

Vakuum Therapie bei gynäkologischen Operationen; Erhebung von Risiken und Therapieverlauf

Eine retrospektive Analyse der Patientendaten (2008-2020)

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Antonia Farghaly

aus Duisburg

2024

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Alexander Mustea
2. Gutachter: PD Dr. Med. Kristian Welle

Tag der Mündlichen Prüfung: 06.08.2024

Aus der Klinik und Poliklinik für Gynäkologie und Gynäkologische Onkologie
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Alexander Mustea

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	6
1. Einleitung	8
1.1 Hintergrund- Wundheilungsstörungen	10
1.2 Inzidenz und Keimspektrum	14
1.3 Vakuum Therapie	17
2. Material und Methoden	20
3. Ergebnisse	22
3.1 Deskriptive Statistik	23
3.2 Analytische Statistik.....	31
4. Diskussion.....	43
5. Zusammenfassung.....	55
6. Abbildungsverzeichnis	56
7. Tabellenverzeichnis	57
8. Literaturverzeichnis	58
9. Danksagung	60

Abkürzungsverzeichnis

AIDS Acquired Immunodeficiency Syndrome

BMI Body-Mass-Index

Bspw. Beispielsweise

Bzw. Beziehungsweise

CASH Cancer and Steroidhormon

CCI Charlson- Komorbiditätsindex

CO Kohlenstoffmonoxid

CRP C reaktives Protein

E.coli Escherichia coli

FIGO Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique

HCN Hydrogenzyanid

IGF Insulin Growth Factor

MRT Magnetresonanztomographie

OPS Operationen- und Prozedurenschlüssel

P Wert Signifikanzwert

PAVK periphere arterielle Verschlusskrankheit

pO₂ Sauerstoffpartialdruck

SHBG Sex hormone binding globuline

SPSS Statistical Package for the Social Sciences

SWC Surgical Wound Classifikation

TNF-1 Tumornekrosefaktor 1

UKB Universitätsklinikum Bonn

VEGF Vascular Endothel Growth Factor

μl Mikroliter

1. Einleitung

Primär nicht zu verschließende Wunden und Wundheilungsstörungen stellen, meist im Rahmen von postoperativen Infektionen, eine relevante Komplikation nach gynäkologischen Operationen dar.

Zur Verbesserung der Wundheilung erfolgt oftmals die Therapie mit einem Vakuumverband zur Wundkonditionierung.

Das Ziel dieser Studie war, den Einfluss der Vakuumtherapie auf die chirurgische Wundversorgung in der Frauenheilkunde zu untersuchen, um protektive Faktoren und Risiken für den Therapieverlauf zu erfassen.

Da oftmals klinische Untersuchungen mehr männliche Studienteilnehmer einschließen, stellte die Analyse der Daten hinsichtlich der Gender Medizin mit ausschließlich weiblichen Teilnehmerinnen eine Besonderheit dar.

Seit dem Jahr 2008 ist schon bekannt, dass die Schmerzempfindung und Analgetikaansprache von Frauen und Männern voneinander abweichen. ¹ (1) [1]

Die Auswertung der Daten soll somit sowohl zum besseren Verständnis der Wundheilung nach gynäkologischen Erkrankungen beitragen, als auch einen Einblick in die Abheilung von komplizierten Wunden der Frau geben.

Während die Wundheilung mithilfe von Vakuumtechnik in vielen anderen Fächern bereits untersucht wurde, galt es folglich nun gynäkologische Patientinnen ebenfalls miteinzubeziehen, um eventuelle Besonderheiten und Unterschiede zu erfassen.

(Kelm, Schmitt et al. 2006)

Das Patientenkollektiv wurde auf unterschiedliche Risikofaktoren untersucht.

Zum einen wurde die anamnestische Vorgeschichte der Patientinnen beschrieben und das Alter, der Body-Mass-Index (BMI), Nikotinabusus, präoperative Therapien, bestehende Antikoagulation sowie die Erkrankung an Diabetes erfasst.

Zum anderen wurden sowohl der operative und postoperative Verlauf, als auch die weitere Entwicklung während des Krankenhausaufenthalts dokumentiert.

Dazu wurde die Dauer der Operation, der intraoperative Blutverlust, ausgewählte Blutwerte und die Anzahl der erforderlichen Bluttransfusionen erhoben.

Postoperativ wurden zudem die Dauer und Art der antibiotischen Behandlung aufgeführt.

Um relevante Schlüsse aus den oben genannten Beobachtungen zu ziehen, wurde letztendlich die Dauer der Vakuumtherapie aufgeschlüsselt. Die Variable gab an zu welchem Zeitpunkt die Patientinnen eine Vakuum Therapie nicht weiterhin benötigten und diente somit als Indikator für den Verlauf der Wundheilung.

1.1 Hintergrund- Wundheilungsstörungen

Die Wundheilung ist ein vierteiliger Prozess, der in die Exsudations-, Resorptions-, Proliferations- und Differenzierungsphase gegliedert werden kann.

Diese Prozesse laufen nicht zwingend schematisch aufeinanderfolgend ab, sondern können teilweise überlappen. Die ersten acht Stunden beschreibt die oben genannte Exsudationsphase, die vor allem durch den Vorgang der Hämostase gekennzeichnet ist. Es treten zuerst Blut und Plasma in den Wunddefekt ein, worauf ein dreiteiliger Ablauf folgt. Dieser beginnt mit einer initialen Vasokonstriktion, die von einer Vasodilatation abgelöst wird. Schließlich beginnt die Besiedlung mit Thrombozyten und Leukozyten, wodurch ein Spüleffekt hervorgerufen wird. Dieser sogenannte Spüleffekt bewirkt, dass durch die freiliegenden Kollagenstrukturen eine Thrombozytenaggregation und die Blutgerinnungskaskade aktiviert werden. Anschließend okkludieren die Kapillaren und der Gewebedefekt füllt sich mit Wundsekret. Von den eben angesprochenen Thrombozyten werden Zytokine freigesetzt, die wachstumsfördernd und chemotaktisch sind. Das abgeschiedene Fibrin füllt fortan den Defekt aus. Eine Stabilisation wird durch Faktor XIII gewährleistet.

Mit dem Bedecken der Wunde durch Fibrin geht die Wundheilung in die Phase der Resorption über, die ein bis vier Tage andauert.

Kennzeichnend für den Abschnitt der Heilung ist die Inflammation. Durch die beginnende Fibrinolyse ausgelöst, wandern Granulozyten und Monozyten in den Defekt ein, während vorhandene Bakterien opsoniert und phagozytiert werden. Lysosomale Enzyme bauen nekrotische Areale ab, während Makrophagen aktiviert werden, Stickoxid und Sauerstoffradikale auszuschütten. Infolge der eben beschriebenen Freisetzung baut sich ein antimikrobielles Milieu auf. Ein weiterer Effekt, den die Makrophagenaktivierung mit sich bringt, ist die zellvermittelte Immunantwort durch T Lymphozyten und die anschließend weitere Invasion von Monozyten und Granulozyten.

Der dritte Abschnitt ist die Proliferationsphase mit der ein stark vaskularisiertes Granulationsgewebe einhergeht. Im Wundbereich werden, durch Mediatoren aus Makrophagen vermittelt, Fibroblasten aktiviert, die Glykoproteine und Proteoglykane wie Kollagen herstellen und somit zur mechanischen Reißfestigkeit beitragen. Weiterhin wachsen Kapillaren vom Defektrand ins Zentrum der Wunde, aus denen

Endothelzellzapfen aussprossen, die sich zu Endothelzellen umwandeln und ein Netz vorwachsender Kapillaren bilden. Diese Prozesse der Angiogenese sind ebenfalls vermittelt durch die Mediatoren der Makrophagen. Auf zellulärer Ebene nimmt die Anzahl an Entzündungszellen ab, während stetig mehr Angioblasten, Fibroblasten und Keratinozyten vorzuweisen sind. Letztendlich verschließen Fibroblasten den Wunddefekt, Angioblasten bilden neue Kapillaren aus und die Keratinozyten beginnen die Reepithelisierung des Gewebes. Ähnlich wie das Kapillarwachstum breitet sich das junge Bindegewebe vom Defektrand ins Zentrum aus, welches durch die stark kapillarisierte Oberfläche, als „körniges“ Granulationsgewebe imponiert.

Den abschließenden Vorgang stellt die Differenzierungsphase dar, die sich von einer Woche bis zu Monaten erstrecken kann. In dieser letzten reparativen Phase verringert sich die Anzahl an Bindegewebszellen im Wundbereich, während verstärkt Interzellulärschubstanz in den Gewebedefekt einfließt. Aus dem Granulationsgewebe bildet sich ein zell- und kapillararmes aber faserreiches Bindegewebe, das Narbengewebe. Das Kollagen Typ drei, das zu diesem Zeitpunkt noch vertreten ist, wandelt sich in das Kollagen Typ eins um. Es kommt schließlich zur Wundkontraktion durch Wasserverlust und Myofibroblasten. Der Abschluss der Heilung erfolgt durch Epithelisierung.

Das Maximum der Reißfestigkeit ist nach drei Monaten erreicht.

(Schumpelick, Bleese et al. 2010) (Smola, Eming et al. 2001)

Oftmals kommt es jedoch zu Störungen im oben aufgeführten Heilungsprozess, sodass länger bestehende Wundheilungsstörungen auftreten. Eine Wunde wird als chronisch angesehen, wenn sie über drei Monate besteht.

Der Heilungsprozess sistiert im Stadium der Inflammation, in der Resorptionsphase. Die physiologische Inflammation aus der ersten Phase wird weiterunterhalten und prolongiert, sodass es zu einer anhaltenden Einwanderung und Aktivierung von Entzündungszellen kommt. Durch diese Prozesse wird die Matrixneubildung und Reepithelisierung verhindert, sodass weder die Proliferation des Gewebes noch eine narbige Ausreifung ablaufen kann.

Die anhaltende Entzündung bringt mehr proinflammatorische Zytokine in den Wundbereich und sorgt somit für eine überschießende Synthese und Freisetzung von Proteasen. Währenddessen werden keine Proteaseinhibitoren gebildet, sodass die Enzyme ungehemmt Wachstumsfaktoren, Rezeptoren und Komponenten der

extrazellulären Matrix degradieren, was zur Inhibition des Zellwachstums und letztendlich zu einer chronisch, sich selbst erhaltenden Entzündung führt.

Als Beispiel für eine Störung, die zur Genese einer pathologischen Wunde beiträgt, lassen sich Entzündungen heranziehen. Ist die Kontrolle der entzündlichen Aktivität nicht mehr gegeben so kann sich kein Granulationsgewebe formieren. Daraus folgt die Vergrößerung der ursprünglichen Wunde. Die Wunde muss meist medikamentös behandelt werden, sodass die Entzündungsaktivität wieder kontrolliert werden kann. Bei großen Wunden durch beispielsweise problematische Vaskulitiden wie Pyoderma gangraenosum kommen oftmals Immunsuppressiva zum Einsatz.

Ein weiteres Problem stellen hohe Blutzuckerwerte bei Patient*Innen dar. Durch den erhöhten Glucoseanteil im Blut werden weniger proinflammatorische Mediatoren von mononukleären Zellen exprimiert. Infolgedessen können nachfolgende Mediatorsysteme nicht aktiviert werden und es kann kein oder kaum funktionstüchtiges Granulationsgewebe ausgebildet werden.

Ferner führen systemische Grunderkrankungen zu einer Veränderung des lokalen Wundmilieus. Die normalerweise vorhandenen wachstumsfördernden Komponenten, die in Exsudaten von gut heilenden Wunden zu finden sind, sind in schlecht heilenden Wunden reduziert. Wachstumsfaktoren werden gehemmt oder biologisch inaktiviert, sodass auf biochemischer Ebene eine Vielzahl an Proteasen im Bereich von Elastase-, Matrix-Metalloproteinasen und Plasminogenaktivator vorhanden sind. Proteinaseinhibitoren sind reduziert, wodurch insbesondere Wachstumsfaktoren wie Vascular Endothelia Growth Factor (VEGF) zerstört werden.

Eine weitere Störung in der Abheilungsphase von Wunden kann durch den Zustand der Mangelernährung hervorgerufen werden. Um ein funktionelles Granulationsgewebe aufzubauen, müssen Aminosäuren, Sauerstoff, Energie und Spurenelemente lokal vorhanden sein. Ein multimorbider, älterer Patient hat durch die fehlenden Grundbausteine folglich ein nicht ausreichend versorgtes Granulationsgewebe.

Alle chronischen Wunden sind bakteriell besiedelt. Eine Dauerkolonisation fakultativ pathogener Keime stellt jedoch kein erhöhtes Risiko für zusätzliche Gewebeschäden dar. Die Wirtsabwehr wird erst dann geschwächt, wenn sich die Anzahl 10^4 - 10^6 Keimen nähert und somit ein Zustand der „kritischen Kolonisation“ erreicht wird. Das damit verbundene Granulationsgewebe imponiert gräulich und flach, während die gesamte Wunde eher an

Größe zunimmt und die Wundheilung entzündungsbedingt sistiert. Die Ursache liegt hier ebenfalls an durch Aerobier und Anaerobier produzierten Invasinen, Etablinen und antiphagozytären Stoffen, die die Zerstörung der extrazellulären Matrix und den Rückgang von Kollagenreifung und Fibroblastenproduktion erklären. Folglich wird die Epithelbildung unterbrochen und die Gewebehypoxie gesteigert.

Die pathophysiologische Erläuterung der Wundheilungsstörung bezieht sich auf eine traumatisch entstandene Wunde. Chronische Wunden venöser Genese unterliegen einer komplizierteren Funktionsstörung, die durch einen Kreislauf aus Gewebehypoxie und Wundödemneigung zu erklären ist.

(Mutschler 2012)

1.2 Inzidenz und Keimspektrum

Trotz modernisierter Operationstechniken und erhöhter Hygienestandards sind auch in der Gynäkologie Wundheilungsstörungen ein großes Thema.

Mit einem Blick auf die Surgical Wound Classification (SWC) werden je nach Operationsart und -länge Unterschiede erkannt. Im Folgenden gilt es zuerst die SWC zu erklären.

Die Operationswunden werden nach Grad der Verunreinigung des Wundgrundes klassifiziert. Das System gliedert sich in vier Grade:

Klasse I stellt die saubere Wunde dar. Die Operationswunde ist nicht infiziert und keine Inflammation tritt in Folge auf. Die Atemwege, Verdauungsorgane, Genitalien oder nicht infizierten Harnwege kommen nicht in offenen Kontakt mit dem Operationsfeld. Dies trifft auch auf operative Schnittwunden nach einem stumpfen Trauma zu, wenn oben genannte Umstände eingehalten wurden.

