter med postoperativ mediastinit. Pasientene ble delt inn i to grupper basert på valgte behandlingsmetode i første reoperasjon for mediastinit. Det gav en eksponert gruppe behandlet med VAC (n=22) og en ikke-eksponert gruppe behandlet etter tradisjonell metode (n=43). I sistnevnte gruppe hadde pasientene blitt behandlet med enten primær lukking (rewiring), lukking med antibiotikaskylding (TCD) eller åpen pakking. Det primære endepunktet var mortalitet, og de sekundære endepunktene reinfeksjon og antall liggedøgn på sykehus. Reinfeksjon ble definert som manglende tilheling over to uker etter endelig lukking, reinnleggelse på grunn av mediastinit eller kronisk mediastinit påvist ved poliklinisk kontakt. Studien er godkjent av Regional Etisk Komité.

Statistiske analyser

Kaplan-Meier-metode og Gehan-Breslow-Wilcoxon test ble brukt for å sammenligne langtidsoverlevelse mellom gruppen behandlet med VAC og gruppen behandlet konvensjonelt. Hazard ratio med 95 % konfidensintervall for død assosiert med de to behandlingsgruppene ble funnet ved hjelp av Cox' proportional hazards model.

Vi presenterer tallene for antall liggedøgn på sykehus som median (interkvartilbredde). Forskjeller mellom gruppene ble funnet ved hjelp av Mann-Whitney-U-test. Kaplan-Meier-metode ble brukt for å finne forskjeller i tid til utskrivelse mellom behandlingsgruppene, hvor pasienter som døde inhospitalt ble fjernet fra analysen for å korrigere for kort liggetid. Vi valgte å bruke Gehan-Breslow-Wilcoxon-test fordi denne vektlegger tidlige forskjeller (Sabine CA Meijvis et al. Lancet 2011 Volume 377, issue 9782, pages 20123-2030)

For å måle effekten av VAC og TCD på reinfeksjonsstatus ble logistisk regresjonsanalyse brukt, og resultatet oppgis som odds ratio med 95 % konfidensintervall.

Sammenligning av grupper med hensyn til pasientkarakteristika ble utført med Pearson chi-kvadrattest, Mann-Whitney-U test eller two sided t-test.

Signifikansnivå 0,05 ble valgt.

Statistiske analyser ble gjennomført i SPSS og STATA.

RESULTAT

Demografi

Pasientene i VAC-gruppen var yngre enn den konvensjonelle gruppen. De hadde lengre tid med aortatang og tendens til lengre tid på hjerte-lungemaskin. I tillegg hadde de i større grad behov for inotropibehandling og defibrillering for ventrikkelflimmer peroperativt. En større andel av pasientene i den konvensjonelle gruppen hadde angina pectoris og venstre hovedstammestenose. Pasientkarakteristika og risikofaktorer er presentert i tabell 1.

Tabell 1. Pasientkarakteristika og risikofaktorer

Variabel	VAC (n=22)	Konvensjonell (n=43)	P-verdi
Pasientrelaterte /preoperative			
Alder (år)	62,80±10,49	69,37±8,73	0,01
Mannlig kjønn (n)	20/22	33/43	0,16
BMI (kg/m ²)	31,03±3,98	29,79±3,06	0,17
KOLS (n)	4/22	10/43	0,64
Diabetes (n)	5/22	11/43	0,80
Nyresvikt# (n)	5/22	4/43	0,15
Røyker (n)	5/22	12/43	0,90
Arytmier****			0,60
Atrieflimmer	1/22	4/43	
AV-blokk	-	1/43	
Hovedstammestenose (n)	2/22	15/43	0,03
N-karsykdom (n)			0,31
Enkarsykdom	3/22	6/43	
Tokarsykdom	4/22	4/43	
Trekarsykdom	9/22	27/43	
Akutt koronarsyndrom* (n)	6/22	17/43	0,33
Angina pectoris** (n)	11/22	36/43	0,008
Tidligere infarkt*** (n)	6/22	13/43	0,29
Tidligere PCI (n)	4/22	4/43	0,59
Tidligere hjertekirurgi (n)	1/22	2/43	0,23
Operative			
Hastegrad (n)			0,77
Operert innen 24 t	2/22	2/43	
Gruppe 1	9/22	16/43	
Tid crossclamp (min)	81,68±41,44	55,07±29,15	0,004
Tid CPBP (min)	103,27±44,84	84,15±37,93	0,079
Blødning (ml)	1022,72±1769	604,65±189,87	0,13
Inotropibehandling (n)	10/22	16/43	0,018
Defibrillert VF (n)	8/22	9/43	0,005

Postoperative			
Reoperert for blødning (n)	1/22	3/43	0,70
Intubasjonstid (min)	1605,50±5205,86	694,23±2603,7	0,35
Transfusjon SAG (n)	5,4±5,60	3,19±3,28	0,72
Hjertesvikt§ (n)	3/22	9/43	0,73
Pneumoni (n)	2/22	10/43	0,16

Tallene er frekvens eller gjennomsnitt±standardavvik.

