

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Zentrum für Anästhesiologie und Intensivmedizin

Klinik für Intensivmedizin

Direktor: Prof. Dr. med. Stefan Kluge

Patientencharakteristika und Outcome-Analyse für Patienten mit nekrotisierender Fasziiitis in der Klinik für Intensivmedizin des Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Dissertation

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

vorgelegt von:

Alexandru Ion Ogica
aus Bukarest

Hamburg, 2019

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 20.01.2020**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. Christoph Burdelski

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Holger Rohde

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	5
Tabellenverzeichnis	6
1. Einleitung	7
1.1 Hintergrund.....	7
1.2 Inzidenz	7
1.3 Risikofaktoren.....	7
1.4 Klinische und radiologische Aspekte	8
1.5 Behandlungsprinzipien.....	9
1.6 Ziel der Arbeit	11
2. Material und Methoden	12
2.1 Datenerhebung.....	12
2.2 Statistische Analyse	14
2.3 Ethische Aspekte.....	15
3. Ergebnisse	16
3.1 Demographische Charakteristika und Grunderkrankungen.....	16
3.2 Risikofaktoren.....	16
3.3 Klinische Manifestationen	16
3.4 Lokalisation der NF	17
3.5 Bildgebende Diagnostik	19
3.6 Der LRINEC-Score.....	19
3.7 Chirurgische Therapie.....	20
3.8 Mikrobiologische Befunde und antiinfektive Therapie.....	21
3.9 Intensivmedizinische Daten	22
3.10 Länge des Intensiv-und Krankenhausaufenthaltes und Mortalität	28
3.11 Uni- und multivariate Analyse	28
4. Diskussion.....	31
4.1 Outcome und Mortalität.....	31
4.2 Aufnahmezustand.....	32
4.3 Demographische Daten	32
4.4 Klinik und Lokalisation der NF	33
4.5 Der „LRINEC“ Score.....	34
4.6 Bildgebende Diagnostik	34

4.7 Chirurgische Therapie	35
4.8 Mikrobiologische Befunde und antibiotische Therapie.....	35
4.9 Scores bei Aufnahme und Organdysfunktion.....	36
4.10 Intensivmedizinische Maßnahmen	37
4.11 Das Serumlaktat.....	38
4.12 Grenzen und Probleme des Studiendesigns.....	39
4.13 Schlussfolgerung.....	40
5.	41
5.1 Summary	41
5.2 Zusammenfassung.....	42
6. Abkürzungsverzeichnis.....	43
7. Literaturverzeichnis	44
8. Danksagung	48
9. Lebenslauf.....	49
10. Eidesstattliche Erklärung.....	50

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Hämorrhagische Bullae und Hautnekrosen	8
Abb. 2: Die nekrotische graue Faszie – ein typischer intraoperativer Befund.....	9
Abb. 3: Extensives chirurgisches Debridement (Wade rechts).....	10
Abb. 4: Extensives chirurgisches Debridement (Oberschenkel rechts).....	10
Grafik 1: NF Lokalisation bei Überlebenden und Verstorbenen	18
Grafik 2: Lokalisation der NF der unteren Extremitäten	18
Grafik 3: Bildgebung bei Überlebenden und Verstorbenen	19
Grafik 4: Charakterisierung der Kohorte anhand des LRINEC-Scores	20
Grafik 5: Einteilung der am häufigsten isolierten Keime	21
Grafik 6: ROC-Kurve für den SOFA-Score	23
Grafik 7: Anzahl der Organdysfunktionen.....	24
Grafik 8: Überblick der intensivmedizinischen Maßnahmen	28
Grafik 9: ROC Kurve für das Serumlaktat bei Aufnahme.....	30

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Der LRINEC-Score.....	13
Tabelle 2: Demographische Eigenschaften und Grunderkrankungen.....	17
Tabelle 3: Antibiotische und mikrobiologische Daten.....	22
Tabelle 4: Übersicht der Organversagen.....	24
Tabelle 5: Laborchemie bei Aufnahme auf die Intensivstation	25
Tabelle 6: Intensivmedizinische Maßnahmen über die ersten 24 Stunden.....	27
Tabelle 7: Für Mortalität signifikante Variablen nach der univariaten Analyse.....	29

1. Einleitung

1.1 Hintergrund

Die nekrotisierende Weichteilinfektion ist der Überbegriff für fulminant verlaufende, bakteriell bedingte, nekrotisierende Verläufe von Faszitiden, Myositiden und Cellulitiden. Erstmalige Erwähnung fanden solche Weichteilinfektionen durch Hippokrates bereits im Jahr 500 v. Christus. Er nannte sie „Erysipel“ (Descamps et al., 1994). Der heute noch häufig verwendete Begriff „*nekrotisierende Faszitis*“ (NF) wurde von Wilson et al. um 1951 vorgestellt, der die Fasziennekrose als entscheidenden pathophysiologischen Bestandteil in der Entwicklung dieser Erkrankungen erkannte (Wilson, 1952). Die Nekrosen können in unterschiedlichem Ausmaß alle Weichteilschichten einbeziehen. Insofern umschreibt der 2007 formulierte Begriff „*nekrotisierende Weichteil-infektion*“ den pathophysiologischen Prozess präziser (Anaya and Dellinger, 2007). NF werden anhand der mikrobiologisch nachgewiesenen Erreger in zwei Gruppen aufgeteilt: Typ I (polymikrobiell) oder Typ II (monomikrobiell).

1.2 Inzidenz

Die Inzidenz der NF variiert stark zwischen 0,3 – 5 Fällen pro 100.000 Einwohner in Europa (Glass et al., 2015, Naseer et al., 2016) und bis zu 15,5 Fällen pro 100.000 Einwohner in Thailand (Khamnuan et al., 2015). Die Mortalitätsrate wird in der Literatur zwischen 21 % und 32 % angegeben (Krieg et al., 2014, Glass et al., 2015).

1.3 Risikofaktoren

Zu den Risikofaktoren für NF zählen unterschiedliche Schädigungen der Haut, wie schwere penetrierende oder stumpfe Traumata und kleine Wunden wie Insektenstiche, Injektionen bei intravenösem Drogenabusus etc. Auch Schleimhautverletzungen, eine Immunsuppression sowie das Vorliegen einer malignen Grunderkrankung sind prädisponierende Faktoren für die Entwicklung einer NF (Stevens and Bryant, 2017, Anaya and Dellinger, 2007, Gupta et al., 2016).

1.4 Klinische und radiologische Aspekte

Die klinische Präsentation sowie die makroskopische Ansicht des betroffenen Körperteils liefern oft die essentiellen Informationen für die Diagnosestellung einer NF. Schmerz, Rötung und Schwellung der betroffenen Körperregion bilden die typische Trias der klinischen Manifestation einer NF. Hämorrhagische Verfärbungen und Bullae sind fakultative Hautveränderungen, die sich oft bei fulminant verlaufenden NF zeigen können (siehe Abb.1).

Radiologische Verfahren wie eine kontrastmittelgestützte Computer- oder Magnetresonanztomographie werden oftmals zur Diagnosestellung einer NF angewendet. Wegweisende Befunde bei diesen Untersuchungen sind Alterationen im Weichgewebe, wie Gas- und Flüssigkeitsansammlungen, die Auflösung anatomischer Strukturen, sowie eine Kontrastmittelanreicherung im affektierten Bereich. Der intraoperative Befund einer NF kann stark variieren. Das Vorhandensein von Fasziennekrosen ist pathognomonisch für das Vorliegen einer NF (siehe Abb. 2)



Abb. 1: Hämorrhagische Bullae und Hautnekrosen
NF mit *Serratia marcescens*; weiblich, 70 Jahre

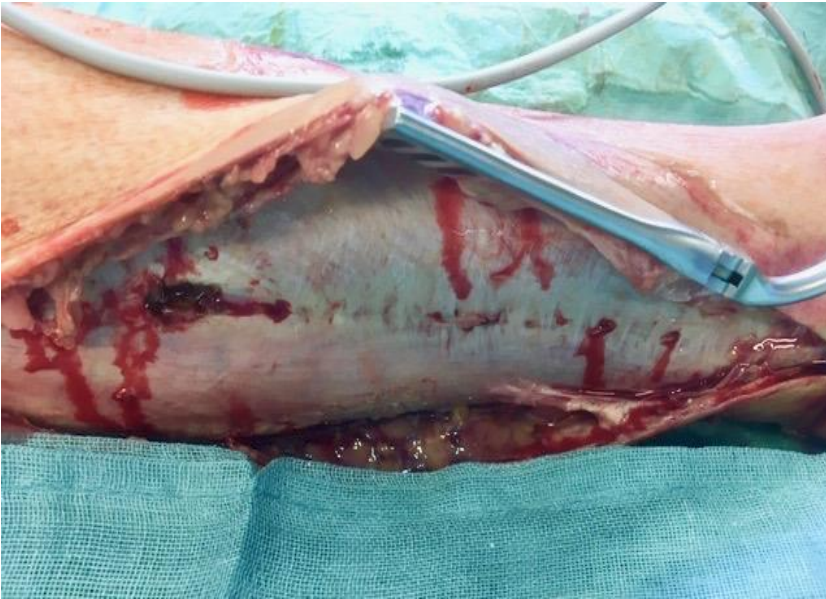


Abb. 2: Die nekrotische graue Faszie – ein typischer intraoperativer Befund
NF mit *Serratia marcescens*; weiblich, 70 Jahre

1.5 Behandlungsprinzipien

NF sind absolute medizinische Notfälle. Die ausgedehnte bakterielle Zerstörung des Weichgewebes mit systemischer Mitreaktion geht mit der Entwicklung einer Sepsis bis hin zu einem septischen Schock mit Multiorganversagen einher. Eine frühe und umfassende chirurgische Sanierung, sowie eine suffiziente antibiotische Therapie sind die Eckpfeiler der Therapie. Notwendig zur Fokussanierung ist ein radikales Debridement des betroffenen Wundgebietes (siehe Abb. 3 und 4). In vorangegangenen Studien konnte gezeigt werden, dass die Mortalität direkt proportional zu der Zeit bis zur Operation steigt (Wong et al., 2003). Insbesondere sind die ersten 24 Stunden nach der Operation kritisch und in der Regel ist eine Behandlung auf der Intensivstation notwendig. Der postoperative Zytokinsturm führt zu einer globalen unspezifischen Entzündungsreaktion, die durch Vasodilatation, Mikrozirkulationsstörungen und dem sogenannten kapillären Leck gekennzeichnet ist. Diese systemische und überschießende Wirtsreaktion kann zu unterschiedlichen Graden der Organdysfunktion führen (Stevens and Bryant, 2017).



Abb. 3: Extensives chirurgisches Debridement (Wade rechts)
NF mit *Streptokokkus pneumoniae*; männlich, 50 Jahre



Abb. 4: Extensives chirurgisches Debridement (Oberschenkel rechts)
NF mit *Streptokokkus pneumoniae*; männlich, 50 Jahre

1.6 Ziel der Arbeit

In Anbetracht der hohen Mortalitätsrate bei Patienten mit NF sollen mögliche Mortalitäts-Prädiktoren für Patienten mit NF identifiziert werden. Hierfür erfolgte eine unizentrische retrospektive Datenerhebung an dem Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, sowie die statistische Evaluation mittels uni- und multivariater Analyse der demographischen, medizinischen und chirurgischen Daten. Primärer Endpunkt war die Mortalität auf der Intensivstation.

2. Material und Methoden

Das Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf ist ein Krankenhaus der Maximalversorgung in der Metropolregion Hamburg mit 1.460 Krankenhausbetten und mehr als 80.000 stationären Patientenbehandlungen pro Jahr. Die Klinik für Intensivmedizin umfasst 12 Intensivstationen mit insgesamt 140 Intensivbetten. Circa 8.000 Patienten werden pro Jahr in der Klinik für Intensivmedizin behandelt. Die durchschnittliche Verweildauer auf der Intensivstation beträgt 5,81 Tage.

