

**Diplomarbeit**

**Das Mikrobiom des VAC-Verbandes**

**Eine Pilotstudie**

eingereicht von

**Madeleine Mischitz**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde**

**(Dr.<sup>in</sup> med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**Landeskrankenhaus - Universitätsklinikum Graz**

an der

**Abteilung für Plastische, Ästhetische und Rekonstruktive Chirurgie**

unter der Anleitung von

Dr.<sup>in</sup> med. univ. Frederike Marie Josefine Reischies

Ao. Univ.-Prof. Dr. med. univ. Michael Schintler

*Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 23.08.2019*

*Madeleine Mischitz eh*

## Danksagungen

Mein besonderer Dank geht an Frederike, die mir durchwegs bei Fragen und Problemen zur Seite stand und mir die Tür zur Durchführung einer klinische Studie in diesem Ausmaß geöffnet hat. Ich möchte mich bei dir für die exzellente Betreuung bedanken, sowie für die Erfahrung und Motivation, die du mir fürs wissenschaftliche Arbeiten gegeben hast.

Des Weiteren bedanke ich mich bei Michael Schintler, der mir auf unkomplizierte Weise auch gerne weiter geholfen hat.

An dieser Stelle möchte ich mich auch bei denjenigen des Teams der Plastischen Chirurgie Graz bedanken, die mir bei der Studie in jeder Art geholfen haben, besonders bei Christian Smolle, der mir zum Start des wissenschaftlichen Arbeitens verholffen hat.

Dank aussprechen möchte ich allen PatientInnen, die sich bereit erklärt haben an der Studie teilzunehmen, ohne die diese Arbeit nicht entstehen hätte können.

Besonderer Dank gilt meiner Familie, die immer an mich glaubt und mir Rückhalt gibt. Insbesondere möchte ich mich bei meiner Mama bedanken, die mich durch alle Höhen und Tiefen meines Lebens begleitet hat. Danke dafür, dass du mir immer mit Verständnis entgegen kommst und in jeder Lebenssituation zur Seite stehst.

Abschließend bedanken ich mich bei meinen Freunden, die mich motiviert und auch in notwendigem Umfang abgelenkt haben, besonders bei Steffi, Julia, Nina, Conny und Marisa. Ohne euch wäre die Studienzeit nur halb so schön gewesen!

# **Zusammenfassung**

## **Einleitung**

Die von Morkywas und Argenta beschriebene Vacuum-Assisted-Closure-Therapie (VAC-Therapie) wurde weltweit in die moderne Wundversorgung integriert und gilt als klinische Routinetätigkeit. Die Wirkmechanismen der VAC-Therapie wurden in verschiedenen Studien kontrovers diskutiert, inbegriffen ihr Einfluss auf das Mikrobiom, das sich unter dem semiokklusiven Verband entwickelt. Bisherige Studien lassen keinen genauen Rückschluss auf Begünstigung oder Benachteiligung einer Spezies oder der Bakterienzahl zu. Zu dem Zweck das Mikrobiom in einem klinischen Setting zu analysieren wurde folgende Pilotstudie durchgeführt.

## **Material und Methoden**

Im Zeitraum von 01.10.2017 bis 31.10.2018 wurden 6 PatientInnen, die mit einem VAC-Verband zur Wunddeckung an der Abteilung für Plastische, Ästhetische und Rekonstruktive Chirurgie des LKH-Universitätsklinikums Graz behandelt wurden, in diese prospektive Studie eingeschlossen. Die Anlagen und Abnahmen der VAC-Systeme fanden ausschließlich im OP statt. Es wurden VAC-Systeme mit einem Polyurethanschwamm verwendet, außer bei 3 PatientInnen, wo aus Rekrutierungsgründen zusätzlich zu Kerlix als Wundaufgabe unter der Sogvorrichtung ein Stück Schwamm fixiert wurde. Zur Analyse des Mikrobioms wurden Wundabstriche, DNA-freie Abstriche als auch Sonikate der Schwämme verwendet. Die Abstriche wurden jeweils vor VAC Anlage bzw. nach Debridement der Wunde und nach VAC Abnahme von Wunde und Schwammoberfläche entnommen. Ein Teil des Schwamms wurde bei Abnahme zusätzlich sonifiziert.

## **Ergebnisse**

Hinsichtlich des Mikrobioms wurde in der Studie eine Prädominanz von *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylokokkus aureus* sowie *Staphylokokkus spp.* gefunden. *Pseudomonas aeruginosa* wurde bei 2 der 6 PatientInnen in dem konventionellen Abstrich vor VAC-Anlage gefunden. Ein Patient wies im konventionellen Wundabstrich bei VAC-Anlage, im konventionellen Abstrich des VAC-Schwamms und im Sonikat einen *Staphylokokkus epidermidis* auf. *Staphylokokkus lugdunensis* wurde bei einem Patienten im Sonikat des Schwamms festgestellt. Der konventionelle Wundabstrich vor VAC-Anlage enthielt bei einem Patienten *Staphylokokkus aureus*. 2 PatientInnen wiesen keine Bakterienkolonisation auf.

## **Diskussion**

In Anbetracht der Ergebnisse kann keine konkrete Aussage über die genaue Entwicklung des Mikrobioms unter VAC-Verbänden gemacht werden. Dennoch trägt diese Studie zur Anschaulichkeit eines Keimspektrums chronischer Unterdruck-therapierter Wunden bei und bietet in Bezug auf das Studienmodell einen Ansatz für weitere Analysen.

# **Abstract**

## **Introduction**

Based on the result of Morkywas and Argenta, USA in 1997 applying negative pressure on wound surface, vaccum-assisted closure (VAC-therapy) became part of modern wound management in clinical routine care. The mechanisms of action have been discussed controversially in former studies, implying the microbiota developing under a semi-occlusive dressing. Previous studies could not draw precise conclusions whether a specific species or bacterial colonization is influenced in a positive or negative way. The purpose of this study is to explore the microbiota in a clinical setting.

## **Material and methods**

In the time from 01.10.2017 to 31.10.2018 6 patients treated with VAC-therapy at the Department of Plastic, Aesthetic and Reconstructive Surgery at the University Hospital of Graz could be included in this prospective study. The systems were applied at the operating theatre. Polyurethan foam was used as wound dressing except in 3 patients receiving gauze dressing with a piece of foam placed under the suction device for reasons of recruitment process. Analytical methods include wound swabs, DNA-free swabs and sonication of the foam. Swabs are taken before VAC-application and at time of removal from the wound surface and the surface of the foam. A piece of the foam is additionally sonified.

## **Results**

Regarding the microbiota of the study a predominance of *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylokokkus aureus* as well as *Staphylokokkus spp.* is found. *Pseudomonas aeruginosa* is found in the conventional wound swab of 2 of 6 patients before application of the dressing. One patient showed *Staphylokokkus epidermidis* as well in the wound swab prior to VAC-application, the VAC-foam and the sonicate. *Staphylokokkus lugdunensis* is isolated out of the sonicate of one patient and *Staphylokokkus aureus* can be found on the conventional swab of one patient before application of the VAC-system. In 2 of the 6 patients any bacterial growth is found.

## **Conclusion**

Regarding the results no precise statement about bacterial growth under exposure of NPWT (negative pressure wound therapy) can be made. However we submit that the contribution

of our paper rests on illustration of a chronic wound bacterial spectrum and provides an appropriate study design to perform further analysis.

# Inhaltsverzeichnis

<b>DANKSAGUNGEN</b> .....	<b>3</b>
<b>ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>4</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>6</b>
<b>INHALTSVERZEICHNIS</b> .....	<b>8</b>
<b>GLOSSAR UND ABKÜRZUNGEN</b> .....	<b>10</b>
<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>11</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS</b> .....	<b>12</b>
<b>1 EINLEITUNG</b> .....	<b>13</b>
<b>2 ALLGEMEINE GRUNDLAGEN</b> .....	<b>13</b>
2.1    DER FUNKTIONSMCHANISMUS .....	14
2.2    DIE WIRKMECHANISMEN .....	17
2.3    DAS BEHANDLUNGSSPEKTRUM.....	18
2.4    DIE SONIKATION .....	19
2.5    ASA-SCORE .....	19
<b>3 DAS ERREGERPEKTRUM UNTER VAC-VERBÄNDEN</b> .....	<b>20</b>
3.1.1 <i>Verminderung der Bakterien</i> .....	21
3.1.2 <i>Kein wesentlicher Unterschied der Bakterien</i> .....	24
3.1.3 <i>Erhöhung der Bakterien</i> .....	25
3.1.4 <i>Staphylokokkus aureus</i> .....	31
3.1.5 <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .....	32
<b>4 HYPOTHESE</b> .....	<b>36</b>
<b>5 MATERIAL UND METHODEN</b> .....	<b>37</b>
5.1    PATIENTINNENKOLLEKTIV .....	37
5.1.1 <i>Ein- und Ausschlusskriterien</i> .....	37
5.2    ANALYSEMETHODEN UND PROBENPROTOKOLL .....	37
5.3    PROBENAUSWERTUNG.....	39
5.4    PATIENTINNENSPEZIFISCHE DATEN .....	39
5.5    DATENAUSWERTUNG .....	40
<b>6 ERGEBNISSE</b> .....	<b>41</b>
6.1    DAS PATIENTINNENKOLLEKTIV .....	41
6.2    DER KRANKENHAUSAUFENTHALT .....	42
6.3    DIE WUNDBESCHAFFENHEIT .....	42
6.4    DIE VAC-THERAPIE.....	43
6.5    DAS MIKROBIOM DER VAC-VERBÄNDE.....	44
<b>7 DISKUSSION</b> .....	<b>46</b>
7.1    DIE UNTERSCHIEDE ZWISCHEN DEN BISHERIGEN STUDIEN .....	46
7.1.1 <i>Die Tiermodelle</i> .....	46
7.1.2 <i>Die in-vitro Studien</i> .....	47
7.1.3 <i>Die humanen in-vivo Studien</i> .....	47
7.1.4 <i>Die Beschaffenheit der Wunden</i> .....	48
7.1.5 <i>Die verwendeten Analysemethoden</i> .....	49
7.1.6 <i>Der Ablauf der VAC-Therapie</i> .....	49
7.1.7 <i>Das vorherrschende Mikrobiom</i> .....	50
7.2    VERGLEICH MIT DEN STUDIENERGEBNISSEN .....	50
7.2.1 <i>Das Mikrobiom</i> .....	50
7.3    LIMITATIONEN .....	51
<b>8 KONKLUSION</b> .....	<b>52</b>

9 LITERATURVERZEICHNIS ..... 53

## Glossar und Abkürzungen

3MRGN	Multiresistente gram-negative Erreger gegen 3 der 4 Basisantibiotikagruppen
ASA-Score	American Society of Anesthesiologists Score; dient zur Klassifikation zur Abschätzung des perioperativen Risikos
BMI	Bodymaßindex
kPa	Kilopascal
MEDOCS	Informations- und Kommunikationsnetzwerk der steirischen Landeskrankenhäuser
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MRSA	Methicilin Resistenter Staphylokokkus aureus
MRSE	Methicilin Resistenter Staphylokokkus epidermidis
NaCl	Natriumchlorid (Kochsalz)
NPWT	Negative Pressure Wound Therapy
OP	Operationssaal
spp.	aus der Taxonomie von sp. für Spezies; spp. wenn alle Mitglieder einer Gattung gemeint sind wie z.B. Pseudomonas spp.
SS	Schwangerschaft
VAC	Vacuum-assisted closure
ZMF	Zentrum für Medizinische Grundlagenforschung

## Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: CHRONISCHE WUNDE. FOTO: AO. UNIV.-PROF. DR. MICHAEL SCHINTLER.....	15
ABBILDUNG 2: SPALTHAUTDECKUNG. FOTO: AO. UNIV.-PROF. DR. MICHAEL SCHINTLER .....	15
ABBILDUNG 3: ZUSCHNEIDEN DES VAC-SCHWAMMS. FOTO: AO. UNIV.-PROF. DR. MICHAEL SCHINTLER.....	15
ABBILDUNG 4: ANPASSEN DES VAC-SCHWAMMS. FOTO: AO. UNIV.-PROF. DR. MICHAEL SCHINTLER .....	15
ABBILDUNG 5: AUFBRINGEN DES VAC-SCHWAMMS. FOTO: AO. UNIV.-PROF. DR. MICHAEL SCHINTLER .....	15
ABBILDUNG 6: AUFKLEBEN DES FOLIENVERBANDS. FOTO: AO. UNIV.-PROF. DR. MICHAEL SCHINTLER .....	15
ABBILDUNG 7: ABGEDICHTETER WUNDVERBAND. FOTO: AO. UNIV.-PROF. DR. MICHAEL SCHINTLER .....	16
ABBILDUNG 8: EINSCHNEIDEN DES VERBANDS FÜR DIE SOGVORRICHTUNG. FOTO: AO. UNIV.-PROF. DR. MICHAEL SCHINTLER .....	16
ABBILDUNG 9: AUFKLEBEN DES SOGSTÜCKS. FOTO: AO. UNIV.-PROF. DR. MICHAEL SCHINTLER .....	16
ABBILDUNG 10: BEREIT FÜR DAS ANSCHLIEßEN DER PUMPE. FOTO: AO. UNIV.-PROF. DR. MICHAEL SCHINTLER .....	16
ABBILDUNG 11: FERTIGE VAC-ANLAGE. FOTO: AO. UNIV.-PROF. DR. MICHAEL SCHINTLER .....	16
ABBILDUNG 12: BEGINN DER VAKUUM-THERAPIE. FOTO: AO. UNIV.-PROF. DR. MICHAEL SCHINTLER .....	16
ABBILDUNG 13:SCHEMA DER VAC-THERAPIE (13).....	18
ABBILDUNG 14: CHRONISCHE WUNDE VERSORGT MIT VAC-VERBAND. FOTO: AO. UNIV.-PROF. DR. MICHAEL SCHINTLER.....	19
ABBILDUNG 15: PROBENPROTOKOLL VOR VAC-ANLAGE.....	38
ABBILDUNG 16: PROBENPROTOKOLL BEI VAC-ABNAHME .....	39

## Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: ASA-SCORE (18) .....	20
TABELLE 2: STUDIENZUSAMMENFASSUNG .....	35
TABELLE 3: PATIENTINNENDATEN .....	41
TABELLE 4: KOMORBIDITÄTEN .....	42
TABELLE 5: WUNDBESCHREIBUNG .....	43
TABELLE 6: VAC-THERAPIE .....	44

# 1 Einleitung

Die Unterdrucktherapie wird zu Anfang ihrer Entwicklung schon für verschiedenste Wundarten verwendet, ohne dass es klinische Evidenz für die Wirkung und Wirkweise gibt. Es äußerten sich Bedenken, dass sich durch den Verschluss einer Wunde, die von Bakterien und anderen Mikroorganismen besiedelt ist, ein idealer Lebensraum für deren Vermehrung bildet.

Daraus ergibt sich die Fragestellung dieser Studie nach dem quantitativen Verhalten des Mikrobioms in einem anaeroben Umfeld unter einem semiokklusiven Wundverband. Weiters besteht die Überlegung einer potentiellen Begünstigung eines Spektrums an Mikroorganismen in Bezug auf eine aerobe und anaerobe Stoffwechsellage.

Es sind an der Zahl wenige Studien, die sich mit der Fragestellung der Entwicklung sowohl als auch des Einflusses einer Unterdrucktherapie auf Wundoberflächen auseinandersetzen. Zu diesem Zweck wird eine prospektive Analyse des Mikrobioms unter VAC-Therapie (Vacuum-assisted closure Therapie) durchgeführt, mit dem Ziel Erkenntnis über das Verhalten des Spektrums an Mikroorganismen, wie in oben genannter Fragestellung erwähnt, zu erlangen.