VAC; Vakuum-assistert lukning, Konvensjonell; konvensjonell behandling, BMI; Body Mass Index, PCI; Perkutan koronar intervensjon, CPBP; Kardiopulmonal bypass, SAG; SAGMAN erythrocyttkonsentrat, VF; Ventrikkelflimmer

*Siste mnd **Siste seks mnd ***Siste tre mnd. ****Ved undersøkelse

#Kreatinin >140 µmol/L eller dialyse, §Behov for ≥2 inotrope medikamenter eller aortaballongpumpe.

I den konvensjonelle gruppen fikk 72,1 % av pasientene utført kun CABG, mot 54,5 % i VAC-gruppen. Primære kirurgiske inngrep i de to gruppene er presentert i tabell 2.

Tabell 2. Primærkirurgi

Type inngrep	VAC		Konvensjonell behandling	
	n	%	n	%
Kun CABG	12/22	54,5	31/43	72,1
Kun AVR	2/22	9	4/43	9,4
CABG og AVR	3/22	13,6	3/43	7
CABG og				
ablasjon for AF	-	0	1/43	2,3
mitralplastikk	1/22	4,5	-	0
aortakirurgi	-	0	1/43	2,3
AVR og				
atrial tumorekstirpasjon	-	0	1/43	2,3
aortakirurgi	3/22	13,6	-	0
CABG, AVR og				
kirurgisk ablasjon for AF	-	0	1/43	2,3
Annen kirurgi				
Atrial tumorekstirpasjon	-	0	1/43	2,3
Mitralplastikk	1/22	4,5	-	0

Tabell 2 viser fordelingen av de primære kirurgiske inngrep i begge gruppene. Tallene er frekvens og prosent.

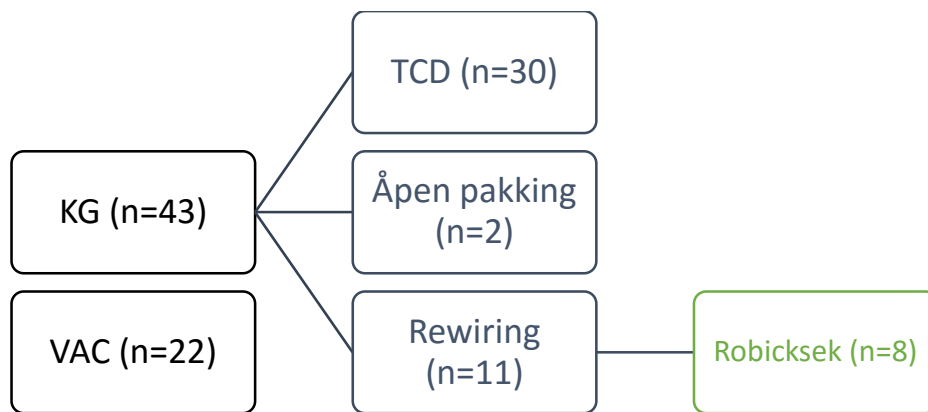
CABG; koronar bypassoperasjon, AF; atrieflimmer, AVR; Aortaklafferstatning.

Mediastinit

Insidensen av mediastinit i denne perioden var 0,53 %. Diagnosen ble stilt etter utskrivelse fra sykehus hos 58,2 % av pasientene, og i gjennomsnitt 12 dager etter det primære inngrepet.

I perioden 1994 til 2004 ble pasientene behandlet etter tradisjonell metode. VAC ble benyttet for første gang i 2004, og fra 2004 til 2008 var både VAC og de tradisjonelle metodene i bruk. Etter 2008 har man stort sett kun brukt VAC, men det forekommer fortsatt at kirurgen foretrekker en av de tradisjonelle metodene. Behandlingsmetodene for mediastinit er presentert i figur 1.

Figur 1. Behandling i første reoperasjon for mediastinit.



KG; Konvensjonell gruppe. TCD; Traditional closed drainage (primær lukking med antibiotikaskylling). Rewiring; Primær lukking.

Hos over halvparten av pasientene i begge gruppene fant man enten *Staphylococcus aureus* eller koagulase-negative stafylokokker (KNS) i første positive bakteriekultur fra sårsekret.

Mikrobiologiske karakteristika er presentert i tabell 3.