2.1 Datenerhebung

Alle Patienten, die zwischen dem 1. Januar 2009 und dem 31. Dezember 2017 mit der Diagnose einer NF auf den Intensivstationen des Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf behandelt wurden, konnten in diese Arbeit eingeschlossen werden. Patienten mit nicht nekrotisierenden Weichteilinfektionen wurden ausgeschlossen. Als Suchkriterium wurde der Begriff „nekrotisierende Faszitis“ verwendet, wie in der Internationalen Klassifikation von Krankheiten, Version 10 (2016), vorgeschlagen wurde. Die Daten wurden aus den elektronischen Patientendatenverwaltungssystemen extrahiert [Soarian, Siemens, Erlangen, für die nicht auf der Intensivstation erhobenen Daten, und Integrated Care Manager (ICM), Dräger Medical, Lübeck, Deutschland, für die auf der Intensivstation erhobenen Daten].

Die folgenden Patientendaten wurden extrahiert: Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index (BMI), Gewicht, Komorbiditäten, Risikofaktoren, Aufnahmetyp, klinisches Bild bei Aufnahme, präoperative Bildgebung, Lokalisation, chirurgische Merkmale, Antibiotikatherapie und mikrobiologische Daten. Retrospektiv erfolgte zusätzlich die Berechnung des „Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis“ Score (LRINEC), ein von Wong et al. (Wong et al., 2004) entwickeltes, international anerkanntes Scoringssystem, zur Unterscheidung von NF und anderen Weichteilinfektionen (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Der LRINEC-Score

Variable	Schwellenwert	Punkte
CRP, mg/dl	< 15	0
	≥ 15	4
Leukozyten, x 10 ³ /μL	< 15	0
	15 - 25	1
	> 25	2
Hämoglobin, g/dL	> 13,5	0
	11 - 13,5	1
	< 11	2
Serumnatrium, mmol/L	≥ 135	0
	< 135	2
Serum Kreatinin, mg/dL	≤ 1,6	0
	> 1,6	2
Glukose, mg/dL	≤ 180	0
	> 180	1
Zusammengesetzter Score	Score < 6 Score 6 - 7 Score ≥ 8	Niedriges Risiko Mittelgradiges Risiko Hohes Risiko

CRP-C-reaktives Protein

Die folgenden intensivmedizinischen Daten wurden extrahiert: Vorhandensein eines septischen Schocks, Organdysfunktion, Laborwerte, Organunterstützungsmaßnahmen (Beatmung, Verwendung von Katecholaminen bzw. Inotropika, Nierenersatzverfahren, Transfusionen von Blutprodukten, Kortikoid- und Immunglobulingabe, klinische Ernährung), Flüssigkeitshaushalt, Verweildauer auf der Intensivstation und Mortalität.

Bei der Sepsis handelt es sich um eine lebensbedrohliche Organfunktionsstörung, die durch eine gestörte Wirtsreaktion auf eine Infektion verursacht wird (Rhodes et al., 2017a). Der septische Schock ist eine Sonderform der Sepsis mit hoher Mortalität, welcher mit einer teils schweren Kreislaufdysregulation, sowie zellulären und

metabolischen Beeinträchtigungen einhergehen kann. Die folgenden Kriterien müssen erfüllt werden:

- das Vorhandensein einer Sepsis
- Vasopressorengabe erforderlich, um bei persistierender Hypotonie einen mittleren arteriellen Druck ≥ 65 mmHg aufrecht zu erhalten
- Serum-Laktat > 2 mmol/L trotz adäquater Volumensubstitution

Der Schweregrad der Erkrankung in der vorliegenden Arbeit wurde mit dem „Simplified Acute Physiology Score II“ (SAPS II) quantifiziert. Die Organdysfunktionen und der Grad des Multiorganversagens wurden mit dem Sepsis-bezogenen Organversagens-Assessment-Score (SOFA) definiert bzw. berechnet (Vincent et al., 1996). Die 28-Tage- und die Krankenhausmortalität wurden mitanalysiert, allerdings war die Sterblichkeit auf der Intensivstation die Hauptergebnisvariable.

2.2 Statistische Analyse

Die Patientendaten wurden mit Excel (Microsoft Software, Version 2013) erfasst und entweder als absolute Zahlen mit Prozentsätzen oder je nach Bedarf als Median, Spannweite, Interquartilsabstand (IQR) oder Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) dargestellt. Der Student-t-Test wurde für kontinuierliche Variablen verwendet. Der Pearson-Chi-Quadrat-Test oder der Fisher-Exakt-Test wurden für kategoriale Variablen verwendet. Für den Outcome in der univariaten Analyse relevanter Variablen wurde das Chancenverhältnis (OR) bzw. das 95 % Konfidenzintervall (95 % KI) zusätzlich berechnet. Parameter, die sich in der univariaten Analyse als signifikant erwiesen (zweiseitiger P - Wert $< 0,05$) und auch für die klinische Praxis wichtig waren, wurden in eine multivariate logistische Regressionsanalyse einbezogen. Das Endergebnis wurde nach Alter und Geschlecht angepasst und mittels einer Grenzwertoptimierungskurve (ROC-Kurve) analysiert. Die statistische Analyse wurde mit IBM SPSS Statistics Version 25.0 durchgeführt.

2.3 Ethische Aspekte

Aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie war die Einwilligung der Patienten, gemäß den lokalen Anforderungen, nicht erforderlich. Die schriftliche Genehmigung zur Verwendung des fotografischen Materials wurde vom Patienten (Abb. 1 und 2) bzw. vom Betreuer (Abb. 3 und 4) eingeholt.

3. Ergebnisse

3.1 Demographische Charakteristika und Grunderkrankungen

Insgesamt wurden 59 Patienten mit NF während des Untersuchungszeitraums in der Klinik für Intensivmedizin behandelt. Das Durchschnittsalter (\pm SD) betrug $54,88 \pm 18,32$ Jahre (Spannweite: 19 bis 89 Jahre), der Anteil männlicher Patienten lag bei 70 %. Der durchschnittliche (\pm SD) BMI betrug $26,8 \pm 6,14$ kg/m², das Gewicht $85,15 \pm 24,13$ kg. Die häufigsten Begleiterkrankungen waren bei 21/59 Patienten (36 %) eine arterielle Hypertonie. Bei jeweils 12/59 Patienten (20 %) lagen verschiedene Arten von Autoimmunerkrankungen oder maligne Erkrankungen vor. 16/59 Patienten (27 %) erhielten zum Zeitpunkt der NF eine immunsuppressive Therapie. Weitere Begleiterkrankungen waren die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK, 14 %), koronare Herzkrankheit (KHK, 14 %), Hypercholesterinämie (10 %), Lebererkrankungen (8 %), chronisch obstruktive Lungenerkrankungen (COPD, 8 %) und Alkoholismus (8 %). Eine detaillierte Liste der demografischen Merkmale bzw. der Vorerkrankungen der Patienten liegt in Tabelle 2 vor.

3.2 Risikofaktoren

21/59 Patienten (36 %) hatten keine Risikofaktoren für eine NF. 12/59 Patienten (20 %) zeigten chronische Wunden. 12/59 Patienten (20 %) entwickelten die NF postoperativ, zehn Patienten (17 %) nach Hautverletzungen durch Injektionen oder kleineren Traumata und lediglich vier Patienten (7 %) nach größeren Traumata wie Ablederungsverletzungen oder Anpralltraumata.

3.3 Klinische Manifestationen

Alle Patienten wurden über die zentrale Notaufnahme aufgenommen. 19/59 Patienten (32 %) wurden als Interhospitaltransfer in die Notaufnahme notärztlich verbracht, 9/59 Patienten (15 %) lagen initial auf einer peripheren Station des Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf.

Die klassische Trias von Schmerz, Schwellung und Erythem wurde lediglich bei sieben von den 59 Patienten beobachtet (12 %). Zehn Patienten (17 %) zeigten zusätzlich ausgeprägte Blasen- und Hautnekrosen. Neun Patienten (15 %) litten unter Fieber.

Tabelle 2: Demographische Eigenschaften und Vorerkrankungen

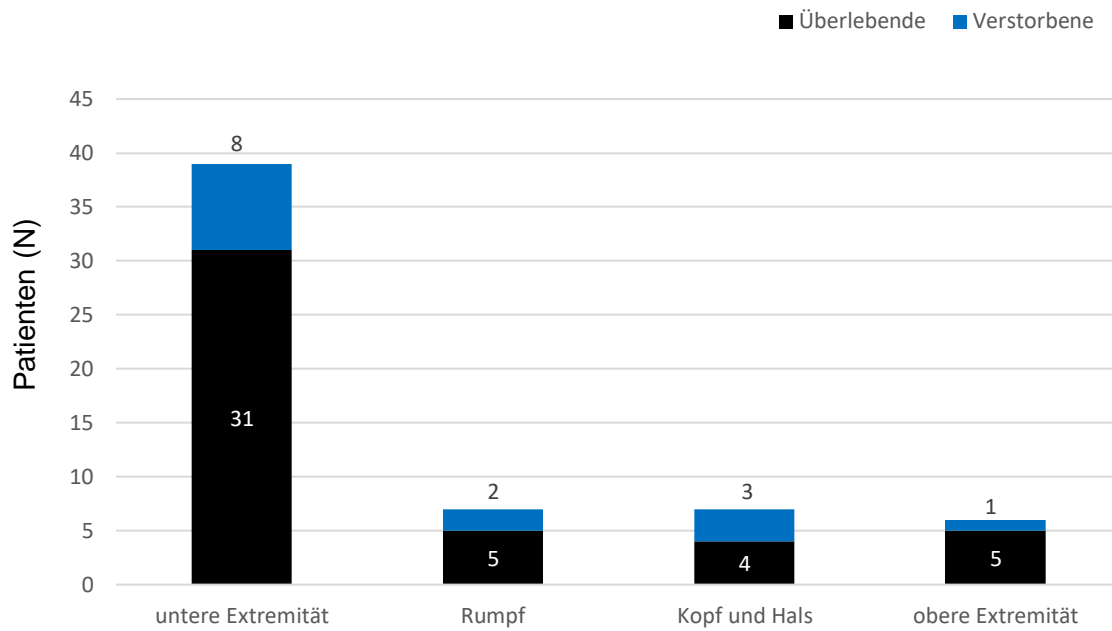
Variable	Patienten (N=59)	Überlebende (N=44)	Verstorbene (N=15)	P-Wert
Männlich (N, %)	41 (70)	30 (68)	11 (73)	0,709
Alter, Jahre (Mittelwert ± SD)	54,88 ± 18,32	53,84 ± 18,42	57,93 ± 18,29	0,453
Gewicht, kg (Mittelwert ± SD)	85,15 ± 24,13	83,33 ± 20,88	89,87 ± 31,42	0,377
BMI, kg/m ² (Mittelwert ± SD)	26,8 ± 6,14	26,5 ± 6,23	27,9 ± 5,96	0,461
Komorbiditäten (N, %)				
Arterielle Hypertonie	21 (36)	14 (32)	7 (47)	0,300
Immunsuppressive Therapien	16 (27)	11 (25)	5 (33)	0,532
Autoimmunerkrankungen	12 (20)	6 (14)	6 (40)	0,028
Neoplasien	12 (20)	10 (23)	2 (13)	0,441
Diabetes mellitus	11 (19)	7 (16)	4 (27)	0,446
pAVK	8 (14)	4 (9)	4 (27)	0,184
KHK	8 (14)	6 (14)	2 (13)	0,976
Hypercholesterinämie	6 (10)	4 (9)	2 (13)	0,638
Lebererkrankungen	5 (8)	0	5 (33)	
COPD	5 (8)	2 (5)	3 (20)	0,099
Alkoholismus	5 (8)	4 (9)	1 (7)	1,000
Keine Komorbiditäten	13 (22)	13 (30)	0	

BMI–Body Mass Index, pAVK–periphere arterielle Verschlusskrankheit, KHK–koronare Herzkrankheit, COPD–chronische obstruktive Lungenerkrankung

