

# **Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf**

Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie

Prof. Dr. med. Hermann Reichenspurner, Ph.D.

**Applikation von kaltem Atmosphärendruckplasma zur Behandlung  
oberflächlicher *driveline*-Infektionen bei Patienten mit linksventrikulären  
Herzunterstützungssystemen – retrospektive Beobachtungsstudie**

## **Dissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:  
Kai Sommer  
aus Osterburg/Altm.

Hamburg 2023

Angenommen von der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 04.11.2024

Veröffentlicht mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende:  
Prof. Dr. Björn Busse

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in:  
Prof. Dr. Markus Barten

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis.....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>5</b>
<b>Fragestellungen .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Einleitung .....</b>	<b>7</b>
<b>1.1. Herzinsuffizienz .....</b>	<b>7</b>
1.1.1. Pathophysiologie .....	7
1.1.2. Klinik.....	7
1.1.3. Formen .....	8
1.1.4. Ursachen .....	8
1.1.5. Einteilung.....	9
1.1.6. Epidemiologie.....	10
<b>1.2. Herzunterstützungssysteme .....</b>	<b>10</b>
<b>1.3. Plasma.....</b>	<b>12</b>
1.3.1. Physikalische Eigenschaften .....	12
1.3.2. Kaltes Atmosphärendruckplasma.....	13
1.3.3. Anwendungsgebiete von Plasma .....	13
1.3.4. Plasmamedizin .....	14
1.3.5. Plasmaquelle kINPen MED .....	15
<b>1.4. Laboruntersuchungen .....</b>	<b>16</b>
<b>2. Material und Methoden.....</b>	<b>18</b>
<b>2.1. Studiendesign.....</b>	<b>18</b>
<b>2.2. Definition einer erfolgreichen Behandlung.....</b>	<b>18</b>
<b>2.3. Definition <i>follow up</i>-Zeitraum.....</b>	<b>19</b>
<b>2.4. Zeitpunkte der Labordatenerhebung.....</b>	<b>19</b>
<b>2.5. Definition Behandlungsregime .....</b>	<b>19</b>
2.5.1. Behandlungsart .....	19
2.5.2. Behandlungsintervall .....	20
<b>2.6. Graduierung der Fotodokumentation.....</b>	<b>20</b>
<b>2.7. Erregerspektrum Hautinfektionen und <i>driveline</i>-Infektionen .....</b>	<b>22</b>
<b>2.8. Definition der ersten antibiotischen Therapie .....</b>	<b>22</b>
<b>2.9. Begleitende Therapie .....</b>	<b>22</b>
<b>2.10. Statistische Methoden .....</b>	<b>23</b>
<b>3. Ergebnisse .....</b>	<b>24</b>
<b>3.1. CAP-Anwendung.....</b>	<b>25</b>

<b>3.2. Entzündungswerte .....</b>	<b>27</b>
3.2.1. Entzündungswerte zum Beginn der Behandlung .....	27
3.2.2. Entzündungswerte zum Ende der Behandlung .....	28
3.2.3. Entzündungswerte zum Zeitpunkt des <i>follow-up</i> .....	28
<b>3.3. Fotodokumentation.....</b>	<b>29</b>
<b>3.4. Therapieerfolg .....</b>	<b>32</b>
<b>3.5. Antibiotische Therapie.....</b>	<b>32</b>
<b>3.6. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse.....</b>	<b>34</b>
<b>4. Diskussion.....</b>	<b>35</b>
<b>4.1. Darstellung und Einordnung der Ergebnisse.....</b>	<b>35</b>
4.1.1. Häufigkeit von Wundheilungsstörungen .....	37
4.1.2. Betrachtung zur Beurteilung des Langzeit-Therapieerfolges .....	39
4.1.3. Betrachtung zu den Erfolgsraten unterschiedlicher Therapieregime .....	39
4.1.4. Betrachtung verschiedener Behandlungsintervalle .....	41
4.1.5. Bedeutung der Fotodokumentation zur retrospektiven Wundgraduierung.....	44
4.1.6. Bedeutung der Laborparameter .....	45
4.1.7. Betrachtungen zur Wundflora und Antibiotika-Therapie.....	46
4.1.8. Betrachtungen zur Effektivität der CAP-Anwendung.....	48
4.1.9. Ausblicke zur alternativen Stromversorgung .....	49
<b>4.2. Schlussfolgerungen.....</b>	<b>51</b>
<b>4.3. Limitationen .....</b>	<b>52</b>
<b>5. Zusammenfassung .....</b>	<b>53</b>
<b>6. Abstract .....</b>	<b>54</b>
<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>55</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>64</b>
<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>65</b>
<b>Danksagung .....</b>	<b>66</b>
<b>Eidesstattliche Versicherung .....</b>	<b>67</b>

## Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
CAP	<i>Cold atmospheric plasma</i> (kaltes Atmosphärendruckplasma)
CE	<i>Conformité Européenne</i>
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
Gpt/l	Gigapartikel pro Liter
HFmrEF	<i>Heart Failure with mid-range Ejection Fraction</i>
HFpEF	<i>Heart Failure with preserved Ejection Fraction</i>
HFrEF	<i>Heart Failure with reduced Ejection Fraction</i>
INTERMACS	<i>Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support</i>
ISHLT	<i>International Society for Heart and Lung Transplantation</i>
J-MACS	<i>Japanese Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support</i>
LVAD	<i>Left ventricular assist device</i>
MRSA	Methicillin resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
mg/l	Milligramm pro Liter
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
RVAD	<i>Right ventricular assist device</i>
TAH	<i>Total artificial heart</i>
UHZ	Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie des Universitären Herz- und Gefäßzentrums Hamburg des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf
UV	Ultraviolett
VAD	<i>Ventricular assist device</i>

## Fragestellungen

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die Aufarbeitung der bisher durchgeführten CAP-Anwendungen bei *driveline*-Infektionen im Sinne einer retrospektiven Beobachtungsstudie. Dies geschah vor dem Hintergrund der inzwischen erfolgreich etablierten Behandlung von *driveline*-Infektionen mittels CAP sowohl in der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie des Universitären Herz- und Gefäßzentrums Hamburg des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UHZ) als auch in der Klinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie des Klinikums Karlsburg. Zudem empfiehlt eine nationale Expertengruppe für Herzunterstützungssysteme die CAP-Anwendung als Therapieoption für eine *driveline*-Infektion unter der Behandlung mit Herzunterstützungssystemen (Bernhardt et al., 2020).

Mit dieser Arbeit sollten folgende Fragen beantwortet werden:

1. Kann durch CAP-Anwendung das Fortschreiten oberflächlicher *driveline*-Infektionen in die Tiefe verhindert werden?
2. Sind intermittierende oder tägliche CAP-Anwendungen in der Therapie einer oberflächlichen *driveline*-Infektion gleichwertig?
3. Sind die Parameter Entzündungswerte, Fotodokumentation und Graduierung der *driveline*-Austrittsstelle geeignet, den Verlauf der CAP-Anwendung bei *driveline*-Infektion zu bewerten?

# 1. Einleitung

## 1.1. Herzinsuffizienz

### 1.1.1. Pathophysiologie

Bei der Herzinsuffizienz ist das Herz nicht mehr in der Lage, ausreichend Blut und damit Sauerstoff für den Organismus zur Verfügung zu stellen. Dadurch ist ein funktionierender Stoffwechsel nicht mehr gewährleistet (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019).

Am Beginn der Funktionsstörung des Herzens steht in der Regel eine myokardiale Schädigung. Diese kann durch erhöhten Druck, vermindertes Volumen oder Gewebsverlust entstehen. Die dadurch verminderte Pumpleistung kann oft initial kompensiert werden, führt aber langfristig zu einer weiteren Schädigung des Myokards und damit zum Fortschreiten der Herzinsuffizienz (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019).

### 1.1.2. Klinik

In dieser Arbeit wird die Herzinsuffizienz als Syndrom, bestehend aus mehreren Symptomen und Zeichen, betrachtet. Typische Symptome sind Dyspnoe, Knöchelödeme sowie Müdigkeit. Neben diesen Symptomen werden auch verschiedene Zeichen erwähnt, die auf eine Herzinsuffizienz hindeuten können. Dazu zählen ein erkennbarer Jugularvenenpuls, Rasselgeräusche über der Lunge und eine Verlagerung des Herzspitzenstoßes.

Neben den beschriebenen Symptomen und Zeichen ist die Echokardiographie und die damit gemessene linksventrikuläre Ejektionsfraktion Voraussetzung für die Diagnose der Herzinsuffizienz (Adamopoulos et al., 2013).

### 1.1.3. Formen

Neben der akuten Herzinsuffizienz, die in dieser Arbeit keine Rolle spielen soll, differenziert man in der chronischen Form zwischen Rechts- und Linksherzinsuffizienz. Sind beide Herzseiten betroffen, spricht man von einer Globalinsuffizienz.

Bei der Rechtsherzinsuffizienz kommt es aufgrund einer Verschlechterung der Pumpleistung des rechten Herzens zu einer Erhöhung des hydrostatischen Druckes in den Kapillaren im Körperkreislauf und damit zu einem Flüssigkeitsaustritt ins Interstitium. Dies kann sich zum Beispiel in Beinödemen oder einer Aszites manifestieren (Piper, 2013).

Die weitaus häufigste Form der Herzinsuffizienz ist die Linksherzinsuffizienz. Hier kommt es zu einer Stauung in den Lungenkreislauf. Dabei kann es zu einem Flüssigkeitsaustritt in die Alveolen und damit zu Dyspnoe und Rasselgeräuschen kommen, oder zu einer Flüssigkeitsansammlung im Pleuraraum. Mit Zunahme des Pleuraergusses kommt es außerdem durch die Einengung der Lunge zur Dyspnoe (Piper, 2013).

Bei der Globalinsuffizienz kommt es zur Stauung sowohl in den Körper- als auch in den Lungenkreislauf (Piper, 2013).

Des Weiteren wird bei der Insuffizienz des linken Herzens formal zwischen den Varianten mit erhaltener (*Heart failure with preserved ejection fraction*, HFpEF), geringgradig eingeschränkter (*Heart failure with mid-range ejection fraction*, HFmrEF) und reduzierter (*Heart failure with reduced ejection fraction*, HFrEF) linksventrikulärer Ejektionsfraktion unterschieden (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019).

### 1.1.4. Ursachen

Ursachen für eine Rechtsherzinsuffizienz können eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung, ein pulmonaler Hypertonus oder eine Mitralklappenstenose sein. Ursachen für eine Linksherzinsuffizienz sind in über 80 % der Fälle eine koronare Herzerkrankung, eine arterielle Hypertonie sowie die dilatative Kardiomyopathie.

Die Globalinsuffizienz tritt häufig als Folge einer Linksherzinsuffizienz auf, kann aber auch durch eine Myokarditis, eine schwere Anämie oder eine extreme Bradykardie bedingt sein.



### 1.1.5. Einteilung

Die chronische Herzinsuffizienz wird nach der *New York Heart Association* (NYHA) in vier Klassen eingeteilt. Diese richten sich zum einen nach den Symptomen des Patienten und zum anderen nach der noch möglichen körperlichen Aktivität. Die Symptomstärke und die Beschreibung der Einschränkung der körperlichen Aktivität sind in Tabelle 1 zusammengefasst und den jeweiligen Klassen zugeordnet.

**Tabelle 1:** NYHA Klassifikation

Klasse I asymptomatisch	Keine Einschränkung der körperlichen Aktivität. Normale körperliche Aktivität führt nicht zu Luftnot, Müdigkeit oder Palpitationen.
Klasse II leicht	Leichte Einschränkung der körperlichen Aktivität. Beschwerdefreiheit unter Ruhebedingungen; aber bei normaler körperlicher Aktivität kommt es zu Luftnot, Müdigkeit oder Palpitationen.
Klasse III mittelschwer	Deutliche Einschränkung der körperlichen Aktivität. Beschwerdefreiheit unter Ruhebedingungen; aber bereits bei geringer physischer körperlicher Aktivität Auftreten von Luftnot, Müdigkeit oder Palpitationen.
Klasse IV schwer	Unfähigkeit, körperliche Aktivität ohne Beschwerden auszuüben. Symptome unter Ruhebedingungen können vorhanden sein. Jegliche körperliche Aktivität führt zur Zunahme der Beschwerden.

(Dolgin, 1994)

### 1.1.6. Epidemiologie

Etwa 90 % der Patienten mit Herzinsuffizienz sind 65 Jahre oder älter. Die Geschlechterverteilung unterscheidet sich deutlich nach dem Alter. So sind bei den unter 65-Jährigen deutlich mehr Männer betroffen, während bei über 65-Jährigen vermehrt Frauen betroffen sind (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019).

Die standardisierte Jahresprävalenz ist hingegen mit 4,7 % bei den Männern und 5,0 % bei den Frauen nahezu gleich. Die etwas erhöhte Jahresprävalenz bei den Frauen kann auf die höhere Lebenserwartung zurückgeführt werden (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019).

## 1.2. Herzunterstützungssysteme

Herzunterstützungssysteme (*Ventricular assist device, VAD*) kommen im Notfall bei kardiogenem Schock infolge einer terminalen Herzinsuffizienz zum Einsatz. Eine weitere Einsatzmöglichkeit besteht, wenn trotz Ausschöpfung aller Therapieoptionen (z.B. Medikamente) keine ausreichende Pumpfunktion durch das Herz gewährleistet werden kann. Hier werden verschiedene Therapieziele unterschieden, die in Tabelle 2 dargestellt sind.

**Tabelle 2:** Therapieziele

<i>Bridge to recovery</i>	Überbrückung bis zur Erholung
<i>Bridge to transplant</i>	Überbrückung bis zur Herztransplantation
<i>Bridge to candidacy</i>	Überbrückung bis zur Transplantationsfähigkeit
<i>Destination therapy</i>	Dauertherapie

(Modifiziert nach (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019))

Während der erste erfolgreiche Einsatz eines linksventrikulären Unterstützungssystems aufgrund eines postoperativen Herzversagens nach Herzoperation erfolgte (DeBakey, 1971), dienen Herzunterstützungssysteme danach hauptsächlich als Therapie bis zur Herztransplantation (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019). Inzwischen kommen die Systeme sehr viel häufiger als Dauertherapie zum

Einsatz. Ursächlich hierfür sind mehrere Aspekte. Mit der gegenwärtig 3. Generation der Linksherzherzunterstützungssysteme ist die Lebensdauer und Lebensqualität gegenüber den ersten beiden Generationen dieser Systeme deutlich länger und besser.

Herzunterstützungssysteme können in zwei Arten unterteilt werden. Anatomiebezogen, in linksventrikuläre (*Left ventricular assist device*, LVAD), rechtsventrikuläre (*Right ventricular assist device*, RVAD) und biventrikuläre (*Biventricular assist device*, BiVAD) Unterstützungssysteme oder totale Kunstherzen (*Total artificial heart*, TAH). Zum anderen nach der Art des erzeugten Flusses in pulsatile und nicht pulsatile Blutpumpen (Kirklin et al., 2012; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019).

Die heute vorherrschend implantierten Geräte sind linksventrikuläre, nicht pulsatile Pumpen. Dies liegt daran, dass die Linksherzinsuffizienz die mit Abstand häufigste Form der Herzinsuffizienz ist und die Überlebenszeit bei nicht pulsatilen Pumpen länger als bei pulsatilen Pumpen ist.

Um die Herzunterstützungssysteme mit Strom zu versorgen, müssen diese über ein durch die Bauchwand austretendes Kabel mit einer externen Energiequelle verbunden werden. Dieses Kabel wird als *driveline* bezeichnet (Wiedemann et al., 2014). Die permanente Durchbrechung der schützenden Hautbarriere wird durch die dadurch entstehende Infektionsgefahr auch als „Achillesferse“ der Herzunterstützungssystem-Therapie bezeichnet (Pereda and Conte, 2011).

Bis zur Etablierung neuer Herzunterstützungssysteme ohne die Notwendigkeit einer *driveline* ist eine effektive Infektionsbehandlung bei *driveline*- Infektionen unabdingbar.