Tabell 3. Mikroorganisme påvist ved dyrkning av vev/væske fra mediastinum

Mikrobiologisk agens	VAC		Konvensjonell behandling	
	n	%	n	%
Negativ dyrkning	1/22	4,5	11/43	25,6
<i>S. aureus</i>	4/22	18,2	12/43	27,9
<i>S. aureus</i> (betalaktamase)	3/22	13,6	3/43	7
KNS	8/22	36,4	7/43	16,3
KNS (betalaktamase)	1/22	4,5	3/43	7
KNS (methicillinresistent)	-	0	1/43	2,3
<i>P. acnes</i>	2/22	9,1	2/43	4,7
<i>C. albicans</i>	1/22	4,5	-	0
<i>E. aerogenes</i>	-	0	1/43	2,3
<i>S. pasteurii</i>	-	0	1/43	2,3
<i>M. catharralis</i> (betalaktamase)	-	0	1/43	2,3
<i>E. cloacae</i>	-	0	1/43	2,3
<i>E. coli</i>	1/22	4,5	-	0
<i>E. faecalis</i>	1/22	4,5	-	0

KNS = Koagulasenegative stafylokokker (ie. hvite stafylokokker); *S. aureus* = *Staphylococcus aureus*; *P. acnes* = *Propionibacterium acnes*; *C. albicans* = *Candida albicans*; *E. aerogenes* = *Enterobacter aerogenes*; *S. pasteurii* = *Staphylococcus pasteurii*; *M. catharralis* = *Moraxella catharralis*; *E. cloacae* = *Enterobacter cloacae*; *E. coli* = *Escherichia coli*; *E. faecalis* = *Enterococcus faecalis*

Funn tolket som ikke klinisk signifikant av mikrobiologisk avdeling (forurensning/hudflora) er ikke tatt med.

I den konvensjonelle gruppen utviklet 10 pasienter sepsis (23,3 %). Seks av disse hadde infeksjon med *Staphylococcus aureus*. Ingen i VAC-gruppen var septisk. I gruppen som ble lukket primært med diagnosen steril sternumløsning fikk man positivt dyrkningssvar i åtte av elleve tilfeller. Dyrkningssvar innenfor den konvensjonelle gruppen er presentert i Tabell 4.

Tabell 4. Fordeling av dyrkningssvar innad i den konvensjonelle gruppen

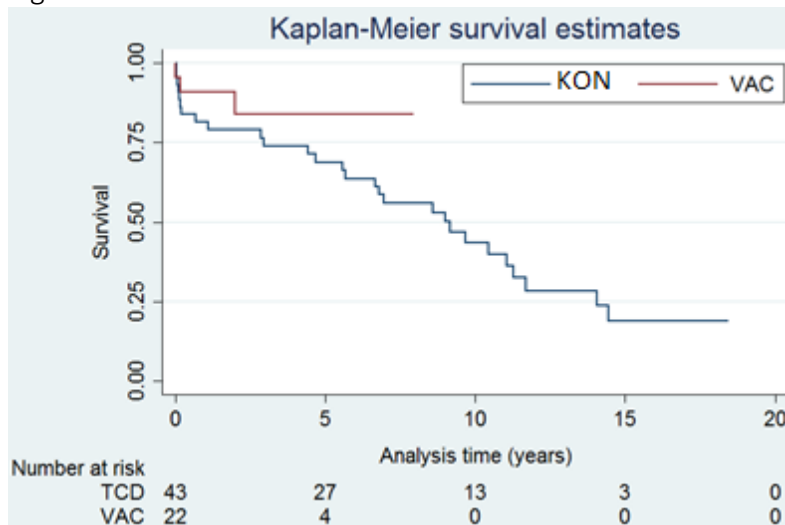
Mikrobiologisk agens	Rewiring	TCD	Åpen pakking
Negativ dyrkning	3/11	8/11	-
<i>S. aureus</i>	2/11	8/30	2/2
<i>S. aureus</i> (betalaktamase)	-	3/30	-
KNS	2/11	5/30	-
KNS (betalaktamase)	1/11	2/30	-
KNS (methicillinresistent)	-	1/30	-
<i>P. acnes</i>	1/11	1/30	-
<i>E. cloacae</i>	1/11	-	-
<i>S. pasteurii</i>	1/11	-	-
<i>M. catharralis</i> (betalaktamase)	-	1/30	-
<i>Enterobacter aerogenes</i>	-	1/30	-
Sepsis	0/11	9/30	1/2

Forklaring på forkortelsene finnes i tabell 3. Sepsis: Infeksjon og minst 2/4 SIRS-kriterier oppfylt.

Mortalitet

I den konvensjonelle gruppen døde åtte pasienter de første 90 dagene etter primærkirurgi (18,6 %). I VAC-gruppen døde to pasienter i dette tidsrommet (9,1 %). Det var ingen forskjell i mortalitet mellom gruppene. Hazard ratio i den konvensjonelle gruppen var 2,02 (95 % CI 0,58-7,03). Etter korreksjon for alder var det ingen forskjell. Alder var en viktig faktor for mortalitet, og ett års økning i alder ved operasjonstidspunkt økte risikoen for å dø av mediastinititt med 8 %. Tallene er presentert i figur 2.

Figur 2. Mortalitet



Figur 2. KON; konvensjonell behandling. VAC; Vakuum-assistert lukning. Langtidsoverlevelse i Kaplan-Meier-estimat. $P=0,30$ for Gehan-Breslow-Wilcoxon. HR 2,02 (95 % CI 0,58-7,03), $p=0,27$.

Totalt tre pasienter i VAC-gruppen er døde. To av dem døde inhospitalt på grunn av hhv. sirkulatorisk kollaps og multiorgansvikt. Den tredje døde to år senere av årsaker som ikke var relatert til mediastinititt. Alvorlige blødningskomplikasjoner med sirkulatorisk kollaps oppstod hos to pasienter under VAC-behandling, der VAC-systemet hadde erodert henholdsvis venegraftet og høyre ventrikkel. Pasienten med høyre ventrikkelruptur fikk straks tegn på tamponade og døde dessverre kort tid etter at operativ behandling var forsøkt. To pasienter måtte skifte ut VAC-systemet fordi det hadde sluttet å fungere, hos én av dem stoppet systemet opp på grunn av blodkoagel i slangen fra postoperativ blødning.

I den konvensjonelle gruppen er 28 pasienter døde. Fire pasienter døde inhospitalt, én på grunn av septisk sjokk og resten av multiorgansvikt.

Reinfeksjon

Tabell 5. Reinfeksjon, manglende tilheling av sternum >2 uker eller kronisk infeksjon

	VAC	Konvensjonell	OR	95 % CI	P-verdi
Reinfeksjon	3/22 (13,6%)	5/43 (11,6%)	1,20	0,26-5,56	0,82

VAC; Vakuum-assistert lukning. OR; Odds ratio. CI; Konfidensintervall.

Det var ingen forskjell mellom gruppene med hensyn til reinfeksjonsrate. Odds ratio for reinfeksjon i VAC-gruppen er 1,20 (95 % CI 0,26-5,56) sammenlignet med den konvensjonelle gruppen (tabell 5).

Sykehusopphold

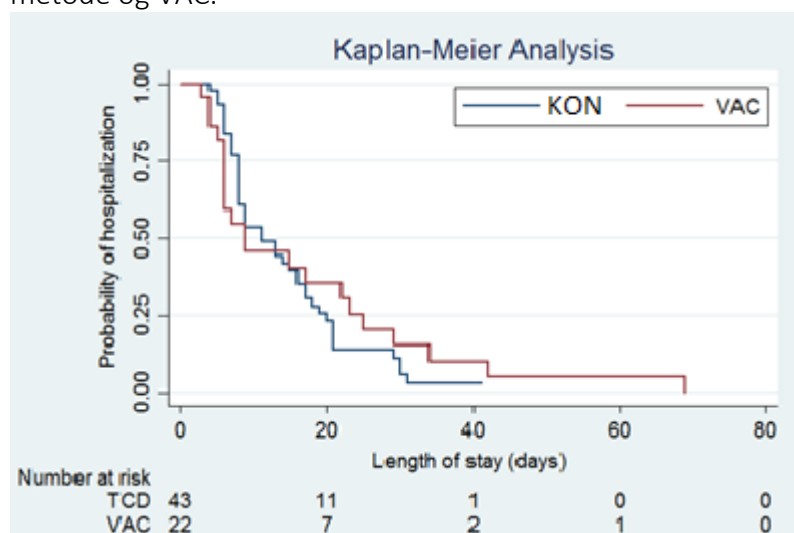
Tabell 6. Liggedøgn på sykehus etter reoperasjon for mediastinitis

	VAC (n=22)	Konvensjonell	P-verdi
Liggedøgn (dager)	9 (6-23)	11 (8-20)	0.52

VAC; Vakuum-assistert lukning. Tallene oppgis i median (interkvartilbredde).

Pasientene i VAC-gruppen lå median 9 døgn (6-23) på sykehus, og den konvensjonelle gruppen lå median 11 døgn (8-20). Forskjellen er ikke signifikant. Tallene er presentert i tabell 6 og figur 3.

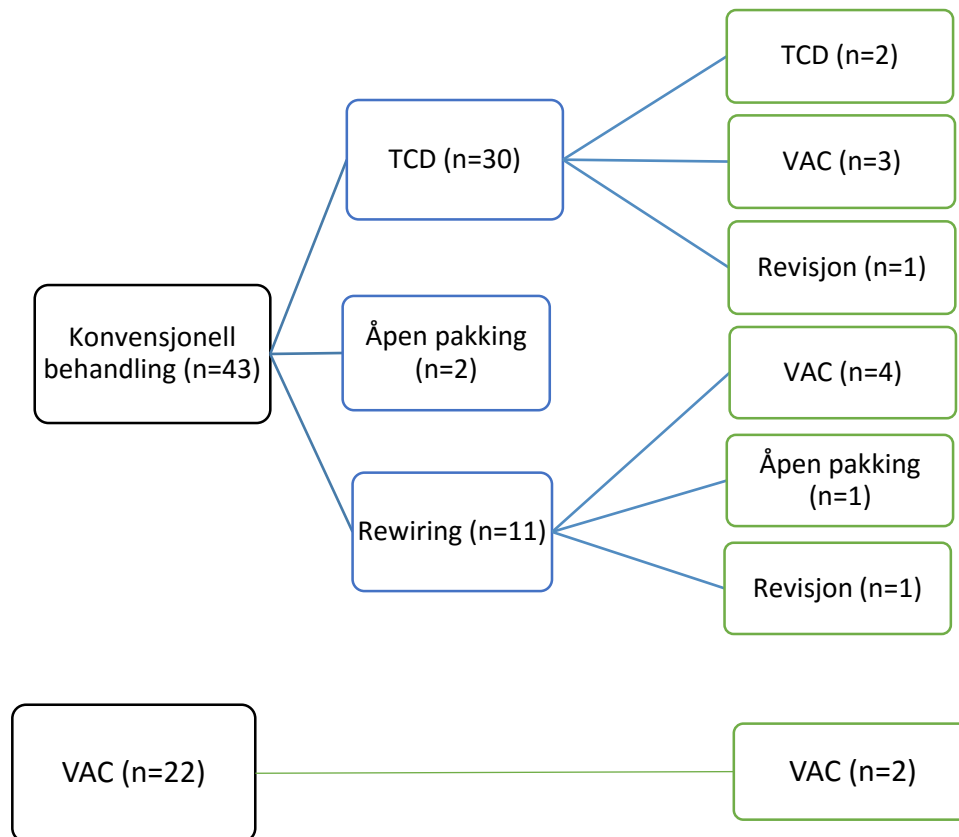
Figur 3. Antall liggedøgn på sykehus hos pasienter med postoperativ mediastinitis behandlet med konvensjonell metode og VAC.



Figur 3. KON; Konvensjonell gruppe. VAC; Vakuum-assistert lukning. Kaplan-Meier-estimat for sannsynlighet for hospitalisering. P= 0.58 for Gehan-Breslow-Wilcoxon.

Behandlingssvikt

Figur 4. Behandlingssvikt. Reoperasjon nummer to for mediastinititt i de ulike gruppene



Figur 4. Pasienten er endelig behandlet for mediastinititt, men får behov for ny reoperasjon på grunn av mediastinititt. De sorte og blå rutene viser valgt behandlingsmetode ved første reoperasjon. De grønne rutene viser metoden som ble valgt ved andre reoperasjon. Tilfeller hvor TCD ble valgt etter VAC som bro til endelig lukking, eller fjerning av Ley-protese etter rewiring er ikke tatt med her.

Ingen av pasientene som ble behandlet med åpen pakking i første reoperasjon ble operert på nytt. Behandlingssvikt forekom hyppigere i den konvensjonelle gruppen (27,9 %) enn i VAC-gruppen (9,1 %). Reoperasjon nummer to i de ulike gruppene er vist i figur 4. Hos de 11 pasientene som ble primært lukket tolket man tilstanden som steril sternumløsning, med unntak av ett tilfelle, der pasienten hadde mediastinititt med pussutvikling. Av elleve pasienter ble syv operert på nytt. En av dem måtte få Ley-protesen fjernet på grunn av ubehag. De øvrige seks (54,5 %) trengte reoperasjon på grunn av utvikling av fulminant mediastinititt.

DISKUSJON

I denne studien har vi sett på effekten av behandling med vakuum-assistert lukning av pasienter med postoperativ mediastinititt. Det var ingen forskjell mellom VAC-gruppen og den konvensjonelle gruppen når det gjaldt mortalitet, reinfeksjon eller antall liggedøgn på sykehus.

Insidens

Insidensen av mediastinititt i studieperioden ved St Olavs Hospital var 0,53 %. Det er lavere enn insidensen som ofte rapporteres internasjonalt, om ligger rundt 1-2 %^{6,16}.

Demografi

VAC-gruppen var yngre enn den konvensjonelle gruppen. VAC er en ny behandlingsmetode, og man kunne forvente høyere alder i VAC-gruppen fordi eldre pasienter aksepteres til kirurgi enn tidligere¹¹. Årsaken til at VAC-pasientene var yngre da de fikk mediastinititt kan være at en større andel i denne gruppen gjennomgikk mer kompliserte inngrep enn i den konvensjonelle gruppen. Kompliserte, og dermed mer langvarige inngrep kan gi økt risiko for mediastinititt fordi flere intraoperative risikofaktorer er til stede. VAC-gruppen hadde lengre crossclamping av aorta og tendens til lengre tid på kardiopulmonal bypassmaskin. I tillegg hadde de oftere behov for inotropibehandling og defibrillering av ventrikkelflimmer peroperativt.

Mikrobiologi

De koagulasenegative stafylokokkene (hvite stafylokokker) utgjorde majoriteten av isolatene ved mediastinititt i VAC-gruppen. I den konvensjonelle gruppen dominerte *Sstaphylococcus aureus*. Det strider imot funnene i en norsk studie fra 2014, der *S. aureus* ble isolert hos 57 % av pasientene¹¹.

Mortalitet

Vi finner ingen forskjell i mortalitet mellom gruppene. Dette samsvarer med funn hos Risnes, Doss og Fuchs^{11,14,15}. To andre studier finner redusert inhospital⁸ og 90-dagers¹⁶ mortalitet i VAC-gruppen sammenlignet med den konvensjonelt behandlede gruppen. En av dem fant en 76 % reduksjon i tidlig mortalitet, men hadde bare inkludert 47 pasienter⁸. På grunn av den lave insidensen av mediastinititt er de fleste studiene på dette området små. I tillegg er de retrospektive. Dermed er det vanskelig å si noe sikkert om årsaker til reduksjon i mortalitet. I

vår studie kunne kanskje lengre observasjonstid i VAC-gruppen avdekke større forskjeller i mortalitet mellom gruppene. På den annen side er VAC en ny behandlingsmetode, og en eventuell økning i overlevelse etter mediastinitis kan også skyldes at organstøttende behandling og behandlingen av kardiovaskulær sykdom er blitt bedre de senere årene.

I vår studie var alle de inhospitale dødsfallene i den konvensjonelle gruppen forårsaket av septisk sjokk eller multiorgansvikt, og ingen døde som direkte følge av behandlingen. I VAC-gruppen fikk to pasienter blødningskomplikasjoner, hvorav én døde. Under VAC-behandling er strukturene i mediastinum i nær kontakt med svampen, og de er utsatt for skjærekrefter fra sternum ved respirasjon eller hosting. På tross av tiltak for å beskytte høyre ventrikel og underliggende strukturer, melder flere forfattere om komplikasjoner som erosjon av aorta ascendens¹⁹⁻²¹ og bypassgraft samt ruptur av høyre ventrikel.^{6,11,23} En svensk studie¹⁸ undersøkte risikoen for ruptur av høyre ventrikel under VAC-behandling, og fant at denne komplikasjonen oppstod hos to av 176 pasienter (1,1 %). Av dem døde én pasient, som den eneste i gruppen. Forfatterne finner at gruppen har utmerket 30-dagers overlevelse, og mener at det veier opp for risikoen for blødningskomplikasjoner.

Liggetid og reinfeksjonsrate

Flere studier finner kortere liggetid^{11,14,15} i VAC-gruppen. I vår studie fant vi at VAC-gruppen hadde to døgn kortere liggetid enn den konvensjonelle, uten at funnet var signifikant. Flere pasienter hadde opptil fem svampskifter, og det gir lang liggetid. Reduksjon i liggetiden hos pasienter med mediastinitis kan fremskynde rehabiliteringen i tillegg til å bidra til å redusere de høye kostnadene som er assosiert med denne komplikasjonen. På den annen side peker Sjögren (2011) på at mange VAC-skifter, og dermed mange debrideringer og mikrobiologiske prøvetakinger, gir god infeksjonskontroll¹⁸.

Man kan tenke seg at kronisk infeksjon eller reinfeksjon etter mediastinitis øker belastningen ytterligere for pasienten, i tillegg til at det hindrer rehabiliteringen. Risnes (2014) og Petzina finner redusert reinfeksjonsrate^{8,11} i VAC-gruppen. Vi fant ingen forskjell mellom gruppene.

Behandlingssvikt hos pasientene som ble lukket primært

Det er verdt å merke seg at pasientene som ble lukket primært med diagnosen steril sternumløsning trengte reoperasjon på grunn av mediastinitis i over halvparten av tilfellene. Det finnes ingen retningslinjer som hjelp til å predikere hvilke pasienter i denne gruppen som utvikler mediastinitis. Dyrkningssvar har i vårt materiale ikke vært en god prediktor for hvem

som utvikler mediastinititt. Man fikk positiv dyrkning hos åtte av elleve primært lukkede pasienter. Av pasientene som *ikke* fikk ny reoperasjon etter rewiring hadde halvparten positiv dyrkning, og én av pasientene som fikk ny operasjon hadde negativ dyrkning. I tiden før diagnosen mediastinititt stilles får pasienten ofte antibiotikabehandling mot infeksjon med ukjent fokus. Det kan forstyrre dyrkningssvaret. Behandlingssvikten vi har sett i gruppen som ble lukket primært kan tyde på at steril sternumløsning burde behandles som mediastinititt.

Svakheter

Flere svakheter ved studien er verdt å nevne. På tross av at nesten alle pasientene med postoperativ mediastinititt i tidsrommet 1994-2015 ble inkludert, er det bare 65 pasienter i studien. Dette antallet gir ikke tilstrekkelig styrke til å påvise forskjeller mellom gruppene. Behandlingen er ikke randomisert, og flere kirurger har vært involvert i behandlingen av samme pasient. Studien er retrospektiv og dermed utsatt for registreringsbias. I den konvensjonelle gruppen er det inkludert flere ulike behandlingsmetoder, og pasientene innad i gruppen er da egentlig ikke sammenlignbare. Pasientene som ble lukket primært uten skyll hadde fått diagnosen steril sternumløsning. Vi valgte likevel å inkludere pasientene med steril sternumløsning da mediastinititt og steril sternumløsning av noen anses som et kontinuum av samme diagnose, og det er ukjent hvorvidt steril løsning forårsaker mediastinititt eller motsatt²⁷. Valget om å inkludere dem understøttes av at den primære behandlingen sviktet hos majoriteten av disse pasientene, og de endte opp med mediastinititt.

KONKLUSJON

Vi har ikke funnet noen forskjell mellom de to behandlingsgruppene når det gjelder mortalitet, reinfeksjon og antall liggedøgn på sykehus. Problemstillingen kan best besvares med randomiserte forsøk. Det er verdt å merke seg at primær lukking av pasienter med steril sternumløsning førte til behandlingssvikt i over halvparten av tilfellene. Dette kan bety at steril løsning bør behandles som mediastinititt, da det er vanskelig å predikere hvilke pasienter som kommer til å utvikle mediastinititt. I tillegg oppstod alvorlige blødningskomplikasjoner hos to av pasientene i VAC-gruppen, én med dødelig utgang. Dette må tas i betraktning når man vurderer å starte VAC-behandling, og man må ta alle forholdsregler for å beskytte strukturene i mediastinum.

TAKK

Jeg ønsker å takke veileder dr Per Magnus Haram for god hjelp med oppgaven. En stor takk rettes også til professor Roar Stenseth for viktige bidrag, og til forsker Javaid Nauman som har gjennomført de statistiske beregningene.

KILDER

1. Kubota H, Miyata H, Motomura N, et al. Deep sternal wound infection after cardiac surgery. *Journal of cardiothoracic surgery* 2013;8:132.
2. Chan M, Yusuf E, Giulieri S, et al. A retrospective study of deep sternal wound infections: clinical and microbiological characteristics, treatment, and risk factors for complications. *Diagnostic microbiology and infectious disease* 2015.
3. Risnes I, Abdelnoor M, Almdahl SM, Svennevig JL. Mediastinitis after coronary artery bypass grafting risk factors and long-term survival. *The Annals of thoracic surgery* 2010;89:1502-9.
4. Abboud CS, Wey SB, Baltar VT. Risk factors for mediastinitis after cardiac surgery. *Annals of Thoracic Surgery* 2004;77:676-83.
5. Svennevig JL. Norsk Hjertekirurgiregister 2014.
6. Bapat V, El-Muttardi N, Young C, Venn G, Roxburgh J. Experience with Vacuum-assisted closure of sternal wound infections following cardiac surgery and evaluation of chronic complications associated with its use. *J Card Surg* 2008;23:227-33.
7. van Wingerden JJ, Ubbink DT, van der Horst C, de Mol B. Poststernotomy mediastinitis: a classification to initiate and evaluate reconstructive management based on evidence from a structured review. *Journal of cardiothoracic surgery* 2014;9:179.
8. Petzina R, Hoffmann J, Navasardyan A, et al. Negative pressure wound therapy for post-sternotomy mediastinitis reduces mortality rate and sternal re-infection rate compared to conventional treatment. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2010;38:110-3.
9. Braxton JH, Marrin CA, McGrath PD, et al. 10-year follow-up of patients with and without mediastinitis. *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery* 2004;16:70-6.
10. Sjogren J, Malmsjo M, Gustafsson R, Ingemansson R. Poststernotomy mediastinitis: a review of conventional surgical treatments, vacuum-assisted closure therapy and presentation of the Lund University Hospital mediastinitis algorithm. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2006;30:898-905.
11. Risnes I, Abdelnoor M, Veel T, Svennevig JL, Lundblad R, Rynning SE. Mediastinitis after coronary artery bypass grafting: the effect of vacuum-assisted closure versus traditional closed drainage on survival and re-infection rate. *Int Wound J* 2014;11:177-82.
12. Fleck TM, Fleck M, Moidl R, et al. The vacuum-assisted closure system for the treatment of deep sternal wound infections after cardiac surgery. *The Annals of thoracic surgery* 2002;74:1596-600; discussion 600.
13. Orgill DP, Manders EK, Sumpio BE, et al. The mechanisms of action of vacuum assisted closure: more to learn. *Surgery* 2009;146:40-51.

14. Doss M, Martens S, Wood JP, Wolff JD, Baier C, Moritz A. Vacuum-assisted suction drainage versus conventional treatment in the management of poststernotomy osteomyelitis. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2002;22:934-8.
15. Fuchs U, Zittermann A, Stuetgen B, Groening A, Minami K, Koerfer R. Clinical outcome of patients with deep sternal wound infection managed by vacuum-assisted closure compared to conventional therapy with open packing: a retrospective analysis. *The Annals of thoracic surgery* 2005;79:526-31.
16. Deniz H, Gokaslan G, Arslanoglu Y, et al. Treatment outcomes of postoperative mediastinitis in cardiac surgery; negative pressure wound therapy versus conventional treatment. *Journal of cardiothoracic surgery* 2012;7:67.
17. Yu AW, Rippel RA, Smock E, Jarral OA. In patients with post-sternotomy mediastinitis is vacuum-assisted closure superior to conventional therapy? *Interactive cardiovascular and thoracic surgery* 2013;17:861-5.
18. Sjogren J, Gustafsson R, Nilsson J, Lindstedt S, Nozohoor S, Ingemansson R. Negative-pressure wound therapy following cardiac surgery: bleeding complications and 30-day mortality in 176 patients with deep sternal wound infection. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery* 2011;12:117-20.
19. Kiessling AH, Lehmann A, Isgro F, Moritz A. Tremendous bleeding complication after vacuum-assisted sternal closure. *Journal of cardiothoracic surgery* 2011;6:16.
20. Grauhan O, Navarsadyan A, Hussmann J, Hetzer R. Infectious erosion of aorta ascendens during vacuum-assisted therapy of mediastinitis. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery* 2010;11:493-4.
21. Hurtgen M, Witte B. One more case of spontaneous bleeding from the ascending aorta during vacuum-assisted closure treatment. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery* 2010;11:494-5.
22. Graf K, Ott E, Vonberg RP, Kuehn C, Haverich A, Chaberny IF. Economic aspects of deep sternal wound infections. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2010;37:893-6.
23. Mokhtari A, Sjogren J, Nilsson J, Gustafsson R, Malmsjo M, Ingemansson R. The cost of vacuum-assisted closure therapy in treatment of deep sternal wound infection. *Scandinavian cardiovascular journal : SCJ* 2008;42:85-9.
24. Thoraxkirurgisk klinikk, St Olavs Hospital. 2015. (Accessed 09.05.15, 2015, at <https://stolav.no/seksjon-avdeling/Sider/Klinikk-for-thoraxkirurgi.aspx>.)
25. AJ M, TC H, ML P, LC S, WR J, THICPAC. Guideline for Prevention of Surgical Site Infection. *American journal of infection Control* 1999;27:97-134.
26. Robicsek F, Daugherty HK, Cook JW. The prevention and treatment of sternum separation following open-heart surgery. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 1977;73:267-8.
27. Surgical management of sternal wound complications. UpToDate, 2015. at http://www.uptodate.com/contents/surgical-management-of-sternal-wound-complications?source=see_link§ionName=Management+of+the+open+sternum&anchor=H104697611#H104697611.)