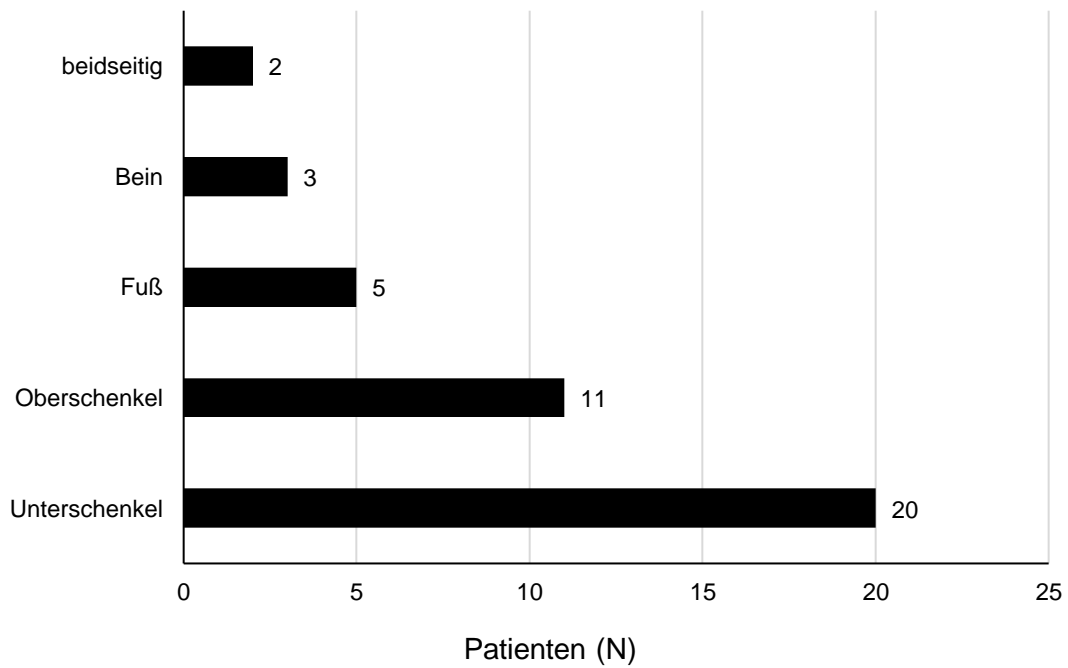
3.4 Lokalisation der NF

Die Hauptlokalisierung der NF war bei 39/59 Patienten (66 %) die untere Extremität, gefolgt von Kopf / Hals und Rumpf bei jeweils sieben Patienten (12 %) und der oberen Extremität bei sechs Patienten (10 %) (siehe Grafik 1). Zusätzlich zeigt Grafik 2 die genauere Lokalisation der NF an den unteren Extremitäten.

Grafik 1: NF Lokalisation bei Überlebenden und Verstorbenen



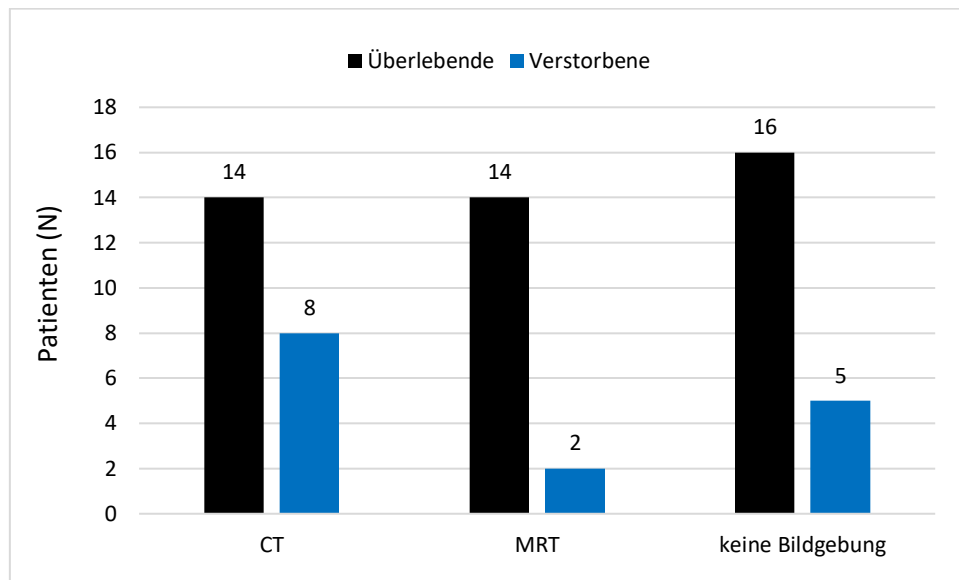
Grafik 2: Lokalisation der NF der unteren Extremitäten



3.5 Bildgebende Diagnostik

38/59 Patienten (64 %) wurden einer präoperativen diagnostischen Bildgebung zugeführt: 22/38 Patienten erhielten eine Computertomographie (CT) und 16/38 eine Magnetresonanztomographie (MRT) (siehe Grafik 3). Von den Patienten die in den ersten 48 Stunden verstarben, hatten 75 % (sechs von acht Patienten) eine diagnostische Bildgebung erhalten.

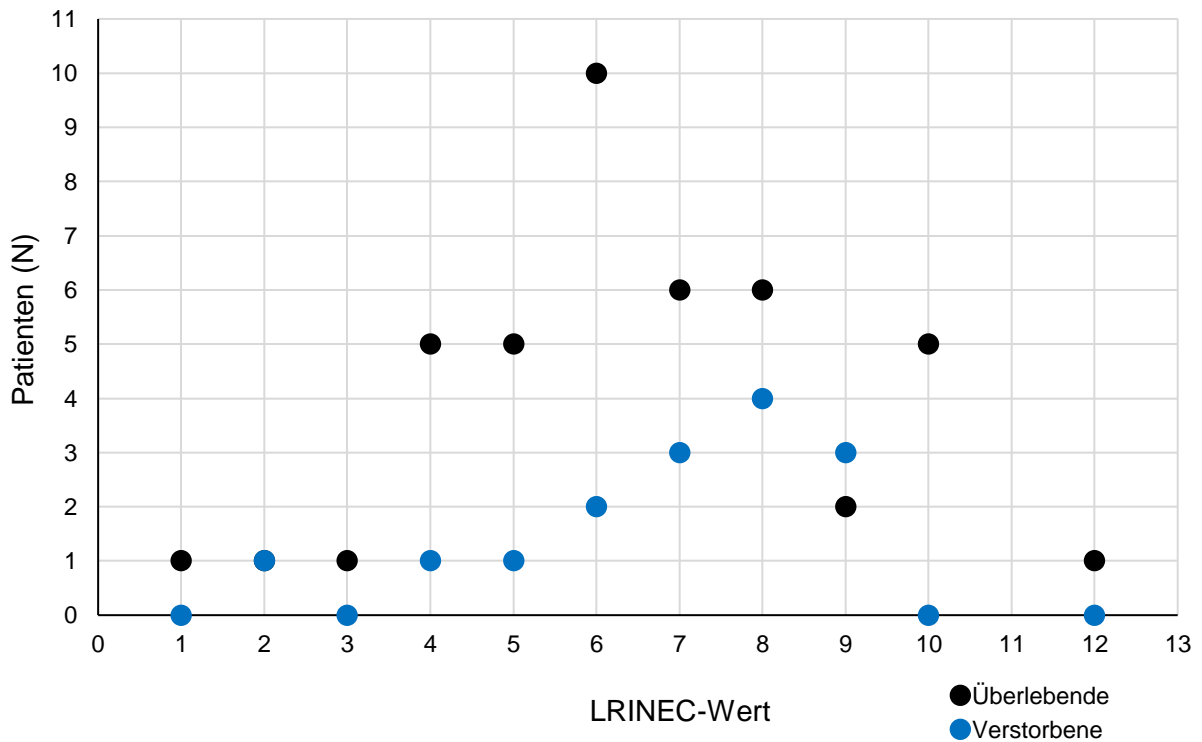
Grafik 3: Bildgebung bei Überlebenden und Verstorbenen



3.6 Der LRINEC-Score

Zur Ermittlung des NF-Risikos der untersuchten Patienten wurde der LRINEC-Score ermittelt (siehe Subkapitel 2.1). Er betrug im Median sieben Punkte (Bereich 1 - 12), sechs Punkte (Bereich 1 – 12) für Überlebende und sieben Punkte (Bereich 2 – 9) für Verstorbene. Einen Score von sechs oder mehr hatten 42/59 Patienten (71 %). Ein Patient mit einem LRINEC-Wert von zwei, was einem niedrigen Risiko für das Vorliegen einer NF entspricht, zeigte eine fulminant verlaufende NF und verstarb innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation. Die volle Charakterisierung der Patientengruppen anhand des LRINEC-Scores wurde in Grafik 4 dargestellt.

Grafik 4: Charakterisierung der Kohorte anhand des LRINEC-Scores



3.7 Chirurgische Therapie

Bei allen Patienten wurde mindestens ein chirurgisches Debridement innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Feststellung der Diagnose durchgeführt. 45/59 Patienten (76 %) wurden postoperativ auf die Intensivstation aufgenommen, die Übrigen bereits präoperativ. 38/59 Patienten (64 %) wurden innerhalb von sechs Stunden nach Aufnahme ins Krankenhaus operiert. 22/59 Patienten (37 %) erhielten noch innerhalb der ersten 24 Stunden postoperativ eine chirurgische Revision des Wundgebietes. Die Notwendigkeit eines zweiten Eingriffs innerhalb dieses Zeitraumes war in der univariaten Analyse mit einer erhöhten Mortalität verbunden (P-Wert = 0,009).

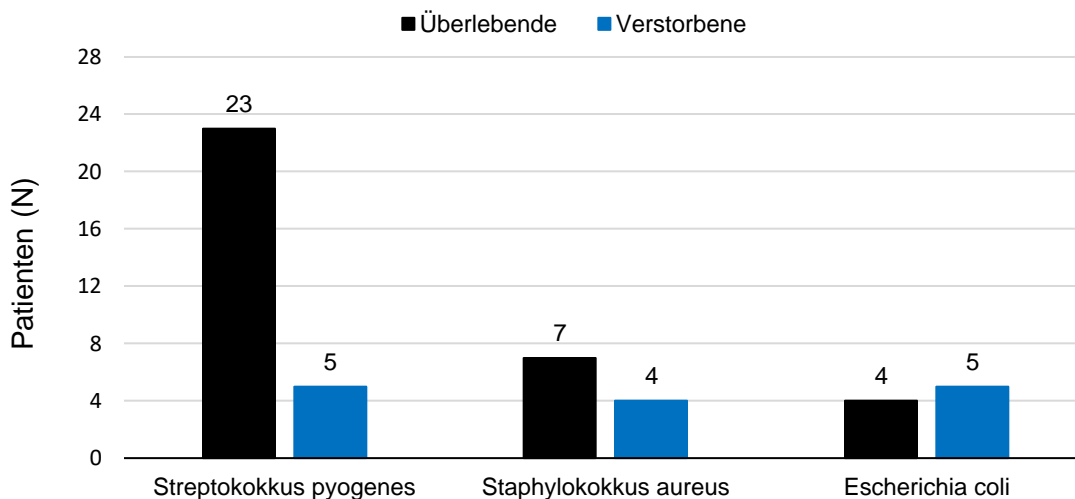
Die mittlere Anzahl der Operationen bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus betrug vier. Bei 8/59 Patienten (14 %) war eine Major-Amputation erforderlich.

3.8 Mikrobiologische Befunde und antiinfektive Therapie

Basierend auf den mikrobiologischen Ergebnissen hatten 34/59 Patienten (58 %) eine monomikrobielle NF (Typ 2). Bei 41/59 Patienten (69 %) wurden initial Blutkulturen abgenommen. Lediglich 8/59 Patienten (14 %) hatten positive Blutkulturen.

Bei allen Patienten wurden intraoperativ Wundabstriche gewonnen. Der häufigste Erreger war *Streptokokkus pyogenes* in 28/59 Fällen (47 %), gefolgt von *Staphylokokkus aureus* bei 11/59 Patienten (19 %) und *Escherichia coli* (E. coli) bei 9/59 Patienten (15 %). Andere, bei polymikrobiellen NF (Typ I) isolierte Bakterien, waren *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp.*, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens*, Koagulase-negative *Staphylokokken* sowie Anaerobier. *Candida*-Spezies wurden bei zwei Patienten isoliert. Die am häufigsten vorkommenden Erreger sind in Grafik 5 aufgeführt.

Grafik 5: Einteilung der am häufigsten isolierten Keime



Bis auf einen Patienten hatten alle Patienten bei Aufnahme auf der Intensivstation bereits ein Antibiotikum bekommen.