### 1.3. Plasma

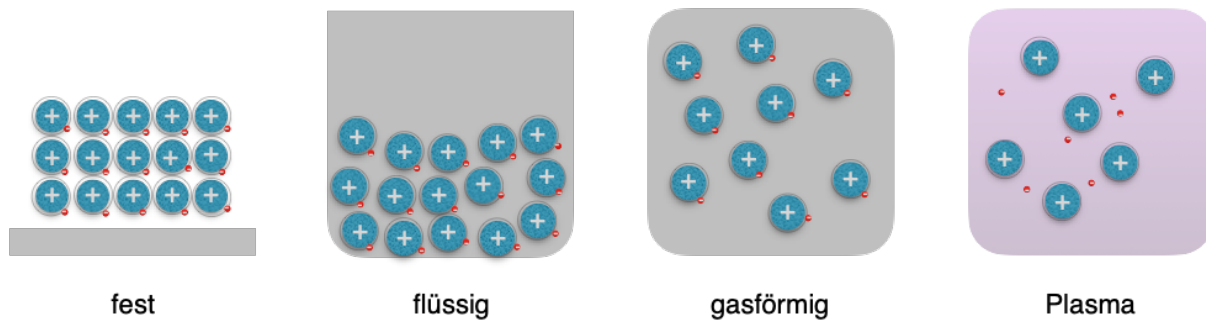
Mehr als 99 % der bekannten Materie des Universums befinden sich im Plasmazustand. Dabei gibt es sowohl heißes (z.B. die Sonne) als auch kaltes (z.B. die Materie zwischen den Himmelskörpern) Plasma (Martín and Puerta, 1998; Rasinkangas, 1999). Auf der Erde kommt Plasma in Form von Blitzen oder Polarlichtern vor (Frank-Kamenetskii, 1972).

In der Medizin versteht man unter Plasma normalerweise den flüssigen, zellfreien Anteil des Blutes (Klinke et al., 2005). In dieser Arbeit bezieht sich der Begriff Plasma auf den physikalischen Zustand.

Die begriffliche Überschneidung wurde bewusst gewählt, da man Ähnlichkeiten in der Art wie Ionen und Partikel im physikalischen Plasma und Blutzellen im Blutplasma transportiert wurden nachweisen konnte (Mott-Smith, 1971).

#### 1.3.1. Physikalische Eigenschaften

Neben den Aggregatzuständen fest, flüssig und gasförmig gibt es als vierten Aggregatzustand Plasma (Abbildung 1). Plasma entsteht, wenn einem Gas durch Druck-, Temperaturerhöhung oder Strahlung weitere Energie zugeführt wird. Hierdurch kommt es zur Herauslösung von Elektronen aus der Hülle der Gasatome. Diese freien Elektronen sorgen gemeinsam mit den verbliebenen Ionen für die Leitfähigkeit des Plasmas (Frank-Kamenetskii, 1972). Außerdem induzieren sie beim Kontakt mit Neutralteilchen der Umgebungsluft reaktive Sauerstoff- und Stickstoffspezies (Metelmann et al., 2016; Kletschkus et al., 2020). Diese Sauerstoff- und Stickstoffspezies sind im Grunde die gleichen Moleküle, die im Rahmen des Zellstoffwechsels vom Körper produziert werden. Sie wirken unter anderem durch Modulation auf die Gewebeneogenese im Wundgebiet (Metelmann et al., 2016).



**Abbildung 1:** Aggregatzustände (modifiziert nach (Metelmann et al., 2016))

### 1.3.2. Kaltes Atmosphärendruckplasma

Um das Plasma am vitalen Gewebe anwenden zu können, ist eine für das Gewebe verträgliche Temperatur erforderlich (Fridman et al., 2007). Deshalb werden Plasmen mit niedrigem Ionisationsgrad produziert, der als Maß für die Plasmatemperatur gilt (Fridman et al., 2005). Dies gelingt durch den Einsatz von Edelgasen sowie gepulster Plasmageneratoren (Fridman et al., 2007).

In dieser Arbeit wurde für diese Art der Plasmen der Begriff kaltes Atmosphärendruckplasma (*Cold atmospheric plasma, CAP*) gewählt. In der Literatur finden sich weitere Begriffe wie nichtthermisches Plasma oder *Tissue tolerable plasma*.

### 1.3.3. Anwendungsgebiete von Plasma

Zu Beginn des 18. Jahrhunderts erkannte *Francis Hauksbee* bei der Erforschung und Modifizierung von Reibungselektrifiziermaschinen die Nutzbarkeit von Plasma als Lichtquelle. Doch zu einer Nutzung des Plasmas in Form von Leuchtstofflampen sollte es erst in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts kommen (Cipo and Kersten, 2018). Im Alltag begegnet einem heute Plasma neben Leuchtstofflampen auch in Plasmafernsehern (von Woedtke and Weltmann, 2016).

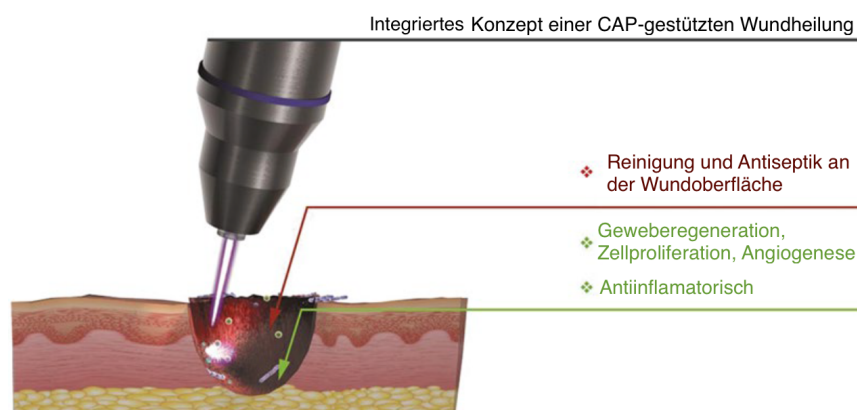
Im weiteren Verlauf der Entwicklung konzentrierte man sich zunächst auf die Behandlung von Oberflächen durch Beschichtung oder Reinigung (Cipo and Kersten, 2018). Einer der ersten Anwender war *Werner von Siemens*, der bereits in den 1850er Jahren mit Hilfe von Plasma Ozon erzeugte, um Wasser zu reinigen (Laroussi, 2008).

Doch es dauerte bis in die 1990er Jahre, bis die systematische Erforschung des Plasmas begonnen wurde (Laroussi, 2008).

#### 1.3.4. Plasmamedizin

Die Plasmamedizin ist ein recht junges Forschungsfeld in der Medizin, die die biologischen Effekte des Plasmas untersucht (Metelmann et al., 2016).

Die grundsätzlichen medizinischen Anwendungsgebiete einer Plasmabehandlung lassen sich in drei Bereiche unterteilen. Zum einen ist es möglich, ein breites Spektrum an Mikroorganismen zu inaktivieren (z.B. antibiotikaresistente Bakterien). Zum anderen unterstützt die Plasmabehandlung die Geweberegeneration durch Stimulation von Zellproliferation und Angiogenese (Abbildung 2). Der dritte Bereich besteht in der Induktion der Zellapoptose (z.B. Krebszellen) durch Erhöhung der Behandlungsintensität (Behandlungszeit und Zusammensetzung des Plasmas) (von Woedtke and Weltmann, 2016; Metelmann et al., 2018; von Woedtke et al., 2019).



**Abbildung 2:** Prinzip der CAP-gestützten Wundheilung (modifiziert nach Metelmann et al., 2016)

### 1.3.5. Plasmaquelle kINPen MED

Der kINPen MED ist ein durch die Firma Neoplas med GmbH vertriebener Plasmajet. Er ist aufgrund der CE-Zertifizierung als Medizinprodukt der Klasse IIa zur Anwendung am Menschen zugelassen (Abbildung 3). Als Trägergas wird das Edelgas Argon verwendet. Um die Temperatur des generierten Plasmas niedrig zu halten, arbeitet der kINPen MED in einem gepulsten Modus von 2,5 kHz. Durch eine Keramikkapillare am vorderen Ende des Handstücks wird das Plasma mittels des Gasflusses nach außen gebracht (Bekeschus et al., 2016; Reuter et al., 2018).

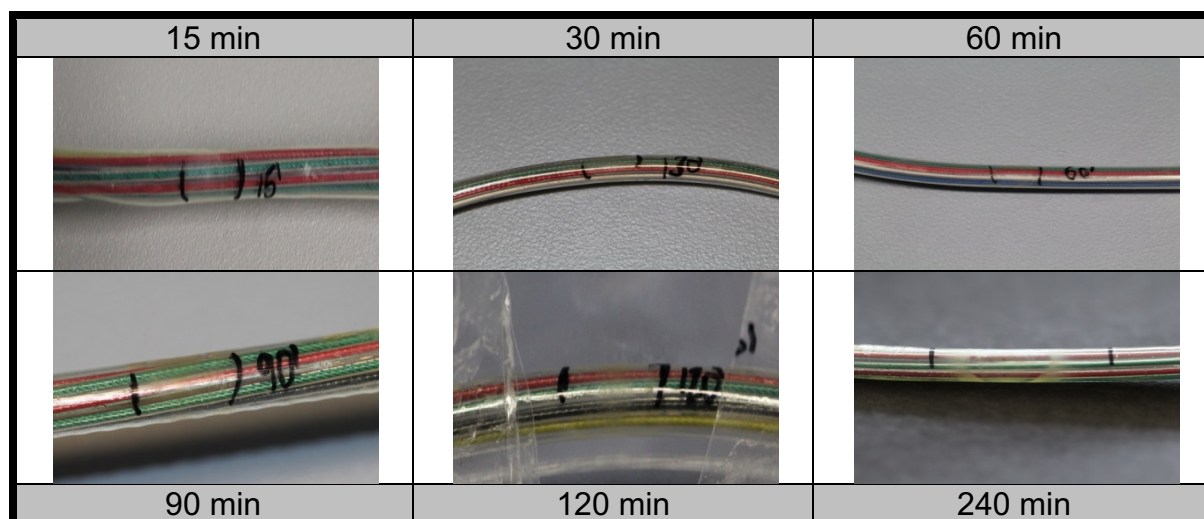


**Abbildung 3:** kINPen MED Anwendung im Bereich der driveline-Austrittsstelle (mit freundlicher Genehmigung durch Dr. Hilker Klinikum Karlsburg)

Die für die CE-Zertifizierung erforderlichen Risikoevaluationen ergaben eine klinische Unbedenklichkeit sowohl für die entstehenden physikalischen (Temperatur, Ozon, UV-Strahlung) als auch für die biologischen Wirkungen (Eindringtiefe, Mutagenität, Zytotoxizität) der CAP-Applikation mit dem kINPen MED (Lademann et al., 2013; Reuter et al., 2018).

Bei der Anwendung von CAP im Rahmen einer *driveline*-Infektion ist eine Gefährdung des Patienten durch mögliche Veränderungen an der *driveline* unter der CAP-Behandlung auszuschließen. Dazu erfolgte 2014 am Leibniz-Institut für Plasmaforschung und Technologie eine Versuchsreihe, bei der mit der Plasmaquelle kINPen MED die Wirkung auf die *driveline* untersucht wurde. Eine *driveline* mit funktionstüchtiger Herzpumpe wurde 15 bis 240 Minuten mit Plasma behandelt. Bis auf leichte farbliche Veränderungen ab einer Behandlungsdauer von 60 Minuten, die

sich im weiteren Behandlungsverlauf verstärkten, konnten keine Schäden an der Schutzummantelung der *driveline* festgestellt werden (**Abbildung 4**). Auch eine elektromagnetische Beeinflussung des Kontrollgerätes, welches die Herzpumpe steuert, wurde ausgeschlossen, so dass eine Anwendung von CAP zur Behandlung einer *driveline*-Infektion möglich ist (Hilker et al., 2020).



**Abbildung 4:** Effekt der CAP-Anwendung in gestaffelter Anwendungszeit direkt auf die *driveline* (Hilker et al., 2020)

## 1.4. Laboruntersuchungen

Verlaufskontrollen bei der Behandlung mit einem Herzunterstützungssystem umfassen in der Regel Laboruntersuchungen wie das kleine Blutbild, Gerinnungswerte, Entzündungswerte sowie Nieren- und Leberwerte. Sie decken die Kontrolle der Organsysteme ab, die unter der Behandlung mit einem Herzunterstützungssystem am häufigsten Komplikationen aufweisen (Kirklin et al., 2013).

Eine systemische Entzündung zeigt sich im Labor durch den Anstieg verschiedener Entzündungswerte. Hierzu zählen die Leukozyten, das C-reaktive Protein und das Procalcitonin.

In dieser Arbeit wird aufgrund des Fokus auf *driveline*-Infektionen nur auf die Entzündungswerte Leukozyten, C-reaktives Protein und Procalcitonin eingegangen.



Leukozyten sind Zellen der unspezifischen Immunabwehr. Neben einer möglichen Entzündung ist auch im Rahmen einer allergischen Reaktion ein Anstieg möglich. Bei einer Leukämie ist mitunter ein extremer Anstieg zu beobachten. Bei Virusinfektionen oder Vergiftungen kommt es dagegen häufiger zu einer Verminderung der Leukozyten (Klinke et al., 2005).

Das C-reaktive Protein wird in der Leber gebildet und gehört zu den Akutphase-Proteinen, welche zu Beginn einer Infektion ausgeschüttet werden (Brian Clyne and Olshaker, 1999).

Das Procalcitonin wird als Vorstufe des Calcitonins vor allem in den C-Zellen der Schilddrüse gebildet. Ähnlich den Akutphase-Proteinen steigt das Procalcitonin zu Beginn einer Infektion an, da es in dieser Situation auch von Leber- oder Fettzellen produziert wird. Damit ist es ein weiterer Surrogatparameter bei der laborchemischen Suche nach Infektion (Nargis et al., 2014).

Bei *driveline*-Infektionen sollte eine Erregerbestimmung durch Abstriche an der entzündlichen Hautoberfläche der *driveline* sowie durch die Asservierung von Blutkulturen erfolgen.

## 2. Material und Methoden

### 2.1. Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt sich um eine retrospektive bizenrische Beobachtungsstudie. Es wurden die Patientendokumentationen aller mit einem linksventrikulären Herzunterstützungssystem versorgten Patienten, die im Zeitraum zwischen 2014 und 2018 vom Klinikum Karlsburg und dem UHZ Hamburg betreut wurden, auf eine dokumentierte *driveline*-Infektion untersucht. Eingeschlossen wurden Patienten mit *driveline*-Infektion und ausreichender Dokumentation. Als unzureichende Dokumentation wurde eine Differenz zwischen durchgeführter Behandlung laut Behandler und niedergeschriebener Dokumentation gewertet. Zusätzlich wurden Patienten mit durchgeführter CAP-Anwendung, aber ohne *driveline*-Infektion, z.B. bei chronischen Schmerzsyndromen an der *driveline*-Austrittsstelle, ausgeschlossen.

### 2.2. Definition einer erfolgreichen Behandlung

Eine Behandlung wurde als erfolgreich gewertet, wenn folgende drei Kriterien erfüllt wurden:

1. keine erneute Behandlung oder Operation der *driveline*-Austrittsstelle innerhalb von drei Monaten
2. Verbesserung der Entzündungswerte zum *follow up* drei Monate nach Ende der Behandlung gegenüber dem Beginn der Behandlung
3. Reizlose Wunde zum *follow up* drei Monate nach Ende der Behandlung

War mindestens ein Kriterium nicht erfüllt, wurde die Behandlung als nicht erfolgreich gewertet. Eine Ausnahme erfolgte bei reizlosen Wunden (Wundgraduierung Grad 1) mit erhöhten Entzündungswerten zum *follow up*-Zeitpunkt. Hier war die Wundgraduierung ausschlaggebend für die Beurteilung des Behandlungserfolges, da die Entzündungszeichen alleine unspezifisch für eine *driveline*-Infektion sind.

### **2.3. Definition *follow up*-Zeitraum**

Als *follow up*-Zeitraum wurden 90 Tage festgelegt, um eine Neuinfektion von einer nicht ausgeheilten Infektion zu unterscheiden (Kopera et al., 2005).

### **2.4. Zeitpunkte der Labordatenerhebung**

Als Datengrundlage dienten die Ergebnisse der Laboruntersuchungen zu drei verschiedenen Zeitpunkten:

- T0 Beginn der Behandlung
- T1 Ende der Behandlung
- T2 *Follow up* nach drei Monaten

Es lagen die in den digitalen Patientenakten erhobenen Laborwerte vor, die als spezifisch für die Therapie der Herzinsuffizienz mit einem Linksherzunterstützungssystem gelten (siehe 1.4. Laboruntersuchungen).