Die zweite Klasse stellt eine sauber-kontaminierte Schnittwunde dar. Hier handelt es sich um Operationswunden von Eingriffen, die kontrollierten Zugang zu nicht infizierten Organen wie den Atemwegen, dem Harntrakt, dem Verdauungs- oder Genitaltrakt erzeugen. Ein Beispiel für eine solche Operation stellt die Tonsillektomie dar. Kontaminierte Wunden werden zur Klasse III zugeordnet. Offene, frische Wunden, die unfallbedingt kontaminiert wurden oder größere Brüche steriler Operationstechniken stellen eine Großzahl der Wunden dieses Grades dar. Auch Operationen mit Kontakt zu eitrigen Entzündungen oder Kontamination durch Verdauungs-, Harn- oder Genitalorgane stellen infizierte Wunden der Klasse III dar.

Das größte Ausmaß der Verunreinigung wird durch den vierten Grad definiert. „Dirty-infected“ Wunden werden durch offene Perforationen von Organen oder akute eitrige Entzündungen während der Operation klassifiziert. Bereits vor der Operation waren folglich die Erreger, die zur Inflammation geführt haben, im Operationsfeld vorhanden.

Mithilfe des Wundklassifikationssystem können somit Risikoeinschätzungen für kommende Komplikationen mit dem Hintergrundwissen zu Verletzungsmechanismus, Zustand der Patient*Innen, Grad der Kontamination und Beteiligung von Organsystemen eingeschätzt werden. (Herman and Bordoni 2022)

Hinsichtlich des SWC Systems werden Hysterektomien folglich als Wunde der Klasse II interpretiert- es wird eine kontrollierte Eröffnung des Urogenitaltrakts vorgenommen. Nach abdominaler Hysterektomie zeigte sich eine Infektionsrate von 7,7 %, während nach vaginaler Hysterektomie die Rate bei 4,5 % lag. Bei Operationen, die den Bauchraum eröffnen, hängt eine intraabdominelle Infektion von Art und Länge der Operation ab. Bei Endometriumkarzinomen kam nach Angaben von Iatrakis et al. eine Infektionsrate von 5 % zustande, während es 18 % bei Zervixmalignomen und 15 % bei Ovarialkarzinomen waren. Das Vulvakarzinom stellte die höchste Rate an Infektionen dar. Generell spielt jedoch nicht nur die Grunderkrankung eine Rolle, sondern auch die Art der Operation. Wenn möglich, sollte aufgrund der kürzeren Operationszeit, verminderter Schmerzen aber vor allem auch wegen der Reduktion von Wundheilungsstörungen die laparoskopische Operation immer der Laparotomie vorgezogen werden. Eine Wundinfektionsrate von 2,5 % bei Laparoskopien wird bei Laparotomien einem Infektionsrisiko von 10,5 % bei abdominalen Uterusresektionen entgegengestellt. In einer finnischen Studie wurde deutlich, dass 13% Wundheilungsstörungen bei vaginalen und 9 % bei laparoskopischen Hysterektomien auftraten.

Prinzipiell ist eine Infektion der Wunde durch jeden Erreger möglich. Besonders häufig wird der Wundbereich durch Hautkeime infiziert. Ob und wie stark die Infektion ausfällt, hängt von der Anzahl der übertragenen Keime und der Virulenz der Erreger ab. Hierbei ist es möglich, dass sowohl Bakterien und Pilze, als auch in selteneren Fällen Viren die Infektion auslösen.

Da Bakterien die wichtigste Rolle spielen, ist das Keimspektrum abhängig vom Ort der Wunde und vorhandenen Resistenzen der Patient*Innen abhängig. Die am häufigsten vorkommenden Keime stellen Staphylokokken, Streptokokken und Enterokokken dar. Einzelne Erreger bilden oftmals spezifische Krankheitsbilder aus, während die Wundheilungsstörung meist durch eine Mischinfektion generiert wird. So erzeugt beispielsweise (bspw.) die Infektion mit *S. pyogenes* das klassische Bild eines Erysipels, beziehungsweise (bzw.) einer Phlegmone. Je nach Operation kommt das Wundgebiet mit Bakterien unterschiedlicher Organsysteme in Kontakt. Oftmals infizieren sich Wunden im Rahmen eines Eingriffes mit Kontakt zu Darm- oder Genitalbereich mit Enterobakterien, wie zum Beispiel *Escherichia coli* (*E. coli*) Keime, die eher mit dem Respirationstrakt in

Verbindung gebracht werden, jedoch auch oftmals bei Infektionen von gynäkologischen Wunden auftreten, sind Klebsiellen und Pseudomonaden. (Schindlbeck 2009)

1.3 Vakuum Therapie

Der Einsatz von Vakuum Technik in der Medizin ist bereits im Jahre 1989 das erste Mal zur Behandlung von Wundheilungsstörungen dokumentiert worden.

Das Vakuum ist, wie die Namensgebung schon sagt (lateinisch vacuus, leer), ein gänzlich leerer Raum, dessen Druck geringer ist als der Umgebungsdruck. (Barfuss 2013)

Die Vakuum Therapie besteht aus einem System, das aus zwei Komponenten zusammengefügt ist. Um eine ausreichende Kontaktfläche herzustellen, wird die Wunde mit einem offenporigen Polyvynyl- oder Polyurethanschwamm ausgelegt und anschließend ein Drainagesystem an den Schwamm angeschlossen. Die beiden Teile wird mit einer Klebefolie abgedichtet und an eine Vakuum Pumpe angeschlossen. Diese Pumpe übt einen kontrollierten-intermittierenden oder kontinuierlichen Unterdruck auf das oben beschriebene System aus, sodass im Wundmilieu ein Vakuum erzeugt wird. Der Sog kann einen Höchstdruck von 200 mmHg erreichen.

Die Beobachtungen zum verwendeten Material ergaben, dass ein grobporiger Polyurethanschwamm zu einer stärkeren Ausprägung von Granulationsgewebe führt als ein feinporiger Polyvinylalkoholschwamm und somit zu einer schnelleren Verbesserung des Wundzustandes führt.

Durch die Vorhergehensweise wird das Wundexsudat kontrolliert abgesaugt und in ein Auffangsystem weitergeleitet. Dieser Ablauf hat einen positiven Einfluss auf den Zustand der zu behandelnden Wunde. Durch das Absaugen entsteht weniger Zelldetritus und osmotisch aktive Mediatoren, sodass ebenfalls weniger Inhibition von Fibroblasten- und Endothelzellproliferation generiert wird. Die Auswirkungen der Vakuum Therapie sind ferner eine Abnahme des interstitiellen Ödems, eine Verbesserung der Mikrozirkulation und eine bessere Oxygenierung im Wundgebiet. Andere Beobachtungen lassen sich durch das vermehrte Vorhandensein von Granulationsgewebe, eine bessere Durchblutung der Wundfläche und weniger bakterielle Kolonisation beschreiben. (Webb and Schmidt 2001)

Während die Vakuum Therapie anfangs in Europa nur für akute Behandlungen traumatischer Weichteildefekte verwendet wurde, sind die Indikationen zum Einsatz von Vakuum Pumpen nun ausgeweitet worden.

Die Behandlung mit Vakuum Pumpen führt zur Stabilisierung traumatischen Gewebes, sodass der Zeitpunkt des definitiven Wundverschlusses optimiert werden kann. Somit

eignet sich die Methode für alle Wunden, die nicht primär oder bislang nicht sekundär verschlossen werden konnten. Am häufigsten wird die lokale Unterdrucktherapie jedoch bei der Behandlung von sogenannten Problemwunden eingesetzt. Als Problemwunden kann man Läsionen bezeichnen, die schlecht heilen und schwer beherrschbar sind. Weiterhin sind viele der Verletzungen, die sich als schwer zu behandeln darstellen, ungünstig lokalisiert und gehen mit nachteiligen Begleitumständen einher. Weitere Probleme stellen eine bakterielle Superinfektion und eine weite Ausdehnung der Wunde dar. Man kann also sagen, dass die Genese einer Problemwunde multifaktoriell ist.

Die Vakuumtherapie ist in einigen generellen und speziellen Fällen indiziert.

Die erste Indikation stellt den klassischen Fall einer Problemwunde dar; die schlecht heilende, stark exsudierende und/oder kontaminierte Wunde.

Das Ziel der Vakuum Therapie ist dabei immer, die chronische Wunde in eine akute Läsion zu überführen, um somit gute Bedingungen für einen definitiven Wundverschluss zu schaffen.

Neben den Vorteilen, die das Wundmanagement problematischer Läsionen durch Vakuumtechnik bereichern, gibt es einige Kontraindikationen.

Beim Vorliegen maligner Tumore im Bereich der Wunde ist die Vakuumtherapie kontraindiziert bis eine erfolgreiche Resektion des Tumors erreicht wurde. Zur temporären Defektheilung kann die Unterdrucktherapie nach erfolgter Operation angewandt werden. Dasselbe gilt für Wunden mit bestehendem nekrotischen oder infizierten Wundgrund. Bevor eine Therapie zur Sekundärheilung gestartet wird, muss eine Revaskularisierung erfolgen, außerdem muss der Wundgrund von offenliegenden Blutgefäßen und/ oder Nerven befreit sein.

Von großer Wichtigkeit für das hier beschriebene Patientenkollektiv ist die kontraindizierte Unterdruckbehandlung bei enteralen Fisteln. Beim Vorliegen einer bspw. rekto-vaginalen Fistel, wie es im Falle eines Vaginalkarzinoms vorkommen kann, ist eine Therapie mit Vakuum Pumpen nicht möglich. Bei der Auswahl der Patientinnen ist aufgrund dessen keine Patientin mit Fistel ausgewählt worden. Eine ebenso relevante Kontraindikation stellt eine Darmverletzung bei Abdomen apertum dar, die oftmals bei komplizierten Tumordebulking Operationen im Bauchraum auftreten kann.

Abseits von gynäkologischen Fragestellungen können Patient*Innen mit exponiertem Hirngewebe oder unbehandelter Osteomyelitis nicht von einer Vakuumtherapie profitieren. Unter Unterdruckbehandlungen bei eröffnetem Markraum entwickelten sich schwere Nachblutungen, wodurch mindestens eine effektive Blutstillung für die Anlage einer Vakuumpumpe vorausgesetzt sein sollte.

(Horch and Leffler 2007)

2. Material und Methoden

Der Krankheitsverlauf der Patientinnen, die innerhalb des Zeitraums von 2008 bis 2020 in der Klinik für Gynäkologie und Gynäkologische Onkologie des Universitätsklinikums Bonn (UKB) postoperativ mit einer Vakuumtherapie versorgt wurden, soll in einer retrospektiven Studie analysiert werden. Die Datenerhebung erfolgte anonymisiert aus einer digitalen Patientenakte.

Die Patientenakten wurden auf das Alter der Patientinnen, den BMI, den Nikotinabusus und präoperative Therapien untersucht. Ferner wurden eine bestehende Antikoagulation, ein diagnostizierter Diabetes mellitus und ausgewählte Blutwerte erfasst. Zu den operativen und postoperativen Angaben zählte der Blutverlust, die Operationsdauer und die Anzahl verabreichter Bluttransfusionen. Zudem wurden Art und Dauer der antibiotischen Behandlung und Länge der Vakuumtherapie dokumentiert.

Patientinnen, die im Zeitraum zwischen 2008 bis 2020 mit Vakuum Therapie behandelt wurden, wurden mithilfe des Codes für die Anlage eines Vakuumverbandes (8-190.2) durch den Operationen- und Prozedurenschlüssels (OPS) aus dem Krankenhaussystem generiert.

Um die individuelle, patientenspezifische Mortalität hinsichtlich unterschiedlicher Risiken zu standardisieren, wurde der Charlson-Komorbiditätsindex (CCI) angewendet.

Dies ist ein Klassifikationssystem, das das Mortalitätsrisiko in Abhängigkeit von 19 Grunderkrankungen vorhersagt.

Die Grunderkrankungen werden in drei Gruppen eingeteilt, denen unterschiedliche Punktwerte zugeteilt werden. Die Erkrankungen, die zur Ein-Punkt Gruppe gehören, stellen den Myokardinfarkt, die peripher arterielle Verschlusskrankheit (PAVK), zerebrovaskuläre Erkrankungen, Demenz, chronische Lungenerkrankungen, Diabetes mellitus, die systolische Herzinsuffizienz, rheumatische Erkrankungen, leichte Lebererkrankungen und die gastroduodenale Ulkuskrankheit dar. Beeinträchtigungen, die mit einem Punktwert von zwei gewichtet werden, sind moderate bis schwere Nierenerkrankungen, die Hemiplegie und ein Diabetes mellitus mit Endorganschaden, sowie Tumore, Lymphome und Leukämien als Vertreter des onkologischen Formenkreises. Moderate bis schwere Lebererkrankungen werden einem Punktwert von drei zugeordnet. Die beiden Erkrankungen, die mit sechs Punkten am schwerwiegendsten

einzuordnen sind, sind sowohl ein solider metastasierender Tumor, als auch die Erkrankung an einem Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS).

Mithilfe des Punktesystems wird je nach Schwere der Beeinträchtigung ein Score erstellt, der zusätzlich das Alter ab dem 50. Lebensjahr in einen Zahlenwert übersetzt.

Mit jeder neu erreichten Dekade wird ein Punkt dazu addiert, sodass der Höchstwert im 90.-99. Lebensjahr bei fünf Punkten liegt.

Anschließend wird aus den Ergebnissen, die von einem bis zu fünf Punkten ausfallen können, eine 1-Jahres-Mortalitätsrate generiert.

Ein Ergebnis, das fünf oder mehr Punkte beträgt, entspricht hier einer 1-Jahres Mortalität von 85 %. Der niedrigste Wert, den Patient*Innen erreichen können, ist ein Wert von 0, was zu einer Mortalitätsrate von 12 % als Grundrate führt. Addierte Punktwerte von eins bis zwei nehmen einen Prozentsatz von 26 % an und Werte von drei bis vier beschreiben eine Rate von 52 %. (Charlson, Pompei et al. 1987)

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit SPSS- Statistical Package for the Social Sciences. Zur angemessenen Analyse des Datensatzes wurde das Poisson Regressionsmodell angewendet, um statistisch signifikante Korrelationen zwischen unterschiedlichen Patientenfaktoren und der Wundabheilungsdauer unter Vakuum Therapie zu ermitteln.