32/59 Patienten (54 %) erhielten eine initiale kalkulierte Kombinationstherapie bestehend aus einem Carbapenem oder einem Acylaminopenicillin plus Beta-Lactamase-Inhibitor kombiniert mit einem Glykopeptid wie Vancomycin oder Linezolid. Bei 36/59 Patienten (61 %) war Clindamycin ebenfalls Teil der antibiotischen

Initialtherapie. Bei 59 % der Patienten erfolgte innerhalb der ersten 24 Stunden eine Anpassung der initialen antibiotischen Kombinationstherapie. Details sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Antibiotische und mikrobiologische Daten

Variable (N, %)	Patienten (N=59)	Überlebende (N=44)	Verstorbene (N=15)	P-Wert
Monomikrobielle NF (Typ 2)	34 (58)	24 (55)	10 (67)	0,905
Positive Blutkulturen	8 (14)	5 (11)	3 (20)	0,359
Initiale antibiotische Kombinationstherapie*	18 (31)	11 (25)	7 (47)	0,077
Anpassung der antibiotischen Therapie binnen 24 Stunden	34 (58)	26 (59)	8 (53)	0,629
Keine initiale Gabe von Clindamycin	23 (39)	18 (41)	5 (33)	0,603

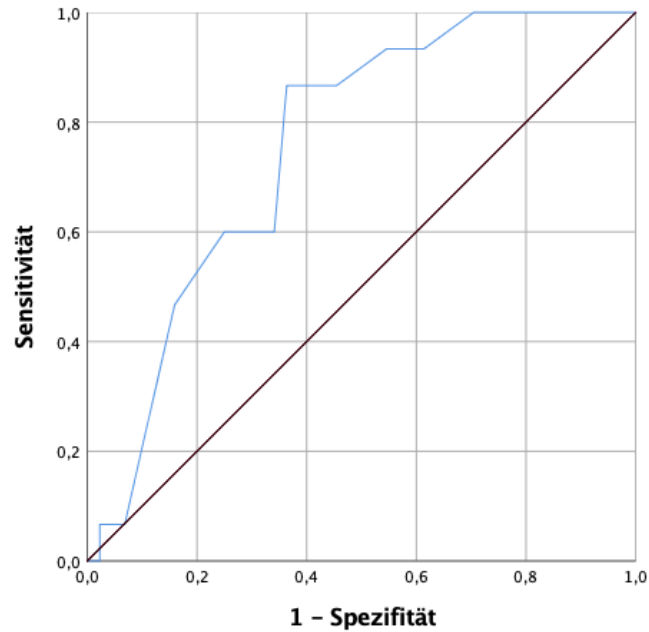
NF=nekrotisierende Faszitis; * Acylaminopenicillin plus Beta-Lactamase-Inhibitor / Carbapenem + Glycopeptid / Linezolid

3.9 Intensivmedizinische Daten

Postoperativ wurden alle Patienten auf die Intensivstation aufgenommen. Der SOFA-Score bei Aufnahme betrug im Median (IQR) einen Wert von sechs Punkten (2 - 9,75) für Überlebende und von zehn Punkten (8 - 12) für Verstorbene. Der mediane SAPS II-Score (IQR) nach 24 Stunden betrug 42 Punkte (26,5 - 50,5) für Überlebende und 53,5 Punkte (50 - 59) für Verstorbene.

Die ROC-Kurve für den SOFA-Score für die Vorhersage des Mortalitätsrisikos zeigte eine Fläche unter der Kurve von 0,755 (P-Wert = 0,003). Ein SOFA-Score ≥ 7 zeigte eine Sensitivität von 86 % und eine Spezifität von 64 % für die Vorhersage der Mortalität auf der Intensivstation (siehe Grafik 6).

Grafik 6: ROC-Kurve für den SOFA-Score



41/59 Patienten (69 %) zeigten einen septischen Schock bei Aufnahme. Die häufigsten Organsystemstörungen betrafen das Kreislaufsystem (42/59 Patienten – 71 %) bzw. die Niere (38/59 Patienten – 64 %). Ein akutes Leberversagen trat bei 16/59 Patienten (27 %) auf. Die Einzelheiten sind in Tabelle 4 aufgeführt.

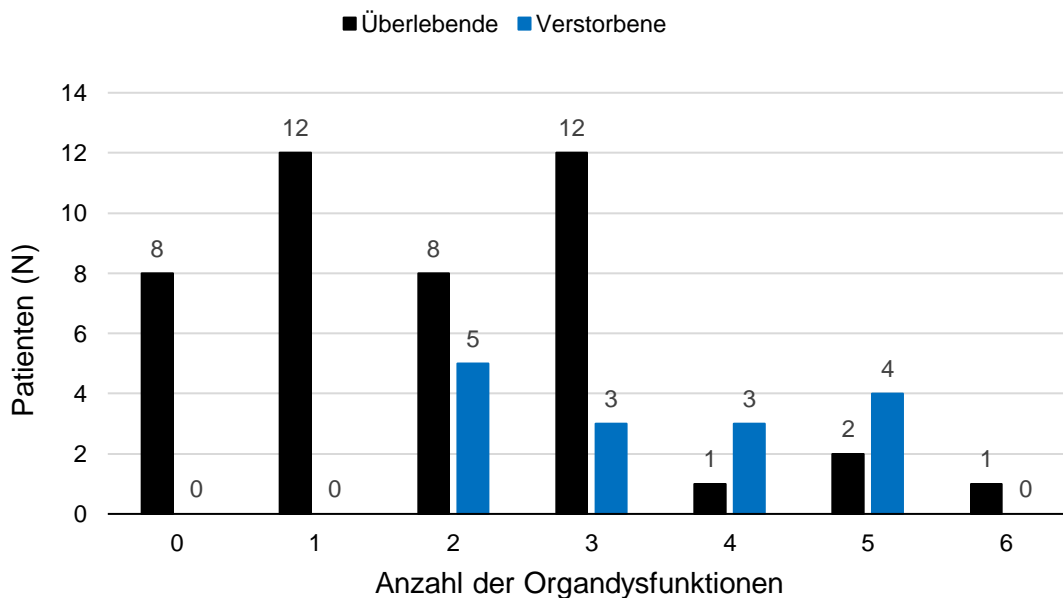
Das Vorhandensein von vier bzw. fünf Organsystemstörungen bei Aufnahme war signifikant mit einer erhöhten Mortalität verbunden (P-Wert von 0,047 bzw. 0,032). Grafik 7 stellt die Anzahl der Organdysfunktionen in den beiden Gruppen dar.

Tabelle 4: Übersicht der Organversagen

Variable (N, %)	Patienten (N=59)	Überlebende (N=44)	Verstorbene (N=15)	P-Wert
Septischer Schock	41 (69)	26 (59)	15 (100)	0,003
Kreislaufsystem*	42 (71)	27 (61)	15 (100)	0,004
Niere*	38 (64)	26 (59)	12 (80)	0,144
Gerinnungssystem*	29 (49)	21 (48)	8 (53)	0,708
Leber*	16 (27)	6 (14)	10 (67)	< 0,001
ZNS*	8 (14)	5 (11)	3 (20)	0,407
Lunge*	7 (12)	4 (9)	3 (20)	0,355

*definiert gemäß des SOFA-Scores; ZNS – Zentralnervensystem

Grafik 7: Anzahl der Organdysfunktionen



Eine niedrigere Körpertemperatur bei Aufnahme war signifikant mit einer erhöhten Mortalität verbunden ($35,32 \pm 1,65$ gegenüber $36,62 \pm 1,15$ °C; P-Wert = 0,009). Die

Korrelation zwischen Laborwerten bei Aufnahme und Sterblichkeit auf der Intensivstation zeigte ein inkongruentes Muster. Lediglich das Laktat im Serum, das C-reaktive Protein (CRP) und die Prothrombinzeit (PT) unterschieden sich in beiden Gruppen signifikant, wie in Tabelle 5 gezeigt wird. Bei 11/59 Patienten (19 %) war nach 24 Stunden ein Anstieg des Serumlaktatspiegels zu verzeichnen, von denen im weiteren Verlauf sieben Patienten verstorben sind (64 %).

Tabelle 5: Laborchemie bei Aufnahme auf die Intensivstation

Variable (Mittelwert ± SD)	Patienten (N=59)	Überlebende (N=44)	Verstorbene (N=15)	P-Wert
Leukozytenzahl, x10 ³ /μL	14,62 ± 10,54	13,4 ± 7,46	18,18 ± 16,46	0,131
Thrombozytenzahl, x10 ³ /μL	181,93 ± 155,94	186,14 ± 171,05	169,60 ± 103,27	0,722
Serumlaktat, mmol/L	4,22 ± 5,42	2,14 ± 1,76	10,33 ± 7,66	< 0,001
CRP, mg/dL	208,61 ± 100,3	226,34 ± 103,67	156,6 ± 69,13	0,019
PCT, ng/dL	23,96 ± 28,45	21,54 ± 26,3	30,54 ± 33,82	0,314
CK, IU/L	3.284 ± 10.781	6.126 ± 12.926	2.132 ± 9.745	0,260
Prothrombinzeit, sek	69,64 ± 26,06	74,41 ± 25,84	55,66 ± 21,96	0,015
Serumkreatinin, mg/dL	2,29 ± 1,68	2,17 ± 1,64	2,64 ± 1,82	0,355

CRP-C-reaktives Protein, PCT-Procalcitonin, CK-Creatinkinase

Norepinephrin war der Vasopressor der Wahl und wurde bei 40/59 Patienten (68 %) angewendet. 19/59 Patienten (32 %) zeigten nach 24 Stunden einen Anstieg ihres Katecholaminbedarfs. Neun Patienten (15 %) benötigten eine Therapie mit positiv inotropen Substanzen.

Ein akutes Lungenversagen zeigten lediglich sieben Patienten (12 %), allerdings wurden 37/59 Patienten (63 %) in den ersten 24 Stunden invasiv beatmet und nur noch 30/59 (51 %) im weiteren Verlauf. Die mediane inspiratorische Sauerstofffraktion war bei den Verstorbenen höher als bei den Überlebenden (50 % gegenüber 30 %). Eine

invasive Beatmung bereits bei Aufnahme war signifikant mit einer erhöhten Mortalität verbunden (P-Wert = 0,005).

Den KDIGO-Leitlinien gemäß („Kidney Disease – Improving Global Outcomes“), zeigten 16/59 Patienten (27 %) ein akutes Nierenversagen ersten Grades, 13/59 Patienten (22 %) zweiten Grades und 9/59 Patienten (15 %) dritten Grades. 26/59 Patienten (44 %) benötigten eine kontinuierliche Nierenersatztherapie während des Aufenthaltes auf der Intensivstation. Die Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme korrelierte signifikant mit einer erhöhten Mortalität.

Für alle Patienten ergab sich innerhalb der ersten 24 Stunden eine mediane positive Flüssigkeitsbilanz von etwa fünf Litern (l). In der Gruppe der Verstorbenen war die Bilanz im Median 3,2 l höher (7,8 l vs. 4,5 l). Die positive Flüssigkeitsbilanz nach den ersten 24 Stunden war direkt proportional mit einer erhöhten Mortalität verbunden (P-Wert = 0,003).

18/59 Patienten (31 %) benötigten Erythrozyten-Konzentrate (EK), 21/59 (36 %) gefrorenes Frischplasma (FFP) und 7/59 Patienten (12 %) Thrombozyten-Konzentrate (TK) während der ersten 24 Stunden nach Aufnahme. Im weiteren Verlauf waren Erythrozyten-Konzentrate bei 31/59 Patienten (53 %), gefrorenes Frischplasma bei 8/59 (14 %) und Thrombozyten-Konzentrate bei 9/59 Patienten (15 %) zusätzlich nötig.

Im Rahmen der adjuvanten Therapie der Sepsis wurde Hydrokortison bei 24/59 Patienten (41 %) angewendet. Die Durchführung einer adjunktiven Hydrokortisontherapie war signifikant mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (P-Wert = < 0,001). Sechs der 59 Patienten (10 %) erhielten eine intravenöse Immunglobulintherapie (humane Immunglobulinmischung von IgM, IgG und IgA in unterschiedlichen Anteile), ein Überlebensvorteil konnte nicht gezeigt werden (P-Wert = 1,00).

Eine künstliche Ernährung erhielten 22/59 Patienten (37 %) innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Aufnahme.