### **2.5. Definition Behandlungsregime**

Das Behandlungsregime setzt sich zusammen aus Behandlungsart, Behandlungsintervall und Behandlungsdauer.

#### **2.5.1. Behandlungsart**

Eine Behandlung wurde als ambulant definiert, wenn die Patienten nicht ins Krankenhaus aufgenommen wurden und die Behandlung in der Häuslichkeit oder einer Ambulanzsprechstunde der beteiligten Kliniken stattfand. Kam es zu einer Aufnahme ins Krankenhaus, galt diese Behandlungsart als stationäre Behandlung. Als kombinierte Behandlung wurde eine initial ambulant begonnene Behandlung, die im Verlauf stationär fortgeführt wurde, definiert. Eine stationär begonnene und ambulant

weitergeführte Behandlung würde auch als kombiniert zählen, wurde aber in den vorliegenden Daten nicht aufgefunden.

### 2.5.2. Behandlungsintervall

CAP wurde entweder einmalig, wiederkehrend oder täglich angewendet. Unter wiederkehrend wurden alle Anwendungen zusammengefasst, die in irgendeiner Form nicht täglich angewendet wurden. Hier reicht die Spanne von einer Anwendung an Werktagen, über zweitägig bis zu einmal wöchentlich.

## 2.6. Graduierung der Fotodokumentation

Zur Beurteilung der dokumentierten Fotos der *driveline*-Austrittsstelle wurde die Bad Oeynhausener Wundgraduierung verwendet. Hier werden die Austrittsstellen in vier Grade eingeteilt (Gummert and Morshuis, 2019).









Grad 1			Trocken
Grad 2			Gerötet, nässend
Grad 3			Wie Grad 2, zusätzlich Sekretfluss, eitrige Belege, Wundhöhle, bewegliche <i>driveline</i> , Vulneration, Schmerzen, Geruch
Grad 4			Wie Grad 3, zusätzlich tiefe Wundhöhle, Spielraum der <i>driveline</i> , Vulneration, großflächige Rötung, Schmerzen, Geruch

Abbildung 5: Modifiziert nach Bad Oeynhausener Wund Graduierung (Gummert and Morshuis, 2019)

Alle Fotos wurden einzeln nach den erfassbaren Kriterien unter Supervision eines Facharztes für Herzchirurgie beurteilt und graduiert.

## **2.7. Erregerspektrum Hautinfektionen und *driveline*-Infektionen**

Infektionen der Haut werden häufig durch Bakterien der residenten und transienten Hautflora ausgelöst. Hierzu zählen neben den koagulasenegativen Staphylokokken auch Enterokokken und Pseudomonaden. Bei penetrierenden Verletzungen kommen zusätzlich anaerobe Bakterien als Erreger in Betracht (Bodmann et al., 2019). Bei *driveline*-Infektionen zeigt sich ein ähnliches Keimspektrum (Gordon et al., 2013).

## **2.8. Definition der ersten antibiotischen Therapie**

Als erste antibiotische Therapie wurde das erste antibiotische Medikament definiert, welches nach Beginn der Behandlung verabreicht wurde. Jede weitere Antibiotikabehandlung im Behandlungsverlauf oder innerhalb von 90 Tagen nach Ende der Behandlung wurde als zweite antibiotische Therapie gewertet.

## **2.9. Begleitende Therapie**

Neben der Behandlung und der antibiotischen Therapie der *driveline*-Infektion erfolgte regelhaft eine standardisierte Wundversorgung. Dabei wird die Wunde desinfizierend gereinigt und unter sterilen Kautelen neu verbunden. Wichtig ist hier der schonende Umgang mit der *driveline*. Dies wird unter anderem durch Vermeidung von Antiseptika auf Alkoholbasis, welche die Schutzummantelung der *driveline* angreifen können, sowie eine zugentlastende Fixierung erreicht (Böttcher and Hilker, 2018a, 2018b).

## 2.10. Statistische Methoden

Die Prävalenzen der *driveline*-Infektionen wurden aus den Patientenakten der jeweiligen Kliniken ermittelt. Dazu wurde die Anzahl der Erkrankten durch die Gesamtpopulation dividiert. Zusätzlich wurden nach Erfordernis Mittelwerte und Standardabweichungen berechnet.

Die Grafiken wurden mittels *Microsoft Excel for Mac 2008* (Redmond, Washington, USA) und *Apple Keynote 6.2.2* (Cupertino, Kalifornien, USA) erstellt.

### 3. Ergebnisse

In die Studie eingeschlossen wurden 22 Patienten mit mindestens einer CAP-Behandlung infolge einer *driveline*-Infektion eines Linksherzunterstützungssystems. Die Behandlung dieser Patienten wurde zwischen 2014 und 2018 im UHZ Hamburg beziehungsweise im Klinikum Karlsburg durchgeführt. Die Implantation der Linksherzunterstützungssysteme erfolgte teilweise vor diesem Zeitraum in den Jahren 2012 und 2013.

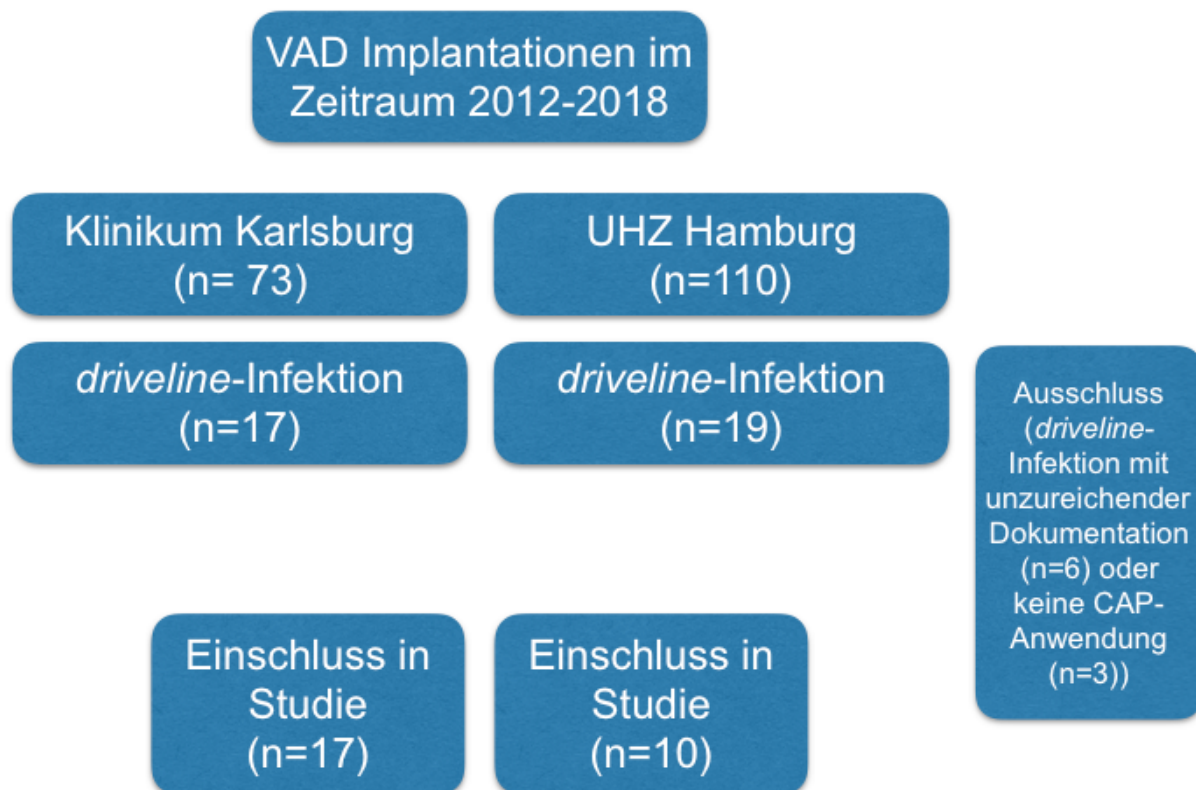
Von den Patienten waren 18 männlich und vier weiblich. Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Diagnose der Infektion betrug 61 Jahre, wobei der jüngste Patient 30 Jahre und der älteste 80 Jahre alt war.

Da es bei fünf Patienten zu einer erneuten Infektion außerhalb des *follow-up*-Zeitraums von 90 Tagen kam, sind bei 22 Patienten insgesamt 27 Fälle mit einer *driveline*-Infektion aufgetreten.

Im UHZ Hamburg wurden zwischen 2012 und 2018 110 Linksherzunterstützungssysteme implantiert, bei denen es in 19 Fällen im Zeitraum von 2014 bis 2018 zu einer *driveline*-Infektion kam. Hier wurde in drei Fällen kein CAP angewendet und in sechs weiteren Fällen war die Dokumentation unvollständig. Diese Fälle wurden ausgeschlossen (Overlack and Olsen, 2012). Im Klinikum Karlsburg kam es zwischen 2013, dem Beginn der Implantationen von Linksherzunterstützungssystemen in dieser Klinik, und 2018 bei 73 Implantationen zu 17 Infektionen (Pröber, 2019).

Insgesamt wurden von diesen 27 Fällen 13 Fälle rein stationär behandelt. Neun Fälle wurden rein ambulant behandelt und in fünf Fällen kam es zu einer Kombination aus ambulanten und stationären CAP-Anwendungen.





**Abbildung 6:** Linksherzunterstützungssystem-Implantationen mit driveline-Infektion und CAP-Behandlung im Zeitraum 2014-2018 in den beiden Zentren

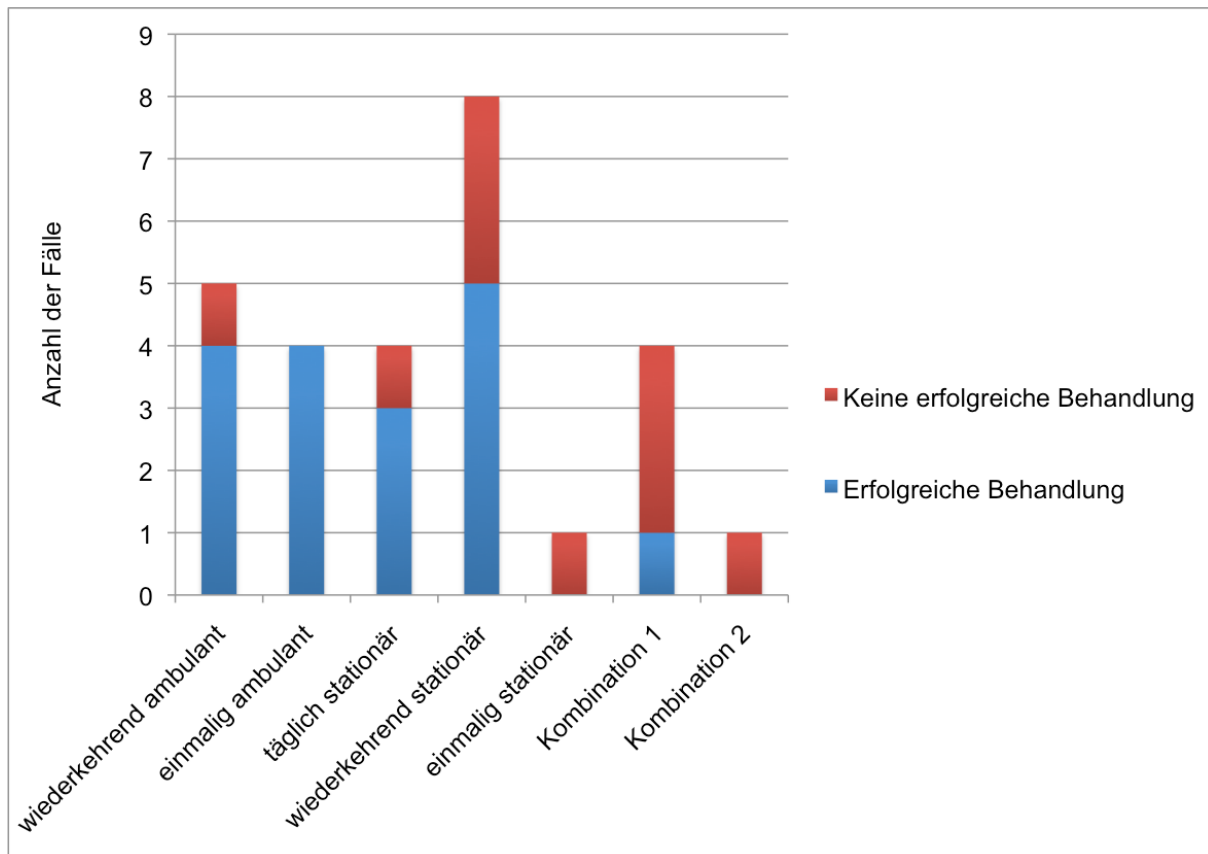
### 3.1. CAP-Anwendung

Bei den neun ambulant behandelten Fällen wurde in vier Fällen die Plasmabehandlung nur einmalig durchgeführt. In den weiteren fünf Fällen kam es zur wiederkehrenden Anwendung.

Von den 13 stationären Fällen wurden vier täglich, acht wiederkehrend und ein Fall einmalig behandelt.

Bei den fünf kombinierten Behandlungen konnten zwei Kombinationen nach dem Wechsel zur stationären Weiterbehandlung unterschieden werden: wiederkehrende CAP-Behandlung und tägliche CAP-Behandlung.

In Abbildung 7 werden die verschiedenen Therapieregime aufgeschlüsselt dargestellt und mit erfolgreichen oder nicht erfolgreichen Ergebnissen als absolute Häufigkeiten dargestellt.



**Abbildung 7:** Absolute Häufigkeit erfolgreicher oder nicht erfolgreicher Behandlungsregime; Kombination 1-2 jeweils ambulante wiederkehrende CAP-Behandlung; in Kombination 1 mit stationär wiederkehrender CAP-Behandlung und in Kombination 2 mit stationär täglicher CAP-Behandlung

Eine ambulante CAP-Therapie war in acht von neun Fällen erfolgreich. In dem nicht erfolgreichen Fall kam es trotz wiederkehrender CAP-Anwendung zu einer aufsteigenden *driveline*-Infektion, welche durch eine operative *driveline*-Verlagerung therapiert wurde.

Erfolgte eine stationäre Behandlung ohne ambulante Vorbehandlung, führte dies in acht von 13 Fällen zu einer erfolgreichen Behandlung. Eine tägliche CAP-Anwendung war in 75 % der Fälle und eine wiederkehrende CAP-Anwendung war in 62,5 % der Fälle erfolgreich. Die einmalige stationäre Anwendung war nicht erfolgreich. Hier erfolgte eine operative Versorgung mit nachfolgender Vakuumtherapie und sekundärem Wundverschluss.

Blieb eine ambulante Therapie erfolglos, sodass eine Therapieeskalation mit einem Wechsel in eine stationäre Therapie erfolgte, war dieser Wechsel nur in einem Fall

erfolgreich. In den anderen nicht erfolgreichen Fällen musste die *driveline*-Infektion operativ saniert werden.

### 3.2. Entzündungswerte

Im Folgenden werden die relevanten Entzündungswerte zu verschiedenen Zeitpunkten aufgeführt.

#### 3.2.1. Entzündungswerte zum Beginn der Behandlung

Zum Zeitpunkt des Beginns der Behandlung waren die Leukozyten in zwei Fällen erhöht (> 11,3 Gpt/l) und in 23 Fällen normwertig (4,4-11,3 Gpt/l). In zwei Fällen wurde die Leukozytenzellzahl nicht bestimmt. Das C-reaktive Protein war in 17 Fällen erhöht (12x <20 mg/l; 2x 20-100 mg/l; 3x >100 mg/l), in acht Fällen normwertig (<5 mg/l) und wurde in zwei Fällen nicht bestimmt. Das Procalcitonin war in zwei Fällen erhöht (1,09 ng/ml und 8,94 ng/ml), in einem Fall normwertig und wurde in 24 Fällen nicht bestimmt (Tabelle 3).