3. Ergebnisse

Aus der statistischen Auswertung der Patientendaten ging hervor, dass große Blutverluste und lange Operationszeiten einen Risikofaktor für die Abheilungsdauer problematischer Wunden darstellten. Patientinnen die einen hohen BMI und hohe Entzündungswerte, abgebildet durch das C reaktive Protein (CRP), aufwiesen, zeigten sich ebenfalls benachteiligt in der Abheilungsphase.

Dasselbe Phänomen ließ sich bei bestehender Antikoagulation und der Verabreichung von Metronidazol erkennen. Letzteres konnte durch das Vorliegen von Anaerobiern im Zusammenhang mit der Verabreichung des Antibiotikums erklärt werden.

Die Einschätzung des Allgemeinzustandes durch den CCI erwies sich als statistisch nicht signifikant. Bei einer größeren Fallzahl lässt sich jedoch ein signifikanter Zusammenhang vermuten. Die Quantifizierung durch den Index muss im Rahmen gynäkologischer Tumorentitäten kritisch betrachtet werden und weist einige Schwachstellen auf.

Als protektive Faktoren zeigten sich statistisch signifikant der Nikotinabusus, die Erkrankung an Diabetes mellitus und die Erhöhung des Kreatinin-Wertes.

Als weitere protektive Faktoren ließen sich die neoadjuvante Chemotherapie bei gynäkologisch fortgeschrittenen Tumoren und die Verabreichung von Bluttransfusionen erkennen.

Das Alter des Patientenkollektives konnte nicht als statistisch signifikant eingestuft werden und wies lediglich durch die Häufung älterer Patientinnen auf einen Zusammenhang zwischen steigendem Lebensalter und der Prävalenz von Wundheilungsstörungen hin. Auch die Leukozytenzahl korrelierte nicht signifikant mit der Wundabheilungsdauer, was auf die verschiedenen Zeitpunkte der Laborwertbestimmungen zurückzuführen war.

3.1 Deskriptive Statistik

Die Studie zur Untersuchung von Risiken und protektiven Faktoren bei der Therapie von Wundheilungsstörungen umfasst eine Fallzahl von 100 Patientinnen. Der Erfolg beim Einsatz von Vakuum Pumpen nach gynäkologischen Operationen wurde unter Einfluss unterschiedlicher Faktoren geprüft.

Die Altersstruktur des zu untersuchenden Patientenkollektives umfasste 19 bis 85 Jahre; daraus ergab sich ein Mittelwert von 55,59 Jahren und ein Median von 54,5 Jahren. Das Alter einer Patientin konnte aufgrund fehlender Angaben in der Patientenakte nicht ermittelt werden.

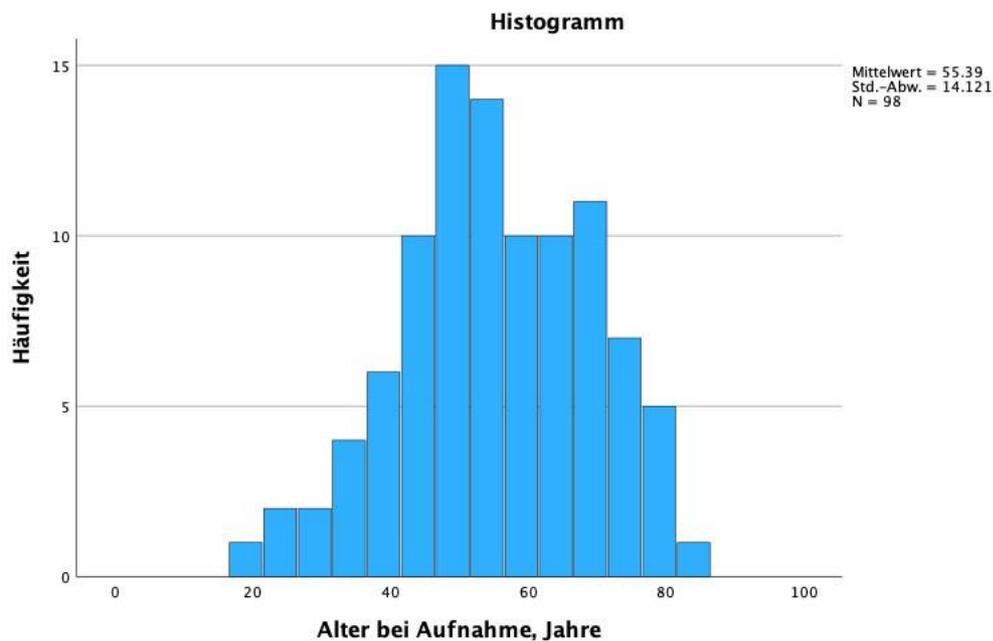


Abb.1: Histogramm- Alter bei Aufnahmen in Jahren, Häufigkeiten

Die Patientinnen unterschieden sich sehr in Gewicht und BMI, sodass das Körpergewicht der Frauen vom untergewichtigen bis auch in den stark übergewichtigen Bereich schwankte. Es lagen 91 gültige Werte vor, die es auszuwerten galt.

Der BMI von Erwachsenen lag ab einem Wert von $18,5 \text{ kg/m}^3$ bis $24,9 \text{ kg/m}^3$ im normalgewichtigen Bereich. Von Untergewicht wird ab einem BMI von 16 kg/m^3 bis $18,4 \text{ kg/m}^3$ gesprochen, während ein kritisches Untergewicht bei Werten unter 16 kg/m^3 angenommen wird. Übergewicht wird durch einen Wert ab 25 kg/m^3 aufwärts definiert.

Die Grenzen der Adipositas Grad eins sind mit 30 kg/m^3 bis $34,9 \text{ kg/m}^3$ klar begrenzt und werden von der Adipositas Grad zwei mit 35 kg/m^3 bis $39,9 \text{ kg/m}^3$ abgelöst. Die Adipositas permagna stellt die dritte Form des Übergewichts dar und wird ab einem BMI von über 40 kg/m^3 angenommen. (Behrends 2021)

<i>Einteilung</i>	<i>Body-Mass Index</i>
<i>Kritisches Untergewicht</i>	$< 16 \text{ kg/m}^3$
<i>Untergewicht</i>	$16 \text{ bis } 18,4 \text{ kg/m}^3$
<i>Normalgewicht</i>	$18,5 \text{ bis } 24,9 \text{ kg/m}^3$
<i>Übergewicht</i>	$> 25 \text{ kg/m}^3$
<i>Adipositas Grad 1</i>	$30 \text{ bis } 34,9 \text{ kg/m}^3$
<i>Adipositas Grad 2</i>	$35 \text{ bis } 39,9 \text{ kg/m}^3$
<i>Adipositas permagna</i>	$> 40 \text{ kg/m}^3$

Abb.2: Einteilung Body-Mass-Index, Adipositas

Der geringste BMI bei den untersuchten Patientinnen lag mit $14,69$ im untergewichtigen Bereich und stellte den körperlichen Zustand einiger Patientinnen dar, die an einer gynäkologischen Tumorerkrankung mit darauffolgender Kachexie litten. Das Maximum der BMI Werte stellte mit $70,30 \text{ kg/m}^3$ eine manifeste Adipositas permagna dar. Der Mittelwert der Patientinnen wurde durch einen BMI von $34,67 \text{ kg/m}^3$ abgebildet, was einer Adipositas Grad eins entspricht. Auch der Median bewegte sich mit einem Wert von 32 kg/m^3 im übergewichtigen Bereich. (Fischer, Sedlmeier et al. 2020)

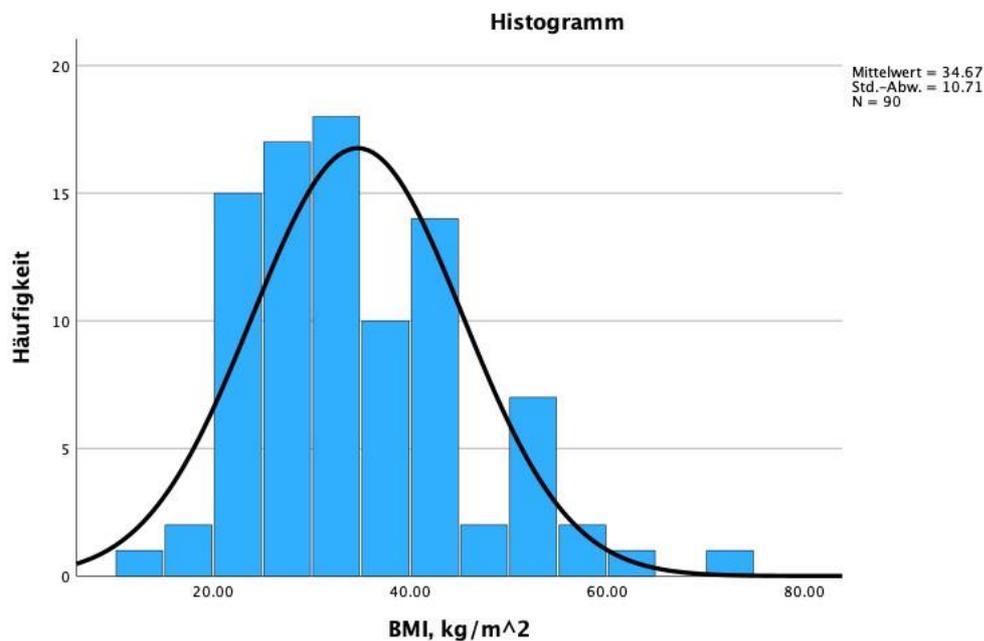


Abb.3: Histogramm- Body-Mass-Index in kg/m²; Häufigkeiten

Um die Bedingungen unter denen die Operation durchgeführt wurde, die letztendlich zur Wundheilungsstörung geführt hat, auf einen Zusammenhang zur Abheilungsdauer zu prüfen, wurden im Folgenden die Operationsdauer, die Transfusion von Blutprodukten und der Blutverlust näher betrachtet.

Die durchgeführten Operationen variierten stark in ihrer Eingriffslänge. Sowohl Eingriffe, die geradezu keine relevante Zeit einnahmen, als auch Operationen die sich über 691 Minuten erstreckten, waren in den Patientenakten vermerkt. Der Mittelwert der Zeitwerte betrug 291,91 Minuten, was vier Stunden und 51 Minuten entspricht. Bei vier Frauen konnte die Operationsdauer nicht ermittelt werden.

Das Ausmaß des Blutverlustes ist je nach Art der Operation und Größe des Tumorbefundes unterschiedlich zu erwarten. Infolgedessen war, bedingt durch einen kleinen oder nicht invasiven Eingriff, bei einigen Patientinnen kein Blutverlust vermerkt, während andere Frauen bis zu 5000 ml Blut verloren. Der große Unterschied zwischen diesen Werten ist damit zu erklären, dass sowohl kleine Operationen an der Mamma, als auch Tumordebulking Operationen des Ovars in die Untersuchung eingeschlossen wurden. Gemittelt betrug der Wert des Blutverlustes 717,06 ml. Die Standardabweichung

konnte mit 1050,303 ml verzeichnet werden, während bei 36 Patientinnen keine gültigen Angaben ausfindig gemacht werden konnten.

Bedingt durch die Invasivität und Dauer der Operationen mussten oftmals wegen großer Blutverluste Blutprodukte transfundiert werden. Insgesamt konnten von 100 Patientinnen 92 valide Angaben ausfindig gemacht werden. Der Mittelwert betrug 0,3, während die Standardabweichung der Variablen bei 0,463 lag. 64 Patientinnen konnten ohne Bluttransfusionen operiert werden, während 28 Frauen eine Transfusion benötigten.

Bedingt durch Vorerkrankungen, waren bereits zu Beginn der Therapie, die zur Wundheilungsstörung geführt hat, einige Teilnehmerinnen antikoaguliert. 39,4 % der Patientinnen erhielten zu Beginn der Therapie bedingt durch Vorerkrankungen Antikoagulantien, während einer Vielzahl aller Untersuchten postoperativ eine blutverdünnende Medikation zugeführt wurde. Es lagen 99 von 100 gültigen Werten vor. Ein weiterer Index, der untersucht wurde, ist der CCI, der die voraussichtliche Mortalität in Abhängigkeit von 19 Grunderkrankungen misst.

In der zu untersuchenden Patientengruppe erstreckte sich der Indexwert zwischen Werten von null und elf. Der Mittelwert der Patientinnen betrug 5,11 und der Median 5,5, was einer Mortalitätsrate von 85% innerhalb eines Jahres entspricht. Der Indexwert einer Patientin konnte aufgrund fehlender Werte nicht ermittelt werden. Im Folgenden wurden die Werte des CCI in vier Kategorien eingeteilt, sodass die statistische Analyse in Abhängigkeit der Ein-Jahres-Mortalität angefertigt wurde. Ergebnisse von null bildeten die erste Gruppe mit einer Mortalitätsrate von 12 %, die Werte eins bis zwei stellten eine Rate von 26 % dar, während Punktwerte von drei bis vier eine 52 %-ige Mortalitätsrate abbildeten. Die letzte Gruppe drückte mit Werten über 5 eine 85 %-ige Ein-Jahresmortalitätsrate aus.

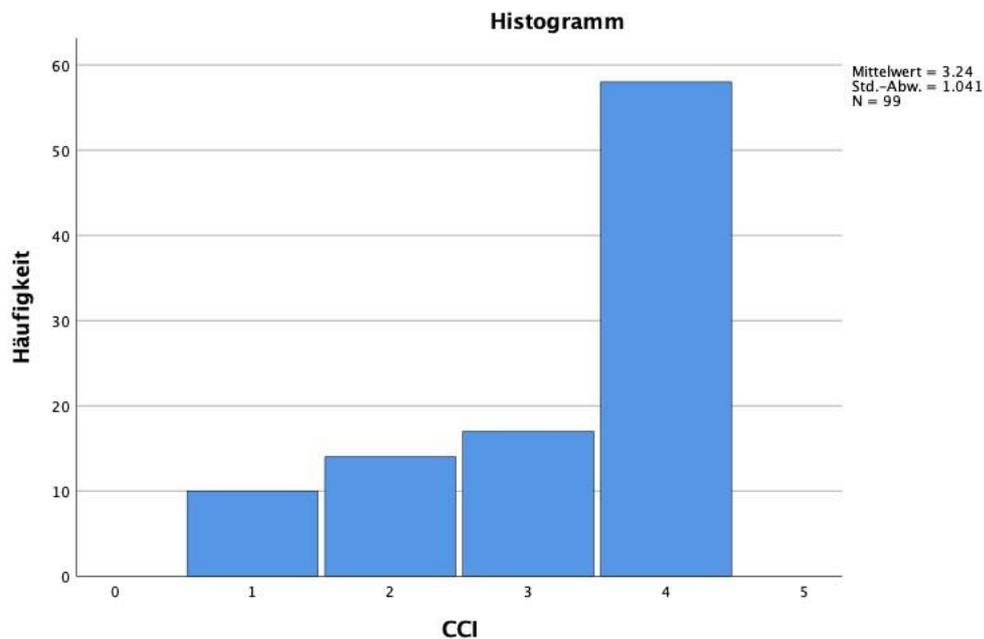


Abb.4: Histogramm- Charlson Komorbiditätsindex; Häufigkeiten der Kategorien unterschiedlicher Mortalitätsraten

Wie im Kapitel zur Genese von Wundheilungsstörungen bereits erwähnt, spielt die kritische Besiedlung von Keimen ebenfalls eine große Rolle in der Behandlung von problematischen Wunden. Zur Bekämpfung pathologischer, bakterieller Kolonisation wird fast in jedem Fall eine antibiotische Behandlung gewählt.