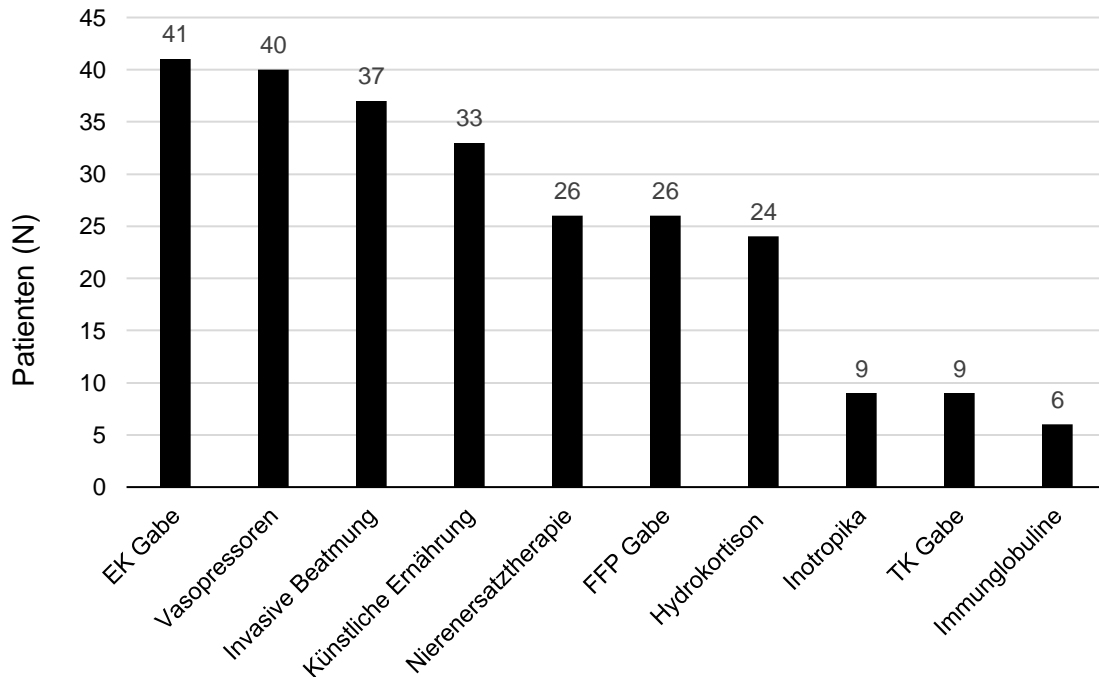
Die Details der therapeutischen Interventionen innerhalb der ersten 24 Stunden sind in Tabelle 6 aufgeführt.

Tabelle 6: Intensivmedizinische Maßnahmen während der ersten 24 Stunden

Variable (N, %)	Patienten (N=59)	Überlebende (N=44)	Verstorbene (N=15)	P-Wert
Therapie mit Vasopressoren	40 (68)	25 (61)	15 (100)	0,002
Therapie mit Inotropika	9 (15)	5 (11)	4 (27)	0,213
Invasive Beatmung	37 (63)	23 (52)	14 (93)	0,005
Nierenersatztherapie	20 (34)	9 (20)	11 (73)	< 0,001
Erythrozyten-Konzentrate	18 (31)	11 (25)	7 (47)	0,116
Gefrorenes Frischplasma	21 (36)	13 (30)	8 (53)	0,097
Thrombozyten-Konzentrate	7 (12)	4 (9)	3 (20%)	0,355
Kortikosteroidtherapie	24 (41)	12 (27)	12 (80)	< 0,001
Therapie mit Immunglobulinen	6 (10)	5 (11)	1 (7)	1,000
Künstliche Ernährung	22 (37)	15 (34)	7 (47)	0,384

Grafik 8 gibt einen Überblick der intensivmedizinischen Maßnahmen bei allen Patienten während deren Aufenthalt.

Grafik 8: Überblick der intensivmedizinischen Maßnahmen



3.10 Länge des Intensiv- und Krankenhausaufenthaltes und Mortalität

Die mediane Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation betrug fünf Tage (IQR 3-15), die im Krankenhaus 35 Tage. 15/59 Patienten verstarben auf der Intensivstation, entsprechend betrug die Mortalitätsrate 25 %. Davon verstarben acht Patienten innerhalb der ersten 48 Stunden nach Aufnahme. Drei Patienten sind nach Verlegung auf die Normalstation im Krankenhaus verstorben, die Krankenhausmortalität betrug damit 30 %.

3.11 Uni- und multivariate Analyse

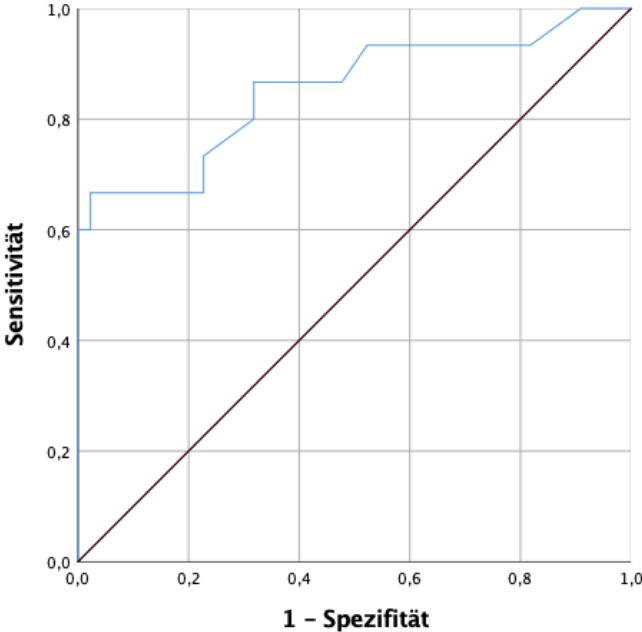
Variablen, die in der univariaten Analyse statistisch signifikante Prädiktoren für die Mortalität waren, sind in Tabelle 7 aufgelistet.

Tabelle 7: Für Mortalität signifikante Variablen nach der univariaten Analyse

Variable	OR (95 % KI)
Autoimmunerkrankung	4,22 (1,1 - 16,2)
2. Debridement innerhalb 24 Std.	7,71 (1,44 – 41,33)
E. coli in der Wunde	5,00 (1,13 - 22,10)
Septischer Schock	1,69 (1,32 - 2,16)
SOFA-Score	1,29 (1,07 - 1,57)
SAPS II-Score	1,07 (1,01 - 1,13)
Serumlaktat bei Aufnahme	1,53 (1,19 - 1,98)
Positive Laktat Clearance nach 24 Std.	8,75 (2,06 - 37,08)
Vasopressorenbedarf bei Aufnahme	1,55 (1,24 - 1,94)
Fortschreitender Vasopressorenbedarf nach 24 Std	12,37 (3,12 - 49,05)
Leberversagen bei Aufnahme	12,67 (3,19 - 50,15)
Hydrokortison Therapie innerhalb den ersten 24 Std.	10,67 (2,56 - 44,50)
Nierenersatztherapie innerhalb der ersten 24 Std.	10,69 (2,74 - 41,61)

Nach Durchführung einer linearen Regressionsanalyse zeigte sich lediglich das Serumlaktat bei Aufnahme auf die Intensivstation als unabhängiger Mortalitäts-Prädiktor (OR 1.53, 95 %KI 1,19-1,98, P-Wert = 0,001). Die ROC-Kurve für das Serumlaktat für die Vorsagekraft des Mortalitätsrisikos zeigte eine Fläche unter der Kurve von 0,853 (P-Wert = <0,001). Ein Schwellenwert von 6,55 mmol/L zeigte eine Sensitivität von 66,7 % und Spezifität von 97 % für die Vorhersage der Sterblichkeit auf der Intensivstation (siehe Grafik 9).

Grafik 9: ROC Kurve für das Serumlaktat bei Aufnahme



4. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden die Charakteristika von Patienten mit NF bzw. der erfolgten Therapie analysiert und prädiktive Faktoren für die Mortalität gesucht. Das Serumlaktat konnte als unabhängiger Parameter für die Mortalitätsvorhersage identifiziert werden. Zudem wurde eine ausführliche Analyse der intensivmedizinischen Maßnahmen durchgeführt.

Über einen Zeitraum von neun Jahren konnten 59 Patienten in die vorliegende Arbeit eingeschlossen werden. Die Anzahl der Patienten ähnelt anderen europäischen Studien (Friederichs et al., 2013, Ryssel et al., 2010, Krieg et al., 2014, van Stigt et al., 2016). Sowohl in Europa als auch in den USA ist die NF eine seltene Erkrankung, so dass die meisten Studien auf niedrigen Fallzahlen basieren. Zum Vergleich konnten Wissenschaftler aus Asien hunderte Patientendaten in ihren Studien auswerten (Jabbour et al., 2016, Huang et al., 2011, Khamnuan et al., 2015, Chang et al., 2019). Es konnten bislang mehrere mit einem negativen Outcome assoziierte Parameter (wie z.B. Interhospitaltransfer, Alter, SOFA - Score, Hypoproteinämie, Vorhandensein von Hautnekrosen oder Bullae, Diabetes mellitus oder akutes Nierenversagen) identifiziert werden, die Ergebnisse hierzu sind jedoch widersprüchlich.

4.1 Outcome und Mortalität

Unsere Kohorte wies eine Sterblichkeit auf der Intensivstation von 25,4 % und eine Krankenhaussterblichkeit von 30 % auf.

In einer Übersichtsstudie von McHenry et al. (1995) betrug die kumulative Mortalitätsrate von 696 Patienten mit NF 34 %. Die Mortalitätsrate unserer Arbeit ist niedriger als die anderer Studien (Friederichs et al., 2013, V et al., 2013, Wong et al., 2004, Wong et al., 2003, Jabbour et al., 2016, Krieg et al., 2014, Kulasegaran et al., 2016, van Stigt et al., 2016, Glass et al., 2015, Keung et al., 2013). Als zugrundeliegende Ursache kann eine zeitnahe chirurgische Fokuskontrolle und eine differenzierte Antibiotikatherapie angeführt werden. (Rhodes et al., 2017).

NF sind fulminant verlaufende Infektionen und oft versterben die Patienten trotz leitliniengerechter Therapie sehr früh (Stevens and Bryant, 2017). Etwa die Hälfte der verstorbenen Patienten (acht von 15) starb innerhalb der ersten 48 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation an einem schweren septischen Schock mit Multiorganversagen. In der Studie von van Stigt et al. sind ähnliche Verläufe beschrieben und die Mortalität betrug 29,3 % (van Stigt et al., 2016), was die Schwere dieses Krankheitsbildes unterstreicht.

4.2 Aufnahmestatus

19/59 Patienten (32 %) wurden in der vorliegenden Arbeit als Interhospitaltransfer aufgenommen. 9/59 Patienten (15 %) lagen maximal 48 Stunden auf einer peripheren Station des Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf bis zur Feststellung der Diagnose. Die übrigen Patienten wurden durch Selbst- oder Hausarzteinweisung aufgenommen. Der Aufnahmemodus korrelierte nicht mit einem schlechteren Outcome. Im Gegensatz hierzu wies eine nordamerikanische Studie bei den durch Interhospitaltransfer aufgenommenen Patienten auf ein signifikantes Mortalitätsrisiko hin (Holena et al., 2011). Da unsere Patienten aus dem Hamburger Stadtgebiet verlegt wurden, spielte die Transportzeit möglicherweise keine entscheidende Rolle.

4.3 Demographische Daten

Die Mehrheit der Patienten (41/59 Patienten - 69 %) in der vorliegenden Arbeit waren Männer. Studien aus dem europäischen Raum zeigten eine ähnliche Geschlechterverteilung (van Stigt et al., 2016, Glass et al., 2015, Krieg et al., 2014). Das durchschnittliche Alter (\pm SD) betrug $54,88 \pm 18,32$ Jahre. Andere Studien konnten auch die Präferenz dieser Erkrankung für die fünfte und die sechste Lebensdekade beweisen (Gupta et al., 2016, Kulasegaran et al., 2016, Wong et al., 2004).

Die statistische Auswertung in der vorliegenden Arbeit erwies keine Assoziation zwischen Alter und Mortalitätsrisiko. Das Alter über 60 Jahre war ein unabhängiger Risikofaktor für Sterblichkeit in einer Studie über 472 Patienten aus Taiwan (Huang et al., 2011).