Anhand der zu diesem Thema gefundenen Arbeiten sollen die bisherigen wissenschaftlichen Erkenntnisse anschaulich gemacht werden und schlussendlich mit den Ergebnissen dieser prospektiven Studie verglichen werden.

## 2 Allgemeine Grundlagen

Die Pioniere der VAC-Therapie, die ihr Prinzip basierend auf Applikation eines Unterdrucks erforschten, wie man es heutzutage kennt, waren Morykwas und Argenta aus den USA im Jahr 1997 (1). Durch ihre Arbeit wurde das System der VAC-Therapie weltweit in die Wundversorgung integriert und in den klinischen Alltag routinemäßig eingegliedert (2). Die Anwendung des Unterdrucksystems kommt mittlerweile sowohl bei chronischen und akuten als auch bei subakuten Wunden zum Einsatz. Klaffende und traumatisch bedingte Wunden, Verbrennungen zweiten Grades und Ulcera können damit auch adäquat behandelt werden. Zudem können Hauttransplantate damit fixiert werden, wodurch wissenschaftlich belegt eine niedrigere Rate an Transplantatverlusten erreicht wird (3, 4). Aufgrund der guten klinischen Resultate bei der Anwendung der VAC-Therapie, wurde sie zu einer wichtigen Ergänzung des modernen Wundmanagements (5).

## **2.1 Der Funktionsmechanismus**

Verschiedenste VAC-Systeme auf dem Markt, basieren alle auf dem gleichen Funktionsmechanismus, welcher darauf zielt einen negativen Druck gleichmäßig auf die Wundoberfläche zu applizieren (6). Der Verband ist ein semi-okklusives System mit effektiver Drainage durch einen offenporigen Schwamm oder Verbandmull. Als Material für den Schwamm werden Polyurethan oder Polyvinyl verwendet. Das Füllmaterial wird auf die Wundgröße zugeschnitten und auf die Wunde aufgelegt (Abb. 3, 4 und 5). Zum Abschluss wird der Defekt mit einer okkludierenden Polyurethanfolie abgeklebt (Abb. 6), damit der Druck und das feuchte Milieu aufrecht gehalten werden kann. Der Sog wird durch eine Pumpe erzeugt, die über einen Absaugschlauch an dem System angebracht wird (5) (Abb. 8 und 9). Erfolgversprechend ist die VAC-Therapie nur dann, wenn im Vorhinein durch chirurgisches Debridement jegliches avitales, nekrotisches und infiziertes Gewebe entfernt wird (5, 7).



Abbildung 1: Chronische Wunde. Foto: Ao. Univ.-Prof. Dr. Michael Schintler



Abbildung 2: Spalthautdeckung. Foto: Ao. Univ.-Prof. Dr. Michael Schintler



Abbildung 3: Zuschneiden des VAC-Schwamms. Foto: Ao. Univ.-Prof. Dr. Michael Schintler



Abbildung 4: Anpassen des VAC-Schwamms. Foto: Ao. Univ.-Prof. Dr. Michael Schintler



Abbildung 5: Aufbringen des VAC-Schwamms. Foto: Ao. Univ.-Prof. Dr. Michael Schintler



Abbildung 6: Aufkleben des Folienverbands. Foto: Ao. Univ.-Prof. Dr. Michael Schintler



Abbildung 7: Abgedichteter Wundverband. Foto: Ao. Univ.-Prof. Dr. Michael Schintler



Abbildung 8: Einschneiden des Verbands für die Sogvorrichtung. Foto: Ao. Univ.-Prof. Dr. Michael Schintler



Abbildung 9: Aufkleben des Sogstücks. Foto: Ao. Univ.-Prof. Dr. Michael Schintler



Abbildung 10: Bereit für das Anschließen der Pumpe. Foto: Ao. Univ.-Prof. Dr. Michael Schintler



Abbildung 11: Fertige VAC-Anlage. Foto: Ao. Univ.-Prof. Dr. Michael Schintler



Abbildung 12: Beginn der Vakuum-Therapie. Foto: Ao. Univ.-Prof. Dr. Michael Schintler

## **2.2 Die Wirkmechanismen**

Die Theorien zur genauen Wirkweise des Systems basieren hauptsächlich auf Standpunkten von Expertenmeinungen und weniger auf wissenschaftlicher Evidenz. Dennoch gilt zu vermuten, dass das Unterdrucksystem zahlreiche positive Effekte auf das Wundgebiet hat, die versucht werden in einigen Studien genauer aufgearbeitet zu werden (8, 9).

Die NPWT (Negative Pressure Wound Therapy) soll den dermalen Blutfluss durch Aktivierung vasomotorischer Mediatoren fördern. Die Studie von Zhou, et al. zeigt, dass die Dichte der Mikrogefäße durch die VAC-Therapie erhöht wird, wobei eine Therapie mit einer moderaten Sogstärke von 150 mmHg am effektivsten war. Im Gegensatz dazu war bei einer Einstellung von 300 mmHg die Anzahl an Gefäßen vermindert. Im Vergleich waren die Gefäße bei einer Einstellung von 75 und 150 mmHg besser entwickelt und kaliberstärker als jene bei 300 mmHg, bei VAC-Therapie ohne Sog und in der Kontrollgruppe mit konventionellen Wundverbänden (10). Eine erhöhte Durchblutung der Wunde führt auch zu einem erhöhten Transport von Entzündungszellen und Antikörpern (11). Durch direkte Makrodeformation des Areals, auf dem der VAC-Verband appliziert wird kommt es zur Wundkontraktion und damit zur Größenreduktion. Durch diesen Mechanismus kann selbst nach radikalem Debridement der Umfang großer Defekte reduziert werden. Granulation ist ein wichtiges klinisches Zeichen, das den Wundheilungsprozess erkennen lässt. Der Unterdruck erzeugt mechanische Spannung, welche die Zellproliferation stimuliert und somit auch die Bildung von Granulationsgewebe fördert und damit die Wundgröße reduziert. Mikrodeformation der Wundoberfläche soll bewirken, dass gefäßbildende Wachstumsfaktoren aktiviert werden. Außerdem soll die NPWT systemische epitheliale Progenitorzellen mobilisieren, welche Marker für Wundheilung sind. In der Studie von Li, et al. wurde beobachtet, dass sich Granulationsgewebe in der NPWT-Gruppe früher ausbildete als in der Kontrollgruppe normaler Wundverbände (9, 11).

Infizierte Wunden produzieren generell mehr Exsudat, welches zu Ödem-Bildung führt. Durch das Unterdrucksystem kann überschüssiges Wundsekret abgesaugt werden, wodurch nicht nur Ödeme reduziert, sondern auch der Druck am Gewebe durch den Flüssigkeitsabtransport vermindert wird, welcher theoretisch lokale Blutgefäße dekomprimiert, womit der lokale Blutfluss und Nährstofffluss gesteigert werden (12).

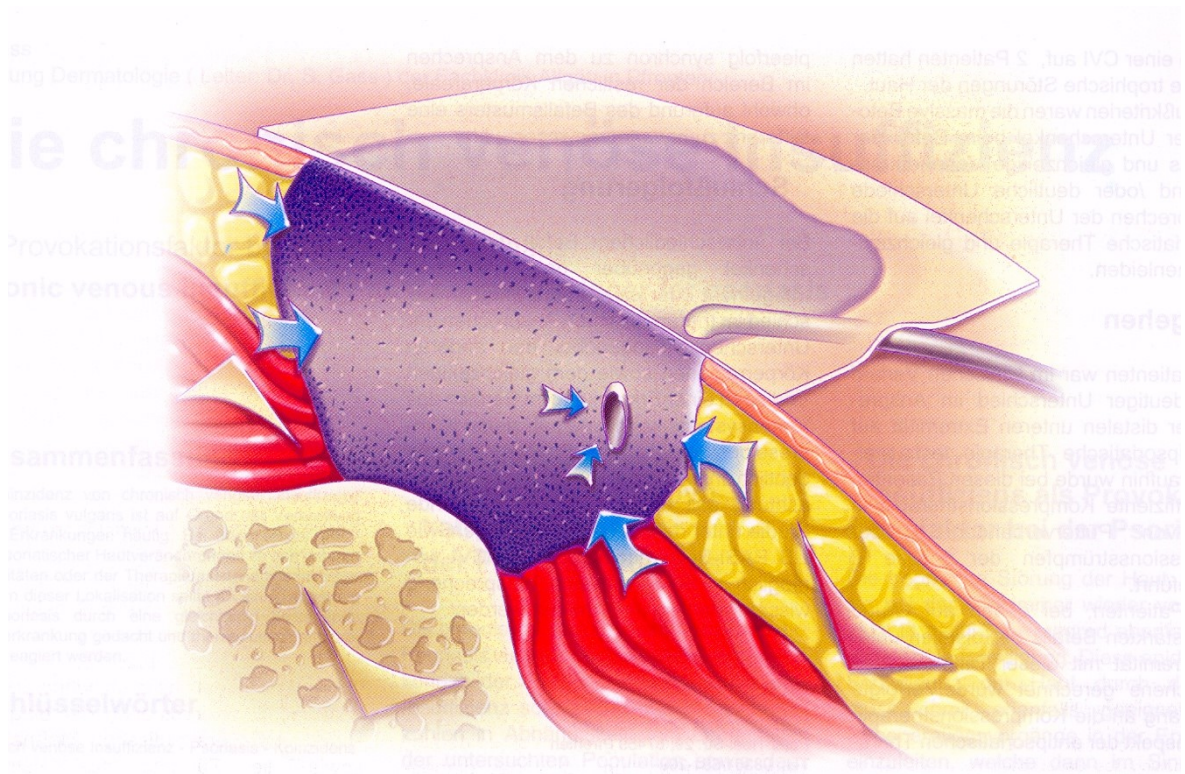


Abbildung 13: Schema der VAC-Therapie (13)

### 2.3 Das Behandlungsspektrum

Durch die Entwicklung und Einführung neuer VAC-Systeme weitet sich das Indikationsspektrum für den Einsatz der NPWT. Sie wird in diversen klinischen Fällen wie z.B. Dekubita, Ulcera, Hautdefekten und Verbrennungen verwendet. Waren es zuerst vor allem chronische, schwer zu behandelnde Wunden, die von ihrem Mechanismus profitierten, so sind es heute auch Operationswunden. Darunter finden sich Wunden, die durch Primärverschluss versorgt werden, sowie Hauttransplantate und Lappenplastiken, die erwartet per primam intentionem abheilen (14).

Für das Aufbringen und die Fixierung von Spalthaut ist die NPWT eine anerkannte Methode, zudem kann damit eine Wundgrundgrundkonditionierung der Empfängerstelle zur Vorbehandlung einer geplanten Transplantation erfolgen. Optimale Bedingungen um das Hauttransplantat auf einem geeigneten Wundbett in Position zu halten, erfordern stabile Fixation, Schutz gegenüber Scherkräften, formgerechte Anpassung an die Oberfläche, Abflussmöglichkeit von unter dem Transplantat entstehenden Hämatomen und Seromen und Verminderung von Infekten. Diese Kriterien können durch die NPWT gewährleistet werden (15). Die Methode ist eine nachgewiesene wirksame Unterstützung, um die Spalthautanhaftung bei VerbrennungspatientInnen vor allem an ständiger Bewegung

exponierten Körperstellen zu verbessern und die Progression von Verbrennungswunden zu mindern. Laut Kamolz, et al. profitieren auch große mit Spalthaut gedeckte Verbrennungen von dem Gebrauch der VAC-Therapie (7).



Abbildung 14: Chronische Wunde versorgt mit VAC-Verband. Foto: Ao. Univ.-Prof. Dr. Michael Schintler

## 2.4 Die Sonikation

Die Anwendung von langwelligem Ultraschall stört die Biofilmformation von Mikroorganismen und fördert das Bakterienwachstum. Die Technik der Sonikation wurde entwickelt, um lebensfähige bakterielle Biofilme von Implantatoberflächen zu lösen, um sie dann analysieren zu können. Diese Methode wurde schon in vielen Bereichen appliziert um Implantat-assoziierte Infektionen festzustellen, wie bei orthopädischen Prothesen, Knochenersatzmaterialien, Uretherschablonen, elektrophysiologischen Herzgeräten oder Brustimplantaten (16).

## 2.5 ASA-Score

Der American Society of Anesthesiologists (ASA) Physical Status (PS) dient zur Einschätzung des physischen Status bezogen auf das perioperative Risiko eines Patienten/ einer Patientin. Insgesamt umfasst der 1941 eingeführte Klassifikationsscore 6 Kategorien

von Risikoprofilen. Ein hoher ASA-Score korreliert mit einem höheren Risiko die Narkose betreffend (17). Die Aufschlüsselung findet sich folgend in Tabelle 1.

<b>ASA-Score</b>		
<b>ASA PS Klassifikation</b>	<b>Definition</b>	<b>Beispiele</b>
ASA I	Gesunder Patient	Gesund, Nichtraucher, minimaler Alkoholkonsum
ASA II	Leichte systematische Erkrankung	Leichte Erkrankungen ohne wesentliche Einschränkung, Raucher, SS, Adipositas (30 < BMI < 40)
ASA III	Schwere systematische Erkrankung	Substantielle funktionelle Einschränkung, COPD, Adipositas (BMI > 40), Alkoholabusus, aktive Hepatitis
ASA IV	Schwere systematische Erkrankung mit ständiger Bedrohung des Lebens	Anhaltende Herzischämie, schwere Klappenvitien, Sepsis
ASA V	Moribunder Patient, der ohne OP nicht überlebt	Gerissenes Bauch-/Thoraxaneurysma, massives Trauma, intrakranielle Blutung mit Massenwirkung
ASA VI	Für hirntot erklärter Patient, wessen Organe für Spenderzwecke entfernt werden	

Tabelle 1: ASA-Score (18)

### 3 Das Erregerpektrum unter VAC-Verbänden

Die Tatsache und der Mechanismus, in wie fern das Keimspektrum unter dem VAC-Verband verändert wird, sind noch immer nicht ganz verstanden. Einige Studien versuchen dieses Thema aufzugreifen, dennoch fehlen aktuelle Erkenntnisse um eine genaue Aussage über ein quantitatives und qualitatives Keimspektrum und dessen Einfluss auf Wundheilung unter dem VAC-Verband zu machen (8, 9). Ergebnisse früherer Studien, welche der Behandlung von infizierten Wunden mit NPWT eine positive Auswirkung auf die Anzahl der Bakterien bzw. deren Reduktion zusprachen, konnten von nachfolgende Studien nicht bestätigt werden (1, 9).

Im Folgenden werden einige Arbeiten, die die Frage der Auswirkung der NPWT auf die Mikroorganismenlast der Wunden aufgegriffen haben, zusammengefasst und deren Ergebnisse beschrieben. In diesen Studien, die das Ausmaß an bakterieller Reinigung unter den VAC-Systemen betrachten, wurde bakterielle Kontamination entweder mithilfe von quantitativen Gewebeprobe, sterilen Wundabstrichen oder durch klinische Zeichen einer Infektion festgestellt. Darunter finden sich experimentelle Studien, randomisierte kontrollierte Studien und klinische Studien, die auf Basis der Ergebnisse teils eine Verminderung, eine Vermehrung oder ein Gleichbleiben der Bakterien beobachten.

Jede Studie hat dabei für sich ihre eigenen Limitationen und die Studienergebnisse und Schlussfolgerungen variieren. Sie alle lassen sich untereinander durch die unterschiedlichen Studiendesigns und das Kollektiv auch schwer vergleichen.

### **3.1.1 Verminderung der Bakterien**

Die vielfach zitierten Studie von Morkywas, et al. untersuchte die Auswirkungen der NPWT an einem Tiermodell mit Schweinen bei einem Sog von 125 mmHg. Hier wird von einem signifikanten Rückgang der Bakterienzahl unter NPWT im Vergleich zu normalen Wundverbänden nur zu einem Zeitpunkt berichtet und zwar zwischen Tag 4 und Tag 5 (1). Statistische Signifikanz wurde dadurch erreicht, dass das Mittel der Bakterienzahl zu diesem Zeitpunkt abweichend vom Trend der restlichen Ergebnisse war (19). In dieser Studie zeigte sich auch eine Verbesserung des Blutflusses und eine deutlich verstärkte Bildung von Granulationsgewebe (1).

Zhou, et al. untersuchten die Auswirkungen unterschiedlicher Sogstärken der VAC-Systeme in vivo in einem Tiermodell an Schweinen. Dabei wurden die 6 Tiere in 6 verschiedene Gruppen aufgeteilt: VAC-Verband ohne Sog (0 mmHg), VAC-Verband mit 75 mmHg Sogstärke, VAC-Verband mit 150 mmHg Sogstärke, VAC-Verband mit 225 mmHg Sogstärke, VAC-Verband mit 300 mmHg Sogstärke und eine Kontrollgruppe mit einem konventionellen Wundverband. Jedem der Tiere wurden am Rücken 6 Wunden zugeführt, die so durch die unterschiedlichen Verbände behandelt wurden. VAC- und Verbandswechsel wurden alle 48 Stunden durchgeführt. Biopsien wurden am Anfang der Behandlung genommen und bis zum Ende der Therapie weitergeführt. Dabei wurden im Wundzentrum an den postoperativen Tagen 3, 5, 7 und 9 an allen Wunden Proben von Granulationsgewebe entnommen. Die mit VAC-System behandelten Wunden wiesen bei allen Sogstärken eine signifikante Reduktion der Bakterienzahl im Vergleich zu Wunden behandelt mit dem VAC-System ohne Sog und der Kontrollgruppe mit dem konventionellen Wundverband auf. Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Sogstärken festgestellt werden. Insgesamt zeigt die Studie, dass sich durch die VAC-Therapie die Anzahl der Bakterien über die Dauer der Anwendung signifikant vermindern lässt (10).

In der experimentellen Tierstudie von Li, et al. werden die Auswirkungen der NPWT bei Explosionsverletzungen in einem Wundmodell an Schweinen beobachtet. Explosionsverletzungen sind gekennzeichnet durch großflächige Weichteilverletzungen und schwere Kontamination, wodurch ein sehr hohes Risiko für eine Infektion besteht. Die

Studie untersucht, ob die NPWT hier einen Vorteil bringt, ob es einen Unterschied auf die Auswirkung auf verschiedene Bakterienarten gibt und welche Druckeinstellung vorteilhaft ist.

Insgesamt wurden 28 Tiere in die Studie eingeschlossen, bei denen für Analysen der Wundheilung 56 Wunden kreiert wurden. Es erfolgte eine Einteilung in 7 Gruppen mit jeweils 8 Wunden. Die Einteilung war wie folgt eine Kontrollgruppe mit konventionellen Wundverbänden und jeweils eine Gruppe mit NPWT zu -5 kPa, -10 kPa, -15 kPa, -20 kPa, -25 kPa und -35 kPa. Nach 2 Tagen stellte sich heraus, dass die Wundoberfläche und die Wundtiefe bei infizierten Wunden signifikant größer waren als bei nicht infizierten. In den NPWT-Gruppen zu -10 bis zu -25 kPa waren die Wundoberfläche und die Wundtiefe nach 3 Tagen im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant geringer. In den NPWT-Gruppen zu -5 und -35 kPa waren die Wundmaße auch signifikant geringer als in der Kontrollgruppe, allerdings aber signifikant größer als in den anderen NPWT-Gruppen. Die Zeit bis zum Wundverschluss war in allen NPWT-Gruppen signifikant geringer als in der Kontrollgruppe der normalen Wundverbände.

Dabei waren die Sogstärken von -5 und -35 kPa jenen Gruppen mit -10 kPa, -15 kPa, -20 kPa und -25 kPa unterlegen, welche im Vergleich eine signifikant kürzere Zeit bis zum Wundverschluss erzielten. Unter den NPWT-Gruppen von -10 bis -25 kPa gab es keine signifikanten Unterschiede. Es wurde kein signifikanter Unterschied in der Anzahl der Aerobier zwischen den NPWT-Gruppen von -10 bis -35 kPa gefunden. Im Vergleich zur Kontrollgruppe reduzierte die Gruppe mit -5 kPa signifikant die Bakterienzahl, im Vergleich zu den anderen NPWT-Gruppen war die Anzahl jedoch signifikant höher. In der -15 kPa Gruppe erfolgte eine signifikante Verringerung der Anaerobier im Vergleich zu der Kontrollgruppe. Zur Bakterienanalyse wurden zusätzlich noch 14 Wunden an 7 Schweinen kreiert, die in eine Kontrollgruppe und eine NPWT-Gruppe mit -15 kPa aufgeteilt wurden. Die am häufigsten gefundenen gram-positiven Erreger waren Staphylokokkus epidermidis, Streptokokken der Gruppe C, Streptokokken der Gruppe A und Staphylokokkus aureus, sowohl in der Kontroll- als auch in der NPWT-Gruppe. Bei den gram-negativen Erregern trat am häufigsten Escherichia coli auf. Der Prozentanteil von Escherichia coli wurde nach 3 und 6 Tagen in der NPWT-Gruppe signifikant vermindert. Bei Staphylokokkus epidermidis und Streptokokken der Gruppe A wurde der Prozentanteil unter der NPWT Therapie nach 14 Tagen signifikant erhöht. Insgesamt wurde unter der NPWT-Therapie das Verhältnis von Anaerobiern zu Aerobiern nach 19 Tagen nicht signifikant verändert. Das Verhältnis im Vergleich zur Kontrollgruppe war in der NPWT-Gruppe von Tag 9 bis 19

höher. Basierend auf den beobachteten Ereignissen, die in Bezug auf die Wundverschlusszeit, die Wundtiefe, die Wundoberfläche und die bakterielle Besiedelung der Wunden gefunden wurden, konnte darauf geschlossen werden, dass sich das Spektrum der Sogstärke von -10 bis -25 kPa ideal für die Behandlung von Explosionstraumen erwies. Dem gegenüber stellte sich heraus, dass ein Druck von -5 kPa zu niedrig war, um ausreichend Auswirkung auf die Infektion zu haben, was durch eine höhere Bakterienlast als in den anderen NPWT-Gruppen bewiesen wurde. Ein Druck von -35 kPa war zu hoch, um die Wundheilung effizient zu fördern, was in einer größeren Wundoberfläche und Wundtiefe im Vergleich zu den anderen NPWT-Gruppen resultierte (11).

In der gleichen zuvor genannten Übersichtsarbeit wird auch die klinische Studie von Tan, et al. erwähnt, die zu einem Trend des Rückgangs von Mikroorganismen bei Osteomyelitiswunden hinweist. Hier wurden eine Gruppe mit VAC-Verbänden und eine Gruppe mit konventionellen Wundverbänden verglichen (19, 20). Die Studie untersuchte insgesamt 68 erwachsene PatientInnen mit Osteomyelitis und verglich die Bakterienzahl zwischen VAC-Therapie und Wundversorgung mit konventionellem Verbandsmaterial.

35 (26 männlich, 9 weiblich) der PatientInnen und insgesamt 36 Wunden wurden mit einer VAC-Therapie behandelt. Davon waren 33 an der unteren Extremität und 3 an der oberen Extremität lokalisiert. Das Durchschnittsalter betrug 43,4 Jahre mit einer Schwankungsbreite von 18 bis 82 Jahren. Für die VAC-Therapie wurden Schwämme verwendet und das System mit einem kontinuierlichen Sog von 20-60 kPa eingestellt. Die Wunden wurden vor Anlage ausreichend debridiert und nach 4 Tagen wurde das System gewechselt. Falls die Wunden keinen Fortschritt zeigten oder bereit für eine chirurgische Deckung waren, wurde die VAC-Therapie beendet. Auf 32 Wunden konnte ein positiver Keimnachweis gefunden werden. Die isolierten Keime waren Staphylokokkus aureus (16 Wunden), Pseudomonas aeruginosa (4 Wunden), Escherichia coli (3 Wunden), MRSA (2 Wunden), Klebsiella (1 Wunde), Streptokokkus haemolyticus (1 Wunde), Staphylokokkus epidermidis (1 Wunde), Proteus Spezies (1 Wunde), Actineobakter (1 Wunde), Enterobakter (1 Wunde) und MRSE (1 Wunde). Auf 4 Wunden wurden keine Keime detektiert.

33 (22 männlich, 11 weiblich) der PatientInnen und insgesamt 34 Wunden wurden mit konventionellen Wundverbänden behandelt. Davon waren 32 an der unteren Extremität und 2 an der oberen Extremität lokalisiert. Das durchschnittliche Alter der PatientInnen war hier 45,6 Jahre mit einer Schwankungsbreite von 22 bis 83 Jahren. Auf 30 der konventionell behandelten Wunden konnte ein positiver Keimnachweis erfolgen. Dabei fanden sich

Staphylokokkus aureus (17 Wunden), Pseudomonas aeruginosa (3 Wunden), Escherichia coli (2 Wunden), Klebsiella (2 Wunden), MRSE (2 Wunden), Streptokokkus haemolyticus (1 Wunde), Staphylokokkus epidermidis (1 Wunde), Actineobakter (1 Wunde) und MRSA (1 Wunde). 4 der Wunden waren negativ hinsichtlich des Keimnachweises.

Nach erfolgter Therapie wurde auf 29 (90,6%) von 36 Wunden unter VAC-Therapie kein Keimnachweis gefunden. Bei den konventionell behandelten Wunden war der Nachweis bei 15 (50%) von 34 negativ (20).

### **3.1.2 Kein wesentlicher Unterschied der Bakterien**

In der systematischen Übersichtsarbeit von Glass, et al. werden 2 experimentelle Studien beschrieben, die keinen nachweislichen Unterschied in der Keimbelastung zwischen der Behandlung mit NPWT und herkömmlichen Verbandsmaterialien zeigen (19).

Boone, et al. wollten in ihrer Studie den antimikrobiellen Effekt der NPWT an einem infizierten Tiermodell an Schweinen untersuchen. Der Grund, warum hier wie auch in einigen anderen Studien Schweine als Studienobjekte gewählt wurden, ist, dass die Hautstruktur wie auch die Mechanismen der Wundheilung ähnlich zu denen des Menschen sind. An 6 Tieren wurden jeweils 4 Wunden kreiert, die mit einer Lösung bestehend aus Pseudomonas aeruginosa, Koagulase-negativen Staphylokokken und Bacteroides fragilis behandelt wurden. 3 Tage nach der Infektion mit soeben genannten wurden die Wunden entweder mit einem VAC-Verband mit Polyurethanschwamm, einem VAC-Verband mit Silber-Schwamm oder mit einem konventionellem Wundverband als Kontrollgruppe versorgt. Jedes Tier hatte eine Kontrollgruppe (6 Wunden), 2 Tiere erhielten auf 3 Wunden eine Behandlung mit dem normalen VAC-Schwamm (6 Wunden) und 3 Wunden an 4 Tieren wurden mit dem Silber-Schwamm behandelt (12 Wunden). Verbände wurden dreimal in der Woche gewechselt, allerdings wurden sie zu keinem Zeitpunkt debridiert und die Verbände somit direkt auf die infizierten Wundstellen aufgebracht. Die Wunden wurden an den Tagen 0, 2, 4 und 7 evaluiert und Biopsien als quantitative sowohl als auch Wundabstriche als semiquantitative Analysemethoden entnommen. Nach der Behandlung zeigten die Läsionen unter Therapie mit NPWT eine Verbesserung der Oberfläche. Dies wurde sichtbar in weniger Nekrose Arealen, geringerer Menge an Exsudat und vermehrter Bildung an Granulationsgewebe. An Tag 4 zeigten die Wunden die höchste Bakterienlast, die an Tag 7 geringer wurde, dennoch aber höher war als zu Beginn der Studie. Trotzdem gab es keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf Bakterienanzahl vor und nach Therapie. Während der Studiendauer wurden die Wunden während des Heilungsprozesses auch durch andere Bakterien kontaminiert, darunter vorwiegend Proteus vulgaris, Escherichia coli und Beta-

hämolisierende Streptokokken. Boone, et al. konnten keinen direkten Rückschluss auf die Auswirken der VAC-Verbände auf das Mikrobiom aus ihrer Studie ableiten, betonten aber dennoch, dass das Debridement wichtig für die Wundheilung und nicht zu vernachlässigen sei (9).

Die Arbeit von Assadian, et al. beschreibt die Ergebnisse einer in vitro Studie an standardisierten und experimentell mit *Staphylokokkus aureus* infizierten Wunden an Schweinehäuten. Das Ziel war die quantitative Analyse der Bakterienzahl an insgesamt 8 Läsionen. Zwei Gruppen zu jeweils 4 Wunden an Schweinehäuten wurden unter standardisierten aseptischen Bedingungen kreiert. Die eine Gruppe wurde mit VAC-Verbänden mit einem kontinuierlichen Sog von 125 mmHg, die andere mit VAC-Verbänden ohne Sog behandelt. Als Schwammmaterial wurde hier Polyurethan verwendet. Nach 24 Stunden wurde das System abgenommen und die Bakterienlast zu diesem Zeitpunkt sowie zusätzlich nach 48 und 72 Stunden gemessen. Dazu wurden von den Wunden Biopsien genommen und Schwammproben analysiert. Alle Proben wurden in NaCl eingelegt, um die Bakterienlast zu bestimmen. Die Stücke der Polyurethanschwämme wurden mit einem optoelektronisch geregeltem Kreisschüttler behandelt, um die Mikroorganismen abzulösen. Es konnte festgestellt werden, dass zwischen den Bakterienzahlen der beiden Gruppen entweder mit semi-okklusivem Verband mit Sog oder okklusivem Verband ohne Sog kein statistisch signifikanter Unterschied gefunden werden konnte.

### **3.1.3 Erhöhung der Bakterien**

Die klinische Studie von Weed, et al. zur quantitativen Analyse der Keimbelastung zeigte, dass sich die Anzahl der Keime während der Behandlungszeit unter einem VAC-System signifikant im Vergleich zu den Ergebnissen vor und nach VAC-Therapie erhöht. Eine retrospektive Analyse von quantitativen Wundabstrichen von 25 PatientInnen mit VAC-Therapie wurde vorgenommen. Das VAC-System wurde für den Zeitraum zwischen 1 bis 32 Wochen, mit einem Durchschnitt von 12,8 Wochen appliziert. Alle Wunden wurden vor der Applikation des VAC-Systems einem Wunddebridement unterzogen und somit von nekrotischem Material gereinigt. Insgesamt wurden 26 Wunden behandelt. Die Ergebnisse wurden in 3 Kategorien, nämlich als vor, während und nach der VAC-Therapie eingeteilt. Die Anzahl der Keimbelastung war während der VAC-Therapie signifikant höher als davor und danach. Allerdings gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Keimbelastung vor und nach VAC-Therapie. Es wurden auch die Ergebnisse während der VAC-Therapie verglichen, um festzustellen, ob es eine relevante Reduktion gab. Es konnte

jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied in Betrachtung der Bakterienzahl gefunden werden. Es gab allerdings einen Trend, dass 43% der Wunden ein Wachstum der Gesamtkeimzahl zeigten, bei 35% gab es keine Veränderung und nur 22% der Wunden zeigten eine Verminderung der Keimanzahl. Dabei konnte kein zahlenmäßiger Unterschied zwischen der Keimbelastung chronischer und akuter Wunden gefunden werden. Es wurde auch untersucht, ob es einen Nachweis in Bezug auf die Keimreduktion über die Dauer von Beginn weg bis gegen Ende der VAC-Therapie gibt. Dazu wurde kein statistisch signifikantes Ereignis gefunden. Diese Studie widerlegt Ergebnisse damaliger früherer Arbeiten, die postulieren, eine Korrelation zwischen Liegedauer des VAC-Systems und einer signifikanten kontinuierlichen Keimreduktion gefunden zu haben (19, 21).

Glass, et al. konnten in 3 klinischen Studien zusammenfassen, dass es zu einer Vermehrung der Bakterienzahl unter der Dauer der NPWT kam (19).

In der klinischen Studie von Sheppard, et al. wurden 34 männliche Patienten aus US-Militärtruppen, deren Median des Alters in dieser Studie bei 21 Jahren lag, eingeschlossen. Von den insgesamt 54 Wunden, die quantitativ auf Mikroorganismen untersucht wurden, waren 42 (77,8%) an der unteren und 12 (22,2%) an der oberen Extremität lokalisiert. Ein Drittel der Patienten wies multiple Wunden auf. Chirurgisches Debridement und VAC-Wechsel wurden alle 48 bis 72 Stunden vollzogen. Insgesamt wurden 248 Gewebsbiopsien und Kulturen veranlasst. Die Inzidenz einer wöchentlichen Keimisolation betrug in der ersten Woche 27,5%, eine Woche darauf 31,4% und nach mehr als 2 Wochen nach Verletzung 36,7%. Polymikrobielle Gewebekulturen waren seltener (7,7%, 2,9% und 2%). Nach der Häufigkeit geordnet, wurden folgenden Bakterien in dieser Studie isoliert: Das meist verbreitete Bakterium war *Acinetobacter baumannii* (55 Biopsien; 22,7%) und machte 63% aller isolierten Bakterien aus. Die zweit und dritthäufigsten Bakterien waren *Enterococcus faecium* (10 Biopsien; 4,1%) und *Escherichia coli* (6 Biopsien; 2,5%). Zusätzlich wurden *Achromobacter* Spezies (4; 1,6%), *Enterobacter cloacae* (2; 0,8%), *Pseudomonas stutzeri* (2; 0,8%), *Staphylococcus aureus* (2; 0,8%), *Staphylococcus haemolyticus* (2; 0,8%), *Citrobacter freundii* (2; 0,8%), *Alloicoccus otitis* (1; 0,4%), und *Bacillus cereus* (1; 0,4%) aus den Gewebeproben isoliert. Auffallend ist die Prädominanz von gram-negativen Bakterien im gesamten Verlauf der Studie (22). Die relative Prozentzahl der positiven Biopsien zeigte unter der NPWT eine Zunahme der Keimanzahl, währenddessen der relative Prozentsatz der Biopsien positiv für *Pseudomonas* eine Verminderung aufzeigte (19, 22).

In der Pilotstudie von Khashram, et al. wurden 7 PatientInnen (3 männlich, 4 weiblich) mit chronisch venösen Ulcera eingeschlossen. Das Alter der PatientInnen erstreckte sich zwischen 49 und 85 Jahren mit einem Median von 72 Jahren.

Die VAC-Anlage wurde an Tag 1 vorgenommen, die Abnahme an Tag 6. An Tag 3 kam es zu einem VAC-Wechsel, also wurden die VAC-Verbände nach 72 Stunden gewechselt. Während der Liegedauer wurde ein kontinuierlicher Sog von 125 mmHg appliziert. Vor der ersten Anlage wurden Abstriche der Wundoberfläche entnommen, genauso wie an Tag 3 und 6. Dabei wurde die Wunde zuerst mit Wasser von groben Rückständen gereinigt. Die sterilen Abstriche wurden so entnommen, dass dabei die gesamte Oberfläche der Wunde berücksichtigt wurde.

Jedes Ulcus wies zumindest einen kultivierten Keim auf. Ein Ulcus wies nur eine Bakterienspezies auf, 3 Ulcera wiesen 2 verschiedene auf und auf weiteren 3 konnten 4 verschiedene Bakterien gefunden werden. Während des Behandlungszeitraums konnten keine wesentlichen Änderungen in der Keimverteilung festgestellt werden. *Staphylokokkus aureus* war auf 5 von 7 Wunden vorhanden (71%) und somit das am häufigsten vorkommende Bakterium, gefolgt von *Pseudomonas spp.* auf 3 von 7 Wunden (43%). *Proteus mirabilis* und Streptokokken der Gruppe D wurden jeweils auf 2 von 7 Wunden (29%) gefunden, *Morganella morganii*, Koagulase-negative Staphylokokken und *Escherichia coli* jeweils auf einer von 7 Wunden (14%). Anaerobier konnten von keiner Wundoberfläche analysiert werden. Insgesamt berichten Khashram, et al. über eine Zunahme der keimbildenden Einheiten (23).

In 4 randomisiert kontrollierten Studien wurden die PatientInnen per Zufall der Behandlung einer Wunde entweder mit einem VAC-System oder einem alternativen Wundverband als Kontrollgruppe zugeteilt. 3 der 4 Studien beschrieben, dass es weder unter einer Therapie mit dem VAC-System noch unter jener mit normalen Wundverbänden zu einer signifikanten Reduktion des Bakterienwachstums kommen konnte (19).

In der randomisiert kontrollierten Studie von Braakenburg, et al. wurden 65 PatientInnen mit akuten oder chronischen Wunden entweder einer VAC-Gruppe oder einer Gruppe mit konventionellen Wundverbänden zugeteilt. 32 PatientInnen waren in der VAC-Gruppe, 33 in der mit konventionellen Wundverbänden. Die Hauptzielgrößen waren hier die Zeit bis zur Wundheilung, Granulation der Wunde, die Veränderung der Wundoberfläche, Schmerzen,

die Bakterienverminderung, die Gesamtkosten für die Behandlung und die Zeit, die das Pflegepersonal für die Behandlung aufwenden musste. Nebenzielparameter waren Nebenwirkungen und der Komfort für die PatientInnen. Die Endpunkte wurden mit der kompletten Granulation der Wunde, einer Wunde, die bereit für eine Hauttransplantation war und der Heilung per secundam intentionem festgelegt. Die Zeit bis zur Wundheilung wurde vom ersten Debridement bis zum erreichten Endpunkt errechnet.

Als Material wurde für die Schwämme bei den VAC-Verbänden Polyurethan verwendet. Ein Wechsel der VAC-Systeme fand 3 Mal pro Woche statt wobei die Sogstärke auf 125 mmHg eingestellt wurde. Die konventionellen Verbände wurden jeden Tag gewechselt. Abstriche von den Wunden wurden einmal pro Woche nach Entfernung des Wundexudats abgenommen, die Wundgröße wurde 2 Mal pro Woche ermittelt. Die Schmerzen der PatientInnen wurden mittels der VAS-Skala nach erfolgtem Verbandswechsel festgehalten. Zwischen der Zeit bis zum Endpunkt zeigte sich kein signifikanter Unterschied in den beiden Gruppen. Jedoch konnte ein Trend festgestellt werden, dass bei PatientInnen mit kardiovaskulären Erkrankungen und/oder Diabetes mellitus mittels VAC-Therapie ein schnellerer Wundverschluss erzielt werden konnte. Insgesamt wurde kein Unterschied in der Granulation der Wunden, der Verkleinerung der Wundoberfläche und in der Bakterienlast in beiden Gruppen gefunden. Es konnte aber das Phänomen beobachtet werden, dass sich während der ersten Woche der Behandlung die Wundoberfläche unter VAC-Therapie verkleinerte, wohingegen sich die Oberfläche der Wunden mit konventionellen Verbänden in dieser Zeit vergrößerte. Dafür konnte allerdings keine Erklärung gefunden werden. In beiden Gruppen kam es zu einer Vermehrung der Bakterienzahl. Unter den gefundenen Erregern waren die häufigsten Staphylokokkus aureus, Enterokokken und Anaerobier (24).

Tuncel, et al. wollten den Effekt der VAC-Therapie auf chronische, schwer heilende Wunden untersuchen und schlossen dafür 50 PatientInnen, die mindestens 5 Tage lang eine VAC-Therapie erhielten in ihre Studie ein. Des weiteren waren alle PatientInnen auf ein offenes Wundmanagement angewiesen und die Wunden zeigten alle Wundinfektionen mit positiv nachgewiesenen Kulturen. Das Wundspektrum erschloss sich dabei aus venösen, diabetischen und traumatisch bedingten Ulcera und para- und tetraplegischen PatientInnen mit Druckulcera von Grad 2 und 3. Besonderes Augenmerk als Outcome-Parameter lagen dabei auf der Wundgröße, der Bakterienbesiedelung und der Anzahl an notwendigen Debridements. Zu Anfang wurde bei allen PatientInnen so schnell es ging ein chirurgisches Wunddebridement durchgeführt. Nach der Entfernung von nekrotischem und devitalisiertem

Gewebe wurden die Wunden postoperativ mit feuchter Gaze bedeckt. Die Verbände wurden folglich jeden Tag gewechselt. Im Falle einer fortschreitenden Nekrose wurde erneut ein Debridement angeordnet. Nach genauem bakteriologischem Befund wurde eine Antibiotikatherapie angepasst. Erst nach 3 bis 5 Tagen nach dem ersten Debridement wurden die PatientInnen in 2 Gruppen eingeteilt und zwar in eine Gruppe mit VAC-Verbänden und eine Kontrollgruppe mit konventionellen Verbänden. Jede Gruppe bestand aus 25 PatientInnen. In der VAC-Gruppe wurde ein kontinuierlicher Druck von 125 mmHg appliziert und als Wundaufgabe wurde dabei unter der abdichtenden Folie eine angefeuchtete Gaze mit antimikrobieller Komponente, die gegen bakterielle Kolonisation und deren Eindringen in das Verbandssystem wirken soll, verwendet. Nach den ersten 48 Stunden wurde die VAC-Therapie mit einem kontinuierlichen Druck von 80 mmHg weitergeführt. Die Gaze wurde während der Behandlung alle 48 Stunden gewechselt und falls es notwendig war, wurde weiteres Wunddebridement vorgenommen.

Als Endpunkte für die Dauer der Behandlung wurden eine erhöhte Bildung von Granulationsgewebe, erhebliche Größenverkleinerung der Wundfläche und die Abwesenheit von Bakterien festgelegt. Kleine Wunden erhielten keine zusätzliche plastisch-chirurgische Therapie, größere wurden mit Hauttransplantaten oder Lappen versorgt.

Bei allen Wunden der VAC-Gruppe wurde signifikant eine vermehrte Bildung an Granulationsgewebe, eine Verkleinerung der Wundränder und weniger Exsudatbildung beobachtet. Das Bakterienspektrum, das unter den VAC-Verbänden analysiert wurde, erschloss sich aus *Staphylokokkus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, MRSA, *Klebsiella*, *Streptokokkus haemolyticus*, *Staphylokokkus epidermidis*, *Proteus* Subgruppen, *Actinobacter* und *Enterobacter*. Am Ende der Behandlung wiesen in dieser Gruppe 22 Wunden negative Ergebnisse der Bakterienkulturen auf. Komplikationen wie Hämatome oder Blutungen unter den Verbänden wurden nicht beobachtet. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass die VAC-Therapie mit antimikrobieller Gaze im Vergleich zu konventionellen Wundverbänden eine klinisch effektive Methode ist, schwer zu heilende Wunden zu behandeln und zudem noch schnellere Therapiechancen bietet (25).

Die Studie von Monsen, et al. untersuchte den Effekt von VAC-Therapie bei perivaskulären Leisteninfektionen nach Gefäßoperationen im Vergleich zu einer Wundbehandlung mit Alginat. Inkludiert wurden PatientInnen mit Wunden, die offensichtlich eine Infektion durch positive Bakterienkultur aufwiesen und einer offenen Wundbehandlung bedurften. Hier konnten 20 PatientInnen eingeschlossen werden, von welchen jeweils 10 in der VAC-

Gruppe und 10 in der Alginat-Gruppe behandelt wurden. Das PatientInnenkollektiv der beiden Gruppen war in Bezug auf Geschlecht, Alter und Komorbiditäten vergleichbar, zudem waren auch die Wundcharakteristika ähnlich. Zu Anfangs wurden die Wunden ausgiebig nekrektomiert und somit alle Nekrosen der Haut und Subkutis entfernt. Nach Drainage der Wundhöhlen und Spülung mit Kochsalz erfolgte eine Blutstillung. Nach dem Debridement wurden die Wunden den Behandlungsgruppen zugeteilt. Sofort nach Wundrevision wurde der VAC-Verband mit Polyurethanschwamm als Füllmaterial bei einem Sog von 125 mmHg angelegt. Die VAC-Verbände wurden 3 Mal wöchentlich gewechselt.

Es stellte sich heraus, dass die Zeit bis zur vollen Epithelisierung der Wunden unter VAC-Therapie signifikant kürzer war als mit Alginat. Tatsächlich wurde beobachtet, dass die Wundheilung mit VAC-Systemen doppelt so schnell erreicht wurde.

Bezüglich der positiven Bakterienkulturen lag der Median in der Alginat-Gruppe bei 4,5 und in der VAC-Gruppe bei 6. Am häufigsten konnten in beiden Gruppen Staphylokokkus aureus und Bakterien der intestinalen Flora nachgewiesen werden. Die Reduktion der Bakterien wurde in beiden Gruppen als gleich erachtet. Insgesamt beschreibt diese Studie eine Überlegenheit des VAC-Systems gegenüber der Wundbehandlung mit Alginat (26).

In der prospektiven Studie von Moues, et al. wurden anhand einer gemischten Krankenhauspopulation der Vergleich von VAC-Therapie mit konventionellen Wundverbänden in Bezug auf Wundheilung und Bakterienkolonisation analysiert. Es wurden insgesamt 54 PatientInnen eingeschlossen, die eine tiefe Wunde hatten, die aufgrund von Infektion, Kontamination oder Chronifizierung nicht sofort heilen konnte. Unter den Wunden fanden sich akute so wie chronische Wunden. Per Zufall wurden die Teilnehmer in eine Gruppe mit VAC-Verbänden oder eine Gruppe mit konventionellen Verbänden aufgeteilt. In der VAC-Gruppe fanden sich 29, in der Kontrollgruppe 25 PatientInnen. Für die VAC-Therapie wurde ein System mit einem Polyurethanschwamm mit einem Sog von 125 mmHg verwendet. Vor Anlage aller Verbände fand ein Wunddebridement statt. Anschließend wurden die VAC-Verbände alle 48 Stunden gewechselt und davor erneut debridert. Die konventionellen Wundverbände wurden 2 Mal täglich oder öfter, je nach Beschaffenheit der Wunde, gewechselt. Zu Beginn der Studie und im Rahmen der Verbandwechsel wurden Gewebeproben unter aseptischen Bedingungen im Wundzentrum genommen.

Moues, et. al berichteten schließlich, dass es nach erfolgter Behandlung keinen signifikanten Unterschied in Betrachtung der quantitativen Bakterienlast zwischen beiden Arten der Wundversorgung gab. Allerdings konnte hier durch quantitative Analyse der Bakterienproliferation und einer Artenanalyse gezeigt werden, dass die Anzahl an nicht-fermentierenden gram negativen Stäbchen bei der VAC-Gruppe abnahm. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass unter der Versiegelung der Folienabklebung ein sauerstoffarmes Milieu geschaffen wird. Hingegen kam es zu einer Zunahme der Proliferation von *Staphylokokkus aureus*, dessen Wahrscheinlichkeit zur Ausbreitung sich als nosokomialer Keim bei längerer Krankenhausaufenthaltsdauer erhöht (8, 19). Die Faktoren einer längeren Krankenhausaufenthaltsdauer sowie wiederholter VAC-Wechsel nehmen am wahrscheinlichsten einen Einfluss auf die Besiedelung mit einem MRSA sowie einem multiplen Spektrum an Mikroorganismen (27). Außerdem ergab die Studie, dass unter der NPWT-Therapie im Vergleich zu den normalen Wundverbänden eine signifikant höhere Reduktion der Wundoberflächen erzielt werden konnte (8).

### **3.1.4 Staphylokokkus aureus**

*Staphylokokkus aureus* stellt den am häufigsten isolierte Keim aus infizierten Wunden dar und war schon vielfach Mittelpunkt von Publikationen. Folglich macht es Sinn, sich mit seinem Verhalten unter der NPWT auseinanderzusetzen. Tatsächlich konnten Li, et al. einen positiven Effekt der Unterdrucktherapie auf die Ausbildung von *Staphylokokkus aureus* in einem in vitro Modell beobachten. Diese wollten den potentiell positiven Effekt der NPWT bei einem Sog von 125 mmHg auf das gram positive Bakterium untersuchen, da es zuvor noch keine Studien zu dieser genauen Fragestellung gab. Ergebnisse waren eine signifikante Reduktion des Wachstums von *Staphylokokkus aureus* sowie eine signifikante Verminderung der Biofilm Formation im Vergleich zu einer Kontrollgruppe. Es konnte auch beobachtet werden, dass seine spezifischen Virulenzfaktoren, die in Zusammenhang mit Wundinfektionen stehen, reduziert werden konnten (28).

In einer experimentellen Tierstudie an insgesamt 83 Kaninchen konnten Liu, et al. eine signifikante Reduktion der Bakterienzahl von *Staphylokokkus aureus* an akuten Weichgewebswunden in vivo beobachten. An den Rücken der Tiere wurden tiefe Wunden kreiert, die dann mit *Staphylokokkus aureus* infiziert und teils mit NPWT oder konventionellen Wundverbänden als Kontrollgruppe behandelt wurden. Bei der NPWT-Gruppe wurde ein kontinuierlicher Sog von 125 mmHg appliziert. Die Biopsien wurden an Tag 0, 2, 4, 6 und 8 erhoben, entsprechend dem Studiendesign von Morykwas. et al., somit

fanden Verbandswechsel alle 48 Stunden statt. Die Wunden mit konventionellen Verbänden wurden jeden Tag kontrolliert. Signifikante Bakterienreduktion konnte an Tag 2, 4 und 8 im Vergleich zur Kontrolle beobachtet werden. In der NPWT-Gruppe gab es signifikante Unterschiede an Tag 2 und 8 im Vergleich zu Tag 0 (29).

### **3.1.5 Pseudomonas aeruginosa**

Für die Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* sind Virulenzfaktoren und die Ausbildung eines Biofilms wesentliche Eigenschaften. Wie diese aber in dem Milieu unter einem VAC-Verband beeinflusst werden, ist noch unklar. Wang, et al. versuchten in ihrer aktuellen Forschungsarbeit festzustellen, ob die NPWT eine Reduktion der Virulenzfaktoren und Biofilm Formation auf von *Pseudomonas aeruginosa* infizierten Wunden in einem in vivo Modell an insgesamt 22 Kaninchen verursachen kann. Es wurden jeweils 2 Wunden an den Rücken der Tiere erzeugt. Sie verglichen die VAC-Therapie mit einem kontinuierlichen Sog von 125 mmHg mit einer Kontrollgruppe bestehend aus normalen Wundverbänden und kamen zu dem Erkenntnis, dass es signifikante Ereignisse zwischen den beiden Wundtherapien gab. Es kam zu einer signifikanten Reduktion der Virulenzfaktoren unter der NPWT. In der VAC-Gruppe zeigten sich gegen Ende der Wundversorgung auch signifikant weniger lebensfähige Bakterien im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die Reduktion der Virulenzfaktoren von *Pseudomonas aeruginosa* unter der NPWT bewirkte einen positiven Effekt auf das Gewebe der Wunde, da unter Einfluss jener Faktoren Gewebsnekrosen entstehen können (30).

Stinner, et al. beschäftigten sich in ihrer Arbeit mit der Effektivität von Silber Verbänden bei Verwendung unter VAC-Verbänden zur Reduktion der Bakterienbesiedelung bei kontaminierten muskuloskeletalen Wunden. An den Beinen von Ziegen wurden komplexe orthopädische Wunden erzeugt, welche dann entweder mit *Pseudomonas aeruginosa* oder *Staphylokokkus aureus* infiziert wurden. 6 Stunden nach der Inokulation wurden die Wunden debridiert und anschließend die erste Quantifizierung der Bakterien vorgenommen. Die Wunden wurden dann mit dem VAC- und darunterliegendem Silber-Verband behandelt. Der Sog des VAC-Systems wurde kontinuierlich auf 125 mmHg eingestellt. Für 6 Tage wurden alle 48 Stunden Wunddebridements und VAC-Wechsel vorgenommen.

Die Anzahl der Bakterien wurde mit bereits erhobenen Daten normaler VAC-Verbände verglichen, die kein Verbandsmaterial aus Silber verwendeten. Dabei kam heraus, dass in der Silber-Gruppe weniger Bakterien auffindbar waren. Außerdem hätte das Material aus

Silber mehr Einfluss auf die Reduktion gram-positiver Bakterien. Die Bakterienkonzentrationen konnten mittels Photonen-Kamera quantifiziert werden.

Schlussendlich konnte festgestellt werden, dass Silber Verbände unter einem VAC-System einen guten Einfluss bezüglich der Bakterienreduktion sowohl gram-negativer (*Pseudomonas aeruginosa*) als auch gram-positiver (*Staphylokokkus aureus*) Bakterien haben. Bei den Wunden mit *Pseudomonas aeruginosa* wurde eine Reduktion von 50% der Bakterienkonzentration im Vergleich zur normalen VAC-Therapie ohne Silberverbände erreicht. Noch beeindruckender war die Verminderung in den Wunden mit *Staphylokokkus aureus*. Hier konnte im Vergleich eine 5 mal höhere Keimbesiedelung unter den normalen VAC-Systemen beobachtet werden (31).

Liu et al. stellten die Hypothese auf, dass unter der Therapie mit einer NPWT bei Brandwunden die Besiedelung und Vermehrung von *Pseudomonas aeruginosa* minimiert werden kann. Dieses Bakterium stellt bei Verbrennungen einen Problemkeim dar, da er der Auslöser eines septischen Schocks und Organschäden sein kann und damit einhergehend einer hohen Mortalität.

Die Hypothese wurde an einem Tiermodell an Mäusen, bei denen unter sterilen Bedingungen drittgradige Verbrennungen an 6% der Körperoberfläche der Tiere erzeugt wurden, getestet. Nach der Erzeugung der thermalen Wunden wurde *Pseudomonas aeruginosa* auf den Wundoberflächen für 24 Stunden appliziert und anschließend der quantitative Ausgangswert der Bakterien ermittelt. Danach wurden die Wunden ausreichend debridiert und die Tiere in zwei Gruppen eingeteilt, in denen sie entweder mit einem VAC-Verband oder konventionellen Wundverbänden behandelt wurden. Die VAC-Systeme wurden auf einen kontinuierlichen Sog von 125 mmHg eingestellt und als Wundaufgabe wurde ein Polyurethanschwamm verwendet. Alle 24 Stunden wurden die Brandwunden erneut debridiert und Verbandwechsel fanden statt. Insgesamt wurde die Behandlungsdauer auf 7 Tage festgelegt. An den Tagen 0, 1, 3, 5 und 7 wurde die Bakterienlast mittels Gewebeproben analysiert. An Tag 3 fanden außerdem Biopsien von den Wundoberflächen, der Lunge, Leber und Niere der Tiere statt, welche histopathologisch untersucht wurden um das Ausmaß fraglicher Organschädigung zu ermitteln.

Am Anfang war die Bakterienlast in beiden Gruppen annähernd gleich, wobei sich anschließend in der frühen Infektionszeit eine deutliche Vermehrung der Bakterien unter den konventionellen Verbänden im Gegensatz zu den VAC-Systemen zeigte. Gegen Ende der Spätinfektion und am Schluss des Behandlungsintervalls wurden allerdings keine

signifikanten Unterschieden zwischen der Bakterienanzahl der beiden Gruppen gefunden. In den Gewebeproben konnte qualitativ *Pseudomonas aeruginosa* in allen Wunden der beiden Gruppen gefunden werden. Laut der histopathologischen Befunde wurde unter NPWT-Therapie weniger entzündliches Infiltrat gefunden, was das Auftreten und die Progression einer Sepsis unwahrscheinlicher macht. So könnte also der Entzündungsprozess vermindert und die inneren Organe vor einer Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* geschützt werden (32).

In der Arbeit von Lalliss et al. wurden 2 separate Studien geführt, um die Auswirkung der NPWT auf *Pseudomonas aeruginosa* als auch auf *Staphylokokkus aureus* zu testen. Bei dem Kollektiv handelt es sich um Ziegen, auf deren Beinen Wunden mit offene Frakturen erzeugt wurden. Diese wurden mit *Pseudomonas aeruginosa* oder mit *Staphylokokkus aureus* kontaminiert. Nach 6 Stunden Inokulation wurde der Ausgangswert der jeweiligen Bakterien mittels Photonen-Kamera gemessen. Danach fanden Debridement und Wundspülungen statt. In der Studie mit *Pseudomonas aeruginosa* wurden die Wunden danach in 3 Gruppen aufgeteilt. Die erste wurde mit konventionellen Wundverbänden behandelt, die jeden Tag 2 Mal gewechselt wurden. Die zweite und dritte Gruppe waren jeweils VAC-Gruppen mit Schwamm und eine mit Gaze als Wundauflage. Für die Studie mit *Staphylokokkus aureus* wurden nur die Gruppe mit konventionellen Verbänden und eine VAC-Gruppe mit Gaze als Füllmaterial herangezogen, der Rest des Studiendesigns wurde gleich belassen.

In allen Gruppen wurden die Wunden über 6 Tage belassen und nach 48 und 96 Stunden gereinigt. Die Quantifizierung der Bakterien fand jeweils vor und nach Debridement statt. Das Ergebnis der Studie mit *Pseudomonas aeruginosa* war, dass sich das Bakterium zu allen Messzeitpunkten in beiden NPWT-Gruppen nach initialem Debridement signifikant im Vergleich zu der Gruppe mit den konventionellen Wundverbänden reduziert hat. Am Endpunkt der Studie enthielten die Wunden in der Gruppe mit konventionellen Verbänden  $464 \pm 102\%$ , mit NPWT-Therapie mit Schwamm  $68 \pm 6\%$  und unter NPWT-Therapie mit Gaze  $43 \pm 14\%$  der Ausgangsmenge.

In der Studie mit *Staphylokokkus aureus* konnte keine Reduktion des Bakteriums festgestellt werden. Die Wunden enthielten am Endpunkt der Studie in der Gruppe mit konventionellen Verbänden  $192 \pm 52\%$  und in der NPWT-Gruppe  $115 \pm 19\%$  der Ausgangsmenge. Hier lässt sich der Trend erkennen, dass die Bakterienzahl in der NPWT-Gruppe geringer als in jener mit konventionellen Verbänden ist (33).

Studie	Jahr	Art	Bakterienanzahl	Probanden	Art der Wunden	VAC-Dauer	VAC-Wechsel	Sog	Polyurethan	Bakterien	Methoden	qualitativ	quantitativ
Morkywas	1997	Tier	↓	-	-	-	alle 48h	125	-	-	Biopsien	nein	ja
Moues	2004	Human	↑	54	akut und chron. Wunden	-	alle 48h	125	ja	Staph. aureus	Biopsien	ja	ja
Weed	2004	Human	↑	25	-	1-32 Wochen	-	-	-	-	Abstriche	nein	ja
Braakenburg	2006	Human	↑	65	akut und chron. Wunden	-	alle 48h	125	ja	Staph. aureus, Enterokokken, Anaerobier	Abstriche	ja	ja
Khashram	2009	Human	↑	7	chron. venöse Ulcera	6 Tage	72h	125	-	Staph. aureus, P. spp., Proteus mirabilis, S. der Gruppe D, Morganella morgani, E. coli	Abstriche	ja	ja
Lalliss	2010	Tier	↓	-	offene Frakturen	6 Tage	48, 96h	-	-	Staph. Aureus, P. aeruginosa	Photonen Kamera	nein	ja
Boone	2010	Tier	~	6	-	7 Tage	alle 48h	-	ja	P. aeruginosa, Koagulase neg. Staph., Bact. fragilis, E. coli,	Biopsien, Abstriche	ja	ja
Sheppard	2010	Human	↑	34	-	-	48, 72 h	-	-	Acinetobacter baumannii, E. faecium, E. coli, Staph. aureus, Staph. haemolyticus	-	ja	ja
Assadian	2010	In vitro	~	8	-	-	-	125	-	Staph. aureus	Biopsien, Schwammproben	nein	ja
Stinner	2011	Tier	↓	-	muskuloskeletale Wunden	6 Tage	alle 48h	125	nein	Staph. aureus, P. aeruginosa	photonen Kamera	nein	ja
Tan	2011	Human	↓	68	Osteomyelitis	4 Tage	alle 96h	20-60 kPa	-	Staph. aureus, P. aeruginosa, E. coli, Klebsiella, S. haemolyticus, Staph. epidermidis, Actineobakter, Enterobakter	-	ja	nein
Zhou	2013	Tier	↓	6	akute Wunden	9 Tage	alle 48h	div. Sogstärken	-	-	Biopsien	nein	ja
Li	2013	Tier	↓	28	Explosionsverletzungen	-	-	div. Sogstärken	-	Staph. epidermidis, Staph. Aureus, E. coli	-	ja	ja
Tuncel	2013	Human	↑	50	chron. Ulcera	5 Taged	-	125	-	Staph. aureus, P. aeruginosa, E. coli, MRSA, Klebsiella, S. haemolyticus, Staph. epidermidis, Actineobakter, Enterobakter	-	ja	nein
Liu	2014	Tier	↓	83	tiefe Weichgewebsverletzungen	8 Tage	alle 48h	125	-	P. aeruginosa	Biopsien	nein	ja
Liu	2014	Tier	~	-	Brandwunden	7 Tage	alle 24h	125	ja	P. aeruginosa	Biopsien	ja	ja
Monsen	2014	Human	↑	20	perivasculäre Leisteninfektionen	-	alle 48h	125	ja	Staph. aureus	-	ja	-
Li	2015	In vitro	↓	28	Explosionsverletzungen	-	-	div. Sogstärken	-	Staph. epidermidis, Staph. aureus, E. coli	-	ja	ja
Wang	2018	Tier	↓	22	-	-	-	125	-	P. aeruginosa	-	nein	ja

Tabelle 2: Studienzusammenfassung

## **4 Hypothese**

Das Ziel der Studie ist es, Aufschluss darüber zu geben, ob die Behandlung einer Wunde mittels VAC-Verband das Mikrobiom dieser durch den semiokklusiven Verband beeinflusst.

## **5 Material und Methoden**

### ***5.1 PatientInnenkollektiv***

Das PatientInnenkollektiv dieser Pilotstudie erschließt sich aus allen PatientInnen, die im Zeitraum von 01.10.2017 bis 31.10.2018 an der Abteilung für Plastische, Ästhetische und Rekonstruktive Chirurgie des LKH-Universitätsklinikums Graz, mit einem VAC-Verband zur Wunddeckung behandelt wurden.

Die Anlage und Abnahme, bzw. der Wechsel des VAC-Systems konnten dabei stationär, ambulant oder im OP erfolgen. Tatsächlich fanden alle Eingriffe ausschließlich im OP statt. Es wurde darauf geachtet, dass nur VAC-Systeme mit einem Schwamm verwendet wurden, um einheitliche Bedingungen zu schaffen. Als Schwammmaterial wurde ausschließlich Polyurethan verwendet.

Da die Analyse des Keimspektrums in dieser Studie auf Polyurethanschwämme begrenzt war, die Anzahl der PatientInnen mit Indikation für eine Therapie mit Schwamm während der Laufzeit der Studie allerdings gering war, wurde aus Rekrutierungsgründen bei 3 PatientInnen, die mit Kerlix versorgt wurden, zusätzlich unter der Sogvorrichtung ein Stück Schwamm aufgebracht und fixiert. Somit konnte das gesamte Wundsekret über den Schwamm abfließen, wodurch gleiche Bedingungen zu den anderen PatientInnen geschaffen wurden.

#### **5.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien**

Zu den Parametern, die für den Einschluss in die Studie erforderlich waren, zählen neben dem Alter (Minimum: 18 Jahre, Maximum: 90 Jahre) und dem Geschlecht (männlich sowie weiblich) die schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an der Studie durch die Unterzeichnung des PatientInnenaufklärungsformulars (siehe Anhang). PatientInnen wurden in die Studie nicht eingeschlossen, wenn die schriftliche Einwilligung nicht erteilt wurde. Außerdem wurden besachwaltete PatientInnen ausgeschlossen.

### ***5.2 Analysemethoden und Probenprotokoll***

Zur Untersuchung des Mikrobioms der VAC-Verbände und Wunden wurden drei verschiedene Analyseverfahren verwendet:

1. Konventionelle Wundabstriche,
2. DNA-freie Abstriche und

### 3. Sonikat des VAC-Schwamms

Um einen besseren Überblick zu schaffen und das vorbestehende Bakterienspektrum der Wunden und dessen Vermehrung unter dem VAC-System besser verstehen zu können, wurde unmittelbar vor der Anlage des VAC-Verbandes nach aseptischer Reinigung und Wunddebridement jeweils ein konventioneller Wundabstrich und ein DNA-freier Abstrich der Wunde entnommen (Abb. 15). Durch das Debridement wurde penibel nekrotisches Material entfernt. Bevorzugt für die Abstrichlokalisation wurden Stellen, an denen wahrscheinlicher Keimbesiedelung und Wachstum zu erwarten war, wie makroskopisch auffällige Bereiche oder Wundtaschen. Die Dauer der VAC-Therapie bzw. die Liegedauer des VAC-Systems sowie die Sogstärke wurde allein vom behandelnden Chirurgen/ von der behandelnden Chirurgin bestimmt. Nach erfolgter Therapie wurde das System unter sterilen Bedingungen entfernt. Unmittelbar nach der Abnahme wurden von der Wunde als auch von der zur Wunde gelegenen Seite des VAC-Schwamms jeweils ein konventioneller Wundabstrich und ein DNA-freier Abstrich genommen. Weiters wurde ein Stück des Schwamms, welcher ansonsten entsorgt werden würde, unter sterilen Bedingungen abgeschnitten und in ein steriles Behältnis gegeben, in welchem dieser mit NaCl bedeckt wurde (Abb. 16). Das Prozedere für die weitere Versorgung der Wunde oblag dem ärztlichen Behandlungsplan.

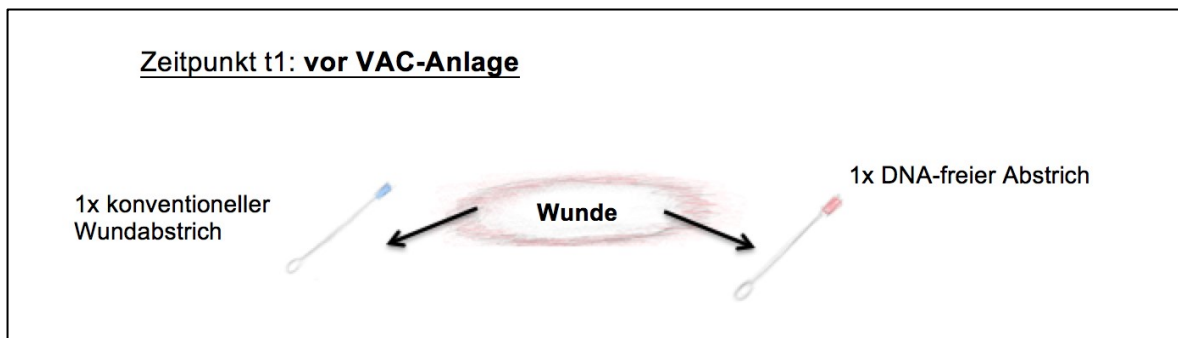


Abbildung 15: Probenprotokoll vor VAC-Anlage

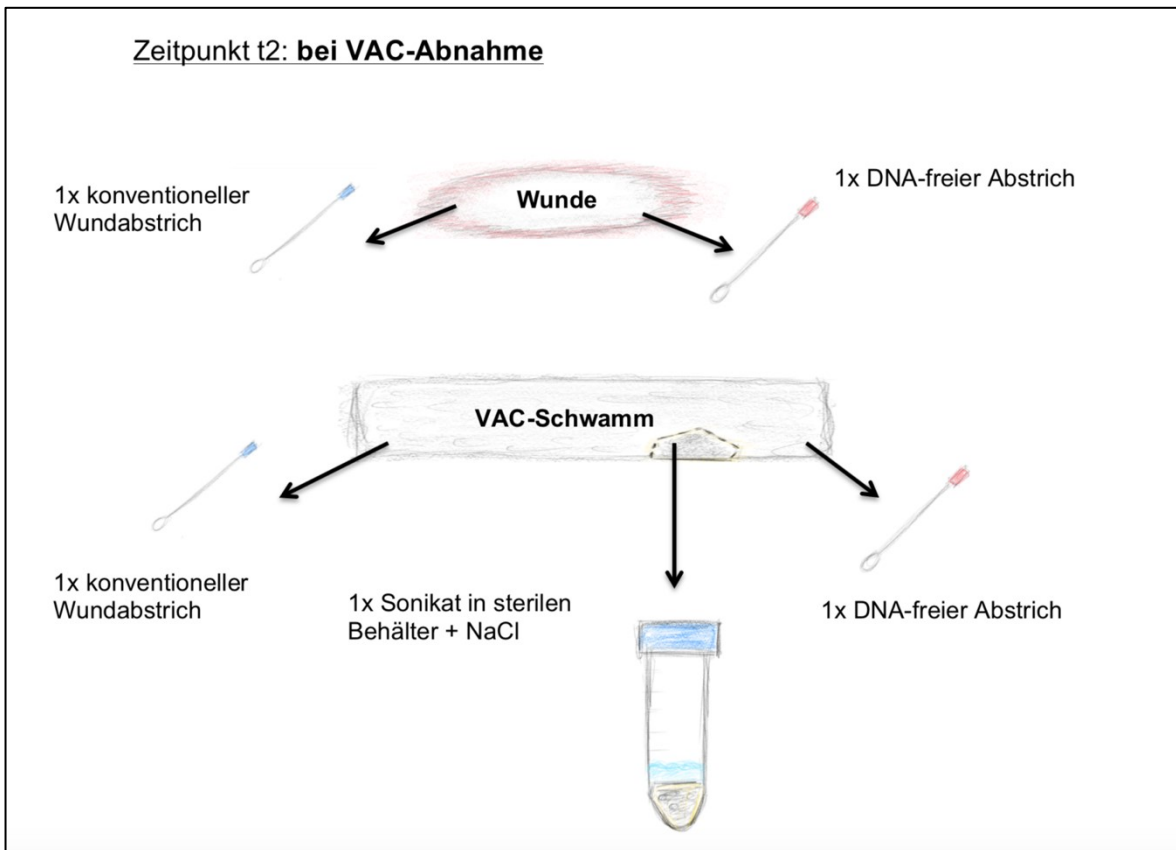


Abbildung 16: Probenprotokoll bei VAC-Abnahme

### 5.3 Probenauswertung

Die konventionellen Wundabstriche wurden standartgemäß an der Abteilung für Hygiene am LKH-Universitätsklinikum Graz ausgewertet, deren Ergebnisse elektronisch abrufbar sind. Dadurch lassen sich qualitativ die Bakterien der Entnahmestelle analysieren. Die DNA-freien Abstriche wurden gesammelt und bei -70 Grad Celsius an der Abteilung für Infektiologie am LKH-Universitätsklinikum Graz aufbewahrt. Sie werden retrospektiv am ZMF in Graz ausgewertet werden, nachdem die Sammlung aller Proben abgeschlossen ist. Die Proben für die Sonikation wurden an die Abteilung für Krankenhaushygiene und Mikrobiologie des LKH-Universitätsklinikums Graz gebracht und dort ausgewertet.

### 5.4 PatientInnenspezifische Daten

Die Erhebung der StudienpatientInnendaten im Sinne des Geschlechts, des Geburtsdatums, der Körpergröße, des Gewichts, des ASA-Scores und der Nikotinanamnese sowie Informationen über den Krankenhausaufenthalt bezogen auf die Aufenthaltsdauer, die Fieberanamnese, die Antibiotikatherapie sowie Daten über Voroperationen erfolgt unter Verwendung der Fieberkurven sowie der elektronischen Krankenakten, Ambulanzakten und

OP-Berichten der Abteilung für Plastische, Ästhetische und Rekonstruktive Chirurgie des LKH-Universitätsklinikums Graz.

### **5.5 Datenauswertung**

Die Auswertung erfolgt mittels deskriptiver Statistik. Normalverteilte Daten werden als Mittelwert ( $\pm$  Standardabweichung) und non-parametrische Daten als Median, IQR (=Interquartilrange) angegeben. Kategorische Daten werden als absolute und relative Häufigkeiten dargestellt.

## 6 Ergebnisse

### 6.1 Das PatientInnenkollektiv

Im Zeitraum von 01.10.2017 bis 31.10.2018 konnten 6 PatientInnen, die an der Abteilung für Plastische, Ästhetische und Rekonstruktive Chirurgie des LKH-Universitätsklinikums Graz als Form der Wundtherapie mit einem VAC-Verband versorgt wurden, in die Studie eingeschlossen werden. Von den 6 PatientInnen waren 4 männlich (66,67%) und 2 weiblich (33,33%). Das mittlere Alter ( $\pm$  Standardabweichung) des Kollektivs betrug 49 ( $\pm$  17,4) Jahre, wobei die jüngste Patientin 22 Jahre und der älteste Patient 69 Jahre aufwies (Tab. 2).

Von allen 6 PatientInnen konnten Körpergröße und Körpergewicht zur Berechnung des BMI erhoben werden, dessen Mittelwert ( $\pm$  Standardabweichung) 30 ( $\pm$  6,8) betrug.

Keiner/keine der eingeschlossenen PatientInnen wies eine positive Raucheranamnese auf (Tab. 2).

In Bezug auf den ASA-Score betrug der Mittelwert ( $\pm$  Standardabweichung) 2,5 ( $\pm$  0,84). 4 (66,67%) der 6 PatientInnen maßen einen Wert von 3, wobei es sich hier ausschließlich um die männlichen Patienten handelte. Die ASA-Scores von 1 (16,67%) und 2 (16,67%) kamen unter den beiden weiblichen Patientinnen jeweils einmal vor (Tab. 2).

PatientInnendaten			
Parameter	Geschlecht	Mittelwert	Standardabweichung
Alter	Männlich	58	+/- 11,68
	Weiblich	31,3	+/- 12,45
	gesamt	49	+/- 17,4
BMI	Männlich	33,49	+/- 5,81
	Weiblich	24,05	+/- 3,13
	gesamt	30	+/- 6,8
ASA-Score	Männlich	3	+/- 0
	Weiblich	1,5	+/- 0,71
	gesamt	2,5	+/- 0,84

Tabelle 3: PatientInnendaten

4 (66,67%) der 6 PatientInnen wiesen zum Zeitpunkt der Behandlung relevante Komorbiditäten auf, wobei es sich hierbei wieder allein um die männlichen Patienten

handelte. Die erhobenen Begleiterkrankungen umfassten einen Diabetes Mellitus Typ 2, einen arteriellen Hypertonus, eine Vorhofflimmerarrhythmie, eine Herzinsuffizienz, eine koronare Herzerkrankung, ein Nierenversagen sowie eine periphere arterielle Verschlusskrankheit. Innerhalb der 6 genannten Komorbiditäten traten am häufigsten der arterielle Hypertonus und das Nierenversagen mit 25% bei 3 der Patienten auf. Am zweithäufigsten mit 16,67% litten 2 Patienten an einem Diabetes Mellitus Typ 2. Die 4 anderen Komorbiditäten kamen jeweils zu 8,33% bei einem der 6 Patienten vor (Tab. 3).

<b>Komorbiditäten</b>	
<b>Komorbidität</b>	<b>Häufigkeit</b>
art. Hypertonus	25% (n=3)
NINS	25% (n=3)
Diabetes mellitus II	16,67% (n=2)
Vorhofflimmerarrhythmie	8,33% (n=1)
Herzinsuffizienz	8,33% (n=1)
KHK	8,33% (n=1)
PAVK	8,33% (n=1)
<i>Absolutzahl der PatientInnen n_gesamt=6</i>	

Tabelle 4: Komorbiditäten

## 6.2 Der Krankenhausaufenthalt

Keiner/keine der PatientInnen wies während der analysierten Behandlungsdauer laut Fieberkurven auch nur an einem einzigen Tag Fieber, definiert als axillär gemessene Körpertemperatur über 38,5° Celsius, auf. Der Median (IQR) der Krankenhausaufenthaltsdauer betrug 28,5 (18-42) Tage.

Die Antibiotikatherapien zum Zeitpunkt der Behandlung wurden aus den Fieberkurven erfasst, wobei der Median (IQR) der Therapiedauer bei 14 (11,75-24,5) Tagen lag. Verabreicht wurden Clindamycin, Meropenem und Linezolid, Cefepim, Ciprofloxacin und Cefuroxim, Cefalexin und Piperacillin mit Tazobactam.

## 6.3 Die Wundbeschaffenheit

Pro PatientIn wurde im Rahmen dieser Studie jeweils eine Wunde unabhängig der Lokalisation und der Wundursache analysiert. Alle untersuchten Wunden konnten, mit dem Kriterium einer Behandlung über 4 Wochen, als chronisch klassifiziert werden. Die Wundursache war in jedem Fall individuell, von der Lokalisation her konnte jedoch

festgestellt werden, dass 5 (83,33%) von 6 Patienten Defekte am Unterschenkel aufwiesen und eine (16,67%) der 6 Wunden im Bereich der Leiste zu finden war (Tab. 4).

Die Wundverhältnisse wurden als Nekrose, Fettgewebnekrose, Granulationsgewebe, saubere Wundverhältnisse oder einer Kombination der Genannten beschrieben (Tab. 4). Zum Zeitpunkt der Behandlung konnten im Bereich keiner Wunde Zeichen einer Entzündung beobachtet werden.

Die Anzahl der Voroperationen aufgrund der aktuell bestehenden Wunde wurden mit einem Mittelwert ( $\pm$  Standardabweichung) von  $2 (\pm 1,67)$  berechnet.

<b>Wundbeschreibung</b>						
<b>PatientInnen-ID</b>	<b>Wunde</b>	<b>Lokalisation</b>	<b>Ursache</b>	<b>Keime vor Therapie</b>	<b>Keime nach Therapie</b>	<b>Antibiotikatherapie</b>
1	Nekrose + Fettgewebnekrose	Unterschenkel	Wundheilungsstörung	keine	keine	Clindamycin
2	Granulationsgewebe + Fettgewebnekrose	Leiste	Wundheilungsstörung	keine	C. albicans, C.parapsilosis	Meropenem, Linezolid
3	Granulationsgewebe + Nekrose	Unterschenkel	Ulcus cruris	Pseudomonas aeruginosa, Pseudomonas aeruginosa (3MRGN)	Pseudomonas aeruginosa (hellgrün pigmentiert), Pseudomonas aeruginosa (dunkelgrün pigmentiert), Pseudomonas aeruginosa (3MRGN) (grau pigmentiert), Staph. lugdunensis	Cefepim
4	saubere Wundverhältnisse	Unterschenkel	Erysipel	Staph. epidermidis	Staph. epidermidis	Cefalexin
5	Nekrose	Unterschenkel	Manschettensulcus	keine	keine	Piperacillin, Tazobactam
6	Granulationsgewebe + saubere Wundverhältnisse	Unterschenkel	Ulcus cruris	Pseudomonas aeruginosa, Staph. aureus	keine	Ciprofloxacin, Cefuroxim

*Absolutzahl der PatientInnen n\_gesamt=6*

Tabelle 5: Wundbeschreibung

#### **6.4 Die VAC-Therapie**

Grundsätzlich wurden die PatientInnen unabhängig von der Anzahl vorangegangener VAC-Therapien rekrutiert. Es stellte sich heraus, dass es sich nur in einem Fall (16,67%) um die Erstanlage eines VAC-Systems handelte. 3 der PatientInnen (50%) erhielten zum zweiten Mal eine VAC-Therapie, jeweils ein Patient (16,67%) zum dritten und einer (16,67%) zum vierten Mal. Der Mittelwert der Anzahl an VAC-Therapien wurde mit  $1,3 \pm 1,03$  errechnet.

Die Dauer der Anlage des VAC-Systems erstreckte sich zwischen 3 und 8 Tagen, wobei der Mittelwert ( $\pm$  Standardabweichung) 6,16 Tage ( $\pm$  1,94) betrug.

Die Pumpen wurden mit 3 verschiedenen Einstellungen für eine kontinuierliche Sogstärke betrieben, diese waren 75 mmHg, 100 mmHg und 125 mmHg. Jede der 3 Stärken kam 2 mal vor (33,33%). Der Mittelwert ( $\pm$  Standardabweichung) für die Sogstärke betrug 100 mmHg ( $\pm$  22,36) (Tab. 5).

<b>VAC-Therapie</b>					
<b>PatientInnen-ID</b>	<b>Therapiedauer (Tage)</b>	<b>Sogstärke (mmHg)</b>	<b>Schwamm</b>	<b>zusätzlich Kerlix</b>	
1	3	125	Polyurethan	nen	
2	5	75	Polyurethan	nein	
3	7	100	Polyurethan	nein	
4	8	100	Polyurethan	ja	
5	8	75	Polyurethan	ja	
6	6	125	Polyurethan	ja	

*Absolutzahl der PatientInnen n\_gesamt=6*

Tabelle 6: VAC-Therapie

### **6.5 Das Mikrobiom der VAC-Verbände**

Insgesamt konnten aus allen Befunden der konventionellen Abstriche und den Sonikaten 10 verschiedene Keime gefunden werden. Darunter befanden sich *Candida albicans*, *Candida parapsilosis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas aeruginosa* hellgrün pigmentiert, *Pseudomonas aeruginosa* dunkelgrün pigmentiert, *Pseudomonas aeruginosa* (3MRGN), *Pseudomonas aeruginosa* (3MRGN) grau pigmentiert, *Staphylokokkus lugdunensis*, *Staphylokokkus epidermidis* und *Staphylokokkus aureus*.

*Pseudomonas aeruginosa* wurde bei 2 (33,33%) der 6 PatientInnen jeweils in dem konventionellen Abstrich vor VAC-Anlage gefunden. In einem der Sonikate (16,67%) wurde *Candida parapsilosis* gefunden. *Candida albicans* kam einmal bei einem (16,67%) Patienten nach VAC-Abnahme vor.

*Pseudomonas aeruginosa* hellgrün pigmentiert, *Pseudomonas aeruginosa* dunkelgrün pigmentiert, *Pseudomonas aeruginosa* (3MRGN), *Pseudomonas aeruginosa* (3MRGN) grau pigmentiert und *Staphylokokkus lugdunensis* kamen jeweils bei dem gleichen Patienten einmal vor. Dabei fanden sich *Pseudomonas aeruginosa* hellgrün pigmentiert, *Pseudomonas aeruginosa* dunkelgrün pigmentiert und *Pseudomonas aeruginosa* (3MRGN) grau pigmentiert in dem konventionellen Abstrich nach der VAC-Abnahme, *Pseudomonas aeruginosa* (3MRGN) wurde in dem konventionellen Abstrich vor Beginn der VAC-

Therapie gefunden. *Staphylococcus lugdunensis* befand sich bei diesem Patienten noch im Sonikat des Schwamms.

Ein Patient (16,67%) konnte sowohl im konventionellen Wundabstrich bei VAC-Anlage sowie im konventionellen Abstrich des VAC-Schwamms als auch im Sonikat einen *Staphylococcus epidermidis* aufweisen.

Bei einem Patienten (16,67%) konnte noch ein *Staphylococcus aureus* auf dem konventionellen Wundabstrich vor der VAC- Anlage gefunden werden.

2 (33,33%) der 6 PatientInnen wiesen in keiner der Proben, also weder in den Abstrichen vor VAC-Anlage und nach VAC-Abnahme oder im Sonikat einen Keim auf (Tab. 4).

## 7 Diskussion

### 7.1 Die Unterschiede zwischen den bisherigen Studien

Wie im vorhinein schon erwähnt, ist es schwierig, die bisherigen Studien, die sich mit dem Mikrobiom unter VAC-Systemen beschäftigt haben, miteinander zu vergleichen. Die zum Teil voneinander abweichenden Resultate könnten deswegen auch aufgrund einiger Unterschiede im Studiendesign zustande gekommen sein. Zudem weißt jede Studie ihre eigenen Limitationen auf wie zum Beispiel ein von der Anzahl her nicht ausreichend großes Kollektiv oder die Schwierigkeit einer Anwendbarkeit eines Tiermodells auf den menschlichen Organismus.

#### 7.1.1 Die Tiermodelle

Von den insgesamt 19 gefundenen Studien, die sich mit dem Mikrobiom unter den VAC-Verbänden beschäftigen, haben neun ein Tiermodell für in-vivo Analysen gewählt. In diesen Studien wird jeweils ein Studienprotokoll für die genaue Planung aufgesetzt, in dem die Bedingungen für den genauen Ablauf festgelegt werden. So werden die Tiere unter kontrollierten und standardisierten Bedingungen mit den Verbänden behandelt. Die VAC-Wechsel werden für bestimmte Zeitpunkten fixiert und die Endpunkte der VAC-Therapie und der Studie genau definiert. Im Vergleich dazu variiert die Liegedauer der VAC-Verbände im klinischen Alltag in Abhängigkeit der Wundbeschaffenheit sowie Lokalisation von Patient zu Patient. Es gibt zwar Empfehlungen, in wie weit der Verband zu belassen ist, jedoch kann man das genaue Behandlungsende nicht immer genau im vorhinein festlegen.

Auffallend ist, dass in sieben der neun Tierstudien eine Verminderung des Mikrobioms beschrieben wird. Von allen Tierstudien gibt es jedoch keine, die eine Vermehrung des Mikrobioms während der Behandlung zeigt. Lediglich in den beiden Studien von Boone, et al. aus dem Jahr 2010 und Liu, et al. von 2014 wird beschrieben, dass die Bakterienanzahl und das qualitative Mikrobiom konstant bleibt.

In den vier Arbeiten von Morkywas, et al. (1997), Boone, et al. (2010), Zhou, et al. (2013) und Li, et al. (2013) werden die in-vivo Analysen an Schweinen durchgeführt. Boone, et al. erklären in ihrer Studie, dass die Schweinehaut der zu Menschen im Vergleich zu anderen Tieren am ähnlichsten sei und sich deshalb ideal für das Studienmodell eignen würde (9).

Liu et al. (2014) und Wang et al. (2018) führen ihre Studien an Kaninchen durch, auf deren Rücken Wunden erzeugt und mit Bakterien infiziert wurden. Die beiden Studien von Stinner et al. (2011) und Lalliss et al. (2010) nutzen Ziegen in ihren in-vivo Analysen, an deren Beinen jeweils komplexere Wunden erzeugt wurden.

#### **7.1.1.1 Kontamination mit Bakterien**

In sechs der neun Tiermodelle werden die Wunden dezidiert mit einem zuvor isolierten Bakterium okkludiert. Die hier am häufigsten verwendeten sind *Staphylokokkus aureus* und *Pseudomonas aeruginosa*, wie bei Lalliss et al. (2010) und Stinner et al. (2011). Boone et al. (2010) infizieren die Wunden mit *Pseudomonas aeruginosa*, Koagulase-negativen *Staphylokokken* und *Bacteroides fragilis*. Liu et al. (2014) beschränken sich auf die Analyse von *Staphylokokkus aureus*, wogegen Liu et al. (2014) und Wang et al. (2018) die Wunden ausschließlich mit *Pseudomonas aeruginosa* anreichern.

Betreffend die Unterschiede im Studiendesign werden die Wunden unterschiedlich mit den Bakterien kontaminiert. Stinner et al. (2011) okkludieren die Wunden über sechs Stunden entweder mit *Staphylokokkus aureus* oder *Pseudomonas aeruginosa* bevor eine VAC-Therapie erfolgt. Bei Liu et al. (2014) werden die Brandwunden erst nach 24 Stunden Applikation von *Pseudomonas aeruginosa* weiter behandelt. Boone et al. (2010) führen die Behandlung mit den VAC-Verbänden überhaupt erst nach drei Tagen Infektion weiter. Aufgrund der Unterschiede in der Applikation und Dauer der Infektionszeit der Bakterien können die Ergebnisse der Studien voneinander abweichen.

#### **7.1.2 Die in-vitro Studien**

Von den gefundenen Studien sind es zwei, die ein in-vitro Modell analysieren. Zum einen die Studie von Assadian et al. (2010), wo an mit *Staphylokokkus aureus* infizierten Wunden der Unterschied zwischen VAC-Therapie mit und ohne Sog verglichen wird. Zum anderen die Studie von Li et al. (2015), bei der Explosionsverletzungen simuliert und die Auswirkung unterschiedlicher Sogstärken bzw. eines konventionellen Wundverbandes untersucht wurden.

#### **7.1.3 Die humanen in-vivo Studien**

Insgesamt sind es acht der 19 Studien, die in humanen klinischen Studien das Mikrobiom unter den VAC-Verbänden untersuchen. Hier wird nur in einer Studie, nämlich in der von Tan et al. (2011) eine Reduktion der Bakterien beschrieben. Die restlichen sieben

beschreiben alle eine Zunahme der Mikroorganismen. Dazu gehören die Studie von Weed et al. (2004), in der die quantitativen Wundabstriche von 25 PatientInnen retrospektiv ausgewertet wurden. Moues et al. (2004) schließen prospektiv 54 PatientInnen aus einer gemischten Krankenhauspopulation mit chronischen als auch akuten Wunden ein, die entweder mit VAC oder konventionellem Verband behandelt werden. In der prospektiven Studie von Braakenburg et al. (2006) werden akute oder chronische Wunden von 65 PatientInnen entweder mit VAC-Verband oder einem konventionellen Verband versorgt. Khashram et al. (2009) schließen 9 PatientInnen mit chronisch venösen Ulcera ein, die alle mit VAC-Verbänden behandelt wurden, ein. In der Studie von Sheppard et al. (2010) wurden Wunden von 34 Soldaten der US Militärtruppen jeweils mit einem VAC-System versorgt. Tuncel et al. (2013) verglichen zwei Gruppen von chronischen Wunden an 50 PatientInnen mit entweder VAC-Behandlung oder konventionellen Wundverbänden. Die Studie von Monsen et al. (2014) untersucht das Mikrobiom von 20 PatientInnen mit perivaskulären Leisteninfektionen, die entweder mit VAC oder Alginat behandelt werden.

#### **7.1.4 Die Beschaffenheit der Wunden**

Die Wunden der Tiermodelle wurden alle iatrogen erzeugt und können als akut eingestuft werden. Das Wundausmaß betreffend gibt es hier allerdings Unterschiede. Das Spektrum erstreckt sich von offenen Frakturen, muskuloskeletalen Wunden, tiefen Weichgewebsverletzungen bis Explosionsverletzungen und Brandwunden.

In den humanen in-vitro Studien werden hauptsächlich chronische Wunden berücksichtigt, die eine häufige Indikation für eine VAC-Therapie im klinischen Alltag darstellen. Moues et al. (2004) und Braakenburg (2006) schließen jeweils eine gemischte Krankenhauspopulation mit akuten und chronischen Wunden ein. Khashram et al. (2009) und Tuncel et al. (2013) berücksichtigen nur chronische Ulcera unterschiedlicher Genese. Tan et al. (2011) setzen sich ausschließlich mit Osteomyelitis-Wunden auseinander und Monsen et al. (2014) führen die Studie mit perivaskulären Wunden in der Leiste durch.

Durch die Unterschiede in der Wundtiefe sowie der Wundcharakteristika könnte auch ein anderes Mikrobiom begünstigt werden. Die Tiermodelle haben mit den akuten Wundmodellen geringe Anwendbarkeit im klinischen Alltag. Dagegen sind die klinischen Studien in Bezug auf die Auswahl der Wunden sehr repräsentativ für eine VAC-Therapie.

### **7.1.5 Die verwendeten Analysemethoden**

Zur Analyse des Bakterienspektrums und der Anzahl an Bakterien werden verschiedene Methoden verwendet, unter anderem die konventionellen sterilen Wundabstriche und Gewebeproben. In den humanen Studien werden am häufigsten die Abstriche verwendet, nur Moues et al. (2004) ziehen Biopsien zur Analyse heran. Konträr zeigen sich die Methoden der Tiermodelle, wo am häufigsten Biopsien genommen werden und Abstriche nur in der Studie von Boone et al. (2010) Einsatz finden. Lalliss et al. (2010) sowie Stinner et al. (2011) verwenden Photonen Kameras zur Bestimmung der Bakterienzahl.

Bei Khashram et al. (2009) wird als einziges beschrieben, dass bei der Abstrichentnahme wirklich die gesamte Oberfläche der Wunden berücksichtigt wird. In den anderen Studien wird nicht explizit angegeben, wo die Abstriche bzw. Proben entnommen werden.

Wenn die Abstriche bzw. Gewebeproben nur von einer zufällig gewählten Stelle genommen werden, besteht die Frage, ob sie aussagekräftig für die gesamte Wunde sind. Eventuell müssten, um eine repräsentative Aussage über das Mikrobiom einer Wunde machen zu können, Abstriche oder Biopsien an zumindest mehreren verschiedenen Stellen entnommen werden. Wenn bestimmte Bereich der Wunden mehr kontaminiert sind als andere, kann die Anzahl der Bakterien enorm abweichen. Ausschlaggebend ist auch der Grad an anfänglicher Kontaminierung der Wunden in den unterschiedlichen Studien um Rückschlüsse zu erlauben, in wie weit sich das Mikrobiom verändert.

### **7.1.6 Der Ablauf der VAC-Therapie**

In jeweils 5 Tierstudien und 5 humanen klinischen Studie war die Einstellung der Sogstärke mit 125 mmHg angegeben. Bei Tan et al. wurden unterschiedliche Sogstärken zwischen 20 und 60 kPa gewählt. In den Studien von Zhou et al. und Li et al. wurden die Auswirkungen der verschiedenen Sogstärken getestet. Dabei waren es bei Zhou et al. 0, 75 150, 225 und 300 mmHg, bei Li et al. -5 kPa, -10 kPa, -15 kPa, -20 kPa, - 25 kPa und -35 kPa.

Die Dauer der VAC-Therapie erstreckt sich in den Tiermodellen zwischen sechs und neun Tagen. Dabei werden die Verbände mit Ausnahme in der Studie von Liu et al. (2014) , die das VAC-System alle 24 Stunden erneuern, sowie denen, die keine genauen Angaben machen, alle 48 Stunden gewechselt. In den humanen Studien werden die Verbände für eine Therapiedauer von sechs bis vier Tagen belassen. Khashram et al. (2009) führen dabei alle 72 Stunden VAC-Wechsel durch, sprich einmal innerhalb der Behandlungsdauer von insgesamt sechs Tagen. Tan et al. (2011) und Tuncel et al. (2013) führen während der

Behandlungsdauer von vier bzw. mindestens 5 Tagen keine zwischenzeitlichen VAC-Wechsel durch. In den vier Studien von Moues et al. (2004), Braakenburg et al. (2006), Sheppard et al. (2010) und Monsen et al. (2014) werden die Zeiträume der VAC-Wechsel mit 48 Stunden angegeben, jedoch kein eindeutiges Ende der VAC-Therapie definiert.

### **7.1.7 Das vorherrschende Mikrobiom**

Das am häufigsten isolierte Bakterium ist Staphylokokkus aureus, gefolgt von Pseudomonas aeruginosa. Des weiter wurden Escherichia coli, Enterokokken, Streptokokkus haemolyticus und Staphylokokkus epidermidis häufiger gefunden.

## **7.2 Vergleich mit den Studienergebnissen**

Im Folgenden werden die wichtigsten Erkenntnisse und Ergebnisse aus den humanen klinischen Studien mit denen unserer Studie verglichen. Das Studienkollektiv unserer Studie besteht aus deutlich weniger PatientInnen als das der bereits erwähnten acht humanen klinischen Studien, mit Ausnahme jener von Khashram et al. (2009), die sieben PatientInnen einschließen. Alle Wunden unserer Studie sind als chronisch einzustufen und spiegeln somit auch gut das Hauptspektrum des Wundkollektivs aller Studien wieder.

Mit einem Mittelwert von sechs Tagen entspricht die Dauer der VAC-Therapie jenen der Vergleichsstudien. Explizite VAC-Wechsel wurden bei uns nicht durchgeführt, entsprechend den Studien von Tan et al. (2011) und Tuncel et al. (2013). Der Mittelwert der Sogstärke des VAC-Systems liegt mit 100 mmHg etwas unter dem in den meisten Studien verwendeten Einstellung von 125 mmHg, wobei zwei der sechs PatientInnen unserer Studie mit 125 mmHg behandelt wurden. Die Wunden wurden nach unserem Studiendesign vor der VAC-Anlage debridiert, was auch den Studienprotokollen von sieben der acht Vergleichsstudien entspricht. Braakenburg et al. (2006) machen dazu keine Angaben. 4 Studien machten keine Angaben über die Analysemethode der Wunden. Abstriche vergleichbar zu unserer Arbeit wurden in den Studien von Weed et al. (2004), Braakenburg et al. (2006) und Khashram et al. (2009) verwendet.

### **7.2.1 Das Mikrobiom**

Insgesamt kann das Mikrobiom unserer Studie als ähnlich zu dem Gesamtergebnis der Vergleichsstudien in Bezug auf die am häufigsten gefundenen Bakterien angesehen werden. Es herrscht eine Prädominanz von Pseudomonas aeruginosa sowie Staphylokokkus aureus

und Staphylokokkus epidermidis. Es wurden auch weitere Staphylokokkus spp. sowie Streptokokkus spp. gehäuft gefunden.

Bezüglich der Begünstigung des Auftretens aerober oder anaerober Bakterien kann in unsere Studie kein eindeutiger Rückschluss gezogen werden. Staphylokokkus aureus und weiter Staphylokokkus spp. sind fakultativ anaerob und somit in sauerstoffarmen als auch sauerstoffreichem Milieu vertreten, Pseudomonas aeruginosa zählt zu den aeroben Bakterien.

Darüber hinaus wird auch keine entscheidende Veränderung des Mikrobioms unter der Therapiedauer beobachtet. Aus den Analysen vor VAC-Anlage und nach VAC-Abnahme wird in unserer Studie nicht ersichtlich, dass es zu einer wesentlichen Entwicklung des Mikrobioms kommt.

### **7.3 Limitationen**

In dem bemessenen Studienzeitraum von einem Jahr war es lediglich möglich 6 von erwarteten 20 PatientInnen in die Studie einzuschließen. Das war darauf zurückzuführen, dass einige PatientInnen vom OP-Programm abgesetzt wurden oder auch in so kurzfristigem Zeitraum vorverschoben wurden, sodass es nicht möglich war, die Abnahme der Abstriche zu veranlassen. Es kam auch vor, dass VAC-Verbände von den PatientInnen nicht toleriert wurden, sie undicht wurden oder es darunter zu Nachblutungen kam.

Bei der Versorgung zirkulärer Wunden und allgemein bei Wunden mit Lokalisation an den Extremitäten wird allerdings oft bevorzugt Kerlix als Wundaufgabe unter der VAC-Folie verwendet.

Für die aktuelle Studie wurden die DNA-freien Abstriche aus Zeit- und Kostengründen nicht berücksichtigt, werden aber im Zuge einer weiterlaufenden Studie weiter aufbewahrt werden.

Die Analyse des Mikrobioms erfolgt in unserer Studie qualitativ, so kann keine vergleichbare Aussage gegenüber anderen Studien in Bezug auf eine Vermehrung oder Verminderung der Keimzahl vor bzw. nach Therapie gemacht werden.

## **8 Konklusion**

Schlussfolgernd kann in unserer Studie keine konkrete Aussage über die genaue Entwicklung des Mikrobioms unter VAC-Verbänden gemacht werden. Unabhängig von unseren Ergebnissen erlauben auch die bisherigen Studien keine genauen Rückschlüsse auf das genaue Wirkprinzip des applizierten Unterdrucks auf die Bakterienkolonisation einer Wunde. Dennoch trägt unsere Studie zur Anschaulichkeit eines Keimspektrums chronischer Unterdruck-therapierter Wunden bei und bietet in Bezug auf das Studienmodell einen Ansatz für weitere Analysen.

## 9 Literaturverzeichnis

1. Morykwas MJ, Argenta LC, Shelton-Brown EI, McGuirt W. Vacuum-assisted closure: a new method for wound control and treatment: animal studies and basic foundation. *Annals of plastic surgery*. 1997;38(6):553-62.
2. Banwell PE, Teot L. Topical negative pressure (TNP): the evolution of a novel wound therapy. *Journal of wound care*. 2003;12(1):22-8.
3. Preston G. An overview of topical negative pressure therapy in wound care. *Nursing standard (Royal College of Nursing (Great Britain))* : 1987). 2008;23(7):62-4, 6, 8.
4. Scherer LA, Shiver S, Chang M, Meredith JW, Owings JT. The vacuum assisted closure device: a method of securing skin grafts and improving graft survival. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)*. 2002;137(8):930-3; discussion 3-4.
5. Assadian O, Assadian A, Stadler M, Diab-Elschahawi M, Kramer A. Bacterial growth kinetic without the influence of the immune system using vacuum-assisted closure dressing with and without negative pressure in an in vitro wound model. *International wound journal*. 2010;7(4):283-9.
6. Putnis S, Khan WS, Wong JM. Negative pressure wound therapy - a review of its uses in orthopaedic trauma. *The open orthopaedics journal*. 2014;8:142-7.
7. Kamolz LP, Lumenta DB, Parvizi D, Wiedner M, Justich I, Keck M, et al. Skin graft fixation in severe burns: use of topical negative pressure. *Annals of burns and fire disasters*. 2014;27(3):141-5.
8. Moues CM, Vos MC, van den Bemd GJ, Stijnen T, Hovius SE. Bacterial load in relation to vacuum-assisted closure wound therapy: a prospective randomized trial. *Wound repair and regeneration : official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society*. 2004;12(1):11-7.
9. Boone D, Braitman E, Gentic C, Afthinos J, Latif J, Sordillo E, et al. Bacterial burden and wound outcomes as influenced by negative pressure wound therapy. *Wounds : a compendium of clinical research and practice*. 2010;22(2):32-7.
10. Zhou M, Yu A, Wu G, Xia C, Hu X, Qi B. Role of different negative pressure values in the process of infected wounds treated by vacuum-assisted closure: an experimental study. *International wound journal*. 2013;10(5):508-15.
11. Li J, Topaz M, Tan H, Li Y, Li W, Xun W, et al. Treatment of infected soft tissue blast injury in swine by regulated negative pressure wound therapy. *Annals of surgery*. 2013;257(2):335-44.

12. Hasan MY, Teo R, Nather A. Negative-pressure wound therapy for management of diabetic foot wounds: a review of the mechanism of action, clinical applications, and recent developments. *Diabetic foot & ankle*. 2015;6:27618.
13. Argenta LC, Morykwas MJ. Vacuum-assisted closure: a new method for wound control and treatment: clinical experience. *Annals of plastic surgery*. 1997;38(6):563-76; discussion 77.
14. Webster J, Scuffham P, Stankiewicz M, Chaboyer WP. Negative pressure wound therapy for skin grafts and surgical wounds healing by primary intention. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014(10):Cd009261.
15. Azzopardi EA, Boyce DE, Dickson WA, Azzopardi E, Laing JH, Whitaker IS, et al. Application of topical negative pressure (vacuum-assisted closure) to split-thickness skin grafts: a structured evidence-based review. *Annals of plastic surgery*. 2013;70(1):23-9.
16. Rieger UM, Mesina J, Kalbermatten DF, Haug M, Frey HP, Pico R, et al. Bacterial biofilms and capsular contracture in patients with breast implants. *The British journal of surgery*. 2013;100(6):768-74.
17. Portier K, Ida KK. The ASA Physical Status Classification: What Is the Evidence for Recommending Its Use in Veterinary Anesthesia?-A Systematic Review. *Frontiers in veterinary science*. 2018;5:204.
18. Anesthesiologists ASo. ASA Physical Status Classification System 2014, October 15 [Available from: <https://www.asahq.org/standards-and-guidelines/asa-physical-status-classification-system>].
19. Glass GE, Murphy GRF, Nanchahal J. Does negative-pressure wound therapy influence subjacent bacterial growth? A systematic review. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery : JPRAS*. 2017;70(8):1028-37.
20. Tan Y, Wang X, Li H, Zheng Q, Li J, Feng G, et al. The clinical efficacy of the vacuum-assisted closure therapy in the management of adult osteomyelitis. *Archives of orthopaedic and trauma surgery*. 2011;131(2):255-9.
21. Weed T, Ratliff C, Drake DB. Quantifying bacterial bioburden during negative pressure wound therapy: does the wound VAC enhance bacterial clearance? *Annals of plastic surgery*. 2004;52(3):276-9; discussion 9-80.
22. Sheppard FR, Keiser P, Craft DW, Gage F, Robson M, Brown TS, et al. The majority of US combat casualty soft-tissue wounds are not infected or colonized upon arrival or during treatment at a continental US military medical facility. *American journal of surgery*. 2010;200(4):489-95.

23. Khashram M, Huggan P, Ikram R, Chambers S, Roake JA, Lewis DR. Effect of TNP on the microbiology of venous leg ulcers: a pilot study. *Journal of wound care*. 2009;18(4):164-7.
24. Braakenburg A, Obdeijn MC, Feitz R, van Rooij IA, van Griethuysen AJ, Klinkenbijnl JH. The clinical efficacy and cost effectiveness of the vacuum-assisted closure technique in the management of acute and chronic wounds: a randomized controlled trial. *Plastic and reconstructive surgery*. 2006;118(2):390-7; discussion 8-400.
25. Tuncel U, Erkorkmaz U, Turan A. Clinical evaluation of gauze-based negative pressure wound therapy in challenging wounds. *International wound journal*. 2013;10(2):152-8.
26. Monsen C, Wann-Hansson C, Wictorsson C, Acosta S. Vacuum-assisted wound closure versus alginate for the treatment of deep perivascular wound infections in the groin after vascular surgery. *Journal of vascular surgery*. 2014;59(1):145-51.
27. Ploumis A, Mehbod AA, Dressel TD, Dykes DC, Transfeldt EE, Lonstein JE. Therapy of spinal wound infections using vacuum-assisted wound closure: risk factors leading to resistance to treatment. *Journal of spinal disorders & techniques*. 2008;21(5):320-3.
28. Li T, Wang G, Yin P, Li Z, Zhang L, Liu J, et al. Effect of negative pressure on growth, secretion and biofilm formation of *Staphylococcus aureus*. *Antonie van Leeuwenhoek*. 2015;108(4):907-17.
29. Liu D, Zhang L, Li T, Wang G, Du H, Hou H, et al. Negative-pressure wound therapy enhances local inflammatory responses in acute infected soft-tissue wound. *Cell biochemistry and biophysics*. 2014;70(1):539-47.
30. Wang G, Li Z, Li T, Wang S, Zhang L, Zhang L, et al. Negative-Pressure Wound Therapy in a *Pseudomonas aeruginosa* Infection Model. *BioMed research international*. 2018;2018:9496183.
31. Stinner DJ, Waterman SM, Masini BD, Wenke JC. Silver dressings augment the ability of negative pressure wound therapy to reduce bacteria in a contaminated open fracture model. *The Journal of trauma*. 2011;71(1 Suppl):S147-50.
32. Liu Y, Zhou Q, Wang Y, Liu Z, Dong M, Wang Y, et al. Negative pressure wound therapy decreases mortality in a murine model of burn-wound sepsis involving *Pseudomonas aeruginosa* infection. *PloS one*. 2014;9(2):e90494.

33. Lalliss SJ, Stinner DJ, Waterman SM, Branstetter JG, Masini BD, Wenke JC. Negative pressure wound therapy reduces pseudomonas wound contamination more than Staphylococcus aureus. *Journal of orthopaedic trauma*. 2010;24(9):598-602.