Da die Belastung durch die Wundheilungsstörungen in den Fällen der hier untersuchten Patientinnen relativ schwer war, waren infolgedessen auch die Dauer der Antibiotikagaben lang. Die längste Verabreichung von Antiinfektiva stellte eine Dauer von 70 Tagen dar, allerdings gab es auch Patientinnen die ihre Vakuum Therapie ohne antibiotische Therapie beendeten. Im Mittel betrug die Zeitspanne 15,84 Tage, während sich eine Standardabweichung von 11,259 Tagen zeigte.

Die pathologische Keimbesiedlung der Patientinnen wurde mit einer Vielzahl unterschiedlicher Antibiotika therapiert, die in vier Hauptgruppen aufgeteilt werden konnten. Cephalosporine, Penicilline, Fluorchinolone und Glykopeptide stellten den Großteil der verwendeten Antiinfektiva dar. Es wurden insgesamt elf unterschiedliche Antibiotika verabreicht, dessen therapeutische Bedeutsamkeit verschieden gewichtet wurden. Unter den am längsten und häufigsten verwendeten Antibiotika fungierte vor allem Unacid als Stellvertreter der Gruppe der Penicilline und Cefuroxim als Stellvertreter

der Cephalosporine. Auffällig war die häufig lang andauernde Anwendung von Carbapenemen und Clindamycin.

Ein weiteres Medikament, welches nicht zu den vier Hauptgruppen gezählt wurde, war Metronidazol. Zusammen mit dem Fluorchinolon Ciprofloxacin war es als Hauptvertreter der Nitroimidazole eines der am längsten verabreichten Antibiotika (70 Tage Verabreichungszeit).

Die fehlenden Angaben der Teilnehmerinnen ausgeschlossen, wurden 100 % der Patientinnen mit Antibiotika therapiert. Insgesamt fehlten die Angaben von 13 Patientinnen, woraus eine Gesamtanzahl von 87 untersuchten Frauen resultierte.

Die Indikation zur Behandlung mit Antibiotika wird unter anderem durch die Entwicklung der Laborwerte gestellt. Da die Inflammation des Wundareals bei der Entstehung von Wundheilungsstörungen eine große Rolle spielt, sind vor allem die Entzündungswerte des Blutes der Patientinnen zu beachten. Daher wurden Leukozyten, Kreatinin und CRP als Marker für die Inflammation hinzugezogen.

Die Werte der Patientinnen fielen je nach Krankheitsschwere sehr unterschiedlich aus. Der mittlere Kreatininwert betrug 0,87 mg/L, was einen normalen Nierenfunktionswert abbildet. Trotz großer Ausreißer mit Werten von 4,77 mg/L, entsprachen die gemittelten Werte der Untersuchten keiner starken Inflammation. Die Referenzwerte für die Anzahl von Leukozyten liegt zwischen 4000 und 10000 Zellen pro Mikroliter (μl). Der Mittelwert der weißen Blutzellen betrug 9327 pro μl und lag damit im Normbereich. Die Kreatinin Werte wurden bei 97 Patientinnen gültig erhoben, während zwei fehlende Angaben bei der Leukozytenerhebung vermerkt wurden. Obwohl bei allen Patientinnen eine Inflammation nachgewiesen werden konnte, waren die gemittelten Werte nicht auffällig für eine Entzündung. Die Begründung dessen ist darin zu finden, dass zu unterschiedlichen Zeitpunkten, sowohl prä- und postoperativ, als auch bei und nach der Diagnosestellung einer Wundheilungsstörung, die Blutabnahmen durchgeführt wurden. Die Aussagen zum CRP stellten in diesem Szenario eine Ausnahme dar. Da nur 32 gültige Angaben zu diesem Wert gemacht wurden, ist der Mittelwert bei 105,29 mg/L angesetzt, währenddessen die Werte zwischen minimal 1,07 mg/L und maximal 392,35 mg/L schwankten. Ein auffälliger Entzündungswert des C reaktiven Proteins beginnt ab 3 mg/L. Die gemittelten Werte deuteten also auf eine deutliche Inflammation hin.

Während der Erhebung der Daten wurde darauf Acht gegeben, eine ausgeglichene Verteilung der Zeitpunkte auszuwählen, insofern dies möglich war. Somit lagen die Anzahl der Blutwerte prä- (20 %), postoperativ (20 %) und bei Abschluss der Vakuum Therapie (22 %) bei ungefähr 20 %, während eine leicht erhöhte Anzahl an Blutabnahmen (37 %) bei der Diagnosestellung der Wundheilungsstörung zu beobachten war. Hier konnte angenommen werden, dass bei merkbarer Inflammation des Wundareals sowohl die Suche des Infektfokus, als auch die postoperative Überwachung intensiviert wurde.

Weitere Einflussfaktoren, die untersucht wurden, sind prä- und perioperative Gegebenheiten, die eine Auswirkung auf die Wundheilung haben können.

So wurden 33 % der Behandelten präoperativ zytostatisch therapiert. Die präoperative Therapie wurde unterschieden in generelle Chemotherapeutika, die 15 % der Untersuchten präoperativ verabreicht wurden und die Behandlung mit dem Zytostatikum Carboplatin (teils in Kombination mit Paclitaxel), welche zu 18 % vertreten war. Eine Patientin machte keine Angaben zu präoperativen Behandlungen.

Ein weiterer Risikofaktor für viele Erkrankungen ist ein diagnostizierter Diabetes mellitus. Die Patientinnen, von denen zwei Angaben nicht ausfindig gemacht werden konnten, waren zu 26,5 % davon betroffen, sodass 26 Diabetikerinnen eine lokale Unterdrucktherapie erhielten.

Das Patientenkollektiv beinhaltete 30,9 % Raucherinnen, während 69,1 % angaben, dass sie nicht rauchen und zu drei Patientinnen keine Angaben ausfindig gemacht werden konnten.

Eine Variable, die letztendlich gut herangezogen werden kann um die Abheilungsdauer zu beurteilen, stellt die Länge der Vakuumtherapie dar.

Die Dauer der Vakuumtherapie umfasste sowohl minimal einen Tag, bis zu maximal 153 Tagen. Im Mittel wurden die Patientinnen der Frauenklinik 21,89 Tage mit Vakuum Pumpen behandelt.

Passend dazu lag die mittlere Verweildauer im Krankenhaus bei 30,70 Tagen, sodass die Länge der Vakuum Therapie mit der Dauer des Krankenhausaufenthaltes korrelierte. Die Mindesttagesanzahl erstreckte sich über 3 Tage, während die höchste Dauer der Patientinnen bei 109 Tagen gesetzt war. Die Differenz zwischen der Höchstdauer der Vakuumtherapie und der Höchstdauer der Patientenverweildauer war in der

Verschreibung von Vakuum Pumpen für den häuslichen Gebrauch begründet, infolgedessen eine frühere Entlassung der Patientinnen ermöglicht werden konnte.

Die Dokumentation zur Länge der Vakuum Therapie war bei 10 Patientinnen nicht vollständig und auch die Dauer des Krankenhausaufenthaltes konnte bei einer Frau nicht ausfindig gemacht werden.

3.2 Analytische Statistik

Ziel der Studie ist es, die Risiken und protektiven Faktoren der Vakuum Therapie bei Wundheilungsstörungen nach gynäkologischen Operationen zu erörtern. Die zu untersuchende Patientinnengruppe repräsentiert im Folgenden die allgemein behandelten gynäkologischen Patientinnen mit Wundheilungsstörungen.

Um den Therapieverlauf beurteilen zu können, kann die Länge der Vakuum Therapie als Indikator hinzugezogen werden.

Die oben beschriebenen Risiken und Resilienzfaktoren werden demnach auf das Indikatormerkmal bezogen.

Um statistische Zusammenhänge zwischen dem Therapieverlauf und der Grundgesamtheit unter unterschiedlichen Bedingungen zu erkennen, wird das Modell der Poisson Regression angewandt. Hier wird in einem linearen Modell die statistische Signifikanz eines Zusammenhangs zwischen den zu untersuchenden Variablen und der Länge der Vakuum Therapie geprüft. Das Signifikanzniveau der Analyse wurde mit einem Signifikanzwert (p Wert) von 0,05 definiert. Da im hier untersuchten Datensatz eine Überdispersion im Poisson Regressionsmodell vorlag, wurde vor Berechnung des Modells eine Anpassung an die Varianzabweichung vorgenommen.

Die erste zu untersuchende Variable stellte die Erkrankung an Diabetes mellitus dar.

Diabetes mellitus hat in diesem Zusammenhang im Wald-Chi-Quadrat Test einen p Wert von unter 0,001. Bei dem hier angenommenen Signifikanzniveau wurde ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Erkrankung des Diabetes mellitus und der Länge der Vakuum Therapie ermittelt. Allerdings konnte man am Regressionswert von -0,544 erkennen, dass sich die Vakuumtherapie durch die Erkrankung um 58 % verkürzte.

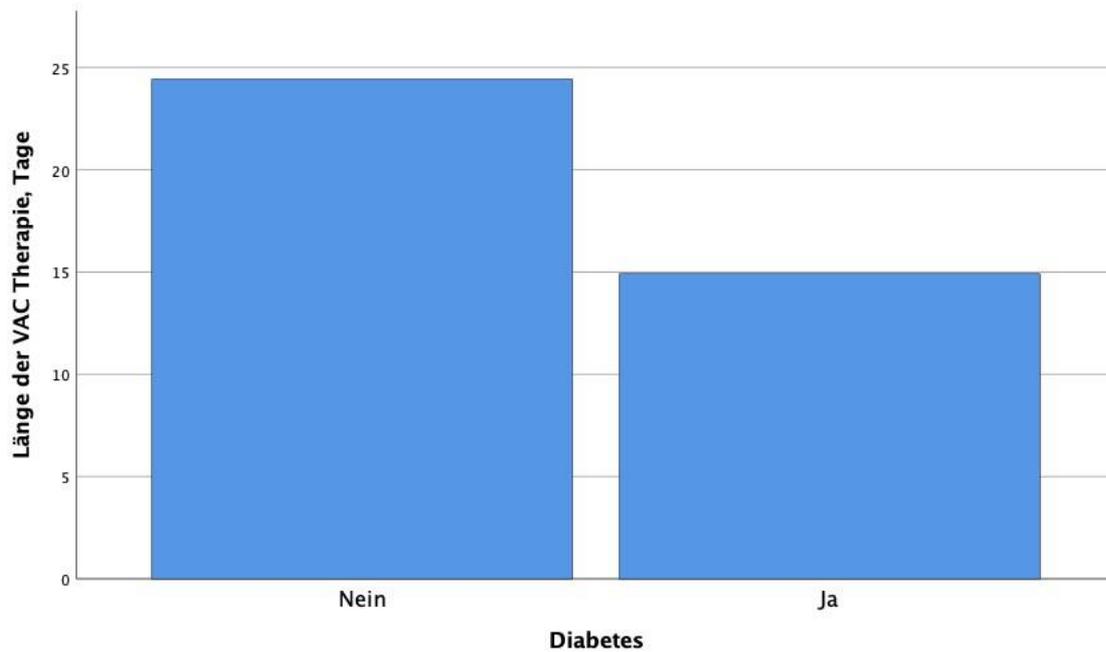


Abb.5: Länge der Vakuumtherapie in Tagen in Abhängigkeit von der Erkrankung an Diabetes

Ferner ist die statistische Signifikanz eines Zusammenhangs zwischen dem Rauchen und der Länge der Wundabheilung erwiesen.

Der p Wert betrug hier 0,041 und lag unter dem vom vorbestimmten Signifikanzniveau 0,05. Der negative Regressionskoeffizient zeigte an, dass sich die Therapie von rauchenden Frauen um 11,9 % verkürzte.

Ein Klassifikationssystem zur Einordnung der Mortalitätsrate ist der CCI. Mittels einer erneuten Regression im Poisson Modell wurde ein Zusammenhang zwischen der Länge der Vakuumtherapie und den unterschiedlichen Index-Ergebnissen gesucht.

Um die statistische Analyse übersichtlicher zu gestalten, wurden die Indexwerte an die Einteilung der Ein-Jahres-Mortalitätsrate angepasst.

Bei der Aufschlüsselung zur Prüfung auf Signifikanz wurden unterschiedliche Signifikanzen in den vier Untergruppen ermittelt.

Der CCI als Einschätzungssystem stellte mit einem p Wert von 0,053 gerade keinen statistischen Zusammenhang mehr dar. Bei einem Signifikanzniveau von 0,05 kann davon ausgegangen werden, dass bei der beschriebenen leichten Abweichung ein größeres Patientenkollektiv zu einem signifikanten Ergebnis führen würde.

Das Poisson Regressionsmodell erörterte ferner die Zusammenhänge zwischen Blutverlusten und der Länge der Unterdrucktherapie. Das gewählte Signifikanzniveau von 0,05 wurde hier mit einem Wert von $p = < 0,001$ stark untertroffen. Es wurde somit eine signifikante Korrelation zwischen Blutverlusten und Wundabheilungsdauer erkannt.

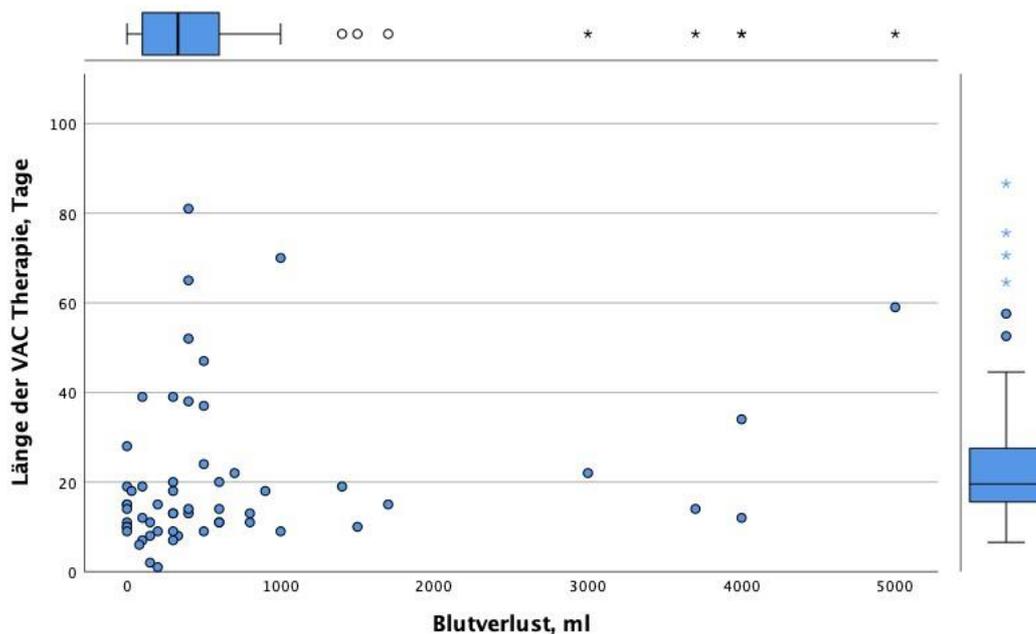


Abb. 9: Länge der Vakuumtherapie in Tagen in Abhängigkeit vom Blutverlust in ml

Die nächste zu untersuchende Variable stellte die Operationsdauer dar.

Man erkannte durch einen p Wert von 0,006, dass der Zusammenhang als statistisch signifikant eingestuft wurde. Der leicht positive Regressionskoeffizient erklärte, dass sich die Länge der Operationsdauer in der Länge der Wundbehandlung widerspiegelte: Längere Operationen korrelierten oftmals mit längeren Wundheilungsverläufen.

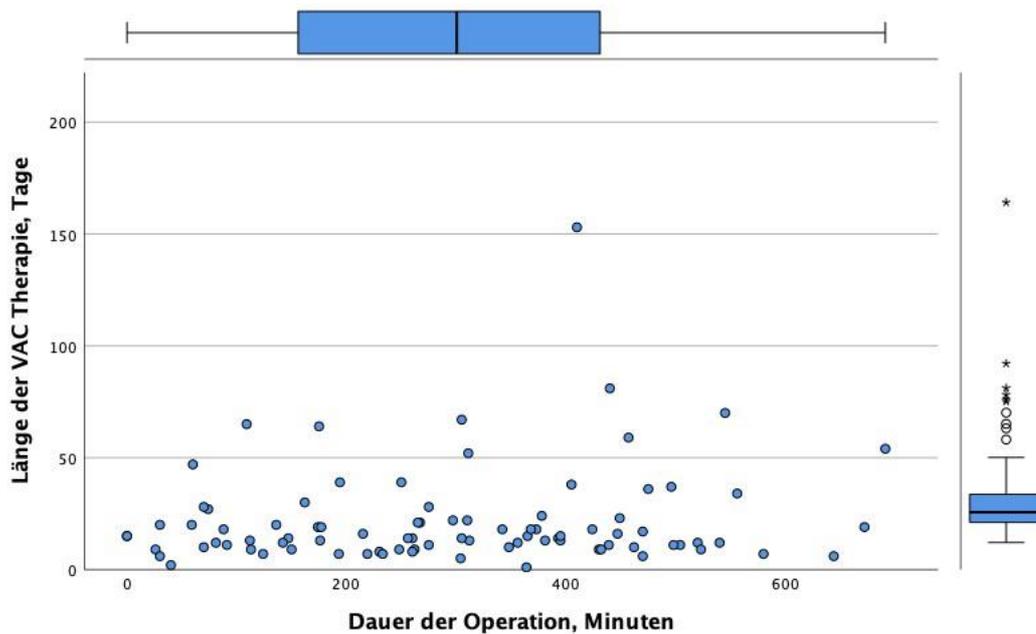


Abb. 10: Länge der Vakuumtherapie in Tagen in Abhängigkeit von der Operationsdauer in Minuten

Die Antikoagulation der Patientinnen (p Wert= 0,003) stellte einen stark signifikanten Zusammenhang zur Vakuum Therapie dar. Wie in Tabelle 2 zu erkennen, mussten sich antikoagulierten Patientinnen eine längere Wundbehandlung unterziehen. Die statistische Analyse ergab einen Prozentsatz von 21 %, der sich positiv auf das Rechenmodell auswirkte: die Anzahl der Tage mit Vakuumtherapie erhöhte sich, die Patientin musste länger behandelt werden.

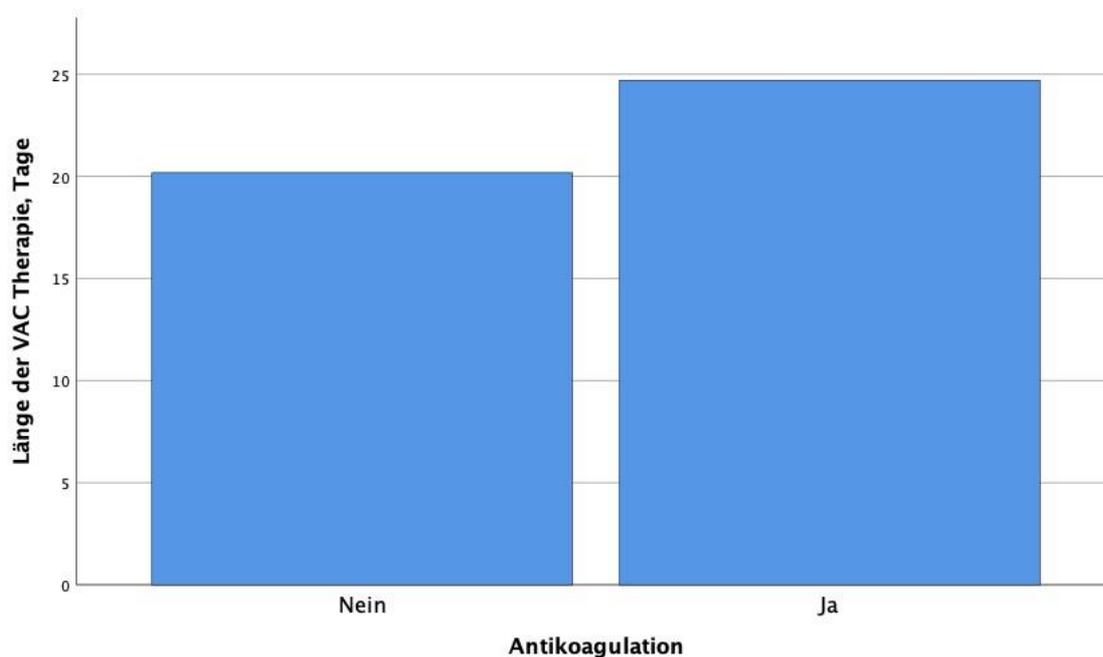


Abb. 11: Länge der Vakuumtherapie in Tagen in Abhängigkeit von der Antikoagulation

Eine weitere Variable, die untersucht wurde, stellte die präoperative Therapie dar. Dabei fand eine Aufteilung statt zwischen nicht erfolgter Therapie (0), Chemotherapie im Allgemeinen (1) und Therapie mit Carboplatin und Paclitaxel (2) - einer Zytostatikakombination, die als First-Line Therapie von Ovarialkarzinomen verwendet wird. Die beiden Therapieansätze erwiesen sich als signifikant für die Wundheilung.

Chemotherapie im Allgemeinen stellte mit $p = 0,001$ einen starken Zusammenhang dar. Der Regressionskoeffizient von $-0,805$ erklärte den negativen Zusammenhang zur Wundheilungsdauer. Patientinnen wurden kürzer behandelt- die Analyse wies auf einen Prozentsatz von 44,7 % hin. Es zeigte sich folglich ein starker Einfluss der Therapie auf die Dauer der Abheilung.

Die First Line Therapie war mit einem p Wert von 0,031 und einem Regressionskoeffizienten von $-0,181$ ebenfalls eine statistisch signifikante Größe in der Verkürzung der Vakuumtherapie. Hier ergab sich ein Prozentsatz von 83,4 %.

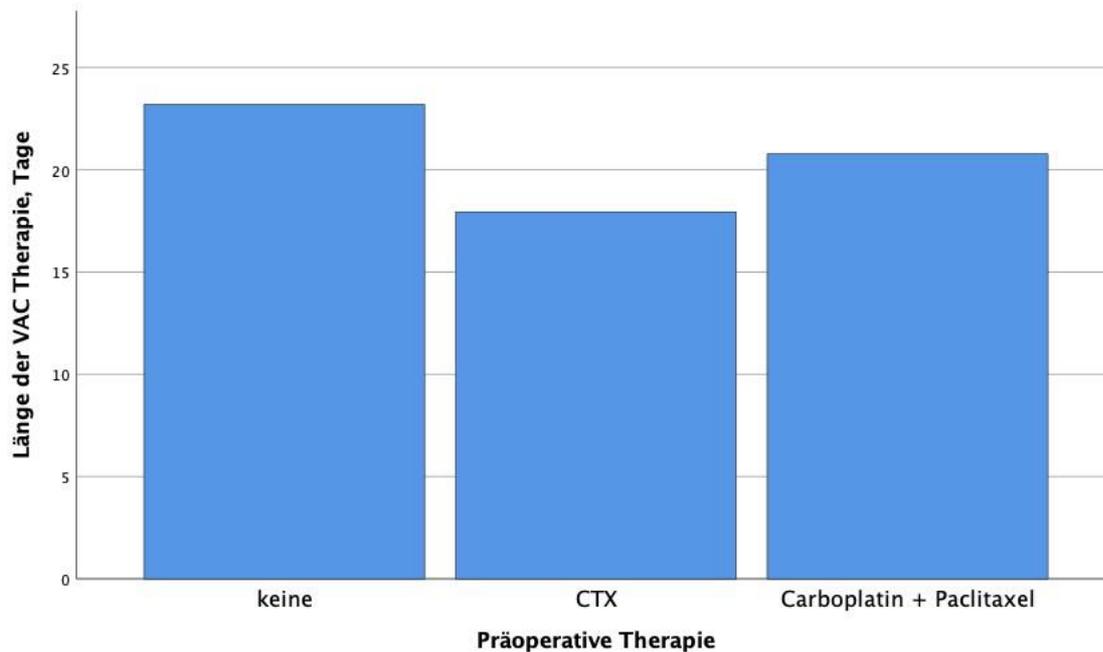


Abb. 12: Länge der Vakuumtherapie in Tagen in Abhängigkeit von der präoperativen Therapie

Schließlich wurde die Transfusion von Blutprodukten untersucht. Mit einem p Wert von unter 0,001 zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zur Abheilungsdauer.

Mit einem Regressionskoeffizient von -0,406 war die Bluttransfusion jedoch mit einer kürzeren Wundheilungsdauer vergesellschaftet. Mit einer Verkürzung um 66,6 % zeigte sich ein starker Zusammenhang.

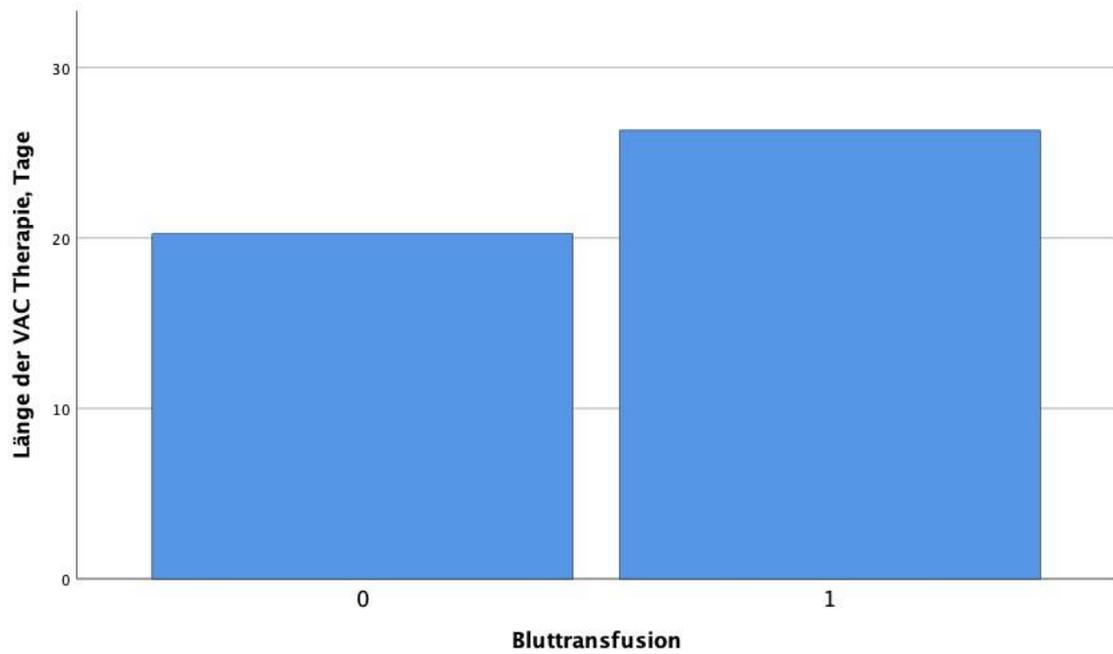


Abb. 13: Länge der Vakuumtherapie in Tagen in Abhängigkeit von Bluttransfusionen; 0=keine Bluttransfusion, 1=Bluttransfusion

Tab. 2: Parameterschätzer eines Poissonmodells; beinhaltet Variablen Antikoagulation, präoperative Therapien, Blutverlust, Bluttransfusionen, CCI mit unabhängiger Variable Länge der Vakuumtherapie

Parameter	Regressionskoeffizient B	Std.-Fehler	95% Wald-Konfidenzintervall		Hypothesentest			Exp(B)	95% Wald-Konfidenzintervall für Exp(B)	
			Unterer	Oberer	Wald-Chi-Quadrat	df	Sig.		Unterer	Oberer
			(Konstanter Term)	2.559	.1070	2.350	2.769		571.632	1
[Antikoagulation=1]	.193	.0643	.067	.319	9.021	1	.003	1.213	1.069	1.376
[Antikoagulation=0]	0	1	.	.
[Präoperative Therapie=2]	-.181	.0839	-.346	-.017	4.678	1	.031	.834	.708	.983
[Präoperative Therapie=1]	-.805	.1155	-1.032	-.579	48.584	1	<.001	.447	.356	.561
[Präoperative Therapie=0]	0	1	.	.
[Bluttransfusion=1]	-.406	.0998	-.602	-.211	16.575	1	<.001	.666	.548	.810
[Bluttransfusion=0]	0	1	.	.
CCI	.066	.0343	-.001	.134	3.748	1	.053	1.069	.999	1.143
Blutverlust, ml	.000	.0000	.000	.000	69.826	1	<.001	1.000	1.000	1.000
Dauer der Operation, Minuten (Skala)	.001	.0002	.000	.001	7.688	1	.006	1.001	1.000	1.001
	1									

Die Analyse der Antibiotika beschränkte sich auf die am häufigsten verabreichten Medikamente. Hier konnte mit Ausnahme des Antibiotikum Metronidazol ($p < 0,001$) keine statistische Signifikanz ermittelt werden. Wie man am Regressionskoeffizienten erkennen kann, nahm die Dauer der Vakuumtherapie um 18 % zu, wenn Metronidazol angewandt wurde. Cefuroxim, Unacid, Clindamycin und Ciprofloxacin stellten keinen statistischen Zusammenhang zur Länge der Vakuumtherapie dar.

Tab. 3: Parameterschätzer eines Poissonmodells; beinhaltet Variablen Ceftraixon, Unacid, Clindamycin, Ciprofloxacin, Metronidazol mit unabhängiger Variable Länge der Vakuumtherapie

Parameterschätzer

Parameter	Regressionskoeffizient B	Std.-Fehler	95% Wald-Konfidenzintervall		Hypothesentest			Exp(B)	95% Wald-Konfidenzintervall für Exp(B)	
			Unterer	Oberer	Wald-Chi-Quadrat	df	Sig.		Unterer	Oberer
(Konstanter Term)	3.082	.0328	3.018	3.146	8832.305	1	<.001	21.806	20.448	23.253
Cefuroxim	.009	.0070	-.004	.023	1.862	1	.172	1.010	.996	1.023
Unacid	-.003	.0054	-.014	.008	.318	1	.573	.997	.986	1.008
Clindamycin	-.007	.0045	-.016	.002	2.218	1	.136	.993	.984	1.002
Ciprofloxacin	-.004	.0037	-.012	.003	1.361	1	.243	.996	.988	1.003
Metronidazol (Skala)	.018	.0036	.011	.025	25.465	1	<.001	1.018	1.011	1.026

Die Laborwerte der Patientinnen zeigten eine statistische Signifikanz hinsichtlich des CRPs und des Kreatinin Wertes.

Mit einem p Wert von 0,011 zeigte sich ein starker Zusammenhang zwischen Abheilungsdauer und Kreatininwert, sowie dem CRP und der Länge der Unterdruckbehandlung (p Wert= < 0,01).

Der Kreatininwert, als Marker der Nierenfunktion, beeinflusste mit 84 % stark die Vakuum Therapie hinsichtlich einer Verkürzung der Wundheilung.

Das CRP, als Entzündungsmarker, korrelierte positiv mit der Abheilungsdauer: Mit einem Regressionskoeffizienten von 0,01 wurde eine Verlängerung der Wundheilung bei höherem CRP erkannt.

Die Leukozytenzahl erwies sich mit einem p Wert von 0,317 als statistisch nicht signifikant.

4. Diskussion

Die Fragestellung der hier untersuchten Begebenheiten bezog sich auf die Risiken und protektiven Faktoren der Therapie mit Vakuumverband.

Das ausschließlich weibliche Patientenkollektiv umfasste eine Anzahl von 100 Frauen, die mit in die Studie aufgenommen wurden. Innerhalb der Gruppe war es auffällig, dass in vielerlei Hinsicht Unterschiede im Vorkommen verschiedener Grundvoraussetzungen auftraten. Hier galt es zu überprüfen, ob das Patientenkollektiv eine realistische Abbildung der weiblichen Bevölkerung Deutschlands darstellte.

Begonnen bei der Altersstruktur der Frauen mit einem Mittelwert von 55,54 Jahren, bildete die Fallgruppe gut das Durchschnittsalter deutscher Frauen im Jahre 2021 ab. Die meisten Menschen waren in der Altersgruppe von 49-55 Jahren vertreten. Hiermit wurde folglich ein realistisches Abbild der Bevölkerung geboten.

Viele der Patientinnen wurden aufgrund eines aggressiven gynäkologischen Tumors operiert, worauf es darauffolgend zur Wundheilungsstörung kam. Am häufigsten waren das Endometriumkarzinom, das Ovarialkarzinom oder das Zervixkarzinom vertreten.

Das mittlere Erkrankungsalter der malignen Entartung des Gebärmutterhalses lag im Jahr 2017 bei 55 Jahren, das des Korpuskarzinoms bei 68 Jahren, während Patientinnen durchschnittlich 69 Jahre alt waren, wenn sie an einem Ovarialtumor erkrankten. (Erdmann, Spix et al. 2021)

Da bei der Auswahl der Patientinnen für die Studie ebenfalls schwangere Frauen mit Wundheilungsstörung nach Kaiserschnitten miteinbezogen wurden, erklärt sich die Zusammensetzung der Altersstruktur.

Man kann somit feststellen, dass aufgrund der Häufung maligner Erkrankungen im höheren Alter eine höhere Operationsrate, die somit auch zu mehr Wundheilungsstörungen führen kann, bestand, das Alter an sich allerdings keine statistische Signifikanz in der Entstehung von Wundheilungsstörungen darstellte.

Weiterhin wurde hinsichtlich des BMI festgestellt, dass mit einem Mittelwert von 34,67 kg/m³ eine Adipositas ersten Grades bei den meisten Patientinnen vorlag. Derzeit liegt in Deutschland der Durchschnitt der BMIs bei 26,3 kg/m³ und entspricht somit einer Präadipositas. Wie die statistische Analyse zeigte, bestand ein signifikanter

Zusammenhang zwischen BMI und der Länge der Vakuum Therapie, welche hier ein Indikator für die Dauer der Wundabheilung darstellen sollte.

Es zeigte sich, dass ein Patientenkollektiv gewählt wurde, was - wie oben aufgeführt – durchschnittlich übergewichtiger war, als die deutsche Allgemeinbevölkerung. Dadurch entstanden nicht nur postoperativ einige Probleme, sondern bereits die gynäkologischen Routineuntersuchung stellte Patientinnen und ärztliches Personal oftmals vor große Schwierigkeiten.

Durch das starke Übergewicht vieler Patientinnen war es den Untersucher*Innen und Patientinnen oftmals nicht möglich eine effiziente gynäkologische Vorsorgeuntersuchung in Steinschnittlage auf dem Untersuchungsstuhl durchzuführen. Somit war aus den Anamnesen der Patientinnen häufig zu erkennen, dass die Frauen meist erst nach dem Auftreten spezifischer Symptome, die mit einem späteren Stadium der Tumorerkrankung assoziiert werden, Gynäkolog*Innen konsultierten.

Die weitere gynäkologische Diagnostik stellt den Untersucher oftmals vor abermalige Probleme. Die abdominelle Sonographie ist in einigen Fällen bei stark adipösen Patientinnen nicht bzw. nur begrenzt möglich. Somit muss häufig auf eine Magnetresonanztomographie (MRT) zurückgegriffen werden. Dies ist nicht nur mit einem höheren finanziellen Anspruch in Zusammenhang zu bringen, sondern kann aufgrund einer Adipositas permagna auch durch beengte Geräte eine Hürde darstellen.

Wie die statistischen Analyse gut zeigte, war der Einfluss der BMI Erhöhung auf die Länge der Unterdrucktherapie mit 0,7 % marginal.

Obwohl die Adipositas somit nur einen geringen Einfluss auf Wundheilungsstörungen darstellte, wurde sie als statistisch signifikant eingestuft und führte doch häufig zu einer späteren Diagnose und somit zu größeren Wundflächen.

Bekanntlich stellt Adipositas in der Gynäkologie ein großes Problem in der Entstehung einiger Malignome dar. Sowohl die Entstehung eines postmenopausalen Mammakarzinoms, als auch die des Endometriumkarzinom kann durch starkes Übergewicht gefördert werden. So zeigte sich durch die Iowa Woman´s Health Studie im Zeitraum zwischen 1986 und 2000, dass sich das Risiko für Malignome mit einer Gewichtsabnahme von 10 kg im Allgemeinen um 11 % verringert, die Inzidenz des Endometriumkarzinoms sinkt im Vergleich um 4 %. Die Erhöhung des Krebsrisikos bei Übergewicht geht mit der erhöhten Hormonproduktion von Adipozyten einher. Die

Fettzellen produzieren durch die vermehrt vorhandene Aromatase mehr Östrogen und produzieren mehr ovarielle und adrenale Androgene. Desweiteren wird weniger sex hormone binding globuline (SHBG) und infolgedessen vermehrt freie Steroidhormonkonzentrationen hergestellt, sowie eine verminderte Progesteronproduktion beobachtet. Eine Adipositas birgt allerdings noch weitere kanzerogene Faktoren, wie Insulin Growth Factor 1 (IGF 1), Leptin, Tumor Nekrose Faktor 1 (TNF-1). Die CASH (Cancer and Steroidhormone) Studie belegte, dass starkes Übergewicht das Risiko eines Mamma- oder Ovarialkarzinoms erhöhte. Hierin erklärt sich folglich das gehäufte Vorkommen von oben genannten Malignomen. (Nestle-Krämling 2006)

Einen statistisch starken Zusammenhang stellt der perioperative Blutverlust dar. Bedingt durch die Vielzahl unterschiedlicher Eingriffe, schwankten die Zahlen und fanden ihren Mittelwert in 717,06 ml Blut. Die Variable stellte einen wichtigen Baustein im Verschluss der Wunden dar, da die Blutstillung in der Pathophysiologie von Wundheilung ebenfalls eine große Rolle spielt. Wurde zu viel Blut während einer Operation oder eines Traumas verloren, ist folglich auch die Durchblutung vermindert, was zu einer Gewebehypoxie führt und schließlich in einer Wundheilungsstörung mündet.

Ein größerer Blutverlust brachte oftmals auch eine längere Operationsdauer mit sich, woraus auch hier ein statistisch signifikanter Zusammenhang resultierte. Die Länge der Operationsdauer (im Mittel vier Stunden und 51 Minuten) korrelierte meist mit der Größe und Malignität der Befunde. Aufgrund der großen Befunde war meist kein laparoskopischer Zugangsweg möglich, sodass die Risiken einer Laparotomie geduldet werden mussten.

Durch die oftmals größeren Blutverluste war es bei der Operation von 28 Frauen nötig Blutprodukte zu transfundieren. Wie sich aus der statistischen Analyse ergab, war die Transfusion von Signifikanz. Es zeigte sich allerdings, dass sich die Wundabheilungsdauer mit Bluts substitution verkürzte. Hier muss beachtet werden, dass einige Patientinnen eine Bluttransfusion während oder nach Sectio caesare erhielten und somit andere protektive Faktoren die Wundheilungsdauer beeinflussten. Es muss davon ausgegangen werden, dass bereits geprüft schädliche Umstände wie Antikoagulation oder Diabetes mellitus im Alter gehäuft vorkommen und es somit bei einer jungen, gesunden Frau im gebärfähigen Alter zu weniger Problemen führt. Andererseits führt eine

gute Durchblutung zu besserer Perfusion des Gewebes mit folglich verbesserter Wundheilung. Eine stark anämische Patientin mit Indikation zur Bluttransfusion muss daher bezüglich der Gewebepfusion benachteiligt sein. Durch die Verabreichung von Blutprodukten wurde dieser Zustand gebessert, sodass der protektive Charakter der Bluttransfusion in der Behebung eines schlechten Allgemeinzustandes zu sehen ist.

Ein Großteil der Patientinnen war präoperativ bereits antikoaguliert, was ebenfalls zu Problemen in der Wundabheilung geführt haben könnte, da ein starker statistischer Zusammenhang erkannt wurde. Eine antikoagulierte Patientin wies einen 21 % -ig längeren Heilungsvorgang vor als eine nicht antikoagulierte Frau. Im klinischen Alltag wird fächerübergreifend häufig beobachtet, dass antikoagulierte Patient*Innen häufiger zu Nachblutungen neigen.

Da bereits nachgewiesen wurde, dass Nachblutungen ein gefürchteter Risikofaktor für Wundheilungsstörungen sind, kann darin eine valide Erklärung der längeren Wundabheilungsdauer bei den antikoagulierten Frauen unserer Fallstudie gefunden werden. (Lampert, Bösch et al. 2019)

Durch die thematisierten Vorerkrankungen und Einflüsse auf die Patientinnen wurde deutlich, dass die Frauen teilweise stark beeinträchtigt durch äußere Lebensumstände waren, bevor sie die gynäkologische Diagnose erhielten. Die Mortalität der Erkrankten wurde daher mit dem CCI quantifiziert. Mit einem p Wert von 0,053 zeigte sich keine statistische Signifikanz. Da hier das Signifikanzniveau von 0,05 nur marginal verfehlt wurde, kann man davon ausgehen, dass einem größeren Patientenkollektiv ein Einfluss zwischen den Indices und der Abheilungsdauer folgen würde.

Bei einem genaueren Blick auf das Zustandekommen der Indices war deutlich erkennbar, dass der CCI eine grobe Einschätzung vornehmen kann, jedoch Feinheiten der gynäkologischen Tumorerkrankungen nicht abbilden konnte.

Der CCI quantifiziert 19 Grunderkrankungen und das Lebensalter der Patientinnen zu einem Zahlenwert, der in vier unterschiedliche Kategorien zur Einschätzung der Ein-Jahres Mortalitätsrate eingeteilt wird. In der hier vorliegenden Studie ergaben sich Zahlenwerte zwischen 0 und 11. Ein Indexwert von 0 konnte auf eine Mortalitätsrate innerhalb eines Jahres von 12 % zurückgeführt werden, während ein Punktwert bis zwei 26 % ausmachte. Alle CCIs zwischen drei und vier standen stellvertretend für ein Mortalitätsrisiko von 51 %.

Das Erreichen eines Zahlenwertes größer fünf markierte die obere Grenze des hier vorliegenden Index mit einer Ein-Jahres-Mortalitätsrate von über 85 %.

Das hier zu untersuchende Patientenkollektiv hatte mit 58 von 99 angegebenen Indices im Bereich über fünf überdurchschnittlich hohe Werte. Es wurde somit eine hohe Mortalitätsrate innerhalb eines Jahres erwartet.

Eine Problematik zeigte sich jedoch in der Bewertung der Mortalität bei onkologischen Tumorentitäten.

Patientinnen, die einen höheren Wert erreichten, waren nach Einschätzung des CCI multimorbide und verstarben oftmals früh an den Folgen der Tumorerkrankung.

Die meisten Patientinnen, die an einem Endometrium- oder Cervixkarzinom leiden, werden meistens bereits aufgrund früher Symptomatik in Stadium I diagnostiziert, während Patientinnen mit Ovarialkarzinomen häufig erst in Stadium II oder IV durch spezifische Symptome des fortgeschrittenen Tumors auf die Erkrankung aufmerksam werden.

Die Prognose des Gebärmutterkarzinoms zeigt sich also deutlich positiver als die des Eierstockkarzinoms, das oftmals zu vielen Komplikationen führt. Im CCI erhielten diese Frauen allerdings dieselbe Punktzahl für das Vorliegen eines malignen Tumors wie Patientinnen, die an einem Ovarialtumor erkrankt waren.

Eine Ausnahme galt den Ovarialtumoren, die bei Diagnosestellung metastasiert waren, da diese mit einer separaten, höheren Punktzahl im CCI berücksichtigt wurden.

Man kann festhalten, dass die gynäkologisch onkologischen Patientinnen frühzeitig eine Mortalitätsrate von über 85% erreichten, die Schwere der Erkrankung und Behandlung allerdings nicht ausreichend abgebildet werden konnte. Dies war ebenfalls an der Spannweite der vorliegenden Daten erkennbar, da die Werte bis zu einem Maximum von elf reichten, die kategoriale Einteilung von Mortalitätsrisiken allerdings nur bis zum Zahlenwert fünf.

Um einen Bezug zum Thema der Wundheilungsstörungen herzustellen, ist auf den häufigen Abbruch der Wundheilungstherapie durch Wechsel des Behandlungsregimes von gynäkologischer Behandlung in palliative Betreuung zu verweisen. Multimorbide Patientinnen musste oftmals aufgrund der schweren Komplikationen ihrer Erkrankung die kurative Therapie – sowohl der systemischen Grunderkrankung als auch der Wundbehandlung- einstellen und auf eine rein symptomatische Therapie ausweichen.

Beschriebene Erkrankte haben durch Quantifizierung mithilfe der CCIs dieselbe Mortalitätsrate erreicht wie Patientinnen, die im durchschnittlichen Diagnosealter von 68 Jahren bei gut eingestellten Diabetes mellitus an einem Endometriumkarzinom erkrankten. Beiden Frauen würde ein Mortalitätsrisiko von 85% erreichen. Der Charlson Komorbiditätsindex konnte somit eine grobe Einschätzung der Mortalitätsrate vornehmen, war jedoch anfällig für Bias, die die anspruchsvollen onkologischen Krankheitsbilder der Gynäkologie innehat.

Wie bereits erwähnt, stellte die Wundinfektion durch kritische Besiedlung pathologischer Keime ein erhebliches Problem in der Abheilungsphase von Operationswunden dar. Man erkennt eine deutlich erhöhte Dauer der Antibiotikagabe mit einem Mittelwert von 15,84 Tagen. Bei komplizierten Haut- und Weichgewebsinfektionen wird eine Therapiedauer von fünf bis sieben Tagen empfohlen. Da die oftmals immungeschwächten Patientinnen eine Vielzahl unterschiedlicher Keime im Wundbett aufzuweisen hatten, musste häufig mit mehreren Antibiotika therapiert werden. (Walger 2016)

Schließlich wurde die Verabreichung von bestimmten Antibiotika im Zusammenhang mit der Therapiedauer untersucht. Man kann erkennen, dass einzig Metronidazol als signifikant eingestuft wurde. Der Regressionskoeffizient, der sich im positiven Bereich bewegte, zeigte allerdings an, dass die Therapie mit Metronidazol die Dauer der Vakuumtherapie verlängerte.

Metronidazol wird vor allem bei Mischinfektionen mit anaeroben Bakterien verwendet und eignet sich gut für die Behandlung von Infektionen weiblicher Geschlechtsorgane. (Sunderkötter and Becker 2014)

Da in vielen Problemwunden Anaerobier eine große Rolle spielen, ergibt sich aus der Therapie mit Metronidazol ein sinnvoller Gegenspieler. Die anderen Antibiotika, die untersucht wurden, stellten die am häufigsten verwendeten antiinfektiven Medikamente dar. Clindamycin steht zur Behandlung von aeroben grampositiven Erregern zur Verfügung, während Cefuroxim gramnegative Stäbchen bekämpft. Unacid kann zur Bekämpfung von Sultamicilin empfindlichen Bakterien herangezogen werden und Ciprofloxacin vereint die Behandlung grampositiver und gramnegativer Keime. Obwohl alle erwähnten Medikamente häufig zur Behandlung von Problemwunden herangezogen wurden, machte den größten Effekt die Behandlung der Anaerobier aus. Hieraus kann folgende Kenntnis gezogen werden:

Die Besiedlung mit anaeroben Keimen im kritischen Ausmaß stellte ein offensichtliches Problem in der Wundheilung dar und konnte durch die Antibiose gut behandelt werden. Somit konnte durch Metronidazol der Missstand der mikrobiologischen Besiedlung zwar behoben werden, der Gebrauch von Metronidazol bildete jedoch den schlechten Zustand der Wundverhältnisse ab, was folglich in einer längeren Behandlungsdauer mündete. Dementsprechend zeigten die Laborwerte ebenfalls einen Zusammenhang mit der Vakuumtherapie.

Der Kreatininwert gibt die Nierenfunktion der Patientinnen an und stellte eine signifikante Kausalität dar. Dem allgemeinen Erkenntnisstand nach wirkt sich ein niedriger Kreatininwert positiv auf den Allgemeinzustand erkrankter Patientinnen aus. Hierzu lässt sich hinzufügen, dass bereits in früheren Studien der negative Effekt eines hohen Serumkreatinins bei Zervixkarzinomen erkannt wurde. (Pötsch, Sturdza et al. 2018)

Eine gestörte Kalzium- und Phosphatausscheidung führt bekanntlich zu schlechterer Wundheilung und kann im Ernstfall in einer Calciphylaxie münden. Hierbei handelt es sich um durch gestörte Nierenfunktion ausgelöste Gewebenekrosen. (Renner and Erfurt-Berge 2020)

Es ließ sich nicht nur einen negativen Effekt auf den Allgemeinzustand der Patientinnen erkennen, sondern stellte auch ein Risiko für den Wundverlauf dar.

Der negative Regressionswert des Kreatinin-Wertes lässt jedoch auf einen negativen Zusammenhang zwischen Kreatinin und Dauer der Vakuumtherapie schließen – bei Zunahme des Kreatinin-Wertes, sinkt die Dauer der Vakuumtherapie. Diese Annahme stellt einen Gegensatz zur oben aufgeführten Erläuterung dar und lässt sich durch die zeitlich unterschiedlichen Blutabnahmen erklären. Wie im deskriptiven Teil der Studie schon beschrieben, wurden zu gleichen Prozentsätzen Laborparameter zu den drei verschiedenen Zeitpunkten berücksichtigt:

Es würden sowohl Blutwerte von Patientinnen präoperativ, postoperativ und bei Abschluss der Unterdrucktherapie verwertet. Da vor dem Auftreten der Wundheilungsstörung und nach Abschluss der Behandlung deutlich positiverer Werte der Nierenfunktion zu erkennen waren, jedoch alle Werte in der Analyse identisch gewichtet wurden, kann eine Verkürzung der Wundheilung durch hohe Kreatininwerte nicht bestätigt werden- die Annahme, dass der Kreatininwert die Wundheilung signifikant beeinflusst, jedoch hohe Werte zu einem negativen Outcome führe, bleibt bestehen.

Die Leukozytenzahl erwies sich als nicht signifikant. Die Erläuterung kann hier ebenfalls in den unterschiedlichen Zeitpunkten der Blutabnahmen gefunden werden.

Der zweite signifikante Laborparameter war das CRP. Bei einem positiven Regressionskoeffizienten wurde deutlich, dass bei einer Erhöhung der Entzündungswerte eine längere Unterdrucktherapie veranlasst werden musste. Da die Pathophysiologie chronischer Wunden ein Sistieren der Verletzung in der Entzündungsphase beschreibt, lässt sich schlussfolgern, dass hohe CRP Werte, als Marker für eine starke Inflammation, zur Entstehung langanhaltender Problemwunden führte.

Ferner war die präoperative Therapie mit Zytostatika mit 33 % häufig vertreten und als statistisch signifikant anzusehen. Ein Anteil von 15 % machten die Therapie mit generellen Chemotherapeutika aus, während 18 % die First Line Therapie der Ovarialkarzinome mit Carboplatin und Paclitaxel darstellten. Die Therapie mit Carboplatin und dem Mitosehemmstoff Paclitaxel machte deutlich, dass die Patientinnen, die angesprochene Medikamente verabreicht bekamen, an einer Krebserkrankung mit einem Tumorstadium größer als FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique) 1A G1 erkrankt waren. Es bestand folglich ein bereits fortgeschrittener Befund, der sich nicht nur auf ein Ovar beschränkt und eine 5 Jahres Überlebensrate von 40-70 % innehat. Auffällig war, dass die statistische Analyse eine Signifikanz hinsichtlich einer Verkürzung der Abheilungsdauer bei präoperativer Therapie ergab.

Aktuelle klinische Studien ergaben, dass sich die neoadjuvante Chemotherapie bei der Behandlung von Ovarialkarzinomen positiv auf die Mortalität der Patientinnen auswirkte. Es zeigte sich keine Verschlechterung des Langzeitüberlebens und führte zu einer geringeren 6 Monats Mortalitätsrate. Die Behandlung mit präoperativer Chemotherapie bezog sich auf Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom des Stadiums FIGO IIIC und IV. Das Ergebnis der Studie wird damit beschrieben, dass das Risiko eines frühzeitigen Versterbens mithilfe neoadjuvanter Therapie verringert werden kann, jedoch noch unsicher ist, für welche Patientinnen ein Vorteil zu vernehmen ist. (Oberhofer 2022) Die statistische Analyse ergab eine Vakuumtherapieverkürzung von 83,4 % durch die neoadjuvante Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel, dem favorisierten Therapieregime von Ovarialkarzinomen. Somit kann festgehalten werden, dass Patientinnen mit Wundheilungsstörungen als ein Patientenkollektiv, welches von neoadjuvanten Chemotherapien profitiert, zu identifizieren ist. Die Therapie mit

Zytostatika im Allgemeinen, wird mit einer 44,7 % -igen Verkürzung der Wundbehandlung vermerkt, was ebenfalls auf einen positiven Effekt durch präoperative Therapie hinweist. Allerdings ist zu beachten, dass die hier zu untersuchende Fallgruppe nicht ausschließlich an Ovarialkarzinomen erkrankt war, sondern auch andere Krankheitsbilder der gynäkologischen Onkologie vertreten waren. Der besonders große Effekt durch Carboplatin mit Paclitaxel lässt jedoch auf einen starken Zusammenhang zum Ovarialkarzinom schließen und verweist somit auf oben genannte Studie. Es lässt sich vermuten, dass ähnliche Effekte auf die Erkrankung an Endometrium- und Zervixkarzinomen zu übertragen sind.

Der Gebrauch von Zytostatika führt trotzdem weiterhin zu bekannten Komplikationen.

Da Chemotherapeutika antiproliferativ wirken und die Lymphozytenzahl senken, kommt es häufiger zu Wundinfektionen. Somit erhöht sich gleichzeitig der Einsatz von Antibiotika, um gegen die Entzündung vorzugehen. (Seiler 2015)

Die Erkrankung an Diabetes mellitus stellte sich ebenfalls als statistisch signifikant dar. Durch den negativen Regressionskoeffizienten wurde allerdings eine Verkürzung der Therapiedauer suggeriert. Diese Beobachtung markiert einen Gegensatz zur allgemeinen Annahme, dass Diabetes mellitus auf multiple Weise ein Hindernis in der Abheilung großer Wunden darstellt. Die Abweichung kann durch zweierlei Begründung erklärt werden:

Da das Patientenkollektiv ein mittleres Alter von 55 Jahren beschrieb, ließ sich das Auftreten von Diabetes in der Altersgruppe von 55-59 bei Frauen in Deutschland gut vergleichen. Die Prävalenz der Erkrankung lag bei 10,1 %, was ein erheblich niedrigeres Vorkommen darstellte, als im vorliegenden Patientenkollektiv. Somit bildete die Erkrankung an Diabetes mit einer Prävalenz von 26,5 % eine mehr als doppelt so hohes Krankheitsvorkommen ab. (Radtke 2022)

Das erhöhte Auftreten der Erkrankung in der untersuchten Gruppe machte jedoch darauf aufmerksam, dass eine Häufung von Wundheilungsstörungen bei an Diabetes erkrankten Patientinnen anzunehmen ist.

Weiterhin liegt das mittlere Erkrankungsalter bei Frauen, die mit Diabetes mellitus diagnostiziert werden, bei ungefähr 64 Jahren (2015), während das mittlere Alter des Patientinnenkollektives allerdings bei 55,59 Jahren angesetzt war. (Weickert 2020)

Durch die genannten Umstände lässt sich die Erkrankung an Diabetes als signifikante Einflussgröße festhalten, die Analyse durch Auswertung der Regressionskoeffizienten kann jedoch wegen veränderten Grundbedingungen nicht auf die Allgemeinbevölkerung übertragen werden.

Der Einfluss von Diabetes mellitus auf die Wundheilung wurde intensiv untersucht. Es zeigte sich, dass hohe Blutglucosespiegel zu einer Einschränkung der Epithelisierung führten und auch Neovaskularisationen und die Granulationsbildung eindämmten. Ferner wurde erkannt, dass durch diabetische Mikroangiopathien eine schlechtere Gewebedurchblutung hervorgerufen wird, wodurch Polyneuropathien mit folglich Verletzungen eine Häufung von Wundheilungsstörungen mit sich ziehen. Außerdem bestehen durch den gestörten Vitamin C Transport Beeinträchtigungen in der Kollagensynthese. (Seebauer, Lucas et al. 2018)

Mit dem Hintergrundwissen fundierter Erkenntnisse der Diabetesforschung muss angenommen werden, dass sich die Signifikanz der Erkrankung an Diabetes in dieser Studie wiedererkennen ließ, aufgrund von besonderen Umständen des hier vorliegenden Patientenkollektives jedoch die statistische Analyse hinsichtlich der Regressionskoeffizienten fehlgeleitet wurde. Die Erkrankung an Diabetes mellitus stellt trotz negativem Regressionskoeffizienten in der statistischen Analyse eine Hürde in der Therapie von Wundheilungsstörungen dar und führt zur Verlängerung der Wundheilung. Unter den Patientinnen befanden sich 30,9 % Raucherinnen, was einen erheblich höheren Anteil rauchender Frauen ausmacht als in der deutschen, weiblichen Allgemeinbevölkerung. Mit 23,8 % ist die Rate rauchender Frauen in der Gesamtbevölkerung um 7,1 % geringer. Aus der Verteilung von rauchenden und nicht rauchenden Frauen, zugunsten nicht rauchender Patientinnen, erklärte sich die starke statistische Signifikanz, die oftmals zu längeren Wundheilungsverläufen führte und mit einer durchschnittlichen Verlängerung der Therapie um 11,9 % einherging. Wie in Tabelle 1 gut zu erkennen ist, bewegt sich der Regressionskoeffizient der Variable „Rauchen“ im negativen Bereich. Hierdurch wird auf eine Verkürzung der Vakuumtherapie durch Nikotinabusus aufmerksam gemacht.

Hinblicklich der Verteilung rauchender und nicht rauchender Patientinnen fällt jedoch auf, dass mit 69,1 % Nichtraucherinnen bei einem erheblich größeren Teil der Patientinnen kein Nikotinabusus vorlag. Da jedoch bei allen ausgewählten Patientinnen eine

Unterdrucktherapie indiziert war, verfälscht die Ausgangssituation des Patientenkollektives das Ergebnis und kann nicht auf die Grundgesamtheit übertragen werden.

Es kann festgehalten werden, dass Rauchen einen statistischen Zusammenhang zur Länge der Vakuum Therapie mit sich zog, die hier aufgezeigte Analyse jedoch durch das Vorliegen einer für die deutsche Grundgesamtheit nicht repräsentativen Fallgruppe beeinflusst wurde – das Zigarettenrauchen wirkt sich trotzdem negativ auf die Wundheilung aus.

Wie schon in einigen Studien festgestellt werden konnte, sind die Inhaltsstoffe in Zigarettenrauch in vielerlei Hinsicht hinderlich für die Wundheilung. Die Haupteffekte bilden Nikotin, Hydrogenzyanid (HCN) und Kohlenstoffmonoxid (CO) ab. Nikotin hat stark vasokonstriktorisches Eigenschaften, die auf die Proliferation von Erythrozyten, Makrophagen und Fibroblasten negativ einwirken. Es sind folglich Probleme in der Durchblutung zu erwarten. Hydrogenzyanid nimmt mehr Einfluss auf die Sauerstoffverfügbarkeit. Durch inhibitorische Effekte wird der Sauerstoffmetabolismus reduziert, während CO die Sauerstoffbindungskapazität von Hämoglobin absenkt. In Versuchen zur Forschung an Effekten von Zigarettenrauchen wurde erkannt, dass sich nach 10 Minuten der subkutan gemessene Sauerstoffpartialdruck (pO_2) absenkte und sich bis zu einer Stunde nach Nikotingenuss keine Normalisierung einstellte. Allgemeine Effekte von Nikotin auf die Wundheilung werden durch Veränderungen der Bluteigenschaften generiert. Einerseits kommt es zu einer erhöhten Blutviskosität und einer verstärkten Thrombozytenaggregation, andererseits wird zusätzlich die Kollagenproduktion und die Deposition vermindert. (Riedel, Ryssel et al. 2008)

Hieraus wird erkenntlich, warum die Exposition von Zigarettenrauch während einer Unterdrucktherapie zu längeren Abheilungsdauer von Wunden führte.

Die Ergebnisse rückblickend betrachtend, konnte man einige Rückschlüsse für die Vakuumtherapie in der Gynäkologie ziehen.

Das Patientenklientel in der Frauenheilkunde stellte Besonderheiten in vielerlei Hinsicht dar: Die Prävalenz rauchender und übergewichtiger Frauen war, ebenso wie das Vorkommen von Diabetikerinnen im Vergleich zur allgemeinen, weiblichen Bevölkerung in Deutschland stark erhöht. Da die Grundlage der erkrankten Frauen einen anderen

Ausgangspunkt darstellte, konnten einige Feinheiten der statistischen Analyse nicht bestätigt werden. So musste bei kritischer Hinterfragung der Ausgangssituation ein statistisch protektiver Effekt für den Wundheilungsverlauf oftmals widerlegt werden. Während einige Risikofaktoren eruiert und bestätigt wurden, ließ sich bis auf die präoperative Therapie maligner Tumore und die Verabreichung von Blutprodukten kein protektiver Faktor für die Wundheilungsstörung detektieren.

5. Zusammenfassung

Trotz der Möglichkeit von minimalinvasiven Eingriffen und verbesserten Hygienestandards, stellen Wundheilungsstörungen nach gynäkologischen Operationen weiterhin ein Problem in der Frauenheilkunde dar.

Das Ziel dieser Studie war es daher Risiken und protektive Faktoren für die Abheilung von Wundheilungsstörungen zu eruieren. Mit einem ausschließlich weiblichen Patientenkollektiv von 100 Frauen wurde eine retrospektive Statistik angefertigt.

Es wurden anamnestische und operative Begebenheiten sowie Vorerkrankungen und Antibiotikatherapien untersucht.

Die anamnestischen Sachverhalte beinhalteten das Patientenalter, den BMI, präoperative Chemotherapien, Nikotinabusus und bestehende Antikoagulation. Die operativen Zustände wurden durch den Blutverlust, die Transfusion von Blutprodukten und die Operationsdauer beschrieben. Schließlich wurde die Erkrankung an Diabetes mellitus und der CCI, sowie ausgewählte Laborwerte und Antibiotikatherapien betrachtet.

Die analytische Statistik wurde mithilfe eines Poisson Regressionsmodell fertiggestellt, bei dem die Länge der Vakuumtherapie als abhängige Variable fungierte.

Statistisch signifikante Zusammenhänge, die die Dauer der Vakuumtherapie verlängerten, stellten Blutverluste, lange Operationsdauern, hohe CRP und BMI Werte, Antikoagulation sowie die Verwendung von Metronidazol dar. Bis auf Letzteres gelten die eben genannten Variablen als Risikofaktoren für die Wundheilung. Die Verlängerung der Wundheilung in Zusammenhang mit Metronidazol wurde hier mit dem Vorliegen von Anaerobiern, gegen die das Antibiotikum wirkt, assoziiert.

Überraschenderweise gingen sowohl die Erkrankung an Diabetes mellitus, Nikotinabusus, neoadjuvante Chemotherapien, Bluttransfusionen und die Erhöhung des Kreatininwertes mit einer signifikanten Verkürzung der Wundbehandlung einher. Die Verkürzung der Therapie erklärt sich durch ein Patientenkollektiv, das sowohl durch eine außergewöhnliche Zusammensetzung, als auch durch mangelhafte Gefäßzustände, stark von einer Vakuum Therapie profitierte.

Die Quantifizierung der Mortalität mit dem Charlson-Komorbiditätsindex wurde am ehesten aufgrund einer zu geringen Fallzahl als nicht signifikant angegeben.

Bis auf eine altersbedingte Erhöhung der Prävalenz stellte das Alter der Patientinnen,

ebenso wie die Leukozytenzahl keinen signifikanten Zusammenhang dar.

6. Abbildungsverzeichnis

Abb.1: Histogramm- Alter bei Aufnahme in Jahren; Häufigkeiten; Seite 23

Abb. 2: Einteilung Body-Mass-Index Adipositas; Seite 24

Abb. 3: Histogramm- Body Mass Index in kg/m^2 ; Häufigkeiten; Seite 25

Abb. 4: Histogramm- Charlson Komorbiditätsindex; Häufigkeiten der Kategorien unterschiedlicher Mortalitätsraten; 1= 12 %, 2=26 %, 3=52 %, 4=85 %; Seite 27

Abb. 5: Länge der Vakuumtherapie in Tagen in Abhängigkeit von der Erkrankung an Diabetes mellitus; Seite 32

Abb. 6: Länge der Vakuumtherapie in Tagen in Abhängigkeit von Rauchen; Seite 33

Abb. 7: Länge der Vakuumtherapie in Tagen in Abhängigkeit vom Alter; Seite 33

Abb. 8: Länge der Vakuumtherapie in Tagen in Abhängigkeit vom Body-Mass Index in kg/m^2 ; Seite 34

Abb. 9: Länge der Vakuumtherapie in Tagen in Abhängigkeit vom Blutverlust in ml; Seite 35

Abb. 10: Länge der Vakuumtherapie in Tagen in Abhängigkeit von der Operationsdauer in min; Seite 36

Abb. 11: Länge der Vakuumtherapie in Tagen in Abhängigkeit von Antikoagulation; Seite 37

Abb. 12: Länge der Vakuumtherapie in Tagen in Abhängigkeit von der präoperativen Therapie; Seite 38

Abb. 13: Länge der Vakuumtherapie in Tagen in Abhängigkeit von der Bluttransfusion; 0= keine Bluttransfusion, 1= Bluttransfusion; Seite 39

7. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Parameterschätzer eines Poissonmodells; beinhaltet Variablen Rauchen, Diabetes, BMI, Alter bei Aufnahme mit unabhängiger Variable Länge der Vakuumtherapie; Seite 34

Tab.2: Parameterschätzer eines Poissonmodells; beinhaltet Variablen Antikoagulation, Präoperative Therapien, Blutverlust, Bluttransfusion, CCI mit unabhängiger Variable Länge der Vakuumtherapie; Seite 40

Tab. 3: Parameterschätzer eines Poissonmodells; beinhaltet Variablen Ceftriaxon, Unacid, Ciprofloxacin, Metronidazol, Clindamycin mit unabhängiger Variable Länge der Vakuumtherapie; Seite 41

Tab. 4: Parameterschätzer eines Poissonmodells; beinhaltet Variablen CRP, Leukozyten, Kreatinin mit unabhängiger Variable Länge der Vakuumtherapie; Seite 42

8. Literaturverzeichnis

Barfuss, H. (2013). "Die Geschichte der Vakuumtechnik: Ein Rückblick über fünf Jahrhunderte." *Vakuum in Forschung und Praxis* 25(2): 8-13.

Behrends, J. C. (2021). *Duale Reihe Physiologie*. J. Bischofberger, R. Deutzmann, H. Ehmke et al. Stuttgart, Georg Thieme Verlag KG: 474.

Charlson, M. E., et al. (1987). "A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation." *J Chronic Dis* 40(5): 373-383.

Erdmann, F., et al. (2021). "Krebs in Deutschland für 2017/2018." 86.

Fischer, B., et al. (2020). "Anthropometrische Messungen in der NAKO Gesundheitsstudie—mehr als nur Größe und Gewicht." *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz* 63(3): 290-300.

Herman, T. F. and B. Bordoni (2022). *Wound Classification*. StatPearls. Treasure Island (FL), StatPearls Publishing
Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.

Horch, R. and M. Leffler (2007). *Grundlagen, Indikationen, grundlegende therapeutische Konzepte und Kontraindikationen bei der Wundbehandlung mit der Vakuumtherapie. Manual der Wundheilung*, Springer: 123-128.

Kelm, J., et al. (2006). "[V.A.C.-therapy: a treatment option for wound healing complications after achilles tendon reconstruction]." *Zentralbl Chir* 131 Suppl 1: S1-4.

Lampert, C., et al. (2019). "Komorbiditäten gefährden die Wundheilung." *MMW-Fortschritte der Medizin* 161(20): 54-59.

Mutschler, W. (2012). "Physiologie und pathophysiologie der heilung von defektwunden." *Der Unfallchirurg* 115(9): 767-773.

Nestle-Krämling, C. (2006). "Adipositas und gynäkologische Operationen." *Der Gynäkologe* 39(12): 963-964.

Oberhofer, E. (2022). *Neoadjuvante Chemotherapie beim Ovarialkarzinom*, Springer.

Pötsch, N., et al. (2018). "Prätherapeutisches Serum Kreatinin als prognostischer Parameter in Zervixkarzinompatientinnen unter primärer (Chemo-) Radiotherapie." *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 78(05): 40.

Radtke, R. (2022). "Prävalenz von Diabetes unter Frauen in Deutschland nach Altergruppe im Jahr 2013."

Renner, R. and C. Erfurt-Berge (2020). "Was hat die Ernährung mit der Wundheilung zu tun?" Aktuelle Dermatologie 46(06): 261-263.

Riedel, K., et al. (2008). "Pathophysiologie der chronischen Wunde." Der Chirurg 79(6): 526-534.

Schindlbeck, C. (2009). "Wundinfektionen in der Gynäkologie und Geburtshilfe." Der Gynäkologe 42(10): 779-785.

Schumpelick, V., et al. (2010). Kurzlehrbuch Chirurgie, Georg Thieme Verlag.

Seebauer, C., et al. (2018). "Wound management-biology and wound healing disorders." MKG-CHIRURG 11(4): 277-287.

Seiler, W. (2015). "Wenn Wunden nicht heilen." Heilberufe 67: 2.

Smola, H., et al. (2001). "Wundheilung und Wundheilungsstörungen-Moderne Konzepte zur Pathophysiologie und Therapie." Deutsches Arzteblatt-Arztliche Mitteilungen-Ausgabe A 98(43): 2802-2808.

Sunderkötter, C. and K. Becker (2014). "Systemtherapie mit Antiinfektiva." Der Hautarzt 65(2): 113-124.

Voss, A. and B. Lohff (2008). Nach-Denkliches zur Gender Medicine. Gender Medizin, Springer: 95.

Walger, P. (2016). "Rationaler Einsatz von Antibiotika." Der Internist 57(6): 551-568.

Webb, L. and U. Schmidt (2001). "Wundbehandlung mit der Vakuumtherapie." Der Unfallchirurg 104(10): 918-926.

Weickert, P. D. m. M. O. (2020). "Alter bei Diagnose von Typ 2 Diabetes in Deutschland " Diabetes Congress Report 57-58.

9. Danksagung

Mein größter Dank gilt zunächst meinem Doktorvater, Prof. Dr. med. Dr. h.c. Alexander Mustea für die Themenstellung meiner Dissertation.

Weiterhin möchte ich mich für die Betreuung meiner Promotion bei Frau Dr. med. Lucia Otten bedanken, die mich nicht nur an das wissenschaftliche Arbeiten herangeführt hat, sondern stets mit großem Engagement zur Fertigstellung meiner Doktorarbeit beigetragen hat.

Außerdem bedanke ich mich bei Herrn Dr. Thomas Welchowski für die statistische Beratung meiner Regressionsmodelle.

Zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, die mir immer zur Seite standen und mich liebevoll unterstützend während der Erarbeitung meiner Dissertation begleitet haben.