Die häufigste Komorbidität in der vorliegenden Arbeit war die arterielle Hypertonie (36 %). Obwohl in der Literatur Diabetes mellitus als eine der bedeutendsten Komorbiditäten bei Patienten mit NF beschrieben ist (Wong et al., 2003, Krieg et al., 2014, Kulasegaran et al., 2016, Huang et al., 2011, Angoules et al., 2007), zeigten lediglich 11 Patienten einen Diabetes mellitus (19 %). Immerhin 27 % der Patienten erhielten eine medikamentöse Immunsuppression, was ebenfalls einem bekannten Risikofaktor entspricht.

Die vorliegende Arbeit enthielt im Vergleich zu den bereits publizierten Studien den bislang größten Anteil an Patienten mit Autoimmunerkrankungen (12/59 Patienten). Hierzu zählten im Einzelnen rheumatoide Arthritis (4/12 Patienten), Hashimoto-Thyreoiditis (2/12 Patienten), Psoriasis (2/12 Patienten), ANCA-positive rheumatoide Erkrankung, Autoimmunhepatitis, Transverse Myelitis und systemischer Lupus erythematodes (jeweils ein Patient). Das Vorliegen einer Autoimmunerkrankung entsprach in der univariaten Analyse auch einem signifikanten Risikofaktor für erhöhte Mortalität. Es ist anzunehmen, dass Veränderungen des Immunsystems im Rahmen der Grunderkrankung, ähnlich einer Einnahme von Immunsuppressiva, einen schweren Verlauf der NF begünstigen. In der aktuellen Literatur finden sich diesbezüglich lediglich Fallbeschreibungen (van de Sande and van Slobbe-Bijlsma, 2012).

4.4 Klinik und Lokalisation der NF

Die statistische Analyse in der vorliegenden Arbeit konnte keinen Zusammenhang zwischen klinischem Erscheinungsbild bzw. Lokalisation des NF und der Mortalität nachweisen. In anderen Publikationen konnte das Vorhandensein von Blasen bzw. Hautnekrosen mit einer höheren Mortalität korreliert werden (Khamnuan et al., 2015, Krieg et al., 2014). Diese Hautveränderungen treten meistens in fortgeschrittenen Stadien der Infektion auf (Wang et al., 2007). Eine rasche chirurgische Sanierung und zeitnahe antibiotische Therapie sind entscheidend für das Überleben dieser Patienten.

Die Hauptlokalisation war bei 39 von 59 Patienten (66 %) die unteren Extremitäten, was den Ergebnissen anderer Arbeiten entsprach (Glass et al., 2015, Angoules et al., 2007).

4.5 Der LRINEC-Score

Für die Diagnosestellung in der Akutphase wurde in einer Validierungsstudie postuliert, dass der LRINEC-Score bezüglich der Unterscheidung zwischen NF und nicht nekrotisierenden Weichteilinfektionen hilfreich ist (Wong et al., 2004).

Der positive Vorhersagewert für NF lag in drei Studien zwischen 57 und 92 % (Glass et al., 2015, Wong et al., 2004, Burner et al., 2016), mit negativen Vorhersagewerten von 86 % und 96 % in zwei Studien (Wong et al., 2004, Holland, 2009). Ein Schwellenwert von sechs Punkten wurde als unzureichend robust kritisiert, um bei Diagnose- und Behandlungsentscheidungen berücksichtigt zu werden (Holland, 2009). Trotz dieser widersprüchlichen Daten wird dieser Score in vielen Publikationen angewendet.

Der LRINEC Score wird in der Klinik für Intensivmedizin des Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf nicht verwendet und wurde daher für die vorliegende Arbeit retrospektiv berechnet. Bei mehreren Patienten ereigneten sich teils fatale Verläufe trotz niedriger LRINEC-Score-Werte. Dieser Befund zeigt die unzureichende Spezifität dieses Scores und unterstreicht, dass das klinische Erscheinungsbild (Hautveränderungen, schweres Krankheitsbild, Laktaterhöhung) am schnellsten zur Diagnosestellung einer NF führt (Wilson and Schneir, 2013).

4.6 Bildgebende Diagnostik

38/59 Patienten (64 %) erhielten eine diagnostische Bildgebung mittels CT oder MRT. Die Durchführung einer präoperativen Bildgebung korrelierte nicht mit einem statistisch signifikanten Überlebensvorteil. Außerdem hatten sechs der acht Patienten (75 %), die innerhalb von 48 Stunden verstarben, eine diagnostische Bildgebung erhalten. Eine retrospektive Analyse aus dem Jahr 2013 von Malghem et al. zeigte, dass

Veränderungen im subkutanen Gewebe in bildgebenden Untersuchungen unspezifisch sind und sich in gleicher Weise auch bei nicht entzündlichen Erkrankungen so darstellen können. Insgesamt sind Veränderungen bei Weichteilinfektionen schwierig zu beurteilen und erfordern erfahrene Radiologen (Malghem et al., 2013).

4.7 Chirurgische Therapie

Die Mehrheit der hier untersuchten Patienten (38/59 Patienten – 64%) wurde in weniger als sechs Stunden nach Feststellung der Diagnose einer operativen Therapie zugeführt, alle Patienten wurden innerhalb von 24 Stunden operiert. In einer Arbeit von Wong et al. aus 2003 war eine Verzögerung der chirurgischen Intervention von mehr als 24 Stunden mit einer höheren Mortalität verbunden (Wong et al., 2003). Die oben genannte Zeitgrenze von sechs Stunden ergab keinen signifikant statistischen Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen.

Acht Patienten (14 %) benötigten eine Amputation der betroffenen Extremität, fünf von ihnen (63 %) haben die Erkrankung überlebt. Im Vergleich zu den Daten von Chang et al., die eine Amputationsrate von 6 % zeigten (Chang et al., 2018), war die Amputationsrate in der vorliegenden Arbeit höher. Die Amputationen erfolgten innerhalb der ersten drei Tage nach Aufnahme und zeigten keinen Einfluss auf die Mortalität.

Lediglich die Notwendigkeit einer zweiten Intervention innerhalb der ersten 24 Stunden erhöhte signifikant das Mortalitätsrisiko. Grund dafür waren fortschreitende Nekrosen mit fortlaufender Verschlechterung des Patientenzustandes.

4.8 Mikrobiologische Befunde und antibiotische Therapie

Streptokokken der Gruppe A sind in der Literatur die häufigsten Krankheitserreger bei Typ II (monomikrobiell) NF (Stevens and Bryant, 2017). Die Mehrheit der Patienten in der vorliegenden Arbeit (58 %) hatte eine monomikrobielle NF. Das Hauptpathogen war *Streptokokkus pyogenes*, gefolgt von *Staphylokokkus aureus* und *Escherichia coli*. Der Nachweis von *E. coli* war nur in der univariaten Analyse mit einer erhöhten

Mortalität assoziiert. Abgesehen von einer großen Studie aus Taiwan, die zeigte, dass *Aeromonas*-Infektionen ein unabhängiger Faktor für eine erhöhte Mortalität waren (Huang et al., 2011), konnten keine weiteren Arbeiten belegen, dass bestimmte Bakterienarten mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert sind. *Aeromonas*- oder *Vibrio vulnificus*- Infektionen sind in europäischen Studien nicht beschrieben worden (Glass et al., 2015, Krieg et al., 2014, van Stigt et al., 2016).

Die aktuelle Empfehlung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft zur initialen kalkulierten antibiotischen Therapie der ersten Wahl bei nekrotisierender Faszitis ist die Gabe von hochdosiertem Acylaminopenicillin plus Beta-Lactamase-Inhibitor (z.B. Piperacillin/Tazobactam) oder ein Carbapenem, in Kombination mit Clindamycin oder Linezolid (Sunderkotter et al., 2019). In der vorliegenden Arbeit erhielten 18/59 Patienten (31 %) eine Kombinationstherapie wie oben empfohlen. 36/59 Patienten (61 %) erhielten Clindamycin als Teil der initialen antibiotischen Therapie. In Übereinstimmung zu einer britischen Studie hatte die fehlende initiale Gabe von Clindamycin keinen Einfluss auf die Mortalität (Glass et al., 2015). Manche Studien beschrieben sogar *Streptokokken*- Stämme mit Resistenz gegen Clindamycin (DeMuri et al., 2017, Lewis et al., 2014).

4.9 Scores bei Aufnahme und Organdysfunktion

Sowohl der Wert des SOFA-Scores bei Aufnahme als auch der für die ersten 24 Stunden erhobene SAPS II-Wert korrelierten statistisch gut mit der Mortalität. In dem hier gewählten Modell für die logistische Regressionsanalyse war der SOFA-Score jedoch kein unabhängiger Prädiktor für die Mortalität, im Gegensatz zu einer jüngsten Studie von Chang et al. (Chang et al., 2019).

In der vorliegenden Arbeit war bereits eine zum Aufnahmezeitpunkt nachweisbare Kreislaufdysregulation oder Leberfunktionsstörung mit dem höchsten Mortalitätsrisiko verbunden. Kreislauf - und Nierenversagen wurden am häufigsten beobachtet (71 % bzw. 64 % der Patienten). Das Nierenversagen war ein unabhängiger Risikofaktor für Mortalität in einer anderen Studie aus dem deutschsprachigen Raum (Krieg et al., 2014). Eine Studie aus Thailand über 1.452 Patienten wies auf das Nieren – und

Lungenversagen als die häufigsten Organdysfunktionen hin (Khamnuan et al., 2015), allerdings gab es keine Korrelation zwischen akuten Organsystemstörungen und Mortalität.

4.10 Intensivmedizinische Maßnahmen

Erwartungsgemäß waren fortschreitende Kreislaufdysfunktion, Einsatz eines Nierenersatzverfahrens, eine adjuvante Therapie mit Hydrokortison sowie die positive Flüssigkeitsbilanzierung in der vorliegenden Arbeit mit einer erhöhten Mortalität verbunden. Alle diese Maßnahmen weisen auf einen schweren septischen Schock hin, der eine erhöhte Sterblichkeitsrate hat, wie eine jüngst publizierte Studie nochmal belegen konnte (Vincent et al., 2019).

Störungen des Gerinnungssystems mit Verbrauchskoagulopathie, Thrombozytopenie und große Resektionsflächen neigen zu diffusen Blutungen, sodass die Patienten mit NF typischerweise verschiedene Blutprodukten als Teil der intensivmedizinischen Therapie brauchen. Die Gabe von Blutprodukten korrelierte nicht mit der Mortalität in der vorliegenden Arbeit. Andere Ergebnisse ließen sich durch eine Literaturrecherche nicht finden.

6/59 Patienten (10 %) erhielten eine intravenöse Immunglobulintherapie. In einer Studie von Kadri et al. erhielten lediglich 4 % der Patienten eine solche Therapie. Jedoch konnte weder die vorliegende Arbeit noch die zitierte Studie einen Vorteil dieser Therapie hinsichtlich der Mortalität zeigen (Kadri et al., 2017). Es gibt zur Zeit keine etablierte Therapieempfehlung bezüglich der Anwendung einer intravenösen Immunglobulintherapie bei Patienten mit NF (Stevens and Bryant, 2017).

Die Wertigkeit einer hyperbaren Sauerstofftherapie wird seit über 20 Jahren kontrovers diskutiert. Die Bakterien werden durch die direkte Wirkung des Sauerstoffs abgetötet. Zudem wirkt der Sauerstoff synergistisch zu den Antibiotika und es verbessert die zellulären Abwehrmechanismen des Körpers. Deutschland verfügt über Druckkammern mit Intensivbetten in Stuttgart, Ulm und Regensburg (Gamon et al.,

2019). In der vorliegenden Arbeit wurde diese Therapieform bei keinem Patienten angewendet. Da es aktuell keine klare Empfehlung für die hyperbare Sauerstofftherapie gibt, sollte das chirurgische Debridement durch den Transport des Patienten in ein Druckkammerzentrum nicht verzögert werden (Stevens and Bryant, 2017).

4.11 Das Serumlaktat

Serumlaktat ist ein einfacher Parameter, der von den meisten Point-of-Care-Geräten in der Notaufnahme, auf der Intensivstation oder in den Zentrallaboren leicht gemessen werden kann. Das Serumlaktat bei Aufnahme auf der Intensivstation war nach multivariater Regressionsanalyse der einzige unabhängige Mortalitäts-Prädiktor bei NF. In der univariaten Analyse war die fehlende Laktat-Clearance nach 24 Stunden auch mit einem signifikant höheren Mortalitätsrisiko verbunden.