**Tabelle 3:** Entzündungswerte zum Beginn der Behandlung

(Normwerte: Leukozyten 4,4-11,3 Gpt/l, C-reaktives Protein <5,0 mg/l, Procalcitonin <0,5 ng/ml)

Laborwert	erhöht	normwertig	erniedrigt	Nicht bestimmt
Leukozyten	2	23	0	2
C-reaktives Protein	17	8	0	2
Procalcitonin	2	1	0	24

In 13 von 27 Fällen wurde versucht einen Erregernachweis durchzuführen. In zehn der 13 Fälle konnte ein Bakterienstamm nachgewiesen werden (*Proteus mirabilis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Staphylococcus epidermidis* und *Staphylococcus schleiferi*). In drei der 13 Fälle konnten zwei Bakterienstämme nachgewiesen werden (*Klebsiella pneumoniae* gemeinsam mit *Staphylococcus aureus* (MRSA), Koagulase-negative *Staphylococce*n mit *Bacillus species*, *Micrococcus luteus* mit Koagulase-negativen *Staphylococce*n).

### 3.2.2. Entzündungswerte zum Ende der Behandlung

Zum Zeitpunkt des Endes der Behandlung ergab die Erhebung der Laborwerte folgendes Ergebnis: bei 20 aus 27 Fällen waren die Leukozyten normwertig und in den anderen sieben Fällen wurde die Leukozytenzahl nicht bestimmt.

Das C-reaktive Protein war in 16 Fällen erhöht (11x <20 mg/l; 5x 20-100 mg/l), in drei Fällen normwertig und wurde in acht Fällen nicht bestimmt. Das Procalcitonin wurde zum Ende der Behandlung nur in zwei Fällen bestimmt, in beiden Fällen war Procalcitonin normwertig.

In vier der 27 Fälle wurden Bakterien nachgewiesen (*Staphylococcus aureus* (MRSA), *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Staphylococcus schleiferi*).

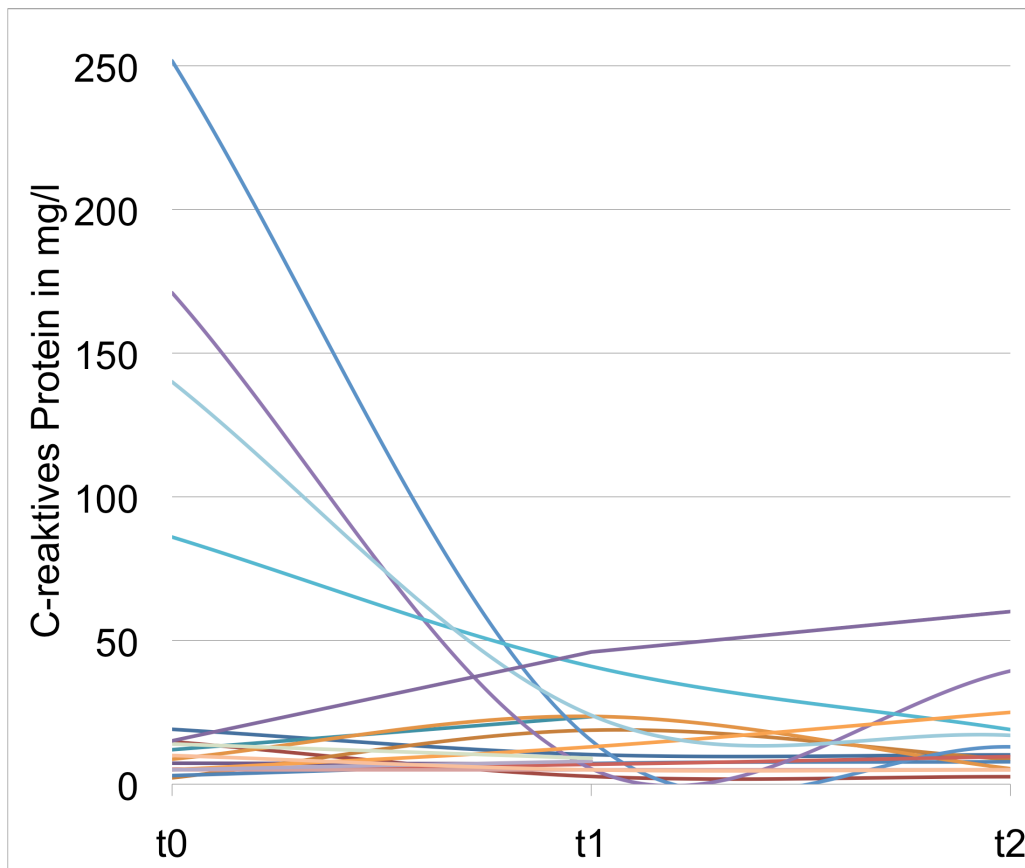
### 3.2.3. Entzündungswerte zum Zeitpunkt des *follow-up*

Die Entzündungswerte zum Zeitpunkt des *follow up* drei Monate nach dem Ende der Behandlung zeigten folgende Ergebnisse: bei 20 aus 27 Fällen waren die Leukozyten normwertig und in sieben Fällen wurde die Leukozytenzahl nicht bestimmt. Das C-reaktive Protein war in 16 Fällen erhöht (11x <20 mg/l; 5x 20-100 mg/l), in vier Fällen normwertig und wurde in sieben Fällen nicht bestimmt. Das Procalcitonin war in einem Fall erhöht, in einem Fall normwertig und wurde in 25 Fällen nicht bestimmt.

Für zwei der 27 Fälle konnten Bakterien nachgewiesen werden (*Streptococcus gallolyticus*, *Staphylococcus schleiferi*).

Abbildung 8 zeigt exemplarisch den Verlauf des C-reaktiven Proteins aller Fälle zu den drei Zeitpunkten Beginn der Behandlung, Ende der Behandlung und *follow up* nach drei Monaten.

Es konnte gezeigt werden, dass die Höhe des C-reaktiven Proteins zu Beginn der Behandlung deutlich die Entzündung anzeigt. Zum Ende der Behandlung ist dieser Wert deutlich niedriger und korreliert so mit einer deutlichen Verbesserung der systemischen Entzündungsreaktion.



**Abbildung 8:** Das C-reaktive Protein zu den Zeitpunkten zu Beginn der Behandlung  $t_0$ , am Ende der Behandlung  $t_1$  und zum follow up  $t_2$ ; jede Kurve steht für einen Patienten

### 3.3. Fotodokumentation

Insgesamt gab es in 21 der 27 Fälle eine Fotodokumentation der Wundinfektion. Da in einigen Fällen die Fotodokumentation nicht zu allen drei Zeitpunkten erfolgte, variiert die Anzahl der Fotos zu den jeweiligen Zeitpunkten.

Zum Zeitpunkt des Beginns der Behandlung standen in 19 der 21 Fälle Fotos der *driveline*-Austrittsstelle zur Verfügung, am Ende der Behandlung in elf der 21 Fälle und zum *follow-up* nach drei Monaten in 14 der 21 Fälle.

In vier der 21 Fälle gab es zum Beginn und zum Ende der Behandlung eine Fotodokumentation und in fünf der 21 Fälle zum Beginn der Behandlung und zum *follow-up*.

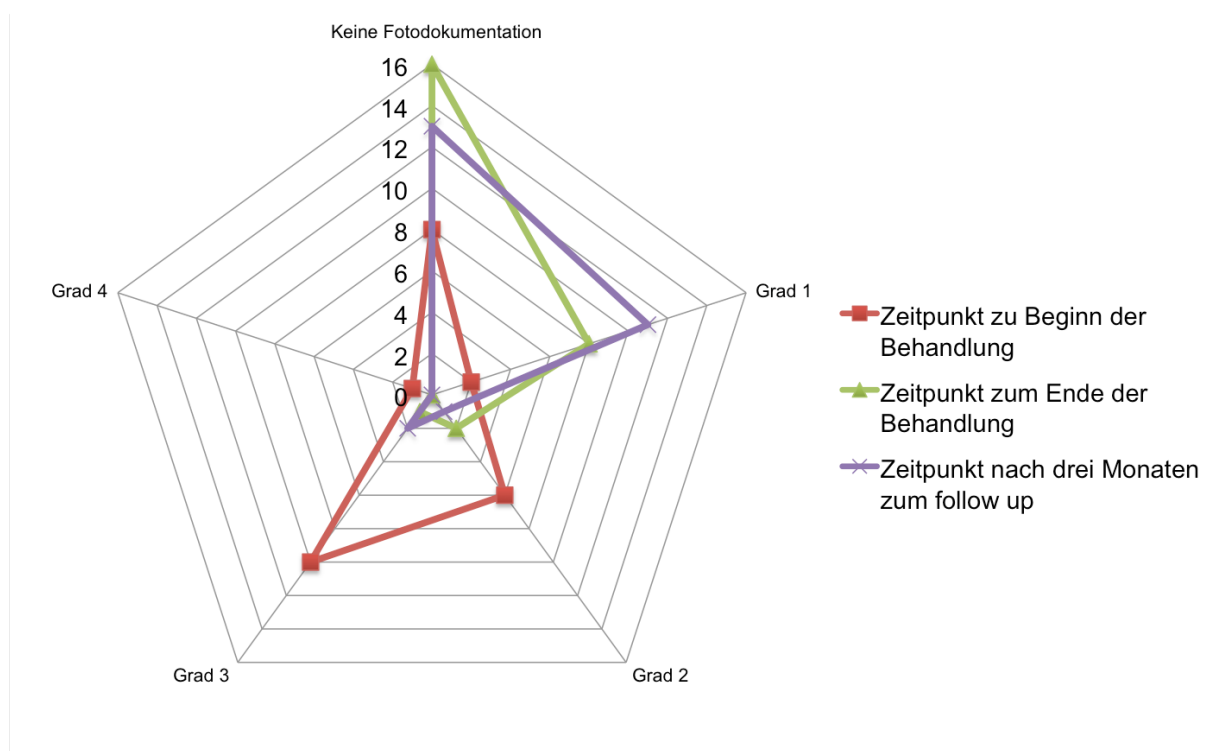
Fotodokumentationen zu allen Studienzeitpunkten gab es in sieben der 21 Fälle.

Zu Beginn der Behandlung waren zwei der fotodokumentierten Fälle im Grad 1 (trocken) und sechs im Grad 2 (eines oder mehrere der Kriterien gerötet, nässend) sowie zehn Fälle im Grad 3 (eines oder mehrere der Kriterien wie Grad 2, zusätzlich Sekretfluss, eitrige Belege, Wundhöhle, bewegliche *driveline*, Vulneration, Schmerzen, Geruch) und ein Fall im Grad 4 (eines oder mehrere der Kriterien wie Grad 3, zusätzlich tiefe Wundhöhle, Spielraum der *driveline*, Vulneration, großflächige Rötung, Schmerzen, Geruch).

Am Ende der Behandlung zeigten sich in acht Fällen wieder Wundverhältnisse im Grad 1 und nur noch in zwei Fällen ein Grad 2 und in einem Fall ein Grad 3.

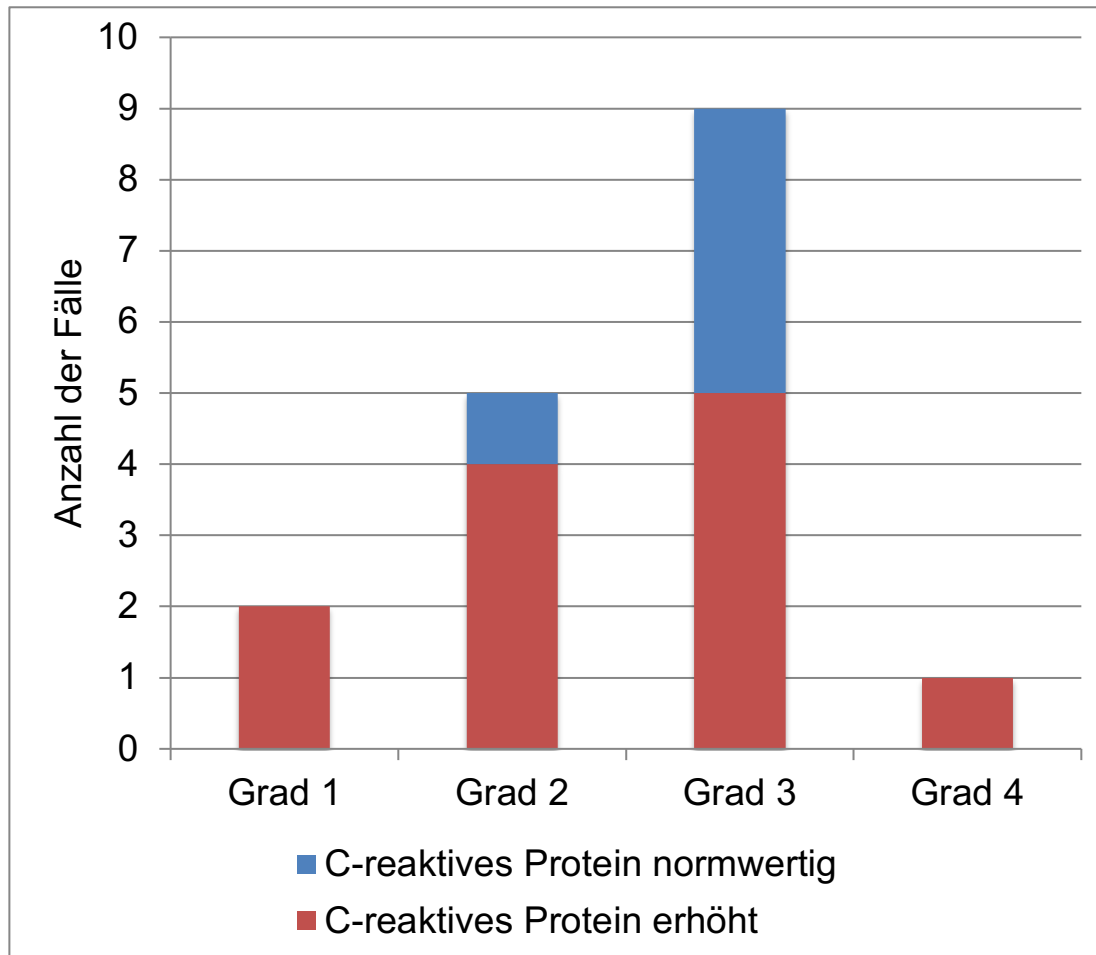
In der *follow up* Kontrolle nach drei Monaten zeigten sich noch immer elf Fälle der 14 dokumentierten Fälle im Grad 1, während einer im Grad 2 und zwei im Grad 3 auffällig waren.

Die Abbildung 9 zeigt die Auswertung der Fotodokumentation anhand der Wundgraduierung zu den Studienzeitpunkten. Die meisten Fotos zeigten einen Grad 1 am Behandlungsende und zum *follow up*-Zeitpunkt.



**Abbildung 9:** Fotoauswertung anhand der Wundgraduierung

Es besteht eine Korrelation zwischen einer initial auffälligen Fotodokumentation und einer Laborauffälligkeit im Sinne einer Erhöhung des C-reaktiven Proteins (Abbildung 10).



**Abbildung 10:** Absolute Häufigkeit charakteristischer Entzündungswerte in Abhängigkeit der Wundgraduierung gemäß Fotodokumentation zu Beginn der Behandlung  $t_0$

### **3.4. Therapieerfolg**

Wurde CAP ambulant angewendet, konnte die Behandlung in 88,8 % der Fälle (8 von 9) als erfolgreich gewertet werden.

Bei einer stationären Anwendung lag die Erfolgsrate bei 61,5 % (8 von 13 Fällen) und bei einer kombinierten CAP-Anwendung bei 20 % (1 von 5 Fällen).

Insgesamt konnten nach den definierten Kriterien 62,9 % der Fälle (17 von 27) als erfolgreich behandelt gewertet werden.

### **3.5. Antibiotische Therapie**

In 17 der 27 Fällen wurde zusätzlich zu den regelmäßigen Verbandswechseln und der CAP-Therapie mit einer antibiotischen Therapie behandelt. Es kamen 11 verschiedene antibiotische Substanzen zum Einsatz (Tabelle 4).



**Tabelle 4:** Auflistung der initialen Antibiotika zur Behandlung der Driveline-Infektion

Wirkstoffname	Substanzklasse	Karlsburg	Hamburg	Summe
Ampicillin/Sulbactam	Beta Lactam	2		2
Cefuroxim	Cephalosporin Gruppe 2	1		1
Ciprofloxacin	Chinolon II. Generation	1		1
Levofloxacin	Chinolon III. Generation		1	1
Moxifloxacin	Chinolon IV. Generation	1		1
Clindamycin	Lincosamid	5	1	6
Cotrimoxazol	Trimethoprim		1	1
Doxycyclin	Tetracyclin	1		1
Meropenem	Carbapenem	1	1**	1
Linezolid	Oxazolidinone	1		1
Vancomycin	Glycopeptid	1*	1**	1

\* Vancomycin wurde hier präoperativ als Antibiotikaphylaxe und nicht zur Therapie verabreicht und deshalb nicht mitgezählt

\*\* Vancomycin und Meropenem wurden als Kombination verwendet und deshalb als eine Initialtherapie gewertet

Clindamycin war mit Abstand das am häufigsten eingesetzte initiale Antibiotikum. Hierauf folgte Ampicillin/Sulbactam.

### **3.6. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**

Während der Behandlung der *driveline*-Infektionen kam es in einem Fall zu einem Todesfall durch eine intrazerebrale Blutung infolge eines Sturzes. Dieser Todesfall war unabhängig von der CAP-Therapie.

## 4. Diskussion

### 4.1. Darstellung und Einordnung der Ergebnisse

Das Ziel dieser Studie war die Beschreibung des Behandlungseffekts der zusätzlich zum herkömmlichen Wundmanagement durchgeführten oberflächlichen CAP-Anwendung bei *driveline*-Infektionen von Patienten mit einem linksventrikulären Herzunterstützungssystem. Die Ergebnisse dieser Arbeit können eine Bewertung der CAP-Behandlung von *driveline*-Infektionen ermöglichen.

Derzeit befinden sich, neben einer Reihe von kosmetischen Plasmageneratoren, fünf als Medizinprodukt zertifizierte Plasmageräte/Systeme auf dem Markt. Dabei handelt es sich um Geräte von

- Neoplas med GmbH, Greifswald, Deutschland mit dem kINPen MED
- ADTEC Healthcare, Hounslow, Vereinigtes Königreich mit dem MicroPlaSter und dem SteriPlas
- CINOGY System GmbH, Duderstadt, Deutschland mit dem PlasmaDerm
- terraplasma, Garching b. München, Deutschland mit dem plasma care
- COLDPLASMATECH GmbH, Greifswald, Deutschland mit dem CPT patch.

Ein direkter Vergleich dieser Geräte in ihrer Wirksamkeit ist aktuell nicht möglich, da sie sich in ihrer Applikationscharakteristik unterscheiden.

Das in der vorliegenden Studie genutzte Plasmagerät kINPen MED ist aufgrund der leichten Handhabbarkeit und hohen Mobilität sowie des Jet-Charakters des erzeugten Plasmas besonders geeignet um tiefe, fremdkörperassoziierte Hautwunden mit möglicher Taschenbildung zu erreichen. Zudem ist sowohl eine ambulante als auch eine stationäre Anwendung möglich.

Bisher steht neben einer erfolgreichen Fallbeschreibung aus dem Jahre 2017 (Hilker et al., 2017), einer Studie aus Münster aus dem Jahre 2020 (Rotering et al., 2020)

sowie einer Studie aus Heidelberg aus dem Jahre 2022 (Kremer et al., 2022) keine Literatur zum Thema CAP-Therapie bei *driveline*-Infektionen zur Verfügung.

*Hilker et al.* beschreiben die Erstanwendung von CAP bei einer oberflächlichen *driveline*-Infektion mit begleitender Hypergranulation unter Nutzung des kINPen MED im Jahre 2014 (Hilker et al., 2017). In diesem Fall wurde zunächst mit herkömmlicher Therapie und resistenzgerechter Antibiotikagabe behandelt. Hierunter kam es zu einer Verschlechterung der Wundverhältnisse sowie der Entwicklung einer Resistenz der nachgewiesenen Corynebakterien auf Cefuroxim.

Zusätzlich bildete sich am Wundrand eine Hypergranulation, welche auf eine beginnende, infizierte Fremdkörperfistel hindeutete. Deshalb wurde die Wunde zusätzlich mit Silbernitrat behandelt.

Die entstandene Wunde, wurde zunächst täglich stationär und im Verlauf ambulant wiederkehrend erfolgreich mit CAP behandelt.

Bei *Rothering et al.* wurden zehn Patienten mit *driveline*-Infektion und 15 Patienten mit Sternuminfektionen mit CAP, ohne Kontrollgruppe behandelt (Rothering et al., 2020). Verwendet wurden hier die Geräte MicroPlaSter und SteriPlas. Kombiniert wurde die Behandlung mit einer Aktivkohle-Wundauflage, sowie einer Niederdruck Vakuumtherapie. Ziel war die Beseitigung der Infektion, um einen chirurgischen Wundverschluss zu ermöglichen.

*Kremer et al.* untersuchten an 15 Patienten ohne Kontrollgruppe die Behandlung einer *driveline*-Infektion mit CAP, nach initialer chirurgischer Behandlung oder Niederdruck Vakuumtherapie (Kremer et al., 2022). Hier kam ebenfalls das Gerät MicroPlaSter zum Einsatz.

Eine unwesentlich bessere Datenlage besteht bei der erfolgreichen CAP-Behandlung chronischer Wunden bei dermatologischen Patienten. Hier gibt es mehrere retrospektive Studien.

Bei *Brehmer et al.* wurden chronische Beinulzera zusätzlich zur klassischen Wundversorgung mit CAP behandelt (Brehmer et al., 2015). Eingeschlossen wurden 14 Patienten in zwei randomisierten Gruppen. Hier wurde das PlasmaDerm-Gerät

verwendet. Es konnte eine schnellere Heilung mit CAP als in der Kontrollgruppe ohne CAP gezeigt werden.

Im Jahre 2020 wurden die Ergebnisse von zwei randomisiert kontrollierten Studien über die Behandlung chronischer Wunden sowie des diabetischen Fußsyndroms mit CAP veröffentlicht (Moelleken et al., 2020; Stratmann et al., 2020). In beiden Studien wurde eine Überlegenheit der CAP-Anwendung gegenüber einer Placebobehandlung gezeigt.

*Moelleken et al.* verwendeten in ihrer randomisiert kontrollierten Studie bei chronischen Wunden das SteriPlas Gerät. Eingeschlossen wurden 37 Patienten. Sie konnten zeigen, dass die CAP-Behandlung sowohl zu einer Reduktion der Wundfläche als auch zu einer Besserung der Schmerzen gegenüber einer Placebobehandlung führten (Moelleken et al., 2020).

Auch *Stratmann et al.* konnten in einer randomisiert kontrollierten Studie an 45 Patienten mit insgesamt 67 Wunden durch ein diabetisches Fußsyndrom einen deutlich positiven Effekt der CAP-Behandlung zeigen. Endpunkte waren hier die Verkleinerung oder Heilung der Wunde. Hier wurde der kINPen MED verwendet (Stratmann et al., 2020).

#### 4.1.1. Häufigkeit von Wundheilungsstörungen

In einer Übersichtsarbeit von *O'Horo et al.* werden unter anderem die *driveline*-Infektionen bei verschiedenen Herzunterstützungssystemen erfasst (O'Horo et al., 2018). Rechnet man aus dieser Übersichtsarbeit die in den beiden Zentren zum Zeitpunkt der Datenerhebung regelhaft implantierten Unterstützungssysteme HVAD (HVAD®, HeartWare, Inc., Framingham, MA, USA) heraus, kommt man für diese Gruppe auf 302 *driveline*-Infektionen bei 1346 implantierten Systemen. Das entspricht einer *driveline*-Infektionsrate von 22,44 %.

Bei 20,2 % der im Studienzeitraum im UHZ Hamburg und dem Klinikum Karlsburg durchgeführten Implantationen eines Linksherzunterstützungsgerätes wurde eine *driveline*-Infektion beobachtet. Dies entspricht der aus der Literatur errechneten,

durchschnittlichen Inzidenz der *driveline*-Infektion bei Patienten mit Linksherzunterstützungssystemen.

#### 4.1.2. Betrachtung zur Beurteilung des Langzeit-Therapieerfolges

Das in der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) S3 Leitlinie etablierte 8-Wochen-Intervall wurde aufgrund einer anders gelagerten Fragestellung für diese Studie nicht angewandt: in der Leitlinie geht es um die Differenzierung von akuten und chronischen Wunden, in der vorliegenden Arbeit um die Unterscheidung einer erneuten Behandlung einer nicht erfolgreich behandelten *driveline*-Infektion von einer Neuinfektion der *driveline*.

Für unsere Datenauswertung entschieden wir uns für ein 90 Tage *follow up*. Wir orientierten uns an den Bedingungen der Arbeit von *Kopera et al.*, da auch dort eine Verlaufsbeobachtung chronischer Wunden beurteilt werden sollte (Kopera et al., 2005).

#### 4.1.3. Betrachtung zu den Erfolgsraten unterschiedlicher Therapieregime

In der vorliegenden Untersuchung reichten die Therapieregime von rein ambulanter Behandlung, über eine Kombination aus ambulant und stationärer, bis zur rein stationären Behandlung. Ambulante und stationäre Behandlungen wurden in der Auswertung nochmals unterteilt in einmalige Behandlung, tägliche und wiederkehrende Behandlung. Bei kombinierten ambulant-stationären Behandlungen konnte noch weiter unterteilt werden (siehe Abbildung 7).

Die Anzahl der stationären Behandlungen unterschied sich in beiden Zentren. So wurden im UHZ Hamburg sechs Fälle direkt stationär oder in Kombination mit vorangegangener ambulanter Therapie stationär behandelt. Dem gegenüber stehen zwölf Fällen im Klinikum Karlsburg. Eventuell ist hier die regionale Lage der Zentren (UHZ Hamburg Großstadtlage, Klinikum Karlsburg ländliche Lage) beziehungsweise deren Einzugsgebiet ausschlaggebend gewesen. Zusammen mit dem erhöhten Durchschnittsalter (UHZ Hamburg 53 Jahre, Klinikum Karlsburg 66 Jahre) erschwerte dies eine regelmäßige CAP-Applikation in der Ambulanz und führte eher zu einer stationären Aufnahme.

Aus der Analyse der erfolgreichen Behandlungen in der vorliegenden Arbeit ergab sich, dass der Erfolg nicht mit der täglichen Behandlungsvariante korrelierte. Hieraus

lässt sich schließen, dass eine wiederkehrende Anwendung nicht weniger wirksam als eine tägliche Behandlung ist.

Bei den kombiniert behandelten Fällen war nur in einem Fall (20 %) ein Therapieerfolg zu verzeichnen. Die Fälle, in denen eine ambulant begonnene Behandlung stationär weitergeführt werden musste, wiesen bereits bei der Graduierung der Fotodokumentation des Behandlungsbeginns einen höheren Grad der *driveline*-Infektion auf. Es ist zu vermuten, dass in diesen Fällen eine früher eingeleitete stationäre Behandlung zu einer besseren Erfolgsrate geführt hätte.

Eine direkt stationär begonnene Behandlung führte bei acht von 13 Fällen (61,5 %) zu einem erfolgreichen Ergebnis. Die geringe Gesamtzahl der betroffenen Patienten lässt eine abschließende Beurteilung jedoch nicht zu.

Ein Behandlungserfolg war am häufigsten bei einer ambulanten CAP-Anwendung zu verzeichnen. Dieser trat bei acht von neun Fällen (88,8 %) ein. Ob die Behandlung wiederkehrend oder nur einmalig erfolgte, spielte dabei für das Ergebnis keine Rolle. Möglicherweise hilft die CAP-Anwendung besonders im Anfangsstadium der *driveline*-Infektion, das Aufsteigen zu verhindern.

Eine im frühen Stadium der *driveline*-Infektion in der Häuslichkeit, gegebenenfalls durch den Patienten selbst durchgeführte CAP-Anwendung, sollte zukünftig etabliert werden.

Dem steht zum jetzigen Zeitpunkt noch das nötige Gasreservoir für die gasbetriebene CAP-Anwendung im Wege. Einen möglichen Durchbruch könnte hier das *plasma care*-Gerät der Firma terraplasma medical GmbH aus München darstellen, welches ein batteriebetriebenes, gasloses Handgerät ist (Theinkom et al., 2019). Für die Behandlung von *driveline*-Austrittsstellen ist dieses Gerät aufgrund des derzeitigen Designs jedoch nicht geeignet.



#### 4.1.4. Betrachtung verschiedener Behandlungsintervalle

Eine Gegenüberstellung verschiedener Behandlungsintervalle von CAP-Anwendungen hat es bei *driveline*-Infektionen bisher nicht gegeben.

Bei anderen Erkrankungen gibt es bereits solche Studien. Zu Hauterkrankungen wurde in einer randomisiert kontrollierten Studie aus dem Jahre 2020 eine einmal wöchentliche Anwendung (n=14) mit dreimal wöchentlicher Anwendung (n=13) und Placebo (n=10) verglichen. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Keimreduktion zwischen wöchentlicher und dreimal wöchentlicher Anwendung, jedoch eine deutliche Besserung gegenüber Placebo (Moelleken et al., 2020). Durchgeführt wurde diese Studie mit dem MicroPlasSter.

In einer Arbeit aus dem Jahre 2010 konnten *Isbary et al.* an 38 Patienten zeigen, dass eine Behandlung chronischer Beinulzera unter fünf Minuten täglicher CAP-Therapie erfolgreich war (Isbary et al., 2010). Verwendet wurde hier der MicroPlaSter. Die selbe Gruppe zeigte zwei Jahre später an 24 Patienten, dass dieses Ergebnis auch bei zwei Minuten täglicher CAP-Applikation erreicht werden kann (Isbary et al., 2012). Hier wurde sowohl der MicroPlaSter als auch der SteriPlas verwendet.

Auch für die wiederkehrende Anwendung gibt es erfolgreiche Beschreibungen in der Literatur. So wurden zur Keimreduktion auf Tumoren dreimal wöchentlich Behandlungen mit CAP erfolgreich an sechs Patienten mit dem kINPen MED durchgeführt (Metelmann et al., 2018).

Auch bei chronischen Ulzera konnte unter dreimal wöchentlicher Anwendung an 16 Patienten mit dem kINPen MED eine erfolgreiche Reduktion der Keime beobachtet werden (Ulrich et al., 2015).

In einer randomisiert kontrollierten Studie mit 45 Patienten aus dem Jahre 2020 konnte ebenfalls eine Wirksamkeit von CAP in einem wiederkehrend gestaffelten Behandlungsregime bei chronischen diabetischen Ulzera bestätigt werden. Das Behandlungsregime beinhaltete zunächst an fünf aufeinanderfolgenden Tagen eine CAP-Anwendung und danach zweitägig weitere acht CAP-Anwendungen (Stratmann et al., 2020). Hier wurde der kINPen MED verwendet.

Um die Frage zu beantworten, ob eine wiederkehrende Applikation der täglichen Behandlung gleichwertig ist, kann zunächst festgehalten werden, dass die tägliche

CAP-Anwendung relativ selten (vier Fälle bei stationärer Behandlung mit 75 % Erfolgsrate) stattgefunden hat.

Einerseits scheuen im ambulanten Bereich viele Patienten das tägliche Aufsuchen der Ambulanz (Isbary et al., 2010). Möglicherweise spielt hier die mit zunehmendem Alter häufig einhergehende Immobilität eine Rolle. Durch die verschärften Hygienevorschriften während einer Pandemie, wie zuletzt SARS-CoV-2, hat sich dieser Trend noch verstärkt. Möglicherweise ist die Anreise zur Behandlung im UHZ Hamburg, zumindest für die in Hamburg betreuten Patienten, leichter zu bewerkstelligen als für die Patienten des Klinikums Karlsburg, welche meistens eine weite Anreise in Kauf nehmen müssten. Bei einer wiederkehrenden ambulanten CAP-Anwendung könnte die Akzeptanz deutlich höher ausfallen. Die Behandlungsintervalle wären ähnlich denen der Dialyse (dreimal pro Woche).

Andererseits ist im stationären Bereich die tägliche Anwendung spätestens an Wochenenden gefährdet, da in der CAP-Anwendung nicht jeder Diensthabende geschult ist und die Behandlung je nach Wundgröße einige Zeit in Anspruch nehmen kann. Diese steht in Dienstzeiten oft nicht zur Verfügung. Ursächlich hierfür sind zum einen die reduzierte Personalbesetzung an Wochenenden und zum anderen die statistisch sich am Wochenende häufenden komplizierteren Notfälle (Bloemen et al., 2016). Es lässt sich daher feststellen, dass eine tägliche CAP-Anwendung neben dem erhöhten Aufwand und den damit verbundenen Kosten nicht regelmäßig praktikabel ist.

Betrachtet man die im Rahmen dieser Untersuchung erhobenen Daten, fällt auf, dass die wiederkehrende Anwendung am häufigsten praktiziert wurde. Ambulant führte sie in vier von fünf Fällen (80 %) zu einer erfolgreichen Behandlung, stationär in fünf von acht Fällen (62,5 %). Daten zur wiederkehrenden CAP-Anwendung sind bereits publiziert und zeigen durchweg eine erfolgreiche Behandlung. *Ulrich et al.* zeigen bei einer Anwendung an chronischen Beinulzera dreimal pro Woche die gleiche Wirksamkeit gegenüber Octenidin (Ulrich et al., 2015). *Metelmann et al.* konnten eine deutliche Keimreduktion bei dreimal wöchentlicher Anwendung zeigen (Metelmann et al., 2018). Selbst eine einmal wöchentliche Anwendung gegenüber einer dreimal wöchentlichen Anwendung konnte in einer Studie bei chronischen Wunden ein gleichwertiges Ergebnis erzielen (Moelleken et al., 2020).

Es erscheint, dass sowohl tägliche als auch wiederkehrende CAP-Anwendung trotz der geringen Fallzahl in dieser Studie gleichwertig sind.

Zur weiteren Validierung dieser Aussage, sind prospektive, randomisierte Studien erforderlich.

#### 4.1.5. Bedeutung der Fotodokumentation zur retrospektiven Wundgraduierung

Neben der Beschreibung der Wunde ist die Fotodokumentation dank der heute gängigen Digitalkameratechnik eine gute Ergänzung zur Verlaufsbeobachtung (Jordan et al., 2021). Da eine Beschreibung der Wunde immer subjektiv gefärbt ist, bietet die Fotodokumentation eine gute objektive Darstellung der Wunde (Tiedke, 2014). Diese kann die Beschreibung jedoch nie ersetzen, da das Bild nur in zwei Dimensionen dargestellt wird. Als objektiv ist die Fotodokumentation zu werten, wenn sie standardisiert erfolgt (Tiedke, 2014; Bloemen et al., 2016; Estocado and Black, 2019). Dieses Kriterium war in unseren retrospektiv ausgewerteten Patientendaten nicht erfüllt. Die Fotos waren nicht standardisiert aufgenommen und variierten in ihrer Qualität.

Zukünftig könnten Handreichungen wie die „10 top tips“ von *Estocado und Black* hier eine große Hilfe sein, um die Behandlungsteams zu schulen standardisierte Bilder in gut beurteilbarer Qualität zu generieren (Estocado and Black, 2019).

Neben der Fotodokumentation nimmt die Wundgraduierung eine wichtige Stellung ein. Dies zeigt sich zum einen dadurch, dass jeder Graduierung eine therapeutische Empfehlung angeschlossen ist (Pistono et al., 2015; Toda and Sawa, 2015; Altinöz et al., 2017; Gummert and Morshuis, 2019).

Durch die heutige Verwendung der Smartphonetechnologie wäre zudem eine telemedizinische Einschätzung möglich.

Eine Beurteilung der Wunde einer *driveline*-Infektion mit Fotodokumentation sollte bei jedem Erstkontakt erfolgen. Zusammen mit den laborchemischen Entzündungswerten kann dann eine Entscheidung zur Therapieart (ambulant oder stationär) getroffen werden. Möglicherweise kann hierdurch eine therapieresistente ambulante Therapie vermieden werden. In unserer Studie zeigte sich, dass eine Kombination aus ambulant begonnener und im Verlauf stationär eskalierter Therapie nur in einem von vier Fällen zu einer erfolgreichen Behandlung führte.

Eine Schlussfolgerung daraus ist, dass eine genaue Graduierung der *driveline*-Austrittsstelle zum Beginn der Therapie einen wichtigen Faktor für die Entscheidung zur ambulanten oder stationären Behandlung und somit für den Therapieerfolg darstellt.

#### 4.1.6. Bedeutung der Laborparameter

Für die laborchemische Beurteilung, ob ein Hinweis auf einen Behandlungserfolg vorlag, wurde der Fokus auf das C-reaktive Protein gelegt. Zum einen waren die Leukozytenwerte in über 90 % der Fälle normwertig und zum anderen wurde das Procalcitonin in über 90 % der Fälle nicht bestimmt, was beide als Surrogatparameter ausschloss. Allerdings ist in der Literatur beschrieben, dass das C-reaktive Protein nie allein als Marker für eine Infektion betrachtet werden darf und mit anderen Kriterien kombiniert werden muss. Der Parameter alleinstehend ist zu unspezifisch um eine klare Aussage zu einer Infektion zu treffen (Brian Clyne and Olshaker, 1999). Nach unseren Studienergebnissen stellt die *driveline*-Infektion ohne systemische Entzündung eine Ausnahme dar, da hier meistens nur das C-reaktive Protein allein erhöht ist. Daher erfolgte in der vorliegenden Studie zur Behandlungsindikation die Kombination des erhöhten C-reaktiven Proteins mit den Kriterien der Beurteilung der *driveline*-Austrittsstelle, entweder bei Vorstellung im Behandlungszentrum oder nach Auswertung der Fotodokumentation.

Die höhere Rate an nicht erfolgreichen Behandlungen im stationären Studienteil im Vergleich zum ambulanten Studienteil ließ sich nicht in Korrelation mit den Entzündungswerten bringen, obwohl höhere Entzündungswerte oft mit schwereren Infektionen assoziiert sind, was die Entscheidung zur initial stationären Therapie erklären würde (B. Clyne and Olshaker, 1999). Die nicht erfolgreichen Behandlungen wiesen jedoch zu Beginn der Behandlung niedrigere Entzündungswerte als die erfolgreichen auf. Außerdem fielen die Entzündungswerte in beiden Fällen zum Ende der Behandlung hin ab (siehe Abbildung 8).

Aus dem Zusammenhang zwischen erhöhtem C-reaktiven Protein und einer stationären Behandlung lässt sich die Forderung ableiten, dass eine Erhöhung des C-reaktiven Proteins zum Zeitpunkt des Beginns der Behandlung eine Indikation zur stationären Aufnahme und Behandlung sein sollte.

Auffällig ist, dass das C-reaktive Protein auch nach Ende der Behandlung nicht immer im Normbereich (<5 mg/l) lag, sondern zum *follow up*-Zeitpunkt in 16 von 27 Fällen erhöht war (siehe 3.2.3. Entzündungswerte zum Zeitpunkt des *follow-up*). Möglicherweise entsteht mit der durchbrochenen Hautbarriere durch die *driveline* eine chronische Reizung, die mit einem erhöhten C-reaktiven Protein verbunden ist. Auch die Menge an implantiertem Fremdmaterial kann möglicherweise zu einem erhöhten C-reaktiven Protein führen.

In unserer Studie erfolgte zum Ende der CAP-Behandlung häufig keine erneute Kontrolle der Entzündungswerte. Dies ist mit hoher Wahrscheinlichkeit auf Reduzierung unnötiger Untersuchungen zurückzuführen. Bei klinisch abgeheilter Wunde ist eine erneute laborchemische Untersuchung nicht indiziert.

#### 4.1.7. Betrachtungen zur Wundflora und Antibiotika-Therapie

In den Wundabstrichen zeigten sich überwiegend grampositive Kokken und gramnegative Stäbchen (*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Staphylococcus epidermidis*). In einer prospektiven multizentrischen Studie wurden 150 Patienten mit einer Infektion an einem linksventrikulären Herzunterstützungssystem betrachtet. Das dort beschriebene Keimspektrum, deckt sich mit den Daten dieser Arbeit (Gordon et al., 2013).

Diese Mikroorganismen gehören zur physiologischen Flora der Haut, wobei *Staphylococcus aureus* und *Pseudomonas aeruginosa* zur transienten Besiedelung und *Staphylococcus epidermidis* zur residenten Besiedelung zu zählen sind (Davis, 1996). Die Besiedelung mit transienten Mikroorganismen stellt nicht automatisch eine pathologische Besiedelung dar, wie die häufige asymptomatische Besiedelung der Nase mit *Staphylococcus aureus* zeigt. Trotzdem sind *Staphylococcus aureus* und *Pseudomonas aeruginosa* eher in feuchten Hautarealen ansässig und treten in trockenen Hautarealen häufig als pathogene Erreger auf.

Bei den meisten Behandlungen war zusätzlich eine antibiotische Therapie notwendig. Hierbei wurden elf verschiedene Medikamente als initiale Behandlung gewählt. Nur zwei Substanzen wurden in mehr als einem Fall verwendet: die Kombination aus

Ampicillin/Sulbactam wurde in zwei Fällen zu Beginn verwendet (beide Klinikum Karlsburg), Clindamycin in sechs Fällen (1x UHZ Hamburg, 5x Klinikum Karlsburg).

In einem *Review* aus dem Jahre 2017 betrachten die Autoren *driveline*-Infektionen in Bezug auf die Langzeittherapie mit Linksherzunterstützungssystemen. Hier wird die Problematik beschrieben, dass beim Einsatz unterschiedlicher antibiotischer Substanzen in einer Studie keine Aussage über die Wirksamkeit der jeweiligen antibiotischen Substanz gemacht werden kann (Hernandez et al., 2017). Die gehäufte Anwendung von Ampicillin/Sulbactam und Clindamycin beruht möglicherweise darauf, dass sich zum Teil an der S2 Leitlinie zur kalkulierten parenteralen Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen orientiert wurde. In dieser Leitlinie wird bei tief im Gewebe sitzenden Infektionen eine Therapie mit Clindamycin oder Moxifloxacin empfohlen. Bei Verdacht auf Anaerobier oder penetrierende Verletzung mit kontaminierten Gegenständen wird eine initiale Behandlung mit Ampicillin/Sulbactam empfohlen (Bodmann et al., 2019)

Direkte Empfehlungen bei Infektionen mit einer permanent die Hautbarriere durchbrechenden Struktur werden in der Leitlinie nicht gegeben. Auch wenn die Übertragung der Behandlung der einen Infektion auf eine andere nicht ohne weiteres möglich ist, so ist das Keimspektrum bei penetrierenden Verletzungen aufgrund der Tiefe und dem Vorhandensein eines Fremdkörpers möglicherweise ähnlich dem der *driveline*-Infektion. Im Gegensatz zur Fremdkörperverletzung, bei der die Empfehlung immer die Entfernung des Fremdkörpers ist, ist dieses auf die *driveline*-Infektion nicht übertragbar. Hier müsste zum Ersatz das gesamte Herzunterstützungssystem mit getauscht werden, was mit erheblichen Risiken für den Patienten verbunden wäre (Hernandez et al., 2017).

Aufgrund der heterogenen initialen Antibiotikatherapie ist eine klare Aussage zur besten kalkulierten Antibiotika-Strategie aus den Daten dieser Arbeit nicht möglich. Wie zu erwarten, ähnelte sich das Keimspektrum der *driveline*-Infektionen in unserer Arbeit denen von Hautinfektionen. Eine Übertragung der Empfehlungen zur initialen Antibiotikatherapie von Hautinfektionen auf *driveline*-Infektionen erscheint möglich. In Ansätzen konnte eine Orientierung an der Leitlinie zur parenteralen Initialtherapie in dieser Arbeit gezeigt werden. Weitere Studien zur antibiotischen Therapie von

*driveline*-Infektionen wären wünschenswert, um eine klare Empfehlung geben zu können.

#### 4.1.8. Betrachtungen zur Effektivität der CAP-Anwendung

Für ambulante Patienten mit einer *driveline*-Infektion Grad 2 oder höher und fehlenden systemischen Entzündungswerten (allen voran das C-reaktive Protein) kann die Frage nach der Effektivität der CAP-Behandlung zur Verhinderung einer aufsteigenden *driveline*-Infektion bejaht werden.

In acht von neun Fällen, in denen CAP ambulant angewendet wurde, war die Behandlung erfolgreich. Eine andere Ursache für die Heilung der Infektion, etwa durch eine antibiotische Therapie, ist aufgrund der seltenen zusätzlichen Gabe (zwei von acht ambulanten Fällen wurden zusätzlich antibiotisch behandelt) unwahrscheinlich. Auch eine Spontanheilung kann als unwahrscheinlich eingestuft werden.

Die Annahme, dass die erfolgreichen CAP-Anwendungen bei chronischen Wunden (Isbary et al., 2010; Matthes, 2012; Ulrich et al., 2015) sich auf die *driveline*-Infektion übertragen lassen, erscheint anhand der vorliegenden Ergebnisse möglich. Dabei stellt die Anwesenheit eines Fremdkörpers in der Wunde (die *driveline*), wie bereits in der Literatur beschrieben, kein unüberwindbares Heilungshindernis dar (Hee Lee et al., 2009; Matthes, 2012).

Für die in dieser Untersuchung stationär behandelten Patienten ist diese Aussage so nicht abzuleiten. Mit hoher Wahrscheinlichkeit ist ab dem Zeitpunkt, ab dem die Infektion systemisch wirksam geworden ist, eine CAP-Anwendung als Monotherapie nicht mehr ausreichend. Eine kalkulierte Antibiotikatherapie erscheint während der Wundtherapie einer *driveline*- Infektion sinnvoll, um eine systemische Infektion zu verhindern.

Neben der am Beginn der Behandlung stehenden Laboruntersuchung und Graduierung der Wunde, sollte hier bei weiteren Zeichen einer systemischen Infektion direkt mit einer parenteralen antibiotischen Therapie begonnen werden. Hierdurch kann ein weiteres Vorschreiten der Infektion, auch ohne bekannten Erreger, bereits eingedämmt werden (Hernandez et al., 2017; Bodmann et al., 2019). Eine vorherige Asservierung von Abstrichen und Blutkulturen zur Bestimmung des Erregers ist



obligat, um auf eine zielgerichtete antibiotische Therapie deeskalieren zu können (Schulz-Stübner, 2017). Eine CAP-Anwendung scheint, neben der systemischen Antibiotikatherapie, hilfreich für ein erfolgreiches Behandlungsergebnis zu sein. Der Ursprung der Infektion liegt im Bereich der Haut um die *driveline*-Austrittsstelle. In zwei Studien mit Patienten, die an chronischen Hautwunden litten, konnte die wirksame Reduktion der Keimbelastung auf der Haut durch die CAP-Anwendung erreicht werden.

Bei *Isbary et al.* wurden 36 Patienten mit insgesamt 38 infizierten Hautwunden randomisiert und die Behandlungsgruppe täglich fünf Minuten mit CAP behandelt. Es zeigte sich eine hoch signifikante Reduktion der Keimbelastung durch die CAP-Behandlung (*Isbary et al.*, 2010). Zudem besteht bei *driveline*-Infektionen ein in der Wunde zu belassender Fremdkörper (die *driveline*), der häufig mit Biofilmproduzierenden Erregern kolonisiert ist. In-vitro-Studien haben gezeigt, dass mit der CAP-Anwendung auch hier eine erfolgreiche Behandlung möglich ist (*Hee Lee et al.*, 2009; *Matthes*, 2012).

Zum Ausschluss fortschreitender, für die CAP-Anwendung nicht mehr zugänglicher *driveline*-Infektionen, sollte eine bildgebende Diagnostik mittels Ultraschall, Computertomographie und gegebenenfalls Positronen Emissions Tomographie erfolgen. In einer retrospektiven Studie mit 128 Patienten wurde beschrieben, dass Patienten mit aufsteigender *driveline*-Infektion bereits im Vorfeld computertomographisch Infiltrate um die *driveline* aufwiesen (*Gomez et al.*, 2016). In einer anderen Studie konnte zudem an 35 Patienten gezeigt werden, dass mittels Positronen-Emissions-Tomographie auch bisher nicht bekannte Infektionen des Herzunterstützungssystems oder der *driveline* detektiert werden können (*Kim et al.*, 2019).

#### 4.1.9. Ausblicke zur alternativen Stromversorgung

Systeme zur kontaktlosen Energieübertragung durch Induktion sind inzwischen für viele mobile Endgeräte wie *Smartphones* und *Smartwatches* erhältlich. Für ein in der Regel lebensnotwendiges System wie ein Herzunterstützungssystem muss die Zuverlässigkeit sehr hoch sein. Hierzu erfolgen bereits seit einigen Jahren Versuche mit dem LionHeart-LVAS (*Arrow Intl.*, Reading, PA, USA), dem AbioCor Replacement Heart (*Abiomed Inc.*, Danvers, MA, USA) und zuletzt mit dem Leviticus-FIVAD

(Leviticus Cardio LTD, Petach Tikva, Israel). Bis heute konnte jedoch noch keine ausreichend hohe Zuverlässigkeit dieser Systeme nachgewiesen werden. Zum einen sind die zusätzlichen Reserveakkumulatorimplantate noch sehr groß und die begrenzte Lebensdauer der verwendeten Akkumulatoren macht regelmäßige Operationen zum Wechsel nötig (Pae et al., 2007).

Neben den technischen Herausforderungen der induktiven Energieversorgung stellen die bei der Langzeittherapie mit Herzunterstützungssystemen auftretenden technischen Defekte ein weiteres Problem dar. Die häufigsten Interventionen entstehen durch Fehlfunktionen des Steuergerätes oder der Akkumulatoren (Najjar et al., 2018). Diese Komponenten könnten bei komplett implantierten Systemen nur durch eine Operation gewechselt werden.

Bis zur Etablierung dieser neuen Ladetechnik ist weiterhin eine effektive Infektionsbehandlung der *driveline*-Infektion unabdingbar (Pereda and Conte, 2011). In diesem Zusammenhang spielt die CAP-Therapie nach unseren Erkenntnissen eine wichtige Rolle.

## 4.2. Schlussfolgerungen

1. Oberflächliche *driveline*-Infektionen ohne erhöhte Entzündungswerte können in der überwiegenden Mehrheit ambulant zur Abheilung gebracht werden.
2. Erhöhte C-reaktive Protein-Werte können auf ein Aufsteigen der *driveline*-Infektion hindeuten.
3. Bei Verdacht auf eine aufsteigende *driveline*-Infektion ist eine stationäre Aufnahme zur kombinierten Antibiotika- und CAP-Therapie unabdingbar, da diese auf eine konservative Therapie nicht mehr anspricht. Trotz der fortgeschrittenen Infektion kann dadurch eine Abheilung erreicht werden.
4. Durch Schulung sowohl der zu behandelnden Patienten als auch des Behandlungsteams sollte der Schweregrad einer *driveline*-Infektion sicher beurteilt werden, um gegebenenfalls frühzeitig eine Behandlung einleiten zu können.
5. Wundabstriche und Blutkulturen sollten bei jeder *driveline*-Infektion asserviert werden.

### **4.3. Limitationen**

Die Studie hat mehrere Limitationen. Zum einen stellt sie eine retrospektive Betrachtung dar und zum anderen sind die Behandlungsdaten auf die medizinischen Aufzeichnungen beschränkt. Damit liegt der Fokus ausschließlich auf den vorhandenen Daten. Eine weitere Limitation besteht im Fehlen eines Studienprotokolls. Dadurch waren neben den CAP-Behandlungsintervallen unter anderem die Fotodokumentation und die antibiotische Initialtherapie nicht standardisiert. Auch die Entzündungswerte wurden dadurch nicht zu allen Zeitpunkten erhoben. Des Weiteren konnte aufgrund begrenzter Fallzahlen kein Vergleich mit einer Vergleichsgruppe ohne CAP-Anwendung erfolgen.

## 5. Zusammenfassung

Die *driveline*-Infektion ist eine der häufigsten Komplikationen bei der Therapie mit Herzunterstützungssystemen. Die Behandlung ist oft langwierig und birgt die Gefahr erneuter Operationen und systemischer Infektionen. Das mögliche operative Spektrum reicht bei aufsteigenden Infektionen von der Verlagerung der *driveline* bis hin zum Ersatz des Herzunterstützungssystems.

Seit einigen Jahren hat sich die Behandlung mit kaltem Atmosphärendruckplasma (CAP) erfolgreich etabliert. Eine strukturierte Auswertung von CAP-therapierten *driveline*-Infektionen wurde mit dieser retrospektiven bizenrischen Beobachtungsstudie zum ersten Mal durchgeführt.

Hierfür erfolgte die Sichtung aller Patientendaten mit dokumentierten *driveline*-Infektionen in der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie des Universitären Herz- und Gefäßzentrum des Universitätsklinikums Eppendorf Hamburg sowie in der Klinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie des Klinikums Karlsburg zwischen 2014 und 2018. Es wurden 27 Fälle eingeschlossen. Der Fokus lag auf der Anwendung von kaltem Atmosphärendruckplasma, laborchemischen Entzündungswerten, Graduierung der Fotodokumentation sowie der gewählten antibiotischen Therapie.

Es konnte gezeigt werden, dass eine frühzeitige Behandlung mit kaltem Atmosphärendruckplasma bei fehlenden systemischen Entzündungswerten in fast 90 % eine aufsteigende Infektion verhindert. Bei bereits systemischen Entzündungswerten betrug die Erfolgsrate noch über 60 %. Neben der frühzeitigen Diagnose der *driveline*-Infektion war eine strukturierte initiale Beurteilung mittels Laborwerten, Fotodokumentation und Graduierung der Wunde wichtig. Anhand dieser Werte kann eine sichere Entscheidung zur möglichen ambulanten oder nötigen stationären Behandlung getroffen werden. Eine wiederkehrende Behandlung der *driveline*-Infektion mit kaltem Atmosphärendruckplasma scheint gegenüber der täglichen Anwendung gleichwertig zu sein.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen erste wichtige Erkenntnisse zur erfolgreichen Benutzung von CAP bei *driveline*-Infektionen. Aufbauend auf diesen Erkenntnissen sollte in einer kontrolliert randomisierten Studie die Wirksamkeit des kalten Atmosphärendruckplasmas bei *driveline*-Infektionen bestätigt werden.

## 6. Abstract

Driveline infection is one of the most common complications of cardiac assist device therapy. Treatment is often protracted and carries the risk of repeat surgery and systemic infection. The possible surgical spectrum for ascending infections ranges from relocation of the driveline to replacement of the ventricular assist device.

Treatment with cold atmospheric pressure plasma (CAP) has been successfully established for several years. A structured evaluation of CAP-treated driveline infections was performed for the first time with this retrospective bicentric observational study.

For this purpose, all patient data with documented driveline infections in the Department for Cardiovascular Surgery of the University Heart and Vascular Center of the University Medical Center Eppendorf Hamburg and the Department for Cardiac, Thoracic and Vascular Surgery at the Klinikum Karlsburg between 2014 and 2018 were reviewed. 27 cases were included. The focus was on the use of cold atmospheric pressure plasma, laboratory inflammatory values, graduation of photo documentation, and the chosen antibiotic therapy.

Early treatment with cold atmospheric pressure plasma has been shown to prevent ascending infection in almost 90 % in the absence of systemic inflammatory levels. In the presence of already systemic inflammatory levels, the success rate was still over 60 %. In addition to early diagnosis of driveline infection, a structured initial assessment using laboratory values, photographic documentation and graduation of the wound was important. Based on these values, a safe decision can be made for possible outpatient or necessary inpatient treatment. Recurrent treatment of driveline infection with cold atmospheric pressure plasma appears to be equivalent to daily application. The results of this study show the first important findings on the successful use of cold atmospheric pressure plasma for driveline infections. Building on these findings, a controlled randomized trial should confirm the efficacy of cold atmospheric pressure plasma for driveline infections.

## Literaturverzeichnis

- Adamopoulos, S., Anker, S.D., Auricchio, A., Böhm, M., Dickstein, K., Falk, V., Filippatos, G., Fonseca, C., Sanchez, M.A.G., Jaarsma, T., Køber, L., Lip, G.Y.H., Maggioni, A.P., Parkhomenko, A., Pieske, B.M., Popescu, B.A., Rønnevik, P.K., Rutten, F.H., Schwitter, J., Seferovic, P., Stepinska, J., Trindade, P.T., Voors, A.A., Zannad, F., Zeiher, A., 2013. Chronische Herzinsuffizienz Kurzfassung 2012. *European Journal of Heart Failure* 2012;14:803-869, ESC Pocket Guidelines 53.  
<https://doi.org/doi:10.1093/eurheartj/ehs104>
- Altinöz, E., Koch, A., Pizanis, N., Kamler, M., Rassaf, T., 2017. Wundklassifikation und Pflege nach VAD Implantation. *Clinical Research in Cardiology* 106, 1–1.  
<https://doi.org/10.1007/s00392-017-1154-6>
- Bekeschus, S., Schmidt, A., Weltmann, K.-D., von Woedtke, T., 2016. The plasma jet kINPen – A powerful tool for wound healing. *Clinical Plasma Medicine* 4, 19–28. <https://doi.org/10.1016/j.cpme.2016.01.001>
- Bernhardt, A.M., Schlöglhofer, T., Lauenroth, V., Mueller, F., Mueller, M., Schoede, A., Klopsch, C., 2020. Prevention and early treatment of driveline infections in ventricular assist device patients – The DESTINE staging proposal and the first standard of care protocol. *Journal of Critical Care* 56, 106–112.  
<https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2019.12.014>
- Bloemen, E.M., Rosen, T., Cline Schiroo, J.A., Clark, S., Mulcare, M.R., Stern, M.E., Mysliwiec, R., Flomenbaum, N.E., Lachs, M.S., Hargarten, S., 2016. Photographing Injuries in the Acute Care Setting: Development and Evaluation of a Standardized Protocol for Research, Forensics, and Clinical Practice. *Acad Emerg Med* 23, 653–659. <https://doi.org/10.1111/acem.12955>
- Bodmann, K.-F., Grabein, B., Kresken, M., Derendorf, H., Stahlmann, R., Ott, S.R., Olzowy, B., Eckmann, Ch., Wagenlehner, F., Sunderkötter, C., Vossen, M.G., Dohmen, P.M., Shah, P.M., Mutters, R., Walger, P., Wilke, M., 2019. Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen - Update 2018 PEG S2k Leitlinie (AWMF-Registernummer 082-006).
- Böttcher, S., Hilker, L., 2018a. LVAD Verband bei stärker sezernierenden Wunden.

- Böttcher, S., Hilker, L., 2018b. Verbandwechsel bei unauffälligen LVAD Driveline-Wundverhältnissen.
- Brehmer, F., Haenssle, H.A., Daeschlein, G., Ahmed, R., Pfeiffer, S., Görlitz, A., Simon, D., Schön, M.P., Wandke, D., Emmert, S., 2015. Alleviation of chronic venous leg ulcers with a hand-held dielectric barrier discharge plasma generator (PlasmaDerm® VU-2010): results of a monocentric, two-armed, open, prospective, randomized and controlled trial (NCT01415622). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 29, 148–155. <https://doi.org/10.1111/jdv.12490>
- Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Arzneimittelkommission Der Deutschen Apotheker (AMK), Arzneimittelkommission Der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Bundesarbeitsgemeinschaft Selbsthilfe (BAG Selbsthilfe), Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), Deutsche Gesellschaft Für Allgemeinmedizin Und Familienmedizin (DEGAM), Deutsche Gesellschaft Für Geriatrie (DGG), Deutsche Gesellschaft Für Innere Medizin (DGIM), Deutsche Gesellschaft Für Internistische Intensivmedizin Und Notfallmedizin (DGIIN), Deutsche Gesellschaft Für Kardiologie-Herz- Und Kreislaufforschung (DGK), Deutsche Gesellschaft Für Nephrologie (DGFN), Deutsche Gesellschaft Für Palliativmedizin (DGP), Deutsche Gesellschaft Für Pflegewissenschaft (DGP), Deutsche Gesellschaft Für Pneumologie Und Beatmungsmedizin (DGP), Deutsche Gesellschaft Für Prävention Und Rehabilitation Von Herz-Kreislaufkrankungen (DGPR), Deutsche Gesellschaft Für Psychosomatische Medizin Und Ärztliche Psychotherapie (DGPM), Deutsche Gesellschaft Für Rehabilitationswissenschaften (DGRW), Deutsche Gesellschaft Für Schlafforschung Und Schlafmedizin (DGSM), Deutsche Gesellschaft Für Thorax- Herz- Und Gefäßchirurgie (DGTHG), Deutsches Kollegium Für Psychosomatische Medizin (DKPM), Ärztliches Zentrum Für Qualität In Der Medizin (ÄZQ), 2019. NVL Chronische Herzinsuffizienz – Langfassung, 3. Auflage. Bundesärztekammer (BÄK); Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV); Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). <https://doi.org/10.6101/AZQ/000482>



- Cipo, J., Kersten, H., 2018. Die Geschichte der Gasentladungsphysik: Beobachtungen, Experimente und Erkenntnisse aus drei Jahrhunderten. *Vakuum in Forschung und Praxis* 30, 34–42. <https://doi.org/10.1002/vipr.201800678>
- Clyne, Brian, Olshaker, J.S., 1999. The C-reactive protein. *The Journal of Emergency Medicine* 17, 1019–1025. [https://doi.org/10.1016/S0736-4679\(99\)00135-3](https://doi.org/10.1016/S0736-4679(99)00135-3)
- Clyne, B., Olshaker, J.S., 1999. The C-reactive protein. *J Emerg Med* 17, 1019–1025. [https://doi.org/10.1016/s0736-4679\(99\)00135-3](https://doi.org/10.1016/s0736-4679(99)00135-3)
- Davis, C.P., 1996. Normal Flora, in: Baron, S. (Ed.), *Medical Microbiology*. University of Texas Medical Branch at Galveston, Galveston (TX).
- DeBakey, M.E., 1971. Left ventricular bypass pump for cardiac assistance. Clinical experience. *Am J Cardiol* 27, 3–11. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(71\)90076-2](https://doi.org/10.1016/0002-9149(71)90076-2)
- Dolgin, M., 1994. Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels, 9th ed. ed, *A Little, Brown handbook*. Little, Brown, Boston.
- Estocado, N., Black, J., 2019. Ten top tips: wound photo documentation. *Wounds International Journal* Vol 10, 8–12.
- Frank-Kamenetskii, D.A., 1972. *Plasma: The Fourth State of Matter*, ISBN 978-1-4684-1896-5.
- Fridman, A., Chirokov, A., Gutsol, A., 2005. Non-thermal atmospheric pressure discharges. *J. Phys. D: Appl. Phys.* 38, R1–R24. <https://doi.org/10.1088/0022-3727/38/2/R01>
- Fridman, G., Peddinghaus, M., Balasubramanian, M., Ayan, H., Fridman, A., Gutsol, A., Brooks, A., Friedman, G., 2007. Blood Coagulation and Living Tissue Sterilization by Floating-Electrode Dielectric Barrier Discharge in Air. *Plasma Chem Plasma Process* 27, 113–114. <https://doi.org/10.1007/s11090-006-9038-y>
- Gomez, C.K., Schiffman, S.R., Hobbs, S.K., 2016. The Role of Computed Tomography in Predicting Left Ventricular Assist Device Infectious Complications. *Journal of Clinical Imaging Science* 6, 43. <https://doi.org/10.4103/2156-7514.192835>
- Gordon, R.J., Weinberg, A.D., Pagani, F.D., Slaughter, M.S., Pappas, P.S., Naka, Y., Goldstein, D.J., Dembitsky, W.P., Giacalone, J.C., Ferrante, J., Ascheim,

- D.D., Moskowitz, A.J., Rose, E.A., Gelijns, A.C., Lowy, F.D., Authors in the VAD Infection Study Group include: Fox, S., Leventhal, C.L., Gallagher, C., Idrissi, K., Flannery, M., Te-Frey, R., Swayze, R., Adamson, R.M., Jaski, B.E., Gravitt, G., Kohlmyer, C., Chillcott, S., Stahovich, M., Icenogle, T.B., Puhlman, M., Tector, A., Miller, M., Edwards, N.M., Yakey, J., Long, J., Acker, M., Donnelly, J.P., Dougherty, D., Dowling, R., Adkisson, P., 2013. Prospective, Multicenter Study of Ventricular Assist Device Infections. *Circulation* 127, 691–702. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.128132>
- Gummert, J., Morshuis, M., 2019. Bad Oeynhausener Wund Graduierung  
Arbeitsanweisung.
- Gummert, Jan, Morshuis, Michiel, 2019. Bad Oeynhausener Wund Graduierung.
- Hee Lee, M., Joo Park, B., Chang Jin, S., Kim, D., Han, I., Kim, J., Hyun, S.O., Chung, K.-H., Park, J.-C., 2009. Removal and sterilization of biofilms and planktonic bacteria by microwave-induced argon plasma at atmospheric pressure. *New J. Phys.* 11, 115022. <https://doi.org/10.1088/1367-2630/11/11/115022>
- Hernandez, G.A., Nunez Breton, J.D., Chaparro, S.V., 2017. Driveline Infection in Ventricular Assist Devices and Its Implication in the Present Era of Destination Therapy. *Open Journal of Cardiovascular Surgery* 9, 117906521771421. <https://doi.org/10.1177/1179065217714216>
- Hilker, L., von Woedtke, T., Masur, K., Weltmann, K.D., Wollert, H.-G., 2020. Cold Plasma Treatment for an Artificial Fistula at Risk, unveröffentlicht, dem Autor vorliegend.
- Hilker, L., von Woedtke, T., Weltmann, K.D., Wollert, H.-G., 2017. Cold atmospheric plasma: a new tool for the treatment of superficial driveline infections. *Eur J Cardiothorac Surg* 51, 186–187. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezw212>
- Isbary, G., Heinlin, J., Shimizu, T., Zimmermann, J.L., Morfill, G., Schmidt, H.-U., Monetti, R., Steffes, B., Bunk, W., Li, Y., Klaempfl, T., Karrer, S., Landthaler, M., Stolz, W., 2012. Successful and safe use of 2 min cold atmospheric argon plasma in chronic wounds: results of a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 167, 404–410. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2012.10923.x>
- Isbary, G., Morfill, G., Schmidt, H.U., Georgi, M., Ramrath, K., Heinlin, J., Karrer, S., Landthaler, M., Shimizu, T., Steffes, B., Bunk, W., Monetti, R., Zimmermann, J.L., Pompl, R., Stolz, W., 2010. A first prospective randomized controlled trial

- to decrease bacterial load using cold atmospheric argon plasma on chronic wounds in patients: Argon plasma significantly decreases bacteria on wounds. *British Journal of Dermatology* 163, 78–82. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2010.09744.x>
- Jordan, M.C., Jovic, S., Gilbert, F., Kunz, A., Ertl, M., Strobl, U., Jakubietz, R.G., Jakubietz, M.G., Meffert, R.H., Fuchs, K.F., 2021. Qualitätssteigerung der Abrechnungsprüfung durch Smartphone-basierte Fotodokumentation in der Unfall-, Hand- und plastischen Chirurgie. *Unfallchirurg* 124, 366–372. <https://doi.org/10.1007/s00113-020-00866-8>
- Kim, J., Feller, E.D., Chen, W., Liang, Y., Dilsizian, V., 2019. FDG PET/CT for Early Detection and Localization of Left Ventricular Assist Device Infection: Impact on Patient Management and Outcome. *JACC Cardiovasc Imaging* 12, 722–729. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.01.024>
- Kirklin, J.K., Naftel, D.C., Pagani, F.D., Kormos, R.L., Stevenson, L., Miller, M., Young, J.B., 2012. Long-term mechanical circulatory support (destination therapy): On track to compete with heart transplantation? *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 144, 584–603. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2012.05.044>
- Kirklin, J.K., Naftel, D.C., Pagani, F.D., Robert, L., Stevenson, L., Miller, M., Young, J.B., 2013. Long-Term Mechanical Circulatory Support (Destination Therapy): On track to compete with hearthtransplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 144, 584–603. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2012.05.044.LONG-TERM>
- Kletschkus, K., Haralambiev, L., Mustea, A., Bekeschus, S., Stope, M.B., 2020. Review of Innovative Physical Therapy Methods: Introduction to the Principles of Cold Physical Plasma. *In Vivo* 34, 3103–3107. <https://doi.org/10.21873/invivo.12143>
- Klinke, R., Pape, H.-C., Silbernagl, S., Bauer, C., Gay, R., Rothenburger, A.) (Eds.), 2005. *Physiologie*, 5., komplett überarbeitete Auflage. ed. Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
- Kopera, D., Kokol, R., Berger, C., Haas, J., 2005. Low level laser: Does it influence wound healing in venous leg ulcers? A randomized, placebo-controlled, double-blind study [8]. *British Journal of Dermatology* 152, 1368–1370. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2005.06586.x>

- Kremer, J., Meinert, É.F.R.C., Farag, M., Mueller, F., Soethoff, J.P., Karck, M., Schmack, B., Meyer, A.L., Warnecke, G., 2022. New Wound Management of Driveline Infections with Cold Atmospheric Plasma. *JCDD* 9, 405. <https://doi.org/10.3390/jcdd9110405>
- Lademann, J., Ulrich, C., Patzelt, A., Richter, H., Kluschke, F., Klebes, M., Lademann, O., Kramer, A., Weltmann, K.D., Lange-Asschenfeldt, B., 2013. Risk assessment of the application of tissue-tolerable plasma on human skin. *Clinical Plasma Medicine* 1, 5–10. <https://doi.org/10.1016/j.cpme.2013.01.001>
- Laroussi, M., 2008. The Biomedical Applications of Plasma: A Brief History of the Development of a New Field of Research. *IEEE Trans. Plasma Sci.* 36, 1612–1614. <https://doi.org/10.1109/TPS.2008.917167>
- Martín, P., Puerta, J., 1998. *Plasma Physics*. Kluwer Academic Publishers.
- Matthes, R., 2012. Antimikrobielle Wirksamkeit von kaltem Atmosphärendruckplasma drei verschiedener Quellen an Biofilmen auf Kunststoffoberflächen im Hinblick auf eine Anwendbarkeit zur Behandlung chronischer Wunden. Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald, Greifswald.
- Metelmann, H.-R., Seebauer, C., Miller, V., Fridman, A., Bauer, G., Graves, D.B., Povesle, J.-M., Rutkowski, R., Schuster, M., Bekeschus, S., Wende, K., Masur, K., Hasse, S., Gerling, T., Hori, M., Tanaka, H., Ha Choi, E., Weltmann, K.-D., Metelmann, P.H., Von Hoff, D.D., Woedtke, T. von, 2018. Clinical experience with cold plasma in the treatment of locally advanced head and neck cancer. *Clinical Plasma Medicine* 9, 6–13. <https://doi.org/10.1016/j.cpme.2017.09.001>
- Metelmann, H.-R., von Woedtke, T., Weltmann, K.-D., 2016. *Plasmamedizin - Kaltplasma in der medizinischen Anwendung*. Springer.
- Moelleken, M., Jockenhöfer, F., Wiegand, C., Buer, J., Benson, S., Dissemond, J., 2020. Pilot study on the influence of cold atmospheric plasma on bacterial contamination and healing tendency of chronic wounds. *J Dtsch Dermatol Ges* 18, 1094–1101. <https://doi.org/10.1111/ddg.14294>
- Mott-Smith, H., 1971. History of “plasmas.” *Nature* 233(5316):219. <https://doi.org/10.1038/233219a0>
- Najjar, E., Hallberg Kristensen, A., Thorvaldsen, T., Hubbert, L., Svenarud, P., Dalén, M., Månsson Broberg, A., Lund, L.H., 2018. Controller and battery changes due to technical problems related to the HVAD® left ventricular assist device -

- a single center experience. *Journal of Cardiothoracic Surgery* 13, 74.  
<https://doi.org/10.1186/s13019-018-0759-9>
- Nargis, W., Ahamed, B., Ibrahim, M., 2014. Procalcitonin versus C-reactive protein: Usefulness as biomarker of sepsis in ICU patient. *Int J Crit Illn Inj Sci* 4, 195.  
<https://doi.org/10.4103/2229-5151.141356>
- O'Horo, J.C., Abu Saleh, O.M., Stulak, J.M., Wilhelm, M.P., Baddour, L.M., Rizwan Sohail, M., 2018. Left Ventricular Assist Device Infections: A Systematic Review. *ASAIO Journal* 64, 287–294.  
<https://doi.org/10.1097/MAT.0000000000000684>
- Overlack, K., Olsen, C., 2012. Qualitätsberichte Universitäres Herzzentrum Hamburg.
- Pae, W.E., Connell, J.M., Adelowo, A., Boehmer, J.P., Korfer, R., El-Banayosy, A., Hetzer, R., Vigano, M., Pavie, A., Clinical Utility Baseline Study (CUBS) Group, 2007. Does total implantability reduce infection with the use of a left ventricular assist device? The LionHeart experience in Europe. *J Heart Lung Transplant* 26, 219–229. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2006.12.007>
- Pereda, D., Conte, J.V., 2011. Left ventricular assist device driveline infections. *Cardiol Clin* 29, 515–527. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2011.08.004>
- Piper, W., 2013. Krankheiten des Herz-Kreislauf-Systems, in: *Innere Medizin, Springer-Lehrbuch*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, pp. 1–180.  
[https://doi.org/10.1007/978-3-642-33108-4\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-642-33108-4_1)
- Pistono, M., Corrà, U., Gnemmi, M., Imparato, A., Caruso, R., Balestroni, G., Tarro Genta, F., Angelino, E., Giannuzzi, P., 2015. Cardiovascular prevention and rehabilitation for patients with ventricular assist device From exercise therapy to long-term therapy Part II: Long-term therapy. *Monaldi Arch Chest Dis* 76.  
<https://doi.org/10.4081/monaldi.2011.185>
- Pröber, A., 2019. Pressemitteilung Klinikum Karlsburg Weihnachtsfeier der Kunstherz Patienten.pdf.
- Rasinkangas, R., 1999. Solar wind & interplanetary magnetic field (IMF). URL <http://magbase.rssi.ru/REFMAN/SPPHTEXT/solarwind.html>
- Reuter, S., von Woedtke, T., Weltmann, K.-D., 2018. The kINPen—a review on physics and chemistry of the atmospheric pressure plasma jet and its applications. *J. Phys. D: Appl. Phys.* 51, 233001. <https://doi.org/10.1088/1361-6463/aab3ad>

- Rotering, H., Al Shakaki, M., Welp, H., Dell'Aquila, A.M., 2020. Preliminary Results of a New Treatment Strategy for Relapsed Left Ventricular Assist Device–Specific Infections. *The Annals of Thoracic Surgery* 110, 1302–1307. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2020.02.007>
- Schulz-Stübner, S. (Ed.), 2017. Repetitorium Krankenhaushygiene, hygienebeauftragter Arzt und ABS-beauftragter Arzt, 2., aktualisierte und erweiterte Auflage. ed. Springer Berlin, Berlin.
- Stratmann, B., Costea, T.-C., Nolte, C., Hiller, J., Schmidt, J., Reindel, J., Masur, K., Motz, W., Timm, J., Kerner, W., Tschoepe, D., 2020. Effect of Cold Atmospheric Plasma Therapy vs Standard Therapy Placebo on Wound Healing in Patients With Diabetic Foot Ulcers: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open* 3, e2010411. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.10411>
- Theinkom, F., Singer, L., Cieplik, F., Cantzler, S., Weilemann, H., Cantzler, M., Hiller, K.-A., Maisch, T., Zimmermann, J.L., 2019. Antibacterial efficacy of cold atmospheric plasma against *Enterococcus faecalis* planktonic cultures and biofilms in vitro. *PLoS ONE* 14, e0223925. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0223925>
- Tiedke, B., 2014. Fotodokumentation in der Wundversorgung. *intensiv* 22, 68–69. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1371346>
- Toda, K., Sawa, Y., 2015. Clinical management for complications related to implantable LVAD use. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 63, 1–7. <https://doi.org/10.1007/s11748-014-0480-0>
- Ulrich, C., Kluschke, F., Patzelt, A., Vandersee, S., Czaika, V.A., Richter, H., Bob, A., Hutten, J. von, Painsi, C., Hüge, R., Kramer, A., Assadian, O., Lademann, J., Lange-Asschenfeldt, B., 2015. Clinical use of cold atmospheric pressure argon plasma in chronic leg ulcers: A pilot study. *J Wound Care* 24, 196, 198–200, 202–203. <https://doi.org/10.12968/jowc.2015.24.5.196>
- von Woedtke, T., Schmidt, A., Bekeschus, S., Wende, K., Weltmann, K.-D., 2019. Plasma Medicine: A Field of Applied Redox Biology. *In Vivo* 33, 1011–1026. <https://doi.org/10.21873/invivo.11570>
- von Woedtke, T., Weltmann, K.-D., 2016. Grundlagen der Plasmamedizin. *MKG-Chirurg* 9, 246–254. <https://doi.org/10.1007/s12285-016-0075-0>

Wiedemann, D., Haberl, T., Riebandt, J., Simon, P., Laufer, G., Zimpfer, D., 2014.  
Ventricular Assist Devices - Evolution of Surgical Heart Failure Treatment. Eur  
Cardiol 9, 54–58. <https://doi.org/10.15420/ecr.2014.9.1.54>

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Aggregatzustände (modifiziert nach (Metelmann et al., 2016) .....	13
<b>Abbildung 2:</b> Prinzip der CAP-gestützten Wundheilung (modifiziert nach Metelmann et al., 2016) .....	14
<b>Abbildung 3:</b> kINPen MED Anwendung im Bereich der driveline-Austrittsstelle (mit freundlicher Genehmigung durch Dr. Hilker Klinikum Karlsburg).....	15
<b>Abbildung 4:</b> Effekt der CAP-Anwendung in gestaffelter Anwendungszeit direkt auf die driveline (Hilker et al., 2020).....	16
<b>Abbildung 5:</b> Modifiziert nach Bad Oeynhausener Wund Graduierung (Gummert and Morshuis, 2019) .....	21
<b>Abbildung 6:</b> Linksherzunterstützungssystem-Implantationen mit driveline-Infektion und CAP-Behandlung im Zeitraum 2014-2018 in den beiden Zentren .....	25
<b>Abbildung 7:</b> Absolute Häufigkeit erfolgreicher oder nicht erfolgreicher Behandlungsregime; Kombination 1-2 jeweils ambulante wiederkehrende CAP- Behandlung; in Kombination 1 mit stationär wiederkehrender CAP-Behandlung und in Kombination 2 mit stationär täglicher CAP-Behandlung .....	26
<b>Abbildung 8:</b> Das C-reaktive Protein zu den Zeitpunkten zu Beginn der Behandlung $t_0$ , am Ende der Behandlung $t_1$ und zum follow up $t_2$ ; jede Kurve steht für einen Patienten .....	29
<b>Abbildung 9:</b> Fotoauswertung anhand der Wundgraduierung .....	30
<b>Abbildung 10:</b> Absolute Häufigkeit charakteristischer Entzündungswerte in Abhängigkeit der Wundgraduierung gemäß Fotodokumentation zu Beginn der Behandlung $t_0$ .....	31



## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> NYHA Klassifikation .....	9
<b>Tabelle 2:</b> Therapieziele.....	10
<b>Tabelle 3:</b> Entzündungswerte zum Beginn der Behandlung .....	27
<b>Tabelle 4:</b> Auflistung der initialen Antibiotika zur Behandlung der driveline-Infektion .....	33

## Danksagung

Es gibt einige Menschen, bei denen ich mich bedanken möchte. Ohne deren Unterstützung wäre ein solches Projekt für mich nicht durchführbar gewesen.

Prof. Dr. Marcus Barten aus dem UHZ Hamburg möchte ich für die Bereitschaft seine Daten für die Arbeit zur Verfügung zu stellen danken. Auch für die Betreuung während der Datensammlung in Hamburg und das umfangreiche Engagement bei der Betreuung der Arbeit sei hier gedankt.

Dr. Lutz Hilker aus dem Klinikum Karlsburg danke ich für die Übernahme der Betreuung, die Einführung in die Plasmamedizin, ein stets offenes Ohr für Fragen sowie die nötige Geduld.

Auch möchte ich mich bei allen bedanken, die mir mit viel Geduld und Zeit bei der Recherche der Daten und Patientenakten geholfen haben. Genannt seien hier die beiden Archivarinnen des Klinikums Karlsburg, Frau Sabine Wegner und Frau Heike Krüger, die VAD Koordinatoren am UHZ Hamburg Herr Christian Beier, Frau Mareike Schubert und Frau Christine Oelschner, sowie der VAD Koordinator des Klinikums Karlsburg Herr Stephan Böttcher.

Prof. Thomas von Woedtke aus dem INP danke ich für die Anregungen und ausführlichen Informationen zum Thema Plasmamedizin.

Zu guter Letzt möchte ich mich bei meiner Familie, allen voran bei meiner Frau, für ihre Unterstützung und Motivation zur Fertigstellung der Dissertation bedanken.

## **Eidesstattliche Versicherung**

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: \_\_\_\_\_