Die Fläche unter der Kurve für das Serumlaktat war mit 0,853 (P-Wert = < 0,001) größer als für den SOFA-Score (0,755; P-Wert = 0,003). Unsere Ergebnisse ähneln einer jüngst publizierten Studie (Chang et al., 2019). In einer Arbeit von Yaghoubian et al., zeigte sich ebenfalls das Serumlaktat als prädiktiver Marker für Mortalität bei NF-Patienten (Yaghoubian et al., 2007).

Der für Mortalität positive prädiktive Wert des Serumlaktates ist kongruent zu dem, was an einem Kollektiv kritisch kranker Patienten in unserer Klinik beobachtet und von Haas et al. entsprechend veröffentlicht wurde (Haas et al., 2016). In dieser Studie konnte eine direkte und statistisch signifikante Korrelation zwischen der schweren Hyperlaktatämie (> 10 mmol/L) in einer Gruppe allgemein kritisch kranker Patienten und der Mortalität gezeigt werden. In der vorliegenden Arbeit starben alle sechs Patienten, die bei Aufnahme ein Serumlaktat ≥ 10 mmol/L aufwiesen, innerhalb der ersten Woche.

Die Hauptursachen für einen erhöhten Laktatspiegel im Serum von Patienten mit Sepsis und septischem Schock sind die typischen Mikrozirkulationsstörungen und die

daraus resultierende Gewebehypoxie, die zu einer Zelldysfunktion mit Störungen der mitochondrialen Funktion führt. Murphy et al. zeigte in einer kleinen Studie, dass das Serumlaktat bei Initialkontakt als Marker zur Unterscheidung der NF von anderen nicht nekrotisierenden Weichteilinfektionen dienen könnte. Es wurde in dieser Studie angenommen, dass das Serumlaktat ein potenzieller Marker für eine entsprechende Gewebnekrose sein könnte (Murphy et al., 2013). In Zusammenschau der Ergebnisse dieser Studie und der internationalen Studienlage kann angenommen werden, dass bei einem erhöhten Serumlaktat bei Aufnahme und der Verdachtsdiagnose einer NF tatsächlich eine NF vorliegt. Daraus ergibt sich ein unmittelbarer Handlungsbedarf. Es sollte sofort eine Therapie mit einem Breitbandantibiotikum begonnen werden und der Patient einer chirurgischen Therapie zugeführt werden. Beispielsweise sollte eine Bildgebung die Operation nicht verzögern, vor allem wenn ein hochgradiger klinischer Verdacht für eine NF besteht (Stevens et al., 1989).

4.12 Grenzen und Probleme des Studiendesigns

Das zugrundeliegende Studiendesign weist insbesondere aufgrund der retrospektiven Erhebung einige Limitationen auf.

Die retrospektive Datenerhebung beruht auf den nicht immer komplett zur Verfügung stehenden Patientenakten, so dass auch eine vollständige Datenerhebung nicht in allen Fällen möglich war. Da die vorliegende Arbeit monozentrisch gestaltet wurde, sind die relevanten Ergebnisse nur bedingt generalisierbar.

Die geringe Anzahl von Patienten und folglich die geringe Anzahl von negativen Ereignissen begrenzten die Variablen, die in die logistische Regressionsanalyse einbezogen wurden. In unseren Berechnungen verwendeten wir den ersten Wert des Serumlaktates nach der Aufnahme auf der Intensivstation. Es gab Unterschiede bei den anfänglichen Einzelbehandlungen hinsichtlich Flüssigkeitsmanagement, Antibiotika- und Operationsstrategien, da die Patienten zuvor an verschiedenen Orten (anderes Krankenhaus, Notaufnahme, Operationssaal) und von verschiedenen Ärzten behandelt worden waren.

4.13 Schlussfolgerung

NF sind absolute intensivmedizinische Notfälle. Sie führen häufig zu einer Sepsis bzw. einem septischen Schock mit Multiorganversagen, was mit einer erhöhten Mortalität verbunden ist. Der fulminante Krankheitsverlauf spiegelt sich auch in unserem Patientenkollektiv wieder, indem acht Patienten innerhalb der ersten 48 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation verstarben. Wir identifizierten das Serumlaktat bei Aufnahme als unabhängigen Prognosemarker, dessen Anstieg direkt proportional zur Sterblichkeit war. Unseres Wissen nach ist die vorliegende Arbeit die erste im europäischen Raum, die zu diesem Ergebnis gekommen ist.

In Verbindung mit einer entsprechenden klinischen Ausprägung sollte bereits eine geringe Erhöhung des Laktatspiegels den betreuenden Arzt dazu veranlassen, eine aggressive multimodale Therapie bestehend aus Breitspektrumantibiotikum, ausgedehntem chirurgischem Debridement und einer perioperativen Aufnahme auf die Intensivstation zur weiteren Behandlung einzuleiten.

5.

5.1 Summary

Necrotizing soft tissue infections (NSTI) are usually characterized by extensive soft tissue destruction with systemic signs of toxicity ranging from sepsis to septic shock, accompanied by multiple organ dysfunction and a high mortality. Diagnosis can be challenging, as they are rare entities with unspecific signs and symptoms. The aim of this study was to analyse clinical characteristics, therapies and outcome of patients with NSTI admitted to an intensive care unit (ICU).

We conducted a monocentric, retrospective observation study of patients with NF after admission to the Department of the Intensive Care Medicine. The Department of Intensive Care Medicine has a total capacity of 140 ICU beds at the University Medical Centre Hamburg in Germany. All patients with the diagnosis of NF between January 2009 and December 2017 were included to this study. A multivariate logistic regression analysis was used to identify independent risk factors for ICU mortality.

59 patients were treated for NSTI in one of the departments' ICU. 34 patients (63 %) had a type II (monomicrobial) NSTI. The most common isolated pathogen was *Streptococcus pyogenes*. 41 patients (70 %) had a septic shock at admission. The most frequent organ dysfunctions were circulatory and renal. The mean value (\pm SD) of serum lactate at admission was 4.22 ± 5.42 mmol/L. ICU mortality was 25.4 %. Multivariate logistic regression analysis revealed only serum lactate at admission as an independent prognostic factor for ICU mortality, after adjusting for age and gender (OR 1.53; 95 % CI 1.19 - 1.98; P-value: 0.001).

Mortality among patients with NF remains high, despite adequate therapy. The value of serum lactate at admission to the ICU was the only independent predictor for mortality. This easy to measure parameter could play a role in decision-making algorithms, especially in those situations, where the clinical picture is nonspecific.

5.2 Zusammenfassung

Die nekrotisierende Fasziiitis ist eine schwerwiegende Weichteilinfektion und führt letztendlich zu einer übermäßigen Gewebeerstörung. Die Folgen dieser Infektionen reichen von einer Sepsis bis zum schweren septischen Schock mit Multiorganversagen und hoher Mortalität. Die Diagnosestellung für diese Erkrankung kann aufgrund ihrer Seltenheit erschwert sein. Ziel dieser Dissertationsarbeit ist die Analyse von potentiellen Prädiktoren für die Mortalität anhand der Analyse demographischer Faktoren, klinischer und laborchemischer Eigenschaften, sowie der Therapie von Patienten mit nekrotisierenden Weichteilinfektion.

Diese monozentrische retrospektive Arbeit schloss alle an einer nekrotisierenden Fasziiitis leidenden Patienten, die zwischen Januar 2009 und Dezember 2017 auf den Intensivstationen des Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf aufgenommen worden sind, ein. Daten vom Aufnahmezeitpunkt ins Krankenhaus bis zur Verlegung aus dem Krankenhaus wurden erhoben und analysiert. Eine multivariate logistische Regressionsanalyse wurde zur Identifikation unabhängiger Risikofaktoren für Mortalität durchgeführt.

Insgesamt wurden 59 Patienten in der Klinik für Intensivmedizin behandelt. 34 Patienten (63 %) hatten eine Typ II (monomikrobiell) nekrotisierende Weichteilinfektion. Als Erreger wurde am häufigsten Streptokokkus pyogenes isoliert. Ein septischer Schock bei Aufnahme auf Intensivstation wurde bei 41 Patienten (70 %) diagnostiziert. Die Patienten hatten überwiegend eine Kreislaufdysfunktion und ein akutes Nierenversagen. Der durchschnittliche Wert (\pm SD) des Serumlaktats betrug $4,22 \pm 5,42$ mmol/L. Die Intensivsterblichkeit betrug 25,4 %. Die multivariate Regressionsanalyse konnte, nach Anpassung für Geschlecht und Alter, lediglich das Serumlaktat als unabhängigen Risikofaktor für die Mortalität identifizieren (OR 1,53; 95 % CI 1,19 - 1,98; P-Wert = 0,001). Die Mortalität für diese seltene infektiöse Erkrankung ist trotz adäquater und frühzeitiger Therapie immer noch sehr hoch. Das Serumlaktat ist ein einfach zu bestimmender Parameter, der eine Rolle in Entscheidungsalgorithmen spielen könnte, vor allem in jenen Situationen, in denen das klinische Bild uneindeutig ist.

6. Abkürzungsverzeichnis

95 % KI	95 % Konfidenzintervall
Abb.	Abbildung
ANCA	anti-neutrophile cytoplasmatische Antikörper
BMI	Body-Mass-Index
Bzw.	beziehungsweise
CK	Creatinkinase
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
DRG	Diagnosis Related Groups
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
EK	Erythrozyten-Konzentrat
FFP	gefrorenes Frischplasma
ICM	Integrated Care Manager
ICU	Intensiv Care Unit
IHT	Interhospitaltransfer
IQR	Interquartilsabstand
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
KHK	koronare Herzkrankheit
LRINEC	Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis Score
MRT	Magnetresonanztomographie
N	Patientenzahl
NF	nekrotisierende Faszitis
NSTI	necrotising soft tissue infection
OR	Chancenverhältnis
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCT	Procalcitonin
PT	Prothrombinzeit
ROC-Kurve	Grenzwertoptimierungskurve
SAPS II	Simplified Acute Physiology Score II
SOFA	Sepsis-bezogener Organversagens-Assessment Score
SD	Standardabweichung
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
Std.	Stunde/Stunden
TK	Thrombozyten-Konzentrat
UKE	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
z.B.	zum Beispiel

7. Literaturverzeichnis

- ANAYA, D. A. & DELLINGER, E. P. 2007. Necrotizing soft-tissue infection: diagnosis and management. *Clin Infect Dis*, 44, 705-10.
- ANGOULES, A. G., KONTAKIS, G., DRAKOULAKIS, E., VRENTZOS, G., GRANICK, M. S. & GIANNOUDIS, P. V. 2007. Necrotising fasciitis of upper and lower limb: a systematic review. *Injury*, 38 Suppl 5, S19-26.
- BURNER, E., HENDERSON, S. O., BURKE, G., NAKASHIOYA, J. & HOFFMAN, J. R. 2016. Inadequate Sensitivity of Laboratory Risk Indicator to Rule Out Necrotizing Fasciitis in the Emergency Department. *West J Emerg Med*, 17, 333-6.
- CHANG, C. P., FANN, W. C., WU, S. R., LIN, C. N. & HSIAO, C. T. 2019. Lactate on emergency department arrival as a predictor of in-hospital mortality in necrotizing fasciitis: a retrospective study. *J Orthop Surg Res*, 14, 73.
- CHANG, C. P., HSIAO, C. T., LIN, C. N. & FANN, W. C. 2018. Risk factors for mortality in the late amputation of necrotizing fasciitis: a retrospective study. *World J Emerg Surg*, 13, 45.
- DEMURI, G. P., STERKEL, A. K., KUBICA, P. A., DUSTER, M. N., REED, K. D. & WALD, E. R. 2017. Macrolide and Clindamycin Resistance in Group A Streptococci Isolated From Children With Pharyngitis. *Pediatr Infect Dis J*, 36, 342-344.
- DESCAMPS, V., AITKEN, J. & LEE, M. G. 1994. Hippocrates on necrotising fasciitis. *Lancet*, 344, 556.
- FRIEDERICHS, J., HUTTER, M., HIERHOLZER, C., NOVOTNY, A., FRIESS, H., BUHREN, V. & HUNGERER, S. 2013. Procalcitonin ratio as a predictor of successful surgical treatment of severe necrotizing soft tissue infections. *Am J Surg*, 206, 368-73.
- GAMON, E., RAHE, K. & BECKSCHULZE, H. 2019. [A Fatal Case of Fulminant Necrotising Fasciitis in a 47-Year-Old Male]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 54, 365-375.
- GLASS, G. E., SHEIL, F., RUSTON, J. C. & BUTLER, P. E. 2015. Necrotising soft tissue infection in a UK metropolitan population. *Ann R Coll Surg Engl*, 97, 46-51.
- GUPTA, Y., CHHETRY, M., PATHAK, K. R., JHA, R. K., GHIMIRE, N., MISHRA, B. N., KARN, N. K., SINGH, G. K. & BHAGABATI, J. N. 2016. Risk Factors For Necrotizing Fasciitis And Its Outcome At A Tertiary Care Centre. *J Ayub Med Coll Abbottabad*, 28, 680-682.
- HAAS, S. A., LANGE, T., SAUGEL, B., PETZOLDT, M., FUHRMANN, V., METSCHKE, M. & KLUGE, S. 2016. Severe hyperlactatemia, lactate clearance and mortality in unselected critically ill patients. *Intensive Care Med*, 42, 202-10.
- HOLENA, D. N., MILLS, A. M., CARR, B. G., WIRTALLA, C., SARANI, B., KIM, P. K., BRASLOW, B. M. & KELZ, R. R. 2011. Transfer status: a risk factor for mortality in patients with necrotizing fasciitis. *Surgery*, 150, 363-70.

- HOLLAND, M. J. 2009. Application of the Laboratory Risk Indicator in Necrotising Fasciitis (LRINEC) score to patients in a tropical tertiary referral centre. *Anaesth Intensive Care*, 37, 588-92.
- HUANG, K. F., HUNG, M. H., LIN, Y. S., LU, C. L., LIU, C., CHEN, C. C. & LEE, Y. H. 2011. Independent predictors of mortality for necrotizing fasciitis: a retrospective analysis in a single institution. *J Trauma*, 71, 467-73; discussion 473.
- JABBOUR, G., EL-MENYAR, A., PERALTA, R., SHAIKH, N., ABDELRAHMAN, H., MUDALI, I. N., ELLABIB, M. & AL-THANI, H. 2016. Pattern and predictors of mortality in necrotizing fasciitis patients in a single tertiary hospital. *World J Emerg Surg*, 11, 40.
- KADRI, S. S., SWIHART, B. J., BONNE, S. L., HOHMANN, S. F., HENNESSY, L. V., LOURAS, P., EVANS, H. L., RHEE, C., SUFFREDINI, A. F., HOOPER, D. C., FOLLMANN, D. A., BULGER, E. M. & DANNER, R. L. 2017. Impact of Intravenous Immunoglobulin on Survival in Necrotizing Fasciitis With Vasopressor-Dependent Shock: A Propensity Score-Matched Analysis From 130 US Hospitals. *Clin Infect Dis*, 64, 877-885.
- KEUNG, E. Z., LIU, X., NUZHAD, A., ADAMS, C., ASHLEY, S. W. & ASKARI, R. 2013. Immunocompromised status in patients with necrotizing soft-tissue infection. *JAMA Surg*, 148, 419-26.
- KHAMNUAN, P., CHONGRUKSUT, W., JEARWATTANAKANOK, K., PATUMANOND, J. & TANTRAWORASIN, A. 2015. Clinical predictors for severe sepsis in patients with necrotizing fasciitis: an observational cohort study in northern Thailand. *Infect Drug Resist*, 8, 207-16.
- KRIEG, A., DIZDAR, L., VERDE, P. E. & KNOEFEL, W. T. 2014. Predictors of mortality for necrotizing soft-tissue infections: a retrospective analysis of 64 cases. *Langenbecks Arch Surg*, 399, 333-41.
- KULASEGARAN, S., CRIBB, B., VANDAL, A. C., MCBRIDE, S., HOLLAND, D. & MACCORMICK, A. D. 2016. Necrotizing fasciitis: 11-year retrospective case review in South Auckland. *ANZ J Surg*, 86, 826-830.
- LEWIS, J. S., 2ND, LEPAK, A. J., THOMPSON, G. R., 3RD, CRAIG, W. A., ANDES, D. R., SABOL-DZINTARS, K. E. & JORGENSEN, J. H. 2014. Failure of clindamycin to eradicate infection with beta-hemolytic streptococci inducibly resistant to clindamycin in an animal model and in human infections. *Antimicrob Agents Chemother*, 58, 1327-31.
- MALGHEM, J., LECOUVET, F. E., OMOUMI, P., MALDAGUE, B. E. & VANDE BERG, B. C. 2013. Necrotizing fasciitis: contribution and limitations of diagnostic imaging. *Joint Bone Spine*, 80, 146-54.
- MURPHY, G., MARKESON, D., CHOA, R. & ARMSTRONG, A. 2013. Raised serum lactate: a marker of necrotizing fasciitis? *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 66, 1712-6.
- NASEER, U., STEINBAKK, M., BLYSTAD, H. & CAUGANT, D. A. 2016. Epidemiology of invasive group A streptococcal infections in Norway 2010-2014: A retrospective cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 35, 1639-48.

- RHODES, A., EVANS, L. E., ALHAZZANI, W., LEVY, M. M., ANTONELLI, M., FERRER, R., KUMAR, A., SEVRANSKY, J. E., SPRUNG, C. L., NUNNALLY, M. E., ROCHWERG, B., RUBENFELD, G. D., ANGUS, D. C., ANNANE, D., BEALE, R. J., BELLINGHAN, G. J., BERNARD, G. R., CHICHE, J. D., COOPERSMITH, C., DE BACKER, D. P., FRENCH, C. J., FUJISHIMA, S., GERLACH, H., HIDALGO, J. L., HOLLENBERG, S. M., JONES, A. E., KARNAD, D. R., KLEINPELL, R. M., KOH, Y., LISBOA, T. C., MACHADO, F. R., MARINI, J. J., MARSHALL, J. C., MAZUSKI, J. E., MCINTYRE, L. A., MCLEAN, A. S., MEHTA, S., MORENO, R. P., MYBURGH, J., NAVALESI, P., NISHIDA, O., OSBORN, T. M., PERNER, A., PLUNKETT, C. M., RANIERI, M., SCHORR, C. A., SECKEL, M. A., SEYMOUR, C. W., SHIEH, L., SHUKRI, K. A., SIMPSON, S. Q., SINGER, M., THOMPSON, B. T., TOWNSEND, S. R., VAN DER POLL, T., VINCENT, J. L., WIERSINGA, W. J., ZIMMERMAN, J. L. & DELLINGER, R. P. 2017. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*, 43, 304-377.
- RYSSEL, H., GERMANN, G., KLOETERS, O., RADU, C. A., REICHENBERGER, M. & GAZYAKAN, E. 2010. Necrotizing fasciitis of the extremities: 34 cases at a single centre over the past 5 years. *Arch Orthop Trauma Surg*, 130, 1515-22.
- STEVENS, D. L. & BRYANT, A. E. 2017. Necrotizing Soft-Tissue Infections. *N Engl J Med*, 377, 2253-2265.
- STEVENS, D. L., TANNER, M. H., WINSHIP, J., SWARTS, R., RIES, K. M., SCHLIEVERT, P. M. & KAPLAN, E. 1989. Severe group A streptococcal infections associated with a toxic shock-like syndrome and scarlet fever toxin A. *N Engl J Med*, 321, 1-7.
- SUNDERKOTTER, C., BECKER, K., ECKMANN, C., GRANINGER, W., KUJATH, P. & SCHOFER, H. 2019. S2k-Leitlinie Haut- und Weichgewebeeinfektionen Auszug aus "Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen - Update 2018". *J Dtsch Dermatol Ges*, 17, 345-371.
- V, K., HIREMATH, B. V. & V, A. I. 2013. Necrotising soft tissue infection-risk factors for mortality. *J Clin Diagn Res*, 7, 1662-5.
- VAN DE SANDE, M. G. & VAN SLOBBE-BIJLSMA, E. R. 2012. Necrotizing fasciitis in a rheumatoid arthritis patient treated with tocilizumab. *Rheumatology (Oxford)*, 51, 577-8.
- VAN STIGT, S. F., DE VRIES, J., BIJKER, J. B., MOLLEN, R. M., HEKMA, E. J., LEMSON, S. M. & TAN, E. C. 2016. Review of 58 patients with necrotizing fasciitis in the Netherlands. *World J Emerg Surg*, 11, 21.
- VINCENT, J. L., JONES, G., DAVID, S., OLARIU, E. & CADWELL, K. K. 2019. Frequency and mortality of septic shock in Europe and North America: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*, 23, 196.
- VINCENT, J. L., MORENO, R., TAKALA, J., WILLATTS, S., DE MENDONCA, A., BRUINING, H., REINHART, C. K., SUTER, P. M. & THIJIS, L. G. 1996. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*, 22, 707-10.

- WANG, Y. S., WONG, C. H. & TAY, Y. K. 2007. Staging of necrotizing fasciitis based on the evolving cutaneous features. *Int J Dermatol*, 46, 1036-41.
- WILSON, B. 1952. Necrotizing fasciitis. *Am Surg*, 18, 416-31.
- WILSON, M. P. & SCHNEIR, A. B. 2013. A case of necrotizing fasciitis with a LRINEC score of zero: clinical suspicion should trump scoring systems. *J Emerg Med*, 44, 928-31.
- WONG, C. H., CHANG, H. C., PASUPATHY, S., KHIN, L. W., TAN, J. L. & LOW, C. O. 2003. Necrotizing fasciitis: clinical presentation, microbiology, and determinants of mortality. *J Bone Joint Surg Am*, 85-A, 1454-60.
- WONG, C. H., KHIN, L. W., HENG, K. S., TAN, K. C. & LOW, C. O. 2004. The LRINEC (Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis) score: a tool for distinguishing necrotizing fasciitis from other soft tissue infections. *Crit Care Med*, 32, 1535-41.
- YAGHOUBIAN, A., DE VIRGILIO, C., DAUPHINE, C., LEWIS, R. J. & LIN, M. 2007. Use of admission serum lactate and sodium levels to predict mortality in necrotizing soft-tissue infections. *Arch Surg*, 142, 840-6; discussion 844-6.

8. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mir die Erstellung meiner Dissertation ermöglicht haben:

Zunächst gilt mein besonderer Dank Herrn Prof. Dr. Stefan Kluge (Direktor der Klinik für Intensivmedizin, UKE) für die Überlassung des Themas und die Unterstützung dabei.

Bei Herrn PD Dr. med. Christoph Burdelski (Oberarzt, Klinik für Intensivmedizin, UKE) möchte ich mich für die freundliche und kompetente Betreuung bei der Gestaltung der Dissertation bedanken.

Bei Frau Dr. med. Geraldine de Heer (Oberärztin, Klinik für Intensivmedizin, UKE) möchte ich mich für die kompetente Betreuung, ihre Rückmeldungen und Korrekturen bedanken.

Danken möchte ich außerdem Frau Dr. Cordula Restemeyer (Medizincontrolling, Geschäftsbereich Zentrales Controlling, UKE) und Herrn Hubertus Pissoko (Anwendungsbetreuung medizinischer Fachsysteme und Diagnostik, Geschäftsbereich Informationstechnologie, UKE), durch deren Hilfe mir die Datenerhebung ermöglicht wurde, und Herrn Christian Wiessner M. Sc. (Zentrum für Experimentelle Medizin, Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie) für seine kompetente Beratung.

Mein besonderer Dank gilt außerdem meinem Ehemann Mike Bender-Ogica sowie meiner Familie und meinen Arbeitskollegen. Sowohl meine Familie als auch meine Arbeitskollegen (insbesondere Frau PD Marlene Fischer, Frau Friederike Salman, Herr PD Tarik Ghadban, Herr PD Michael Nentwich) standen mir – wie ich es von ihnen kenne und sehr schätze - auch während der langen Zeit meiner Dissertation immer mit Rat und Tat zur Seite und leisteten Zuspruch und Motivation.

9. Lebenslauf

Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

10. Eidesstattliche Erklärung

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.

Hamburg, den 11.09.2019

Unterschrift: