

Aus der Klinik für Dermatologie und Phlebologie
Vivantes Klinikum im Friedrichshain, Berlin

DISSERTATION

Mortalität und Outcome von Patienten mit nekrotisierender Faszitis und Fournier-Gangrän mit und ohne hyperbare Sauerstofftherapie: eine retrospektive Studie

Mortality and outcome of patients with necrotizing fasciitis and Fournier's gangrene with and without hyperbaric oxygen therapy: a retrospective study

zur Erlangung des medizinischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Assen Mladenov

Datum der Promotion: 30.11.2023

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
Zusammenfassung	1
1 Einleitung	4
1.1 Nekrotisierende Weichteilinfektionen.....	4
1.1.1 Definition und Epidemiologie	4
1.1.2 Historische Aspekte	5
1.1.3 Ätiologie und Pathogenese	6
1.1.4 Klassifikation von NSTI	7
1.1.5 Klinisches Bild von NF und FG	9
1.1.6 Diagnostik	10
1.1.6.1 Labordiagnostik und diagnostische Scores.....	10
1.1.6.2 Bildgebende Untersuchungen	11
1.1.6.3 Mikrobiologische Diagnostik.....	12
1.1.6.4 Histologie.....	12
1.2 Therapie nekrotisierender Weichteilinfektionen	13
1.2.1 Chirurgische Therapie.....	13
1.2.2 Antiinfektive Therapie	14
1.2.3 Adjuvante Therapie	15
1.2.3.1 Intravenöse Immunglobuline	15
1.2.3.2 Immunmodulierende Peptide	16
1.2.3.3 Hyperbare Sauerstofftherapie.....	16

1.3	Fragestellung und Ziel der Studie	19
2	Methodik	21
2.1	Hyperbare Sauerstofftherapie - Indikationsstellung und Therapiealgorithmus	21
2.2	Studienteilnehmer	22
2.3	Datenerhebung	22
2.4	Primäre und sekundäre Outcome-Parameter	23
2.5	Statistische Analysen.....	23
2.5.1	Deskriptive Statistik.....	24
2.5.2	Multivariate logistische Regressionsanalysen	24
2.5.3	Überlebenszeitanalyse.....	25
3	Ergebnisse	26
3.1	Einfluss patienten- und krankheitsbezogener Eigenschaften auf die Mortalität	26
3.2	Therapie der NSTI und ihr Einfluss auf die Mortalität	32
3.3	Subgruppenanalyse hinsichtlich hyperbarer Sauerstofftherapie.....	37
3.4	Multivariate logistische Regressionsanalysen von Einflussfaktoren auf die Mortalität	44
3.5	Überlebenszeitanalyse.....	46
4	Diskussion.....	48
4.1	Mortalitätsraten	48
4.2	Einfluss therapie- und krankheitsbezogener Faktoren auf die Mortalität	49
4.3	Einfluss der chirurgischen Behandlung.....	50
4.4	Einfluss der hyperbaren Sauerstofftherapie.....	51
5	Limitationen der Studie	54
6	Perspektiven	55

7	Schlussfolgerungen	55
	Literaturverzeichnis	56
	Ethikvotum	68
	Eidesstattliche Versicherung.....	71
	Anteilerklärung	72
	Auszug aus der Journal Summary List	73
	Druckexemplar der Veröffentlichung.....	74
	Anhang zur vorliegenden Veröffentlichung	90
	Lebenslauf	91
	Publikationsliste	93
	Danksagung.....	94

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patienten- und Krankheitscharakteristika und ihr Einfluss auf Mortalität	35
Tabelle 2: Einfluss von Behandlungscharakteristika auf die Mortalität.....	41
Tabelle 3: Patienten- und Krankheitscharakteristika der Subgruppen mit und ohne HBOT	46
Tabelle 4: Therapiecharakteristika, Komplikationen und Outcome der Subgruppen mit und ohne HBOT	48
Tabelle 5: Charakteristika von Patienten, bei denen eine HBOT nicht realisierbar war	50
Tabelle 6: Multivariate logistische Regressionsmodelle mit Determinanten für Mortalität	52

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ätiologische Faktoren für NF und FG	37
Abbildung 2: Erregerspektrum aus Wundabstrichen und Gewebeproben.....	38
Abbildung 3: Antibiotikaeinsatz während des Krankenhausaufenthalts.....	43
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung des kumulativen Überlebens	54

Abkürzungsverzeichnis

CI	Confidence interval (Konfidenzintervall)
CRP	C-reaktives Protein
FG	Fournier-Gangrän
GAS	β-hämolytische Streptokokken der Lancefield Gruppe
A	
GB	Gasbrand
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HBOT	Hyperbare Sauerstofftherapie
ICD-10.....	10th revision of the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD)
ITS	Intensivstation
IVIG.....	Intravenöse Immunglobuline
LRINEC.....	Laboratory Risk Indicator for NECrotizing fasciitis
mLRINEC.....	Modifizierter Laboratory Risk Indicator for NECrotizing fasciitis
MRSA.....	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
NF	Nekrotisierende Faszitis
NSAR	Nichtsteroidales Antirheumatikum
NSTI.....	Necrotizing soft tissue infection
OR	Odds ratio
PICS.....	Post intensive care syndrome
PTX3.....	Pentraxin 3
SD	Standard deviation (Standardabweichung)
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
suPAR.....	Löslicher Plasminogenaktivatorrezeptor vom Urokinase-Typ
qSOFA	Quick Sequential Organ Failure Assessment
VAC.....	Vacuum assisted closure

Zusammenfassung

Hintergrund: Nekrotisierende Faszitis (NF) und Fournier-Gangrän (FG) sind nekrotisierende Weichteilinfektionen (NSTI) mit einer hohen Mortalität. Die Standardtherapie umfasst frühzeitiges radikales Debridement, intravenöse Breitspektrum-Antibiose und intensivmedizinische Behandlung. Hyperbare Sauerstofftherapie (HBOT) ist eine adjuvante Therapieoption, die in spezialisierten Zentren routinemäßig eingesetzt wird, für deren Nutzen jedoch wenig Evidenz vorliegt. Ziel der Arbeit war es, Mortalität und Outcome einer Patientenkohorte mit NF und FG über 10 Jahre retrospektiv zu untersuchen und den Einfluss der HBOT auf diese Parameter zu ermitteln.

Methoden: Patienten-, Krankheits- und Therapiemerkmale aller Fälle mit NF und FG, die vom 01.01.2010 bis 01.10.2020 im Zentrum für Wundmedizin des Klinikums im Friedrichshain behandelt wurden, wurden aus den Patientenakten extrahiert. Primäre Outcome-Parameter waren die Mortalität in der Gesamtkohorte und in drei Subgruppen bzgl. HBOT, von denen die erste Patienten ohne Indikation für eine HBOT, die zweite Patienten mit HBOT und die dritte Patienten, bei denen eine HBOT aufgrund von Kontraindikationen nicht realisierbar war, umfasste.

Subgruppenanalysen zur Prüfung von Einflussfaktoren auf Mortalität wurden mit Chi²-Test, exaktem Fisher-Test, Mann-Whitney-U-Test und Kruskal-Wallis-Test durchgeführt. Zusätzlich wurden multivariate Regressionsmodelle mit Mortalität als Regressand erstellt. Kumulative Überlebenszeiten von Patienten ohne HBOT, mit HBOT und ohne Option für HBOT wurden mit Kaplan-Meier-Analysen verglichen.

Ergebnisse: 192 Patienten, darunter 79,7% mit NF und 20,3% mit FG, wurden eingeschlossen. Die Krankenhausmortalität betrug 27,6%. Höheres Alter (Odds Ratio (OR)=1,03, p=0,017), Problemlokalisation der NSTI (OR=2,88, p=0,003), fehlende Option einer HBOT (OR=8,59, p=0,005), Erregernachweis in Blutkulturen (OR=3,36, p=0,002), Komplikationen (OR=10,35, p<0,001) und Sepsis/Organdysfunktion (OR=19,58, p<0,001) waren mit einem höheren Mortalitätsrisiko assoziiert, größere Anzahl an Debridements, Unterdruckwundtherapie, Defektrekonstruktion und längerer Krankenhausaufenthalt mit besserem Überleben.

43,2% der Patienten erhielten eine HBOT, bei 51,0% war diese nicht indiziert und bei 5,7% nicht durchführbar. Die Überlebensraten waren in den ersten beiden Subgruppen vergleichbar (73,5% vs. 75,5%), in der letzten Gruppe jedoch signifikant geringer (36,4%; $p=0,022$). Ein Vergleich der klinischen und laborchemischen Parameter bei Aufnahme ergab eine höhere Krankheitsschwere in den Gruppen mit HBOT und ohne Option einer HBOT.

Schlussfolgerungen: Die hier identifizierten Prognosefaktoren bei NF und FG sind teilweise im Einklang mit der Literatur, teilweise erweitern sie den Forschungsstand. Die Ergebnisse weisen auf einen positiven Effekt der HBOT bei NF und FG hin, da Patienten mit HBOT trotz ungünstigerer Ausgangsbedingungen eine ähnliche Mortalität wie Patienten ohne Indikation für eine HBOT aufwiesen.

Abstract

Background: Necrotizing fasciitis (NF) and Fournier's gangrene (FG) are necrotizing soft tissue infections (NSTI) with high mortality. Standard therapy includes early radical debridement, intravenous broad-spectrum antibiotics and intensive care treatment. Hyperbaric oxygen therapy (HBOT) represents an adjuvant treatment option which is regularly applied in specialized centers; however, scientific evidence in support of its use is scarce. The objective of the study was to analyze mortality and outcome of a patient cohort with NF and FG retrospectively over 10 years and to determine the impact of HBOT on these parameters.

Methods: Patient, disease and treatment characteristics of all cases of NF and FG treated in the Center of Wound Medicine of the Vivantes Klinikum im Friedrichshain from 01 January 2010 to 01 October 2020 were extracted from the patient records. Primary outcome parameters were mortality in the whole cohort and in three subgroups according to HBOT, the first of which contained patients without the indication for HBOT, the second patients with HBOT and the third patients in whom HBOT was not practicable because of contraindications.

Subgroup analyses to assess impact factors on mortality were performed with Chi-squared test, Fisher's exact test, Mann-Whitney-U test and Kruskal-Wallis test.

Additionally, we generated multivariate logistic regression models with mortality as a regressand. Cumulative survival times of patients without HBOT, with HBOT and without the option for HBOT were compared with Kaplan-Meier analyses.

Results: 192 patients, among them 79.7% with NF and 20.3% with FG, were included. In-hospital mortality was 27.6%. Higher age (odds ratio (OR)=1.03, $p=0.017$), problem localization of the NSTI (OR=2.88, $p=0.003$), lack of option for HBOT (OR=8.59, $p=0.005$), pathogen detection in blood cultures (OR=3.36, $p=0.002$), complications (OR=10.35, $p<0.001$) and sepsis/organ dysfunction (OR=19.58, $p<0.001$) were associated with a higher risk of mortality, higher number of debridements, negative pressure wound therapy, defect reconstruction and a longer hospital stay with improved survival.

43.2% of the patients received HBOT, in 51.0% HBOT was not indicated and in 5.7% not practicable. Survival rates were comparable in the first two subgroups (73.5% vs. 75.5%), but significantly lower in the last group (36.4%; $p=0.022$). A comparison of clinical and laboratory parameters at admission showed a higher disease severity in the groups with HBOT and without the option for HBOT.

Conclusions: The prognostic factors for NF and FG identified here are partly in line with the literature and partly expand the state of research. The results point to a positive effect of HBOT in NF and FG, because patients with HBOT had similar mortality as patients without the indication for HBOT despite less favorable initial conditions.

1 Einleitung

1.1 Nekrotisierende Weichteilinfektionen

1.1.1 Definition und Epidemiologie

Nekrotisierende Weichteilinfektionen (necrotizing soft tissue infections; NSTI) fassen als Oberbegriff eine Gruppe von Entitäten zusammen, die durch bakterielle Inokulation und Infektion verschiedener Weichteilschichten entstehen und die infolge einer pathologischen und disproportional schweren systemischen Reaktion auf bakterienspezifische Faktoren einen schwerwiegenden und gewebezerstörenden Verlauf nehmen. Bei verspätetem Therapiebeginn führen sie meist zum septischen Schock. Sie sind trotz moderner Therapiemethoden und erheblicher Fortschritte in der Intensivmedizin mit einer hohen Mortalität assoziiert (1).

Aktuelle Inzidenzen liegen in europäischen und nordamerikanischen Industriestaaten zwischen 2 und 4 Fällen pro 100.000 Einwohner/Jahr (2,3), in Thailand um 7,5 (4) und in anderen küstennahen Regionen Asiens bei bis zu 15,5 Fällen pro 100.000 Einwohner/Jahr (5,6). Die Ermittlung der tatsächlichen Inzidenzwerte ist aufgrund der unterschiedlichen Begriffe, die für NSTI verwendet werden, und durch die Tatsache, dass in vielen Ländern, wie auch in Deutschland, bisher keine Register für diese Art schwerer Weichteilinfektionen etabliert sind, erschwert. Solche Register existieren nur in wenigen Ländern, beispielsweise in Dänemark und in den Vereinigten Staaten.

Mortalitätsraten weisen in aktuellen Studien eine hohe Divergenz auf und liegen durchschnittlich zwischen 20% und 30% (7). Aufgrund einer hohen Inhomogenität der Studien ist es schwierig, verlässliche Metaanalysen zu erstellen.

Männer sind signifikant häufiger von NSTI betroffen als Frauen (8). Weibliches Geschlecht wurde jedoch in einigen Studien als unabhängiger Risikofaktor für Mortalität identifiziert (9). Ein Lebensalter >60 Jahre geht ebenfalls mit einem höheren Mortalitätsrisiko einher (10).

NSTI sind nicht nur mit hohen Mortalitätsraten, sondern auch mit immobilisierenden Langzeitkomplikationen assoziiert und stellen das Gesundheitssystem aufgrund der aufwändigen und komplexen Behandlung vor erhebliche Herausforderungen. Für die Therapie werden intensivmedizinische Kapazitäten mit einer hohen Anzahl von Beatmungstagen, OP-Kapazitäten für wiederholte Debridements und rekonstruktive

Maßnahmen, eine intensive Pflege und Physiotherapie benötigt. Der Materialverbrauch für die Wundversorgung ist infolge langwieriger und komplizierter Wundkonditionierungsphasen hoch. Nach der Entlassung aus dem Akutkrankenhaus benötigen viele Patienten eine stationäre Rehabilitation, manche eine spezialisierte neurologische Rehabilitation, bleiben oft dauerhaft erwerbsunfähig und/oder eine langfristige Unterbringung im Pflegeheim aufgrund schwerer Erkrankungsfolgen wie Majoramputationen, Critical-Illness-Neuropathie oder einem „Post intensive care syndrome“ (PICS).

1.1.2 Historische Aspekte

Aus historischer Sicht lassen sich NSTI bis zum 5. Jahrhundert v. Chr. zurückzuverfolgen. Aus dieser Zeit liegen ausführliche Beschreibungen von Hippokrates zu den Symptomen einer infolge bagatellartiger Verletzungen auftretender, gewebedestruierender Krankheit mit hoher Mortalität vor (11). Aufzeichnungen über nekrotisierende Weichteilinfektionen finden sich auch im Kanon der Medizin von Avicenna aus dem 10. Jahrhundert. Im 18. und 19. Jahrhundert wurden NSTI von britischen Marinechirurgen beschrieben (12). 1871 berichtete Joseph Jones, ein Chirurg der Konföderierten Armee, in seinen Memoiren von 2.642 Fällen aus dem Bürgerkrieg mit einer Mortalität von knapp 50% und bezeichnete diese als Krankenhausgangrän. Besonders eindrucksvoll sind seine Darstellungen der heute als pathognomonisch geltenden Kolliquationsnekrosen (13).

1883 beschrieb der französische Dermatologe Jean Alfred Fournier mehrere Patienten mit NSTI im Bereich des Skrotums und Perineums, woraufhin diese Art von NSTI als Fournier`sche Gangrän (FG) bezeichnet wurde (14). Meleney und Brewer, zwei New Yorker Chirurgen, fanden 1926 im Rahmen einer Tierstudie zu Wundinfektionen einen synergistischen Effekt verschiedener Bakterienstämme, deren gleichzeitiges Vorliegen eine schwere und invasive Infektion zur Folge hatte, während bei alleinigem Auftreten keine derartig invasive Ausbreitung zu beobachten war. Das ermittelte Keimspektrum setzte sich hauptsächlich aus nicht-hämolyisierenden Streptokokken und hämolyisierendem *Staphylococcus aureus* zusammen, wobei die Streptokokken eine ausgeprägtere Tendenz zur Gewebsinvasion aufwiesen (15). Eine wichtige Beobachtung dieser Studie war, dass sich der Erkrankungsfortschritt allein durch eine komplette Exzision der betroffenen Weichteile aufhalten ließ, die heute immer noch einen der Grundpfeiler der Therapie darstellt.

Der Begriff „nekrotisierende Faszitis“ (NF), mit dem die verflüssigende Fasziennekrose als wichtigstes Merkmal dieser Form von Weichteilinfektionen beschrieben wird, wurde 1952 durch Wilson geprägt (16). Die heute etablierte Bezeichnung NSTI umfasst alle Formen invasiver und gewebserstörender Weichteilinfektionen unabhängig von der betroffenen anatomischen Region oder Weichteilschicht, darunter u. a. die NF und die FG.

1.1.3 Ätiologie und Pathogenese

Der wichtigste ätiologische Faktor, der allen NSTI zugrunde liegt, ist eine Invasion der Weichteile durch Erreger mit spezifischen Virulenzfaktoren. Die Infektionen können mono- oder polymikrobiell sein und durch aerobe oder anaerobe Bakterien hervorgerufen werden. Auch Pilzinfektionen wurden als Auslöser beschrieben.

Die häufigste Eintrittspforte stellen Verletzungen der Hautbarriere dar, wobei es sich sowohl um oberflächliche Läsionen als auch um tief penetrierenden Weichteilverletzungen handeln kann. Seltener können auch nicht penetrierende Bagatellverletzungen Auslöser einer NSTI sein. Hierzu zählen lokale Muskeltraumata, bei denen es im Bereich verletzter Muskelfasern zur Hochregulation des Intermediärfilamentproteins Vimentin kommt, an das β -hämolytische Streptokokken der Gruppe A (GAS) auf hämatogenem Weg binden (17).

Die ursächliche Infektion kann primär in der Dermis, im subkutanem Fettgewebe, im Faszien- und auch im Muskelgewebe entstehen, wobei der Ursprung bei einer chirurgischen Exploration in späten Erkrankungsstadien oft nicht mehr eindeutig zugeordnet werden kann. Die resultierende gewebezerstörende Infektion breitet sich typischerweise entlang der Faszien aus. Auffällige oder spezifische kutane Veränderungen treten erst spät im Krankheitsverlauf auf. Ausschlaggebend für die rasante Ausbreitung sind erregerspezifische Enzyme, die aufgrund ihrer hohen proteolytischen Aktivität zur Zerstörung der extrazellulären Matrix führen, und bakterielle Toxine, die die Funktion neutrophiler Granulozyten inhibieren. Diese tragen auch zu einer erhöhten intravaskulären Thrombozytenaggregation und endothelialen Adhäsion bei, was die Diapedese von Leukozyten zusätzlich behindert. Basierend auf diesem Pathomechanismus breitet sich die Infektion ungehindert und fulminant auf benachbarte Kompartimente aus.

Weitere Virulenzfaktoren wie z. B. das M-Protein oder die Hyaluronkapsel von *S. pyogenes* erlauben es diesem, sich der Phagozytose zu entziehen (18). Die fortschreitende Gewebnekrose wird zusätzlich durch lokale Gefäßverschlüsse, die neben der Endstrombahn auch größere Perforatorgefäße betreffen, begünstigt. Die Gewebischämie führt einerseits zu einer weiteren Einschränkung der Granulozytenfunktion und andererseits zu ischämischen Gewebnekrosen. Für anaerobe Erreger wie *Clostridium* spp. spielt die ischämiebedingte Gewebehypoxie eine wichtige Rolle bei der Sporenkeimung und Proliferation.

Zusätzlich treten früh im Verlauf erhebliche systemische Krankheitssymptome auf, die durch die als Superantigene fungierenden bakteriellen Exotoxine verursacht werden. Es kommt zu einer übermäßigen Stimulation von T-Zellen und Makrophagen und infolge dessen zu einer Ausschüttung von Zytokinen und zu einer Aktivierung der Komplementkaskade, des Kinin-Kallikrein-Systems und der Gerinnungskaskade. Hieraus können eine Sepsis-induzierte Koagulopathie und ein septischer Schock mit Multiorganversagen resultieren (19).

Die Einnahme von nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) wird als möglicher Risikofaktor für NSTI diskutiert. Mögliche Erklärungen hierfür sind eine Schwächung der Immunantwort durch Hemmung der Bindungsfähigkeit von Granulozyten, der Phagozytose und der zellulären Signalweiterleitung durch NSAR. Ausreichende Evidenz für diese Hypothesen konnte jedoch bisher nicht erbracht werden. Am wahrscheinlichsten ist die Hypothese, dass NSAR aufgrund ihrer antiinflammatorischen und antipyretischen Wirkung zu einer Verzögerung und Abschwächung der klinischen Symptomatik führen und somit eine verspätete Diagnosestellung begünstigen (20).

1.1.4 Klassifikation von NSTI

NSTI werden nach mono- und polybakteriellem Erregerspektrum klassifiziert. Polymikrobielle Infektionen werden als Typ I-Infektionen bezeichnet. Sie sind durch ein gemischt aerob-anerobes Keimspektrum charakterisiert, wobei *Bacteroides* spp., *Peptostreptococcus* spp. und *Clostridium* spp. als Anaerobier in Verbindung mit einem oder mehreren Vertretern der *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus* spp. und *Staphylococcus* spp. als Aerobier vorkommen. Eintrittspforten können Ulzerationen vaskulärer oder diabetischer Genese, Dekubitalulzerationen, Bagatellverletzungen der Haut oder Schleimhaut, proktologische Erkrankungen, Operationen am Dickdarm sowie

urologische oder gynäkologische Operationen sein. Typ I Infektionen treten vorwiegend bei älteren, vorerkrankten und/oder immunsupprimierten Menschen auf, während monobakterielle Typ II Infektionen eher jüngere Patienten ohne schwere Vorerkrankungen betreffen.

Die häufigste Lokalisation von Typ I Infektionen ist der Körperstamm, gefolgt von den unteren Extremitäten. Eine NF genito-perinealen Ursprungs wird als FG klassifiziert. Diese kann sich entlang der Dammfaszien, über das äußere Genitale, zur vorderen Bauchwand und dorsal in Richtung der Gesäßmuskulatur ausbreiten. Ausgangspunkt der Infektion ist meistens ein periproktitischer oder genitaler Abszess. Häufig besteht eine Komorbidität mit Diabetes mellitus.

Eine NF der submandibulären und zervikalen Faszien, auch Ludwig-Angina genannt, kann als Folge odontogener oder Mundbodenabszesse sowie auch nach Zahnextraktionen entstehen. Eine weitere Form der Typ I NSTI ist die progressive bakterielle synergistische Gangrän, die erstmalig in den 1920er Jahren von Meleney und Brewer beschrieben wurde. Sie entsteht im Bereich von Drahtzerclagen oder infolge von Darmeingriffen und führt zu ausgeprägten großengredienten und therapierefraktären Ulzerationen, ist jedoch hier durch eine fehlende Faszienbeteiligung charakterisiert.

Typ II NSTI umfassen monomikrobielle Infektionen. Sie werden am häufigsten durch grampositive Streptokokken der Gruppe A (GAS) wie *S. pyogenes* verursacht. Weitere Erreger, die immer häufiger für invasive monomikrobielle Infektionen verantwortlich sind (21), sind *S. dysgalactiae* und *S. agalactiae*. Auch andere Arten von Streptokokken, Staphylokokken, gramnegative aerobe Erreger wie Klebsiellen und Pseudomonaden sowie gramnegative fakultativ anaerobe Bakterien wie *E. coli* oder *Serratia* können Typ II Infektionen auslösen. Typ II NSTI können in jeder Altersgruppe vorkommen und Menschen ohne jegliche Vorerkrankungen betreffen. Die unteren Extremitäten stellen die häufigste Lokalisation dar, gefolgt vom Körperstamm und von den oberen Extremitäten. Infektionen mit GAS entstehen oft infolge eines intravenösen oder intramuskulären Substanzabusus oder eines stumpfen Traumas im Bereich der Extremitäten.

NF ausgelöst durch Meeres- oder Süßwassererreger wie *Vibrio vulnificus* oder *Aeromonas hydrophilia* werden als Typ III Infektionen klassifiziert. NF durch Pilze werden von manchen Autoren als Typ IV Infektionen bezeichnet.

Eine weitere Gruppe von NSTI sind die nekrotisierenden klostridialen Infektionen, zu denen der Gasbrand (GB, Synonym: klostridiale Myonekrose) zählt. Sie werden in 80% der Fälle durch *Clostridium (C.) perfringens* hervorgerufen und entstehen typischerweise

als Folge eines tiefen, penetrierenden und die lokale Perfusion kompromittierenden Traumas. Andere begünstigende Faktoren können Darm- und Gallenwegseingriffe sowie intramuskuläre adrenalinhaltige Injektionen sein. Durch die Ausbildung eines anaeroben Milieus im primär vollständig vitalen Gewebe wird eine Keimung klostridialer Sporen und eine anschließende Proliferation der Clostridien begünstigt. Hauptvirulenzfaktor von *C. perfringens* mit α -Toxin, das als hoch potentes Exotoxin mit der Eigenschaft einer Phospholipase destruierend auf Zellmembranen wirkt und eine Entzündungskaskade in Gang setzt. Als Erreger eines GB nach Eingriffen am Gastrointestinaltrakt ist *C. septicum* bekannt, das eine höhere Sauerstofftoleranz hat. *C. sordelii* ist mit postpartalem Gasbrand assoziiert. Weitere Erreger sind *C. novii* und *C. histolyticum*. Nekrotisierende klostridiale Infektionen führen zu einer Gasbildung in den Weichteilen, Hautnekrosen und zu einem schweren toxischen Schocksyndrom. Sie entstehen innerhalb weniger Stunden bis Tage, verlaufen fulminant und enden unbehandelt zu 100% letal.

1.1.5 Klinisches Bild von NF und FG

Monomikrobielle NSTI verlaufen im Vergleich mit polymikrobiellen NSTI oft fulminanter und gehen mit schwereren toxisch-infektiös bedingten Allgemeinsymptomen einher. Dies wird einerseits der hohen Virulenz der Erreger von Typ II Infektionen, vor allem der GAS, und andererseits dem jüngeren Alter und der besseren Immunkompetenz der betroffenen Patienten zugeschrieben. Sowohl bei mono- als auch bei polybakteriellen NSTI sind die lokalen Symptome zu Beginn unspezifisch. Für Typ II Infektionen ist ein unverhältnismäßig starker lokaler Schmerz („pain out of proportion“) typisch, wohingegen bei Typ I Infektionen eher ein diffuses Schmerzsyndrom beobachtet wird. Die Schmerzen entstehen durch ödembedingt erhöhten Gewebedruck und ischämische Nervenschädigung. Fast immer treten allgemeine entzündliche Veränderungen wie ein Weichteilödem und Erythem auf. Ein typischer Tastbefund, der von routinierten Untersuchern bereits in einem frühen Stadium der Infektion erhoben werden kann, ist eine reduzierte Gewebefestigkeit. Sie ist Ausdruck des in der Tiefe stattgehabten Untergangs von Faszien- und Fasziengewebes. Typische lokale Symptome wie zyanotische Diskoloration, Hautnekrosen, Epitheliolysen, Pusteln und Bullae sind meist erst später erkennbar, wenn Infektion bereits weit fortgeschritten ist. Der Zeitraum bis zum Auftreten dieser Symptome beträgt bei Typ II Infektionen 24 bis 72 Stunden, bei Typ I Infektionen bis zu einer Woche. Gasansammlungen im Gewebe manifestieren sich durch

Krepitationen. Sie kommen nur bei gasbildenden Erregern vor und sind nach Ausschluss anderer Ursachen für Gaseinschlüsse für NSTI spezifisch. Selten kann es zu einem spontanen Austritt von fötidem, nicht purulentem Exudat aus einer Wundöffnung oder perforierten Hautnekrose kommen, das infolge der faszialen Kollikuationsnekrosen entsteht. Als Folge des fortschreitenden Gewebeuntergangs kann nach initial ausgeprägten Schmerzen im Verlauf eine Hyp- oder Anästhesie auftreten (22).

Als Allgemeinsymptom tritt bei fast allen Patienten eine erhöhte Temperatur auf. Hohes Fieber ist für Typ II Infektionen typisch und kann bei immunsupprimierten Patienten fehlen. Zeichen einer Sepsis sind Tachykardie, Tachypnoe, Hypotonie, Bewusstseinstörung und in fortgeschrittenen Stadien ein Multiorganversagen.

1.1.6 Diagnostik

1.1.6.1 Labordiagnostik und diagnostische Scores

Laborchemisch kommt es abhängig von der Schwere der NSTI, der Immunkompetenz und der Lebersyntheseleistung zu einem erheblichen Anstieg der Infektparameter Leukozyten, CRP und Procalcitonin. Ein verbreiteter Score, der zur Unterscheidung zwischen nekrotisierenden und nicht-nekrotisierenden Weichteilinfektionen heran gezogen wird, ist der 2004 von Wong et al. entwickelte LRINEC (Laboratory Risk Indicator for NECrotizing fasciitis) (23). In diesen fließen die Leukozyten-Zahlen, der Hb-Wert und die Parameter CRP, Natrium, Kreatinin und Glucose ein. Der LRINEC kann Werte zwischen 0 und 13 annehmen. Bei einem cut-off-Wert von ≥ 6 beträgt der positive prädiktive Wert für eine NSTI 92% und der negative prädiktive Wert 96%. Einem systematischen Review zufolge war die Sensitivität und Spezifität geringer als in der Originalarbeit von Wong et al. und ein cut-off-Wert von 7 besser geeignet als ein cut-off-Wert von 6 (24). Höhere LRINEC-Werte korrelierten dem Review zufolge mit einer höheren Mortalität, längeren Verweildauern im Krankenhaus und auf der Intensivstation und einem höheren SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) Score.

Von Kollegen der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz wurde 2015 ein modifizierter LRINEC Score (mLRINEC) eingeführt, der zusätzlich den Fibrinogen-Wert und klinische Parameter (Fieber, Schmerz, Zeichen eines akuten Nierenversagens) enthält (25). Dieser besitzt eine noch höhere Sensitivität und Spezifität für das Vorliegen von NSTI als der LRINEC.

Zusätzlich zu den in der Routinediagnostik gebräuchlichen Laborparametern wird an Biomarkern zur Früherkennung und prognostischen Einschätzung von NSTI geforscht. Hierzu zählen beispielsweise der lösliche Plasminogenaktivatorrezeptor vom Urokinase-Typ (suPAR), der als vielversprechender prognostischer Marker für Krankheitsschwere und Mortalität bei NSTI gilt (26), und Ficolin, ein Mannose-bindendes Lektin, das zu den Akute-Phase-Proteinen gehört und durch die Aktivierung des Komplementsystems eine Rolle bei der Immunantwort spielt (27). Auch Interleukine wie IL-6 und IL-1 β und das Akute-Phase-Protein Pentraxin 3 (PTX3) wurden mit der Krankheitsschwere und Mortalität bei NSTI in Verbindung gebracht (28,29).

1.1.6.2 Bildgebende Untersuchungen

Bereits bei Verdacht auf eine NSTI sollte eine sofortige chirurgische Konsultation erfolgen und bei eindeutiger Indikation zur Operation auf zeitaufwändige apparative Untersuchungen verzichtet werden. Im Zweifel ist die operative Exploration immer eine vitale OP-Indikation und damit einer apparativen Diagnostik vorzuziehen. In einer Vielzahl von Studien wurde gezeigt, dass das Mortalitätsrisiko bei Verzögerung des chirurgischen Primäreingriffes, inadäquatem Primärdebridement und zu weit auseinanderliegenden Folgeeingriffen im Akutstadium um ein Vielfaches steigt (30).

Wenn bildgebende Untersuchungen zur Diagnosestellung unerlässlich sind, stellt die Sonographie eine praktische Methode dar. Hiermit lassen sich eine Verdickung von Faszienstrukturen, perifasziale Flüssigkeitssäume, eine vermehrte Echogenität des Subkutangewebes und Gasansammlungen, die eine Hyperechogenität mit Schallauslöschung hinter den Faszienstrukturen erzeugen, darstellen. Diese Zeichen einer NSTI sind spezifisch, jedoch nicht zwingend vorhanden. Röntgenmorphologisch können sich verbreiterte Weichteilschatten als Ausdruck des ödematösen Weichteilmantels finden. Weichteilgas ist als diffuse Gasansammlung zu sehen. Ein Fehlen dieser Zeichen lässt jedoch keinesfalls einen Diagnoseausschluss zu.

Die beste Sensitivität und Spezifität zum bildgebenden Nachweis einer NSTI besitzen Kontrastmittel-gestützte Computertomographie und Magnetresonanztomographie. Hiermit lassen sich faziale und perifasziale Veränderungen, entzündliche subkutane und/oder muskuläre Weichteilbeteiligungen und deren Ausdehnung sehr gut darstellen. In Fällen, bei denen eine intra- oder retroperitoneale Infektausdehnung- oder fokus

vermutet werden, hat eine Magnetresonanztomographie die höchste Sensitivität (31). Eine Computertomographie ist jedoch zeitsparender und ebenfalls zielführend.

1.1.6.3 Mikrobiologische Diagnostik

Die zum infektiologischen Standard gehörenden mikrobiologischen Untersuchungen zur Keimdifferenzierung und Resistenztestung, wie Wundabstriche und Blutkulturen, sollten zügig und möglichst noch vor Einleitung der antibiotischen Therapie asserviert werden, dürfen deren Beginn jedoch nicht verzögern. Gewebeproben werden in der Regel intraoperativ gewonnen, wenn bereits eine Antibiose läuft.

1.1.6.4 Histologie

Typische histologische Kriterien einer NSTI sind fasziale Kolliquationsnekrosen, eine Vaskulitis und Gefäßthrombosen sowie der Nachweis von Mikroorganismen, Monozyten und neutrophilen Granulozyten im Faszienewebe. Eine niedrige Anzahl von Neutrophilen bei hoher Bakteriendichte korreliert mit einer schlechten Prognose.

1.2 Therapie nekrotisierender Weichteilinfektionen

Ein unverzügliches radikales chirurgisches Debridement, eine breite antibiotische Abdeckung und eine maximale intensivmedizinische Therapie stellen die drei Säulen der Standardtherapie von NSTI dar. Hierbei ist ein interdisziplinäres Behandlungskonzept unumgänglich und eine Versorgung in einem Krankenhaus der Maximalversorgung vorteilhaft. Da die meisten Patienten bereits vor dem ersten operativen Eingriff, spätestens jedoch unmittelbar nach diesem, einer intensivmedizinischen Betreuung bedürfen, findet die primäre Therapieplanung zwischen den chirurgischen und intensivmedizinischen Abteilungen statt.

1.2.1 Chirurgische Therapie

Im Rahmen des primären chirurgischen Eingriffs werden die betroffenen Weichteilareale zunächst mittels einer Inzision bis auf die Muskelfaszie eröffnet. Hierbei kommt typischerweise eine gräulich verfärbte, avitale und mit Gefäßthrombosen durchsetzte Faszien-schicht mit trübem und häufig stark fötidem Exsudat zur Darstellung, das aufgrund der gräulichen Farbe und der Konsistenz an Spülwasser erinnert („dish-water pus“) (19). Das Subkutangewebe und die Haut sind im Zentrum der Infektion avital, ggf. bereits nekrotisch, und in der unmittelbaren Umgebung stark ödematös und hypoperfundiert. Ziel des Debridements ist es, alle nekrotischen Gewebereiche radikal zu entfernen, wobei die Fasziennekrosen die befallene Subkutis oft stark unterminieren. Das Debridement muss in alle Richtungen und Schichten so weit erfolgen, dass keine Nekrosen mehr verbleiben. Auch betroffene Muskelareale müssen radikal bis in vitales Gewebe reseziert werden. Bei aggressiven, gelenkübergreifenden Infektionen, die einen Erhalt der Extremitäten aufgrund des Verlusts vitaler Strukturen unmöglich machen, kann eine Amputation notwendig sein.

Bei Defektlokalisationen mit Ausdehnung zum Perineum und Gesäß muss oft eine temporäre Deviation des Stuhlganges über einen Anus praeter erfolgen. Bei der FG ist im Rahmen des Debridements zudem häufig eine ein- oder beidseitige Hodenfreilegung erforderlich. Bei verspäteter Therapie kann eine ein- oder beidseitige Orchiektomie unumgänglich sein.

Nach dem primären Debridement unterliegen die randständigen Weichteilbereiche regelmäßigen Befundkontrollen, die in der Akutphase nicht länger als 24 Stunden auseinander liegen sollten und im Rahmen derer bei Bedarf programmierte operative

Folgeeingriffe durchgeführt werden können. Die Resektionsgrenzen werden täglich auf Rekapillarierungszeit, Gewebedurchblutung und Konsistenz geprüft und wenn nötig im Gesunden nachreseziert. Zur Evaluation der Vitalität von Muskelgewebe kann intraoperativ eine elektrische Stimulation mittels Kauter durchgeführt werden. Die Wunddefekte werden mit antiseptischen Feuchtverbänden versorgt, die lokal dekontaminierend wirken und vor Austrocknung schützen. Hierzu werden z. B. Polyhexanid-haltige Lösungen oder Hydrogele verwendet, die mit Ausnahmen im intraabdominellen Raum und im Bereich von Knorpelgewebe ubiquitär eingesetzt werden dürfen.

Dieses Prozedere wird bis zur anhaltenden Stabilisierung der Wundsituation weitergeführt. Sobald auch Sepsiskomplikationen wie Koagulopathie und Organversagen beherrscht sind, wird fließend in die Phase der Defektrekonstruktion übergegangen. Nach Möglichkeit wird eine Vacuumtherapie zur Konditionierung der Wundflächen angestrebt. Diese erfordert aufgrund der oft sehr ausgeprägten Defektsituation eine entsprechende Expertise und infrastrukturelle Voraussetzungen. Für die anschließende Rekonstruktion sind eine anhaltende Dekontamination und Stabilisierung des Wundgrunds essenziell. Große Anteile der muskulären und subkutanen Defektflächen können mittels Spalthauttransplantation gedeckt werden, während bei Wundbereichen mit frei liegenden vitalen Strukturen wie Blutgefäßen, Nerven, Sehnen, Knorpel und Knochen komplexere Deckungsverfahren wie lokale oder freie Lappenplastiken erforderlich sind. Eine frühzeitige Defektrekonstruktion ist auch für den Rehabilitationsprozess sehr wichtig, da hierdurch große Defektflächen, die zu Schmerzen, Flüssigkeits- und Eiweißverlusten, sowie multiresistenten Reinfektionen führen, schnellstmöglich reduziert werden und eine frühzeitige Mobilisation erleichtert wird.

1.2.2 Antiinfektive Therapie

Für die antiinfektive Therapie von NSTI existieren nationale und internationale Leitlinien (5,32). Sie muss zunächst ein breites Spektrum an grampositiven, gramnegativen und anaeroben Erregern abdecken und sollte nach Keimdifferenzierung und Resistenztestung möglichst in enger Rücksprache mit der Mikrobiologie und Infektiologie erregerspezifisch angepasst werden. Die Initialtherapie sollte aus einem Breitspektrumpenicillin mit β -Laktamasaeinhibitor in Kombination mit Clindamycin bestehen. Bei bekannter Penicillinallergie kann alternativ ein Carbapenem gewählt

werden. Auch ein Cephalosporin der 4. oder 5. Generation in Kombination mit Clindamycin ist möglich, wobei in diesem Fall Metronidazol ergänzt werden muss, das eine breite Wirksamkeit im anaeroben Spektrum besitzt. Clindamycin wird aufgrund seines Wirkungsspektrums und Wirkungsmechanismus als Kombinationspartner favorisiert. Es hemmt die Proteinbiosynthese von Erregern und in diesem Rahmen auch die Exotoxinproduktion. Dies begünstigt eine Normalisierung der Immunantwort sowie auch die Phagozytose. Darüber hinaus besitzt Clindamycin weitere immunmodulierende Eigenschaften. Seine Wirksamkeit in Kombination mit β -Laktamen bei Patienten mit NSTI und einem toxischen Schocksyndrom wurde unlängst in einer multizentrischen Studie mit hohem Evidenzlevel belegt (33).

Sollte eine MRSA-Infektion vermutet oder im Verlauf festgestellt werden, wird eine Therapie mit Vancomycin, Linezolid oder Daptomycin empfohlen. Infektionen mit β -hämolytischen Streptokokken und Clostridieninfektionen sind mit hochdosiertem Penicillin G in Kombination mit Clindamycin zu therapieren. NSTI verursacht durch Vibrionen und *Aeromonas* spp. sollten mit einer Kombination aus Doxycyclin und Ciprofloxacin oder Ceftriaxon behandelt werden. Alle Präparate sollten parenteral in ihrer an die Organfunktion angepassten Maximaldosis verabreicht werden.

Neben radikalem chirurgischem Vorgehen, initial breiter und hochdosierter intravenöser antibiotischer Abdeckung und intensivmedizinischer Therapie können adjuvante Therapieoptionen in Erwägung gezogen werden. Hierzu zählen intravenöse Immunglobuline (IVIG), immunmodulierende Peptide und die hyperbare Sauerstofftherapie.

1.2.3 Adjuvante Therapie

1.2.3.1 Intravenöse Immunglobuline

Der Einsatz von IVIG bei NSTI wird durch die Fähigkeit spezifischer Antikörper zur Inaktivierung bakterieller Virulenzfaktoren, v. a. derer von Streptokokken und Staphylokokken, und die damit verbundene Möglichkeit zur Behandlung des toxischen Schocksyndroms begründet. Zur Therapie von invasiven Weichteilinfektionen mit polyspezifischen Immunglobulinen der Klasse G wurden in den letzten Jahren mehrere Studien durchgeführt, darunter auch wenige prospektive Studien. Dennoch ist die Evidenz für den Nutzen von IVIG bei NSTI bisher unzureichend. Bei der bisher größten Arbeit handelt es sich um eine multizentrische retrospektive Studie aus dem Jahr 2017,

in der aus einer großen Kohorte von Patienten mit NSTI 161 Patienten mit IVIG behandelt und mit einer auf Störfaktoren adjustierten Kontrollgruppe verglichen wurden (34). Hierin konnten keine Vorteile hinsichtlich eines besseren Überlebens nachgewiesen werden. In einer prospektiven randomisierten kontrollierten und verblindeten Studie zum Therapienutzen von IVIG bei NSTI, in der die „Physical Component Summary“ als Marker für körperliche Einschränkungen als primärer Outcome-Parameter gewählt wurde, wurde ebenfalls kein statistisch signifikanter Therapieeffekt gefunden (35). IVIG als adjuvante Therapieoption bei NSTI sind aktuell Gegenstand weiterer Studien. Ihr Potential wird insbesondere bei der Therapie der Sepsis und bei der Prävention eines toxischen Schocksyndroms vermutet.

1.2.3.2 Immunmodulierende Peptide

Eine derzeit intensiv untersuchte adjuvante Therapieoption stellen immunmodulierende Peptide dar, die in die durch bakterielle Superantigene hervorgerufene zelluläre und humorale Entzündungskaskade eingreifen und dadurch schwere septische Komplikationen verhindern sollen. Dieses Therapieprinzip ist Gegenstand präklinischer und klinischer Studien und bisher noch nicht in der klinischen Routine verfügbar. Eines der vielversprechenden Peptide ist Reltecimod (AB 103), das die für T-Zelloberflächen bindungsrelevanten Proteinstrukturen von Superantigenen eines breiten Erregerspektrums imitiert und somit die pathologische Immunreaktion, bei der es zu einer unkontrollierten T-Zell- und Zytokinantwort kommt, inhibiert. Dieser Effekt konnte in Tierstudien nachgewiesen werden, in denen sich nach Applikation von Reltecimod eine deutlich reduzierte Mortalität zeigte. In einer kürzlich publizierten multizentrischen randomisierten kontrollierten Phase 3-Studie an 290 Patienten mit NSTI konnte ein signifikanter Effekt von Reltecimod auf den zusammengesetzten Endpunkt (Überleben am Tag 28, ≤ 3 Debridements, keine Amputation nach der ersten Operation und Reduktion des mSOFA (modified Sequential Organ Failure Assessment Score) um ≥ 3 Punkte an Tag 14) gezeigt werden (36).

1.2.3.3 Hyperbare Sauerstofftherapie

Überdruckkammern werden bereits seit dem 19. Jahrhundert zur Behandlung der Dekompressionskrankheit genutzt. Das therapeutische Prinzip wurde bei der Arbeit in Senkkästen beim Brückenbau entdeckt, woraufhin erste Überdruckkammern an den

Baustellen konstruiert wurden. Basierend auf den physikalischen Gesetzen von Dalton, Gay-Lussac und Henry, den Fick'schen Diffusionsgesetzen und physiologischen Studien von Paul Bert, kam bei der Behandlung später zusätzlich Sauerstoff zum Einsatz. Der physiologische Nutzen der hyperbaren Sauerstofftherapie (HBOT) stützt sich auf die Effekte hoher Sauerstoffgradienten, die bei der Atmung von 100% Sauerstoff bei 1,5- bis 3-fach erhöhtem atmosphärischem Druck entstehen. Die Steigerung des Umgebungsdruckes führt zu einer linearen Steigerung der Partialdrücke. Bei reiner Sauerstoffatmung unter Therapiedrücken von 3 bar entstehen inspiratorische Sauerstoffpartialdrücke von 2250 mm Hg, während die Sauerstoffpartialdrücke bei regulärer Luftatmung maximal 157 mm Hg betragen können. Unter HBOT-Bedingungen kann Sauerstoff unabhängig von Hämoglobin mit bis zu 7 Volumenprozent im Plasma gelöst werden.

In der Chirurgie wurde die HBOT durch den niederländischen Chirurgen Prof. Ite Boerema etabliert. 1956 konnte er in einer Tierstudie nachweisen, dass aufgrund der exponentiell vermehrten Löslichkeit von Sauerstoff im Blutplasma unter hyperbaren Bedingungen eine physiologische Sauerstoffversorgung ohne das Vorhandensein von Erythrozyten als Sauerstoffträger möglich ist. Die Technologie sollte zunächst in der offenen Herzchirurgie zum Einsatz kommen, weshalb Kammern konzipiert wurden, in denen entsprechende Operationen durchgeführt werden konnten. Das Einsatzgebiet wurde nach weiteren Studien Boeremas und seiner Arbeitsgruppe erweitert und die HBOT 1963 erstmalig an Patienten mit Gasbrand eingesetzt (37). Seitdem wurden Sauerstoffkammern stetig weiterentwickelt. In Therapiezentren sind sie heute mit einem vollständigen überdrucktauglichen intensivmedizinischen Equipment ausgerüstet.

Eine der wichtigsten Auswirkungen der HBOT bei NSTI ist die Hyperoxygenierung des an die Nekroseareale angrenzenden Gewebes, in dem die Erkrankung fortschreitet (38). Die Diffusionsstrecke von Sauerstoff kann auf Kapillarebene bis auf das Vierfache ansteigen, weswegen relativ große Gewebeareale mit Sauerstoff versorgt werden können. Bei der HBOT entstehen Sauerstoffradikale (reaktive Sauerstoffspezies), die eine direkte bakterizide und bakterio-statische Wirkung auf aerobe und anaerobe Erreger besitzen. Sie verstärken auch die enzymatische Funktion von neutrophilen Granulozyten und Lymphozyten und intensivieren so die Phagozytose. Durch HBOT werden die leukozytäre Diapedese und die Thrombozytenaggregation inhibiert und die Bildung von Entzündungsmediatoren reduziert (39). Zudem werden durch Stimulation von Fibroblasten und Endothelzellen die Neoangiogenese, die Kollagensynthese und die

Wundheilung angeregt. HBOT führt zur Resolution von Gasen in die umliegenden Flüssigkeiten, was bei gasbildenden Infektionen zur Beseitigung von gasgefüllten Wundhöhlen führt. Darüber hinaus bewirkt die HBOT eine hyperoxische Vasokonstriktion, die stark ödemreduzierend wirkt und hierdurch die Gewebedemarkation beschleunigt.

Die in Deutschland als Leistungen der gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV) anerkannten Indikationen für HBOT sind Luft- oder Gasembolie, Kohlenmonoxydintoxikation (Rauchgasvergiftung), Dekompressionskrankheit, Neuroblastomrezidiv im Stadium IV, klostridiale Myonekrose (Gasbrand) und Crush-Verletzungen/Kompartmentsyndrom. Darüber hinaus existieren viele weitere wissenschaftlich fundierte Indikationen für HBOT, die von den Gesellschaften für Tauchmedizin und Überdruckmedizin propagiert werden. Dazu zählen nichtklostridiale NSTI, Osteomyelitis und Therapie und Prävention von Strahlenschäden (radiogene Osteonekrose, radiogene Zystitis), therapierefraktäre Wunden, Retinalarterienverschlüsse, intrakranielle Abszesse, gefährdete Haut- oder Gewebetransplantate, Verbrennungen, akute hypoxische chochleäre Funktionsstörungen und vital bedrohende Blutverluste.

Absolute Kontraindikationen für eine HBOT sind ein unbehandelter Pneumothorax und eine kardiopulmonale Globalinsuffizienz mit Störung der Atemregulation. Schwere, exazerbierte COPD und Chemotherapie mit Bleomycin, Cisplatin und Adriamycin, deren Toxizität durch HBOT gesteigert werden kann, stellen relative Kontraindikationen dar. Unkontrollierbare hämodynamische Instabilität und morbide Adipositas können zu einem hohen Risiko für den Transport zur Sauerstoffkammer bzw. zu Problemen bei der Unterbringung in dieser führen. Bei Vorliegen entsprechender Komorbiditäten bzw. komplizierender Faktoren muss daher eine sorgfältige Risiko-Nutzen-Abwägung erfolgen und die Entscheidung für oder gegen eine HBOT von der Einzelfallkonstellation abhängig gemacht werden.

Komplikationen einer HBOT sind insgesamt selten. Mit 2-3/100 Fällen stellt ein Barotrauma im Mittelohr die häufigste Komplikation dar. Hiervon betroffen sind v. a. Patienten, die nicht imstande sind, während der Therapie einen Druckausgleich über die Eustachi'schen Tuben durchzuführen. Zur Verhinderung dieser Komplikation erhalten alle in Narkose befindlichen Patienten vor der HBOT eine beidseitige Parazentese des Trommelfells. Klaustrophobischer Stress wird in 2-4/100 Sitzungen beobachtet. In weniger als 1/100 Sitzungen treten pulmonale Barotraumata, beispielsweise

Kavernenrupturen oder Rupturen von Alveolarwänden, auf, die zu einem mediastinalen Emphysem, einem Hautemphysem, einem Pneumothorax oder schlimmstenfalls zu einer arteriellen Gasembolie führen können. Sauerstoffbedingte zerebrale Toxizität, die sich in Form von tonisch-klonischen Krampfanfällen manifestieren kann, wird in 1/1.000 bis 1/10.000 Sitzungen registriert. Basierend auf Studien zur Vermeidung von Neurotoxizität bei HBOT (40) werden in modernen Therapieschemata sauerstoffarme Intervalle oder „Luftpausen“ integriert, wodurch sich die Rate neurotoxischer Komplikationen signifikant reduzieren ließ.

1.3 Fragestellung und Ziel der Studie

Ziel der vorgelegten retrospektiven Studie war es, Mortalität und Outcome der vom 01.01.2010 bis zum 01.10.2020 im Zentrum für Wundmedizin des Klinikums im Friedrichshain behandelten Patienten mit NF und FG zu untersuchen und die Auswirkungen der HBOT auf diese Parameter zu evaluieren.

Primäre Studienziele waren die Ermittlung der

- Mortalität in der gesamten Kohorte
- Mortalität in drei nach HBOT stratifizierten Subgruppen. Die erste Subgruppe bestand aus Patienten, bei denen eine HBOT nicht indiziert war, die zweite aus Patienten, die mit HBOT behandelt wurden, und die dritte aus Patienten, bei denen eine HBOT indiziert, aufgrund von Kontraindikationen oder anderen Patienten-bedingten Faktoren jedoch nicht durchführbar war.

Sekundäre Studienziele waren die Untersuchung von

- Einschränkungen bei Überlebenden in der gesamten Studienkohorte und in den drei HBOT-Subgruppen in den Kategorien „keine“, „moderate“ oder „schwere Einschränkungen“
- Entlassung aus dem Krankenhaus in die frühere Wohnumgebung ohne schwere Einschränkungen in der gesamten Studienkohorte und in den drei HBOT-Subgruppen in den Kategorien ja vs. nein
- Überlebenszeiten der drei HBOT-Subgruppen

Weitere sekundäre Studienziele bestanden in der Untersuchung von patienten-, krankheits- und therapiebezogenen Einflussfaktoren auf Mortalität und im Vergleich dieser Parameter in den drei HBOT-Subgruppen. Hierzu zählten

- Geschlecht
- Alter
- Diagnose NF oder FG
- Lokalisation der NSTI
- Laborbefunde bei Aufnahme (Leukozytenzahl, CRP-Wert)
- Sepsis bei Aufnahme
- LRINEC und modifizierter LRINEC-Score
- Erregernachweis in Blutkulturen
- Vorerkrankungen (Art und Anzahl)
- Zeitpunkt des Erstdebridements
- Anzahl der Debridements
- VAC-Therapie, Anzahl VAC-Wechsel
- Defektrekonstruktion (ja vs. nein, Art)
- Anzahl der Antibiotika-Präparate, -Gruppen und -Wechsel
- Gesamtaufenthaltsdauer im Krankenhaus
- Behandlung und Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation (ITS)
- Komplikationen

2 Methodik

2.1 Hyperbare Sauerstofftherapie - Indikationsstellung und Therapiealgorithmus

Das Zentrum für hyperbare Sauerstofftherapie und die Sauerstoffüberdruckkammer im Vivantes Klinikum im Friedrichshain gehören der Klinik für Anästhesie, Intensivmedizin und Schmerztherapie an. Die Druckkammer ist vollständig mit der für die intensivmedizinische Patientenbetreuung notwendigen Ausrüstung und mit einem rund um die Uhr bereitstehenden spezialisierten Team aus Ärzten/-innen und Pflegekräften ausgestattet. Die Indikationsstellung für eine HBOT bei Patienten mit NSTI erfolgt immer interdisziplinär zwischen Intensivmedizinern, Anästhesisten und Chirurgen anhand der Gesamtkonstellation aus klinischem und intraoperativem Befund in sorgfältiger Abwägung von potentielltem Therapienutzen unter Berücksichtigung von Risikofaktoren, Komorbiditäten und Kontraindikationen. Dabei werden die Empfehlungen der Undersea and Hyperbaric Medical Society (41) und Kriterien der Europäischen Konsensuskonferenz zur hyperbaren Medizin (42) zugrunde gelegt. Bereits bei Aufnahme oder Ankündigung der Zuverlegung eines Verdachtsfalles wird die Möglichkeit der HBOT in Betracht gezogen und das Kammerpersonal informiert. Wenn sich der klinische Verdacht einer NSTI beim Erstdebridement bestätigt, wird intraoperativ die Entscheidung für oder gegen eine HBOT gefällt. Das Vorliegen einer schweren destruierenden Gewebeeinfektion mit kompartmentübergreifender Ausdehnung, bei der sich im Bereich der Resektionsgrenzen hypoperfundierte und schwer ödematöse Weichteilverhältnisse zeigen, spricht immer für eine HBOT. Bei Entscheidung zugunsten einer HBOT erfolgt noch intraoperativ eine beidseitige Trommelfellparazentese, um einem tympanischen Barotrauma vorzubeugen. Die Patienten werden unverzüglich nach dem operativen Eingriff unter kontrollierter Beatmung der ersten HBOT-Sitzung unterzogen. Die HBOT erfolgt in einer HAUX Starmed Quadro300-2300/3,3/ICU Multiplace Kammer (vor Oktober 2017: HAUX Starmed 2200/5,5 Multiplace Kammer). Das Standardregime setzt sich aus drei Therapiesitzungen nach TS 300/90 (Tauchscheema 300/90; Kammerdruck 300 kPa, 100% Sauerstoffzufuhr über 90 min) innerhalb der ersten 24 Stunden zusammen. Darauf folgen mindestens zwei Sitzungen nach TS 240/90 („Problemwundenschema“, Kammerdruck 240 kPa, 100% Sauerstoffzufuhr über 90 min) im Abstand von 24 Stunden, bis der Krankheitsfortschritt sistiert, anhaltend vitale Weichteilgrenzen erkennbar sind und eine Stabilisierung des

Allgemeinzustands des Patienten erreicht ist. Der in unserem Zentrum eingesetzte Therapiealgorithmus wurde von Schmale und Kollegen im Detail beschrieben (43).

2.2 Studienteilnehmer

In die Studie wurden alle Patienten eingeschlossen, die vom 01.01.2010 bis zum 01.10.2020 in der Klinik für Plastische, Rekonstruktive und Ästhetische Chirurgie – Zentrum für Wundmedizin des Vivantes Klinikums im Friedrichshain aufgrund einer NF oder FG behandelt wurden. In Frage kommende Fälle wurden anhand der ICD-10 Diagnosecodes für NF (M72.6), FG beim Mann (M49.80) und FG bei der Frau (M76.80) identifiziert. Bei allen Fällen mit den entsprechenden ICD-10-Codes wurde die elektronische Patientenakte gesichtet und auf Erfüllung der Studienkriterien überprüft. Einschlusskriterien waren eine anhand klinischer, laborchemischer, intraoperativer und histologischer Befunde gesicherte Diagnose einer NF oder FG. Ausschlusskriterien umfassten andere NSTI wie Gasbrand oder initial vermutete und im Verlauf nicht bestätigte NF oder FG. Die Studie wurde nach den Prinzipien der Deklaration von Helsinki durchgeführt und durch die Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin Berlin genehmigt (Antragsnummer: EA2/296/20).

2.3 Datenerhebung

Folgende Patienten-, Krankheits- und Therapiecharakteristika wurden dokumentiert und mit Hilfe von Variablen kodiert: Geschlecht, Alter bei Aufnahme, Verlegung aus einem anderen Krankenhaus, Diagnose NF oder FG, Krankheitslokalisation (untere Extremität, genital/perineal/gluteal, Körperstamm, retroperitoneal, obere Extremität, Kopf/Hals, multiple Lokalisationen), klinische Zeichen und Symptome bei Aufnahme (Körpertemperatur, Blutdruck, Herz- und Atemfrequenz, Vorhandensein einer Wesensveränderung, Schmerzen (wenig/keine, mittelstark, sehr stark), lokale Symptome (Erythem, Ödem, epidermale Bullae, Hautverfärbung, Nekrosen, Krepitationen, putrides Exudat), Laborparameter bei Aufnahme (Leukozyten, Hämoglobin, C-reaktives Protein (CRP), Kreatinin, Natrium, Glukose, Fibrinogen), Keimwachstum in Blutkulturen (ja/nein, Art), Sepsis nach Sepsis-2-Kriterien (44,45) und/oder quick sequential organ failure assessment (qSOFA) Score (46), Laboratory Risk Indicator for Necrotizing fasciitis (LRINEC), modifizierter LRINEC, Keime in Wundabstrichen, Gewebe-, Urin- und

Stuhlproben, histologischer Nachweis von krankheitstypischer Faszienbeteiligung (ja/nein), Anzahl und Art der Vorerkrankungen (Details: siehe Tabellen 1 und 3), Anzahl chirurgischer Debridements, Zeit von der Aufnahme bis zum Erstdebridement (h), Unterdruckverband (VAC; ja/nein), Anzahl VAC-Wechsel, HBOT (nein, nicht indiziert vs. ja vs. nein, indiziert, aber nicht möglich), Anzahl der HBOT-Sitzungen, Defektrekonstruktion (Spalthauttransplantation, Lappenplastik), Anzahl und Art von systemischen Antibiosen, Antibiotikagruppen und Anzahl der Wechsel im Laufe der Therapie), Krankenhausaufenthaltsdauer (Tage (d)), ITS-Behandlung (ja/nein; wenn ja, Dauer (d)) und Komplikationen (Details: siehe Tabellen 2 und 4).

2.4 Primäre und sekundäre Outcome-Parameter

Primäre Studienziele waren die Ermittlung der Mortalität in der Gesamtkohorte und die Mortalität in den einzelnen Subgruppen bzgl. HBOT. Sekundäre Studienziele bestanden in der Untersuchung von Einschränkungen bei Überlebenden (keine/moderat/schwer), Entlassung aus dem Krankenhaus in die frühere Wohnumgebung ohne schwere Einschränkung (ja/nein) und der Überlebenszeiten von Patienten aus den drei HBOT-Subgruppen. Moderate Einschränkungen beinhalteten bei Entlassung verbleibende, sekundär heilende Wunddefekte und vorübergehende Mobilitätseinschränkungen, die bereits während des stationären Aufenthalts eine Besserungstendenz nach physiotherapeutischer Beübung zeigten. Als schwere Einschränkungen wurden dauerhaft immobilisierende und an den Rollstuhl oder ans Bett bindende Einschränkungen sowie Majoramputationen definiert. Auch ein PICS und eine Critical-illness Neuropathie wurden als schwere Einschränkungen gewertet. Rückkehr in die frühere Wohnumgebung bedeutete eine Entlassung in die vor der Krankenhausbehandlung vorhandene Wohnsituation, z. B. in die eigene Wohnung oder in das zuvor bewohnte Pflegeheim.

2.5 Statistische Analysen

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte in Kooperation mit Frau PD Dr. Katharina Diehl aus dem Mannheimer Institut für Public Health, Sozial- und Präventivmedizin (MIPH). Die Analysen wurden mit dem Computerprogramm IBM SPSS Statistics Version 25 durchgeführt. Alle Parameter wurden zunächst mit univariaten Analysen ausgewertet.

Anschließend wurden Subgruppenvergleiche hinsichtlich Mortalität und HBOT für ausgewählte Patienten-, Krankheits- und Therapiemerkmale und multivariate logistische Regressionsanalysen zur Prüfung des unabhängigen Einflusses dieser Merkmale auf Mortalität erstellt. Überlebenszeiten von Patienten ohne HBOT, mit HBOT und ohne Option für HBOT trotz entsprechender Indikation wurden mit Kaplan-Meier-Analysen verglichen.

2.5.1 Deskriptive Statistik

Für Subgruppenanalysen hinsichtlich Mortalität wurden die Studienteilnehmer anhand ihres Geschlechts, Alters (<60 vs. ≥60 Jahre), Diagnose einer NF oder FG, Krankheitslokalisierung (untere Extremität vs. genital/perineal/perianal vs. Körperstamm vs. retroperitoneal vs. obere Extremität vs. Kopf/Hals vs. multiple), Anzahl der Komorbiditäten (<3 vs. ≥3), Anzahl der Debridements (≤5 vs. >5), Anzahl der VAC-Wechsel (≤5 vs. >5), HBOT (nein, nicht indiziert vs. ja vs. nein, nicht möglich), Anzahl der verwendeten Antibiotikapräparate (≤3 vs. >3), Anzahl der Antibiotikagruppen (≤3 vs. >3), Anzahl der Antibiotikawechsel (≤2 vs. >2), Dauer des ITS-Aufenthaltes (0 vs. 1-7 vs. >7 d) und Gesamtdauer des Krankenhausaufenthaltes (≤40 vs. >40 d) stratifiziert. Zusammenhänge zwischen binären und kategorialen Patienten-, Krankheits- und Therapiemerkmale und Mortalität wurden mittels Chi²-Test nach Pearson auf statistische Signifikanz getestet. Bei Variablen mit geringen Fallzahlen (Zellenbesetzung kleiner als n=5) wurde der exakte Fisher-Test verwendet, für nichtparametrische kontinuierliche Variablen der Mann-Whitney-U-Test.

Um Zusammenhänge zwischen Patienten-, Krankheits- und Therapiemerkmale und HBOT zu untersuchen, wurde die Kohorte in drei Subgruppen unterteilt (HBOT nein, nicht indiziert vs. ja vs. nein, nicht möglich). Binäre und kategoriale Variablen wurden mit Chi²-Test bzw. exaktem Fisher-Test verglichen, kontinuierliche Variablen mit Kruskal-Wallis-Test.

2.5.2 Multivariate logistische Regressionsanalysen

Um den Einfluss von Patienten-, Krankheits- und Therapiemerkmale auf Mortalität unabhängig von anderen Parametern zu prüfen, wurden multivariate logistische Regressionsmodelle mit Mortalität als abhängige Variable erstellt. Zunächst wurde ein Basismodell berechnet, das Geschlecht (männlich vs. weiblich), Alter (in Jahren),

Problemlokalisationen (retroperitoneale, Kopf/Hals und multiple Lokalisationen; ja/nein), Anzahl der Vorerkrankungen (als lineare Variable) und LRINEC als unabhängige Variablen enthielt. Anschließend wurde in 13 weiteren Modellen jeweils eine zusätzliche unabhängige Variable (Anzahl der Debridements (als lineare Variable), VAC-Therapie (ja vs. nein), Spalthauttransplantation (ja vs. nein), Lappenplastik (ja vs. nein), Amputation (ja vs. nein), HBOT (nein, nicht indiziert vs. ja vs. nein, nicht möglich), positive Blutkultur (ja vs. nein), Anzahl der Antibiotikagruppen (als lineare Variable), ITS-Behandlung (ja vs. nein), Tage im Krankenhaus (als lineare Variable), Komplikationen (ja vs. nein), Infektionen (ja vs. nein), Sepsis/Organversagen (ja vs. nein) in das Basismodell integriert. Die Ergebnisse wurden als Odds Ratio (OR) mit 95% Konfidenzintervallen (CI) dargestellt. P-Werte ≤ 0.05 wurden für alle Analysen a priori als statistisch signifikant definiert.

2.5.3 Überlebenszeitanalyse

Zur Gegenüberstellung der Überlebenszeiten der drei HBOT-Subgruppen (nein, nicht indiziert vs. ja vs. nein, nicht möglich) wurde das Kaplan-Meyer-Verfahren genutzt, wobei die Gesamtdauer des Krankenhausaufenthalts (in Tagen) als Zeitraum und Tod als Endpunkt (0=Ereignis nicht eingetreten, 1=Ereignis eingetreten) definiert wurde. Hyperbare Sauerstofftherapie in drei Gruppen (0=nein, nicht indiziert, 1=ja, 2=nein, nicht möglich) wurde als Faktor gewählt. Unterschiede zwischen den Überlebenszeiten in den drei Subgruppen wurden mit Log-rank-Test auf statistische Signifikanz geprüft. P-Werte ≤ 0.05 wurden als signifikant gewertet.

3 Ergebnisse

Anhand der Diagnosecode-basierten Datenbanksuche wurden 240 Patienten identifiziert. Von diesen erfüllten 192 die Studienkriterien und wurden in alle im Folgenden dargestellten Analysen eingeschlossen. Die Krankenhausmortalität betrug insgesamt 27,6%.

3.1 Einfluss patienten- und krankheitsbezogener Eigenschaften auf die Mortalität

Zwei Drittel der Teilnehmer waren Männer, und das Durchschnittsalter der Studienkohorte betrug 61,2 Jahre (Tabelle 1). Verstorbene Patienten waren signifikant älter als Überlebende ($p=0,006$). Wenn die Kohorte in Subgruppen mit einem Alter <60 und ≥ 60 Jahre stratifiziert wurde, hatte die Subgruppe ≥ 60 Jahre signifikant häufiger einen letalen Krankheitsausgang ($p=0,003$). 78,6% der Patienten wurden aus anderen Kliniken zuverlegt; diese wiesen im Vergleich mit direkt aufgenommenen Patienten keine Unterschiede in der Mortalität auf. Die Mortalitätsrate von Patienten mit NF lag etwas höher als die von Patienten mit FG; die Unterschiede waren jedoch nicht statistisch signifikant (28,7% vs. 23,1%; $p=0,479$). Die häufigste Krankheitslokalisierung war die untere Extremität (71,4%), gefolgt von genitaler, perinealer und perianaler Lokalisation (38,5%) und dem Körperstamm (20,8%). Multiple Lokalisationen wurden in 29,2% der Fälle dokumentiert und gingen mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko einher ($p=0,007$; Tabelle 1).

Ein Großteil der Studienteilnehmer (92,2%) litt an Begleiterkrankungen, wobei arterielle Hypertonie (59,9%), Diabetes mellitus (48,4%), Herzerkrankungen (39,1%) und Gefäßerkrankungen (30,2%) die am häufigsten vertretenen Komorbiditäten waren (Tabelle 1). Herzerkrankungen umfassten koronare Herzerkrankung, Herzrhythmusstörungen, hämodynamisch relevante Vitien, chronische Herzinsuffizienz und Kardiomyopathien. Unter vaskulären Erkrankungen wurden periphere arterielle Verschlusskrankheit, chronisch venöse Insuffizienz, tiefe Venenthrombosen und Lungenarterienembolie zusammengefasst. Lebererkrankungen lagen bei 32 Patienten (16,7%) vor und waren mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für einen fatalen Krankheitsausgang assoziiert ($p=0,008$). Patienten mit ≥ 3 Komorbiditäten hatten ein höheres Mortalitätsrisiko als die mit weniger Begleiterkrankungen ($p=0,044$). Bei Immunsuppression wurde ein Trend zu einer höheren Sterberate beobachtet ($p=0,051$).

Ätiologische Faktoren waren am häufigsten vorbestehende Wunden oder Abszesse (54,7%), gefolgt von Traumata (12,5%), vorangegangenen Operationen (8,9%), intravenösem Substanzabusus (3,6%), Injektionen (2,6%) und Insektenstichen (1,6%). In 16,1% der Fälle war keine Ursache bzw. Eintrittspforte für die NSTI identifizierbar (Abbildung 1).

Das Spektrum der am häufigsten in Wundabstrichen und Gewebeproben nachgewiesenen Krankheitserreger ist in Abbildung 2 dargestellt. Erreger aus der Gruppe der Streptokokken und Staphylokokken waren für den überwiegenden Anteil aller Infektionen verantwortlich. Die meisten NSTI waren polymikrobiell bedingt (69%, n=132), sowohl bei NF als auch bei FG. Monomikrobielle Infektionen lagen in 25% der Fälle vor (n=48), wobei Streptokokken mit 87,5% die Hauptauslöser waren. *Streptococcus pyogenes* und *Streptococcus dysgalactiae* und *agalactiae* wurden in 29 bzw. 27 Fällen detektiert. Bei 6% der Patienten (n=12) gelang kein Erregernachweis. Bei knapp der Hälfte der Studienteilnehmer (44,8%) wurden pathogene Erreger in Blutkulturen gefunden, was mit einem höheren Mortalitätsrisiko korrelierte (p=0,001; Tabelle 1).

Tabelle 1 Patienten- und Krankheitscharakteristika und ihr Einfluss auf Mortalität
(angelehnt an Tabelle 1 aus [47])

Charakteristikum	Gesamt, n (%)	Mortalität, n (%)		p ^a
		ja	nein	
	192 (100)	53 (27,6)	139 (72,4)	
Geschlecht				
Männlich	127 (66,1)	34 (64,2)	93 (66,9)	0,718
Weiblich	65 (33,9)	19 (35,8)	46 (33,1)	
Alter (Jahre)				
Mittelwert (SD)	61,2 (15,1)	65,7 (14,1)	59,5 (15,2)	0,006
<60	87 (45,3)	15 (28,3)	72 (51,8)	0,003
≥60	105 (54,7)	38 (71,7)	67 (48,2)	
Diagnose				
Nekrotisierende Fasziiitis	153 (79,7)	44 (83,0)	109 (78,4)	0,479
Fournier-Gangrän	39 (20,3)	9 (17,0)	30 (21,6)	
Lokalisation				
Untere Extremität	137 (71,4)	39 (73,6)	98 (70,5)	0,673
Genital/perineal/gluteal	74 (38,5)	24 (45,3)	50 (36,0)	0,236
Körperstamm	40 (20,8)	14 (26,4)	26 (18,7)	0,240
Retroperitoneal ^b	4 (2,1)	3 (5,7)	1 (0,7)	0,065
Obere Extremität ^b	10 (5,2)	3 (5,7)	7 (5,0)	1,000
Kopf/Hals	1 (0,5)	1 (100,0)	0 (0,0)	n.b.
Multiple Lokalisationen	56 (29,2)	23 (43,4)	33 (23,7)	0,007
Klinik/Labor bei Aufnahme				
Sepsis	132 (68,8)	41 (77,4)	91 (65,5)	0,112
Positive Blutkulturen	69 (44,8)	30 (65,2)	39 (36,1)	0,001
Leukozytenzahl (x 10 ⁹ /l) MW (SD)	18,4 (8,3)	19,3 (9,8)	18,0 (7,7)	0,454
CRP (mg/dl) MW (SD)	259,4 (138,4)	236,7 (141,0)	268,3 (136,8)	0,156
LRINEC ^c MW (SD)	7,1 (2,8)	7,3 (2,9)	7,1 (2,8)	0,556
Modifizierter LRINEC ^d MW (SD)	10,2 (3,3)	10,4 (3,4)	10,2 (3,3)	0,754
Komorbiditäten				
Anzahl, Mittelwert (SD)	2,8 (1,6)	3,0 (1,5)	2,7 (1,6)	0,206
<3	95 (49,5)	20 (37,7)	75 (54,0)	0,044
≥3	97 (50,5)	33 (62,3)	64 (46,0)	
Diabetes mellitus	93 (48,4)	27 (50,9)	66 (47,5)	0,668
Vaskuläre Erkrankungen ^e	58 (30,2)	16 (30,2)	42 (30,2)	0,997
Nierenerkrankungen	52 (27,1)	16 (30,2)	36 (25,9)	0,550
Herzerkrankungen	75 (39,1)	25 (47,2)	50 (36,0)	0,155
Lebererkrankungen	32 (16,7)	15 (28,3)	17 (12,2)	0,008
Arterielle Hypertonie	115 (59,9)	26 (49,1)	89 (64,0)	0,058
Apoplex	15 (7,8)	5 (9,4)	10 (7,2)	0,605
Alkoholabusus	29 (15,1)	8 (15,1)	21 (15,1)	0,998
Substanzabusus (i.v.) ^b	10 (5,2)	5 (9,4)	5 (3,6)	0,142
Psychiatrische Erkrankungen ^b	17 (8,9)	2 (3,8)	15 (10,8)	0,161
Maligne Erkrankungen	29 (15,1)	12 (22,6)	17 (12,2)	0,072
Immunsuppression	28 (14,6)	12 (22,6)	16 (11,5)	0,051

Zur Berechnung der Prozentsätze wurde die Patientenzahl in den Spalten für die Gesamtkohorte und für die Subgruppen mit und ohne Mortalität jeweils als 100% definiert. Laborwerte und Scores sind als Mittelwerte mit Standardabweichung angegeben. ^a Subgruppencharakteristika von Verstorbenen und

Überlebenden wurden für kategoriale Variablen mit dem Chi²-Test, für kontinuierliche Variablen in zwei Kategorien mit dem Mann-Whitney-U-Test und für kontinuierliche Variablen in drei Kategorien mit dem Kruskal-Wallis-Test verglichen. Signifikante Unterschiede sind durch Fettdruck hervorgehoben. ^b Exakter Test nach Fisher. ^c LRINEC: Laboratory Risk Indicator for NECrotizing fasciitis. ^d Der modifizierte LRINEC konnte bei 131 Patienten berechnet werden (n=61: fehlende Daten). ^e Gefäßerkrankungen beinhalteten periphere arterielle Verschlusskrankheit, chronisch venöse Insuffizienz, tiefe Venenthrombose und Lungenarterienembolie. CRP: C-reaktives Protein; i.v.: intravenös; n.b.: nicht berechnet; MW: Mittelwert, SD: standard deviation (Standardabweichung).

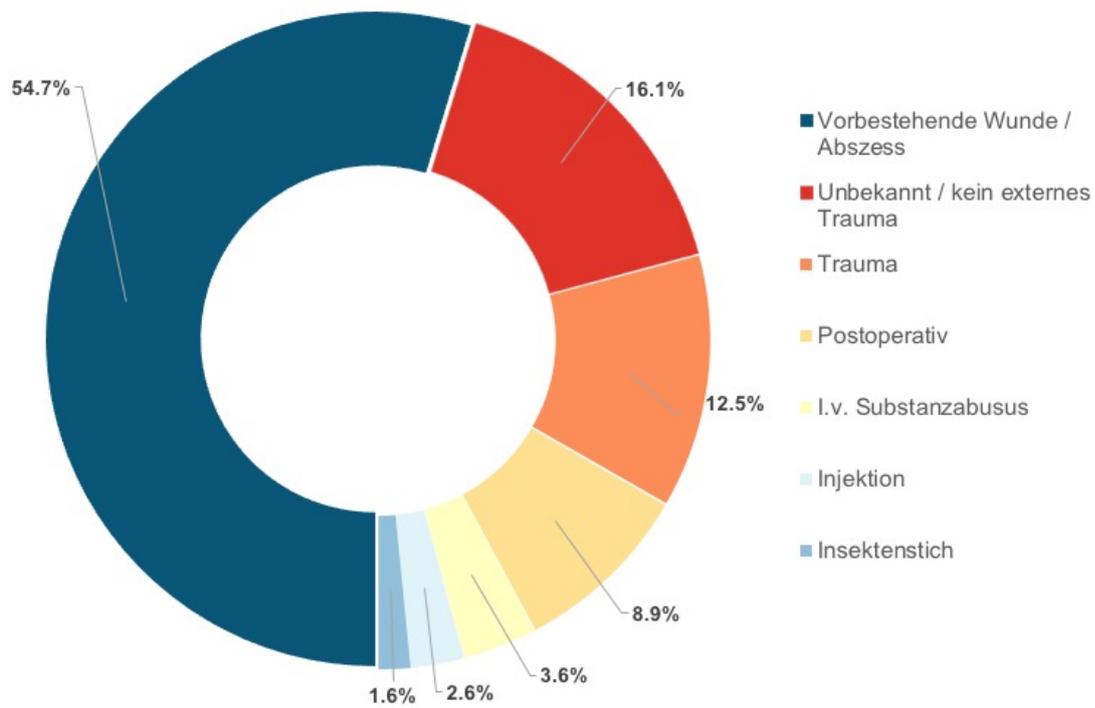
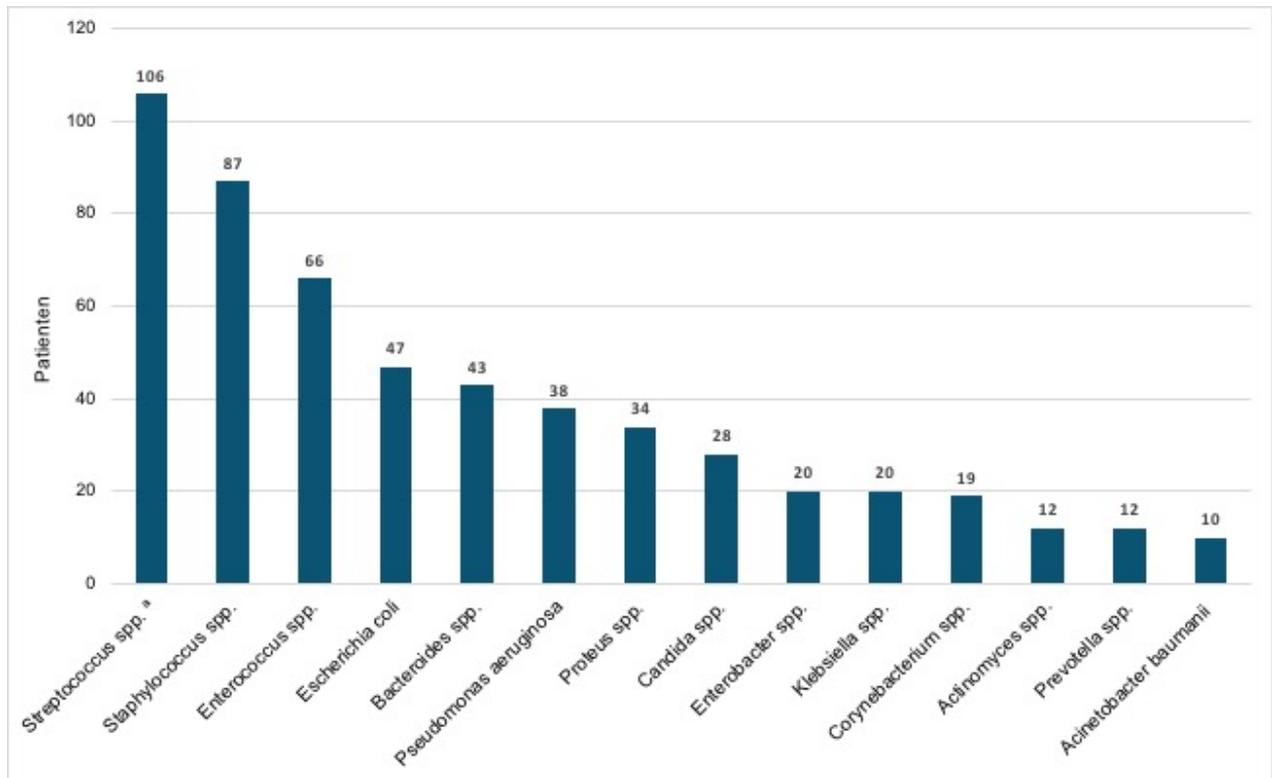
Abbildung 1 Ätiologische Faktoren für NF und FG (angelehnt an Abbildung 1 aus [47])

Abbildung 2 Erregerspektrum aus Wundabstrichen und Gewebeproben (angelehnt an Abbildung 2 aus [47])



^a *S. pyogenes* (n=29), *S. dysgalactiae* (n=18), *S. anginosus* (n=12) und *S. agalactiae* (n=9) machten einen Großteil der *Streptococcus* spp. aus. Andere Erreger, darunter am häufigsten *Stenotrophomonas maltophilia* (n=7), *Serratia* spp. (n=6), Koagulase-negative Staphylokokken (n=5), *Citrobacter* spp. (n=5) und *Fusobacterium* spp. (n=4), wurden bei 81 Patienten nachgewiesen.

3.2 Therapie der NSTI und ihr Einfluss auf die Mortalität

Alle Patienten erhielten mindestens ein Debridement. Im Durchschnitt erfolgten 7,5 Debridements pro Patient, darunter radikale Debridements im Rahmen der Akutversorgung und tangentielle Debridements zur Wundkonditionierung bis zu einem Zustand der Rekonstruktionsfähigkeit (Tabelle 2). Überlebende hatten signifikant mehr Debridements als verstorbene Patienten ($p < 0,001$). 47,9% aller Patienten erhielten das Erstdebridement innerhalb der ersten 12 Stunden nach stationärer Aufnahme im Zentrum für Wundmedizin, 59,9% innerhalb von 24 Stunden. Patienten mit FG wurden etwas häufiger als Patienten mit NF innerhalb der ersten 12 Stunden erstdebridiert (61% vs. 44,4%, $p = 0,056$, Trend).

Eine VAC-Therapie wurde bei 62,5% der Patienten durchgeführt und war mit einer signifikant höheren Überlebensrate assoziiert ($p < 0,001$). Auch rekonstruktive Maßnahmen gingen mit einer deutlich erhöhten Überlebenschance einher ($p < 0,001$). Dies galt sowohl für Spalthauttransplantationen ($p < 0,001$) als auch für Lappenplastiken ($p = 0,003$). Amputationen waren bei 24% der Patienten notwendig, Orchiectomien bei sieben Patienten mit einer FG, bei zwei davon beidseits.

43,2% der Patienten erhielten eine HBOT, während bei 51,1% keine Indikation hierfür bestand. Die Mortalitätsraten in diesen beiden Gruppen waren ähnlich (26,5% vs. 24,5%; Tabelle 4). Bei 5,7% ($n = 11$) konnte eine HBOT trotz entsprechender Indikation, aufgrund von Kontraindikationen wie schwerer Kreislaufinstabilität und morbidem Adipositas, nicht durchgeführt werden (Tabelle 5). Diese Patienten hatten im Vergleich mit den beiden anderen Gruppen signifikant häufiger einen tödlichen Ausgang (Mortalität 63,6%, $p = 0,022$; Tabellen 2 und 4). Die durchschnittliche Anzahl von Antibiotikapräparaten pro Patient während des stationären Aufenthalts betrug 4,6, die durchschnittliche Anzahl an Antibiotikagruppen 3,3. Bei Überlebenden wurden Antibiotika signifikant häufiger gewechselt als bei Verstorbenen ($p = 0,007$; Tabelle 2). Abbildung 3 gibt einen Überblick über die eingesetzten Substanzklassen. Gemäß der Sk2 Leitlinie für Haut- und Weichgewebsinfektionen (32) stellten β -Laktam-Antibiotika, angeführt von Breitspektrum-Penicillinen, Clindamycin sowie Metronidazol als Kombinationspräparat die bei weitem meistgenutzten Gruppen in der Initialtherapie dar. Cephalosporine, Fluorchinolone, Vancomycin, aber auch die seltener genutzten Antiinfektiva und Reserveantibiotika wurden hauptsächlich als resistenzgerechte Antibiosen im Laufe der Therapie und zur Behandlung von Komplikationen eingesetzt.

Knapp 90% der Patienten wurden auf der ITS behandelt, darunter nahezu alle Verstorbenen (98,1% vs. 86,3%, $p=0,017$). Die mittlere Aufenthaltsdauer auf der ITS betrug 13,3 Tage und war bei Überlebenden und Verstorbenen ähnlich. Die Gesamtdauer des Krankenhausaufenthalts war bei Überlebenden signifikant länger (durchschnittlich 46,8 vs. 22,8 Tage, $p<0,001$).

Komplikationen traten bei 63,5% der Patienten auf, signifikant häufiger bei Verstorbenen (92,2% vs. 52,9%, $p<0,001$). Bei diesen überwogen insbesondere Sepsis und Organdysfunktion ($p<0,001$), während Überlebende signifikant häufiger Wundheilungsstörungen hatten ($p=0,004$). Alle Komplikationen sind in Tabellen 2 und 4 aufgelistet.

Tabelle 2 Einfluss von Behandlungscharakteristika auf die Mortalität (angelehnt an

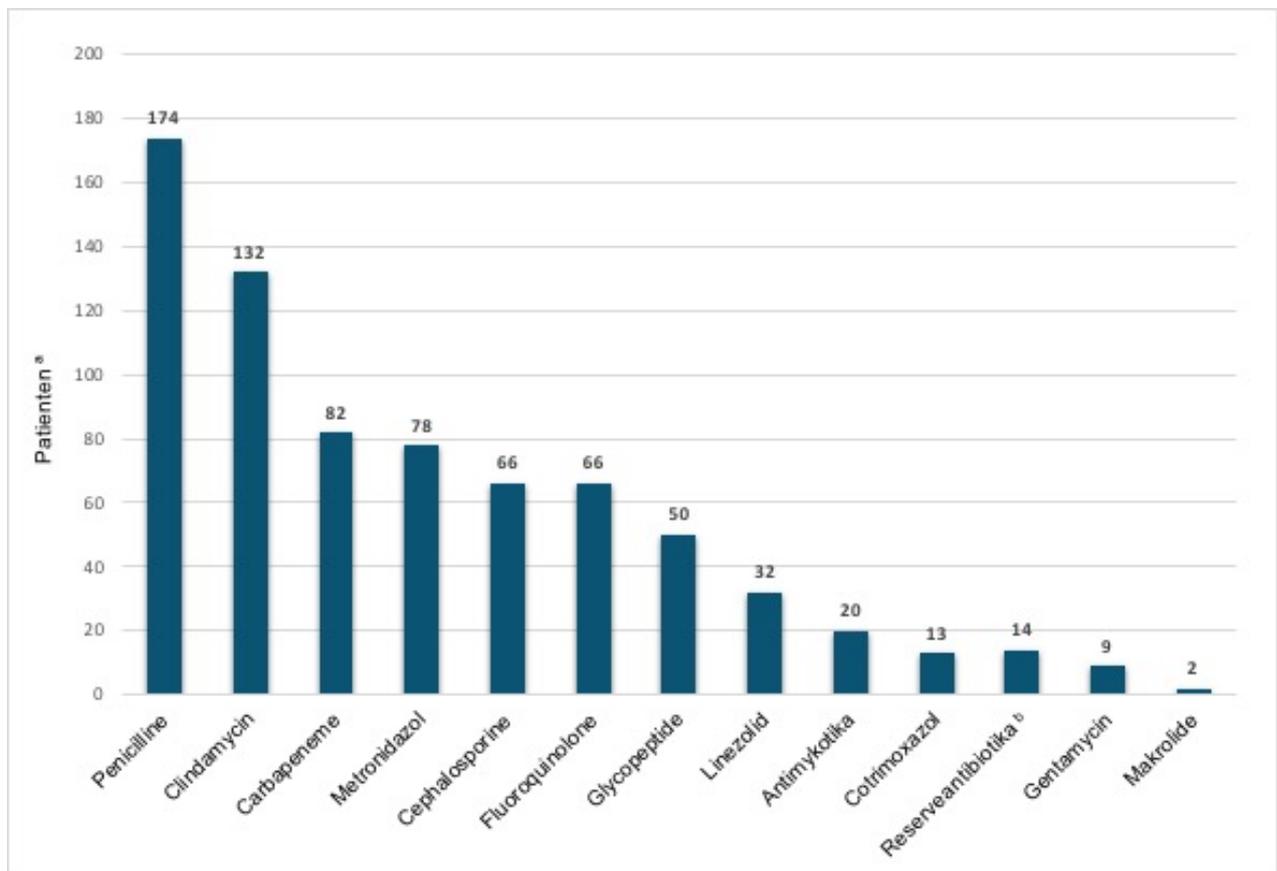
Tabelle 2 aus [47])

Charakteristikum	Gesamt, n (%)	Mortalität, n (%)		
		ja	nein	p ^a
	192 (100)	53 (27,6)	139 (72,4)	
Chirurgische Behandlung				
Debridements ^b MW (SD)	7,5 (5,3)	5,2 (4,2)	8,3 (5,5)	<0,001
≤5	82 (42,7)	32 (60,4)	50 (36,0)	0,002
>5	110 (57,3)	21 (39,6)	89 (64,0)	
Zeit bis 1. Debrid. ≤12 h ^c	92 (47,9)	23 (43,4)	69 (49,6)	0,439
Zeit bis 1. Debrid. ≤24 h	115 (59,9)	27 (50,9)	88 (63,3)	0,118
VAC-Therapie	120 (62,5)	17 (32,1)	103 (74,1)	<0,001
VAC-Wechsel MW (SD)	5,3 (4,0)	4,9 (2,6)	5,4 (4,2)	0,855
≤5	82 (68,3)	9 (52,9)	73 (70,9)	0,141
>5	38 (31,7)	8 (47,1)	30 (29,1)	
Defektdeckung	135 (70,3)	13 (24,5)	122 (87,8)	<0,001
Spalthaut	109 (56,8)	8 (15,1)	101 (72,7)	<0,001
Lappenplastik	27 (14,1)	1 (1,9)	26 (18,7)	0,003
Amputation ^d	46 (24,0)	17 (32,1)	29 (20,9)	0,104
Sekundärheilung	37 (19,3)	6 (11,3)	31 (22,3)	0,085
HBOT				
Nein, nicht indiziert	98 (51,1)	24 (45,3)	74 (53,2)	0,022
Ja	83 (43,2)	22 (41,5)	61 (43,9)	
Nein, nicht möglich ^e	11 (5,7)	7 (13,2)	4 (2,9)	
Antibiotikatherapie				
Anzahl Antibiotikapräparate ^f	4,6 (2,2)	4,3 (2,2)	4,8 (2,2)	0,153
≤3	67 (34,9)	24 (45,3)	43 (30,9)	0,062
>3	125 (65,1)	29 (54,7)	96 (69,1)	
Anzahl Antibiotikagruppen ^f	3,3 (1,3)	3,3 (1,5)	3,3 (1,3)	0,885
≤3	110 (57,3)	29 (54,7)	81 (58,3)	0,656
>3	82 (42,7)	24 (45,3)	58 (41,7)	
Anzahl Antibiotikawechsel ^f	2,5 (2,1)	2,0 (2,0)	2,7 (2,0)	0,007
≤2	115 (59,9)	37 (69,8)	78 (56,1)	0,083
>2	77 (40,1)	16 (30,2)	61 (43,9)	
Krankenhausbehandlung				
Behandlung auf der ITS	172 (89,6)	52 (98,1)	120 (86,3)	0,017
ITS-Tage MW (SD)	13,3 (16,1)	13,4 (16,8)	13,2 (16,0)	0,815
0 Tage	20 (10,4)	1 (1,9)	19 (13,7)	0,012
1-7 Tage	82 (42,7)	30 (56,6)	52 (37,4)	
>7 Tage	90 (46,9)	22 (41,5)	68 (48,9)	
Krankenhaustage ^g MW (SD)	40,2 (26,3)	22,8 (25,1)	46,8 (23,7)	<0,001
≤40 Tage	109 (56,8)	40 (75,5)	69 (49,6)	0,001
>40 Tage	83 (43,2)	13 (24,5)	70 (50,4)	
Komplikationen				
Gesamt	120 (63,5)	47 (92,2)	73 (52,9)	<0,001
Infektionen ^h	95 (49,5)	25 (47,2)	70 (50,4)	0,693
Sepsis/Organdysfunktion ⁱ	76 (39,6)	45 (84,9)	31 (22,3)	<0,001
Wundheilungsstörung	46 (24,0)	5 (9,4)	41 (29,5)	0,004
Prolongiertes Delir	30 (15,6)	4 (7,5)	26 (18,7)	0,057
Stumpfkomplicationen	14 (7,3)	2 (3,8)	12 (8,6)	0,247

Dekubitus	9 (4,7)	1 (1,9)	8 (5,8)	0,257
Thrombose	9 (4,7)	2 (3,8)	7 (5,0)	0,711
Anus praeter ⁱ	29 (15,1)	5 (9,4)	24 (17,3)	0,259
Ileus ⁱ	4 (2,1)	2 (3,8)	2 (1,4)	0,306
Apoplex ^j	3 (1,6)	1 (1,9)	2 (1,4)	1,000
Herzstillstand ⁱ	3 (1,6)	2 (3,8)	1 (0,7)	0,185
Andere Komplikationen ^{i, k}	11 (5,7)	5 (9,4)	6 (4,3)	0,180

Zur Berechnung der Prozentsätze wurde die Patientenzahl in den Spalten für die Gesamtkohorte und für die Subgruppen mit und ohne Mortalität jeweils als 100% definiert. Die Anzahl der Debridements, VAC-Wechsel, Antibiotikatherapie, ITS- und Krankenhaustage wurden als Mittelwerte mit Standardabweichungen angegeben. ^a Subgruppencharakteristika von Verstorbenen und Überlebenden wurden für kategoriale Variablen mit dem Chi²-Test und für kontinuierliche Variablen mittels Mann-Whitney-U-Test verglichen. Signifikante Unterschiede sind durch Fettdruck hervorgehoben. ^b Debridements beinhalteten sowohl radikale als auch tangentielle chirurgische Debridements im Rahmen der Wundkonditionierung. ^c Die Zeit bis zum Erstdebridement stellt die Zeitspanne von der Aufnahme bis zum ersten Debridement in Stunden dar. ^d In der Subgruppe mit Amputationen hatten n=2 (1,0%) Patienten eine Minoramputation, n=3 (1,6%) eine Unterschenkelamputation, n=3 (1,6%) eine Kniegelenksexartikulation, n=34 (17,7%) eine Oberschenkelamputation, n=5 (1,6%) eine Hüftgelenksexartikulation und n=8 (4,2%) eine Oberschenkelamputation mit atypischer Stumpfformung. 18 Patienten (9,4%) mussten nachamputiert werden. ^e Bei n=11 Patienten war eine HBOT indiziert, konnte aber aufgrund der in Tabelle 5 beschriebenen Kontraindikationen nicht durchgeführt werden. ^f Als Mittelwert mit Standardabweichung angegeben. ^g Anzahl von Tagen von der Aufnahme in unsere oder eine andere Klinik bis zum Zeitpunkt der Entlassung oder des Versterbens. ^h Infektionen umfassten extern erworbene und nosokomiale Infektionen, darunter Harnwegsinfektionen (n=63), Clostridium difficile-Infektionen (n=28), Erkrankungen der unteren Atemwege (n=9), Wundinfektionen (n=3) und Kathetersepsis (n=23). ⁱ Die Kategorie "Sepsis/Organdysfunktion" beinhaltet Patienten mit einer Sepsis ggf. mit konsekutivem Nierenversagen und/oder weiteren Organdysfunktionen. ^j Exakter Test nach Fisher. ^k Zu anderen Komplikationen zählten akutes Koronarsyndrom (n=1), gastrointestinale Blutung (n=3), Reanimation (n=2), Tumorprogress (n=1), hypoxischer Hirnschaden (n=1), Hämaturie (n=1), Stomakomplikationen (n=1) und Okklusion eines biliären Stents (n=1). Debrid.: Debridement; h: Stunden; HBOT: hyperbare Sauerstofftherapie; ITS: Intensivstation; MW: Mittelwert, SD: standard deviation (Standardabweichung), VAC: vacuum-assisted closure (Unterdruckwundtherapie).

Abbildung 3 Antibiotikaeinsatz während des Krankenhausaufenthalts (angelehnt an Abbildung 3 aus [47])



^a Anzahl der Patienten, die jeweils ein oder mehrere Antibiotika der entsprechenden Klasse erhielten

^b Reserveantibiotika umfassten Colistin, Daptomycin und Tigecyclin.

3.3 Subgruppenanalyse hinsichtlich hyperbarer Sauerstofftherapie

Zur Prüfung von Korrelationen zwischen Patienten-, Krankheits-, Therapie- und Outcome-Parametern und HBOT wurde die Kohorte in drei Subgruppen mit fehlender Indikation zur HBOT, durchgeführter HBOT und Unmöglichkeit einer HBOT trotz entsprechender Indikation eingeteilt. Patienten aus der letztgenannten Gruppe waren häufiger männlich ($p=0,041$) und jünger als Patienten in den anderen beiden Gruppen ($p=0,008$; Tabelle 3). Patienten, die eine HBOT erhielten, und Patienten, bei denen die HBOT trotz entsprechender Indikation nicht realisierbar war, hatten ihre NSTI signifikant häufiger in genito-perinealer und inguinaler Lokalisation ($p=0,033$), am Körperstamm ($p<0,001$) und in mehreren Körperregionen ($p<0,001$). Des Weiteren wiesen diese beiden Patientengruppen bei stationärer Aufnahme signifikant höhere laborchemische Infektparameter (Leukozyten, CRP) und Risiko-Scores (LRINEC und modLRINEC) und häufiger Zeichen einer Sepsis ($p<0,001$) auf als Patienten ohne Indikation für eine HBOT (Tabelle 3). Patienten ohne Indikation für eine HBOT litten häufiger unter ≥ 3 Begleiterkrankungen und unter einer arteriellen Hypertonie als Patienten in den beiden anderen Gruppen.

Die Subgruppe mit HBOT erhielt durchschnittlich mehr Debridements als die beiden anderen Gruppen ($p<0,001$; Tabelle 4). Bei Patienten mit HBOT und Patienten, bei denen die HBOT nicht möglich war, wurde das Erstdebridement signifikant häufiger innerhalb der ersten 12 und 24 Stunden der Krankenhausbehandlung durchgeführt als bei Patienten ohne Indikation für HBOT ($p<0,001$). Eine Defektdeckung erfolgte bei Patienten, die trotz entsprechender Indikation keine HBOT erhalten konnten, signifikant seltener als in den beiden anderen Gruppen ($p=0,040$).

Die durchschnittliche Anzahl an verabreichten Antibiotika war in der Subgruppe, in der die HBOT nicht realisierbar war, am höchsten, gefolgt von der HBOT-Gruppe und der Gruppe, die keine HBOT benötigte ($p=0,001$). Die beiden erstgenannten Gruppen erhielten auch signifikant häufiger ≥ 3 Antibiosen ($p=0,002$) und eine höhere Anzahl an Antibiotikagruppen ($p=0,006$; Tabelle 4).

Patienten mit HBOT und Patienten, die trotz entsprechender Indikation für eine HBOT ungeeignet waren, wurden häufiger ($p<0,001$) und für eine signifikant längere Dauer ($p<0,001$) auf der ITS behandelt als Patienten ohne Indikation für eine HBOT.

Komplikationen waren bei Patienten, bei denen eine HBOT indiziert, jedoch nicht möglich war, numerisch am häufigsten. Diese Subgruppe litt signifikant öfter unter einer Sepsis

und Organdysfunktion als die beiden anderen Patientengruppen ($p=0,006$) und benötigte häufiger einen Anus praeter ($p=0,002$; Tabelle 4). Die Gruppe mit HBOT entwickelte am häufigsten ein prolongiertes Delir ($p=0,013$). Bemerkenswerterweise traten Infektionen mit multiresistenten Erregern als Komplikation ausschließlich bei Patienten ohne Indikation für eine HBOT auf.

Die Patienten ohne Indikation für HBOT und Patienten, die eine HBOT erhielten, überlebten häufiger ($p=0,022$) und kehrten öfter ohne schwerwiegende Einschränkungen in ihre gewohnte Lebensumgebung zurück ($p=0,008$) als Patienten, bei denen eine HBOT nicht realisierbar war (Tabelle 4).

Charakteristika der 11 Patienten, bei denen eine HBOT trotz entsprechender Indikation nicht durchführbar war, sind in Tabelle 5 dargestellt. Alle Patienten litten an einer NF. Die häufigsten Ursachen für die mangelnde Durchführbarkeit der HBOT waren hämodynamische Instabilität und morbid Adipositas.

Tabelle 3 Patienten- und Krankheitscharakteristika der Subgruppen mit und ohne HBOT
(angelehnt an Tabelle 3 aus [47])

Charakteristikum	HBOT			p ^a
	Nein, nicht indiziert n (%)	ja n (%)	Nein, nicht möglich n (%)	
Gesamt (n=192)	98 (51,0)	83 (43,2)	11 (5,7)	
Geschlecht				
Männlich	69 (70,4)	48 (57,8)	10 (90,9)	0,041
Weiblich	29 (29,6)	35 (42,2)	1 (9,1)	
Alter (Jahre)				
Mittelwert (SD)	64,3 (14,1)	58,8 (15,3)	52,3 (16,8)	0,008
<60	35 (35,7)	44 (53,0)	8 (72,7)	0,011
≥60	63 (64,3)	39 (47,0)	3 (27,3)	
Diagnose				
Nekrotisierende Fasziiitis	78 (79,6)	64 (77,1)	11 (100,0)	0,207
Fournier Gangrän	20 (20,4)	19 (22,9)	0 (0,0)	
Lokalisation				
Untere Extremität	76 (77,6)	53 (63,9)	8 (72,7)	0,127
Genital/perineal/gluteal	29 (29,6)	40 (48,2)	5 (45,5)	0,033
Körperstamm	9 (9,2)	26 (31,3)	5 (45,5)	<0,001
Retroperitoneal ^b	1 (1,0)	3 (3,6)	0 (0,0)	0,421
Obere Extremität ^b	2 (2,0)	8 (9,6)	0 (0,0)	0,052
Kopf/Hals	0 (0,0)	1 (1,2)	0 (0,0)	n.b.
Multiple Lokalisationen	16 (16,3)	35 (42,2)	5 (45,5)	<0,001
Klinik/Labor bei Aufnahme				
Sepsis	49 (50,0)	74 (89,2)	9 (81,8)	<0,001
Positive Blutkulturen ^c	32 (46,4)	30 (40,0)	7 (70,0)	0,189
Leukozytenzahl (x 10 ⁹ /l) (SD)	16,7 (7,7)	19,8 (8,2)	21,8 (11,4)	0,017
CRP (mg/dl) (SD)	235,6 (142,0)	284,2 (132,0)	284,5 (126,2)	0,049
LRINEC ^d (SD)	6,6 (2,9)	7,6 (2,5)	8,3 (2,8)	0,015
Modifizierter LRINEC ^e (SD)	9,4 (3,4)	11,1 (2,8)	11,0 (4,8)	0,011
Komorbiditäten				
Anzahl, Mittelwert (SD)	3,0 (1,5)	2,5 (1,7)	2,6 (1,4)	0,066
<3	39 (39,8)	49 (59,0)	7 (63,6)	0,022
≥3	59 (60,2)	34 (41,0)	4 (36,4)	
Diabetes mellitus	51 (52,0)	35 (42,2)	7 (63,6)	0,243
Vaskuläre Erkrankungen ^f	36 (36,7)	19 (22,9)	3 (27,3)	0,127
Nierenerkrankungen	28 (28,6)	20 (24,1)	4 (36,4)	0,617
Herzkrankungen	44 (44,9)	28 (33,7)	3 (27,3)	0,219
Lebererkrankungen	18 (18,4)	11 (13,3)	3 (27,3)	0,408
Arterielle Hypertonie	67 (68,4)	45 (54,2)	3 (27,3)	0,012
Apoplex	7 (7,1)	8 (9,6)	0 (0,0)	0,502
Alkoholmissbrauch	18 (18,4)	10 (12,0)	1 (9,1)	0,421
Substanzabusus (i.v.)	3 (3,1)	6 (7,2)	1 (9,1)	0,380
Psychiatrische Erkrankungen	6 (6,1)	11 (13,3)	0 (0,0)	0,138
Maligne Erkrankungen	16 (16,3)	10 (12,0)	3 (27,3)	0,370
Immunsuppression	17 (17,3)	10 (12,0)	1 (9,1)	0,523

Zur Berechnung der Prozentsätze wurde die Patientenzahl in jeder Spalte als 100% definiert. Laborwerte und Scores sind als Mittelwerte mit Standardabweichung angegeben. ^a Charakteristika der drei Gruppen wurden für kategoriale Variablen mit dem Chi²-Test und für kontinuierliche Variablen mit dem Kruskal-Wallis-Test verglichen. Signifikante Unterschiede sind durch Fettdruck hervorgehoben. ^b Exakter Test nach Fisher. ^c Blutkulturen wurden vor Beginn der antiinfektiven Therapie entnommen. ^d LRINEC: Laboratory Risk Indicator for NECrotizing fasciitis. ^e Der modifizierte LRINEC wurde für 131 Teilnehmer berechnet (n=61: fehlende Daten). ^f Gefäßerkrankungen umfassten periphere arterielle Verschlusskrankheit, chronisch venöse Insuffizienz, tiefe Venenthrombose und Lungenarterienembolie. CRP: C-reaktives Protein; i.v.: intravenös; n.b.: nicht berechnet; SD: standard deviation (Standardabweichung).

Tabelle 4 Therapiecharakteristika, Komplikationen und Outcome der Subgruppen mit und ohne HBOT (angelehnt an Tabelle 4 aus [47])

Charakteristikum	HBOT			p ^a
	Nein, nicht indiziert n (%)	ja n (%)	Nein, nicht möglich n (%)	
Gesamt (n=192)	98 (51,0)	83 (43,2)	11 (5,7)	
Chirurgische Behandlung				
Debridements ^b MW (SD)	6,0 (4,1)	9,1 (5,8)	7,9 (7,3)	<0,001
Zeit bis 1. Debrid. ≤12 h ^c	33 (33,7)	51 (61,4)	8 (72,7)	<0,001
Zeit bis 1. Debrid. ≤24 h	45 (45,9)	62 (74,7)	8 (72,7)	<0,001
VAC-Therapie	62 (63,3)	53 (63,9)	5 (45,5)	0,484
VAC-Wechsel MW (SD)	4,6 (3,0)	5,9 (4,7)	8,0 (5,5)	0,062
Defektdeckung	71 (72,4)	60 (72,3)	4 (36,4)	0,040
Spalthaut	58 (59,2)	48 (57,8)	3 (27,3)	0,124
Lappen	12 (12,2)	14 (16,9)	1 (9,1)	0,597
Amputation	21 (21,4)	20 (24,1)	5 (45,5)	0,209
Sekundärheilung	14 (14,3)	20 (24,1)	3 (27,3)	0,196
Antibiotikatherapie				
Anzahl Antibiotikapräparate MW (SD)	4,0 (1,9)	5,2 (2,2)	5,6 (2,9)	0,001
≤3	46 (46,9)	18 (21,7)	3 (27,3)	0,002
>3	52 (53,1)	65 (78,3)	8 (72,7)	
Anzahl Antibiotikagruppen MW (SD)	3,0 (1,3)	3,6 (1,2)	3,6 (1,6)	0,006
≤3	67 (68,4)	39 (47,0)	4 (36,4)	0,005
>3	31 (31,6)	44 (53,0)	7 (63,6)	
Anzahl Antibiotikawechsel MW (SD)	2,4 (1,9)	2,6 (2,0)	3,2 (3,3)	0,795
≤2	63 (64,3)	45 (54,2)	7 (63,6)	0,374
>2	35 (35,7)	38 (45,8)	4 (36,4)	
Krankenhausbehandlung				
Behandlung auf der ITS	79 (80,6)	82 (98,8)	11 (100,0)	<0,001
ITS-Tage MW (SD)	8,2 (11,7)	18,2 (16,8)	21,4 (28,1)	<0,001
0 Tage	19 (19,4)	1 (1,2)	0 (0,0)	<0,001
1-7 Tage	52 (53,1)	24 (28,9)	6 (54,5)	
>7 Tage	27 (27,6)	58 (69,9)	5 (45,5)	
Krankenhaustage ^d MW (SD)	39,0 (25,2)	42,1 (24,7)	35,6 (44,4)	0,203
≤40 Tage	59 (60,2)	43 (51,8)	7 (63,6)	0,469
>40 Tage	39 (39,8)	40 (48,2)	4 (36,4)	
Infektionen	45 (45,9)	44 (53,0)	6 (54,5)	0,599
Harnwegsinfektionen	25 (25,5)	35 (42,2)	3 (27,3)	0,054
C. difficile-Infektionen	17 (17,3)	10 (12,0)	1 (9,1)	0,523
Untere Atemwegsinfekte	3 (3,1)	4 (4,8)	2 (18,2)	0,079
Wundinfektionen	1 (1,0)	2 (2,4)	0 (0,0)	0,688
Kathetersepsis	7 (7,1)	13 (15,7)	3 (27,3)	0,058
Multiresistente Erreger ^e	7 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,031
Komplikationen				
Gesamt (n=120)	54 (56,8)	57 (68,7)	9 (81,8)	0,113
Sepsis/Organdysfunktion ^f	32 (32,7)	35 (42,2)	9 (81,8)	0,006
Wundheilungsstörung	22 (22,4)	21 (25,3)	3 (27,3)	0,873

Prolongiertes Delir	10 (10,2)	20 (24,1)	0 (0,0)	0,013
Stumpfkomplicationen	5 (5,1)	7 (8,4)	2 (18,2)	0,248
Dekubitus	2 (2,0)	5 (6,0)	2 (18,2)	0,042
Thrombose	4 (4,1)	3 (3,6)	2 (18,2)	0,092
Anus praeter	6 (6,1)	20 (24,1)	3 (27,3)	0,002
Ileus	3 (3,1)	1 (1,2)	0 (0,0)	0,604
Apoplex	0 (0,0)	3 (3,6)	0 (0,0)	0,135
Herzstillstand	3 (3,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,232
Andere Komplikationen ^g	6 (6,1)	5 (6,0)	0 (0,0)	0,701
Outcome				
Überlebt	74 (75,5)	61 (73,5)	4 (36,4)	0,022
Keine Einschränkung	16 (21,6)	8 (13,1)	1 (25,0)	0,155
Mäßige Einschränkung ^h	38 (51,4)	31 (50,8)	0 (0,0)	
Schwere Einschränkung ⁱ	20 (27,0)	22 (36,1)	3 (75,0)	
Rückkehr Wohnumgebung ^f	57 (58,2)	45 (54,2)	1 (9,1)	0,008

Zur Berechnung der Prozentsätze wurde die Patientenzahl in jeder Spalte als 100% definiert. Debridements, VAC-Wechsel, Antibiotikatherapie, ITS- und Krankenhaustage wurden als Mittelwerte mit Standardabweichungen angegeben. ^a Charakteristika der drei Gruppen wurden für kategoriale Variablen mit dem Chi²-Test und für kontinuierliche Variablen mit dem Kruskal-Wallis-Test verglichen. Signifikante Unterschiede sind durch Fettdruck hervorgehoben. ^b Debridements beinhalteten sowohl radikale als auch tangentielle chirurgische Debridements im Rahmen der Wundkonditionierung. ^c Die Zeit bis zum Erstdebridement stellt die Zeitspanne von der Aufnahme bis zum ersten Debridement in Stunden dar. ^d Anzahl von Tagen von der Aufnahme in unsere oder eine andere Klinik bis zum Zeitpunkt der Entlassung oder des Versterbens. ^e Wundinfektionen mit multiresistenten Erregern. ^f Die Kategorie „Sepsis/Organdysfunktion“ enthielt Patienten mit einer Sepsis ggf. mit konsekutivem Nierenversagen und/oder weiteren Organdysfunktionen. ^g Andere Komplikationen traten bei 11 Patienten auf. Hierzu zählten akutes Koronarsyndrom (n=1), gastrointestinale Blutung (n=3), Reanimation (n=2), Tumorprogress (n=1), hypoxischer Hirnschaden (n=1), Hämaturie (n=1), Stomakomplikationen (n=1) und Okklusion eines biliären Stents (n=1). ^h Mäßige Einschränkungen beinhalteten z. B. bei Entlassung persistierende Wunddefekte oder temporäre Mobilitätseinschränkungen. ⁱ Schwere Einschränkungen umfassten den dauerhaften Verlust der Gehfähigkeit, dauerhafte Rollstuhlpflichtigkeit oder Bettlägerigkeit, Inkontinenz, Critical Illness Neuropathie oder Post intensive care syndrome. ^j Rückkehr in die frühere Wohnumgebung ohne erhebliche Einschränkungen. C. difficile: Clostridium difficile; Debrid.: Debridement; h: Stunden; ITS: Intensivstation; MW: Mittelwert, SD: standard deviation (Standardabweichung), VAC: vacuum-assisted closure (Unterdruckwundtherapie).

Tabelle 5 Charakteristika von Patienten, bei denen eine HBOT nicht realisierbar war (angelehnt an Supplementary Table S1 aus [47])

Charakteristika												
P	G	A	Lok.	BZ ^a	KM (n)	KM, Art	Grund für Unmöglichkeit der HBOT ^b	V	Ab (n)	Komplikationen	M	E
1	w	52	UE	04/2011 (alte Kammer)	1	DM	morbide Adipositas, BMI 69,2	j	7	Sepsis/OD	v	-
2	m	78	UE	11/2014 (alte Kammer)	3	DM, pAVK, HE ^c	hämodynamische Instabilität	n	1	Sepsis/OD, Stumpfkomp.	v	-
3	m	48	UE, pn	08/2015 (alte Kammer)	2	DM, NE	morbide Adipositas, BMI 43,2	j	9	Sepsis/OD, WHS, Decu., Thrombose	ü	s
4	m	49	UE, pn, KS	11/2015 (alte Kammer)	4	DM, NE, AH	morbide Adipositas, BMI 44,5	j	8	Sepsis/OD, WHS, Stumpfkomp., Thrombose	ü	s
5	m	39	KS	11/2016 (alte Kammer)	2	DM, AH	morbide Adipositas, BMI 51,5	j	8	Sepsis/OD, WHS, Decu.	ü	s
6	m	46	UE	04/2018	2	Alk., LE	pulmonale Kaverne	j	4	keine	ü	k
7	m	63	UE, pn	08/2018	4	DM, paVK, HE ^c , LE	hämodynamische Instabilität	n	2	Sepsis/OD	v	-
8	m	84	pn, KS	01/2019	4	DM, NE, HE ^c , AH	hämodynamische Instabilität	n	9	Sepsis/OD	v	-
9	m	30	UE, pn, KS	04/2019	2	i.v. Abusus, LE	pulmonale Kaverne	n	6	Sepsis/OD	v	-
10	m	35	KS	06/2019	2	NE, AH	hämodynamische Instabilität	n	4	keine	v	-
11	m	52	UE	02/2020	1	HE ^c	hämodynamische Instabilität	n	3	Sepsis/OD	v	-

^a Der Zeitpunkt des Therapiebeginns in unserem Zentrum ist mit dem Monat und Jahr angegeben. Vor 10/2017 war das Zentrum mit einer HAUX Starmed 2200/5,5 Multiplace Kammer ausgestattet, die sich in 200 m Entfernung vom Krankenhaus befand („alte Kammer“). ^b Hauptgrund, aus dem eine HBOT nicht möglich war. ^c Herzerkrankungen beinhalteten koronare Herzkrankheit, chronische Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern, hämodynamisch relevante Vitien und Vorhandensein eines Herzschrittmachers aufgrund von Herzrhythmusstörungen. **A:** Alter in Jahren; **Ab:** Antibiotikapräparate; **BMI:** Body-Mass-Index in kg/m²; **BZ:** Behandlungszeitpunkt; **Decu.:** Dekubitus; **E:** verbleibende Einschränkung (s: schwer, k: keine, -: nicht anwendbar, da verstorben); **G:** Geschlecht; **i.v.:** intravenös; **KM:** Komorbiditäten (AH: Arterielle Hypertonie, DM: Diabetes mellitus, HE: Herzerkrankungen, LE: Lebererkrankungen, NE: Nierenerkrankungen, pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit); **Lok.:** Lokalisation (KS: Körperstamm, pn: perineal, UE: untere Extremität); **M:** Mortalität (v: verstorben, ü: überlebt); **m:** männlich; **n:** Anzahl; **OD:** Organdysfunktion; **P:** Patienten; **Stumpfkomp.:** Stumpfkomplication; **V:** VAC (vacuum assisted closure, Unterdruckwundtherapie) (j: ja, n: nein); **WHS:** Wundheilungsstörung; **w:** weiblich

3.4 Multivariate logistische Regressionsanalysen von Einflussfaktoren auf die Mortalität

Zur Prüfung des unabhängigen Einflusses der wichtigsten Patienten-, Krankheits- und Therapiecharakteristika auf Mortalität wurden multivariate logistische Regressionsmodelle mit Mortalität als abhängiger Variable erstellt. Das Basismodell, in das Geschlecht, Alter, Lokalisation der NSTI, Anzahl der Vorerkrankungen und LRINEC als unabhängige Variablen eingeschlossen wurden, zeigte ein erhöhtes Mortalitätsrisiko mit ansteigendem Alter (OR=1,03, $p=0,017$) und bei Problemlokalisation, definiert als retroperitonealer Befall, Befall der Kopf/Hals-Region und/oder Befall multipler Lokalisationen (OR=2,88, $p=0,003$; Tabelle 6). Wenn zusätzliche Parameter in das Basismodell integriert wurden, waren fehlende Option einer HBOT trotz entsprechender Indikation (OR=8,59, $p=0,005$), positive Blutkulturen (OR=3,36, $p=0,002$), Komplikationen (OR=10,35, $p<0,001$) und Sepsis/Organdysfunktion (OR=19,58, $p<0,001$) mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko verbunden. Eine größere Anzahl an Debridements (OR=0,83, $p<0,001$), VAC-Therapie (OR=0,17, $p<0,001$), Spalthauttransplantation (OR=0,06, $p<0,001$), Lappenplastik (OR=0,09, $p=0,024$) und ein längerer Krankenhausaufenthalt (OR=0,94, $p<0,001$) waren dagegen mit einer besseren Überlebenschance assoziiert (Tabelle 6).

Tabelle 6 Multivariate logistische Regressionsmodelle mit Determinanten für Mortalität (angelehnt an Tabelle 6 aus [47])

	Charakteristikum	OR	95% CI	p
Basismodell ^a	Weiblich	1.02	0.50-2.06	0.958
	Alter, J	1.03	1.01-1.06	0.017
	Problemlokalisation ^b	2.88	1.44-5.77	0.003
	Komorbiditäten, n	0.99	0.79-1.25	0.958
	LRINEC	1.00	0.89-1.13	0.992
Modell 1	Debridements, n	0.83	0.76-0.91	<0.001
Modell 2	VAC-Therapie	0.17	0.08-0.36	<0.001
Modell 3	Spalthauttransplantation	0.06	0.03-0.16	<0.001
Modell 4	Lappenplastik	0.09	0.01-0.73	0.024
Modell 5	Amputation	2.09	0.98-4.46	0.058
Modell 6	HBOT, ja	1.06	0.49-2.30	0.884
	HBOT nein, nicht möglich	8.59	1.90-38.86	0.005
Modell 7	Positive Blutkultur	3.36	1.57-7.20	0.002
Modell 8	Antibiotikagruppen, n	0.97	0.74-1.26	0.800
Modell 9	ITS-Behandlung	7.26	0.88-59.91	0.065
Modell 10	Krankenhaustage	0.94	0.93-0.96	<0.001
Modell 11	Komplikationen	10.35	3.35-32.07	<0.001
Modell 12	Infektionen	0.72	0.36-1.41	0.337
Modell 13	Sepsis/Organdysfunktion	19.58	8.06-48.20	<0.001

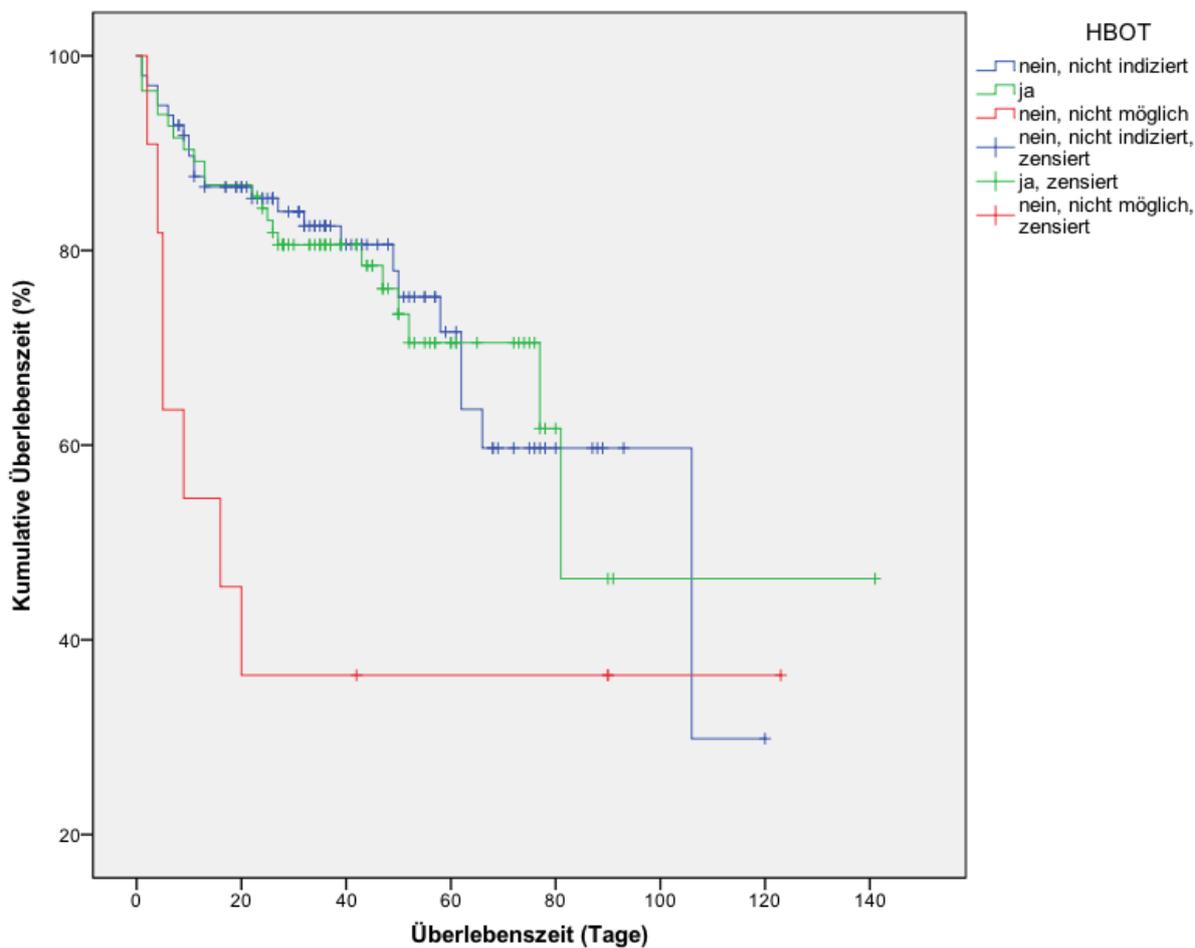
^a Das Basismodell beinhaltet Mortalität als abhängige Variable und Geschlecht, Alter, Problemlokalisation, LRINEC und Anzahl der Komorbiditäten als unabhängige Variablen. In den Modellen 1 bis 13 wurde jeweils ein zusätzlicher Parameter als unabhängige Variable integriert. Alter, Anzahl der Begleiterkrankungen, Anzahl der Debridements, Anzahl der Antibiotikagruppen und Dauer des Krankenhausaufenthalts wurden als lineare Parameter eingebracht. Die Referenzgruppe für weibliches Geschlecht war männliches Geschlecht. Als Referenzgruppe für „HBOT, ja“ und „HBOT nein, nicht möglich“ wurden Patienten gewählt, bei denen keine HBOT indiziert war. Die Referenzgruppen für alle weiteren Parameter bestanden aus Patienten ohne die jeweilige Eigenschaft. ^b Die Kategorie Problemlokalisation beinhaltet Patienten mit NF oder FG in retroperitonealer und/oder Kopf/Hals-Lokalisation und/oder in multiplen Lokalisationen. Signifikante Ergebnisse sind fett gedruckt. OR: Odds ratio; CI: confidence interval (95%-Konfidenzintervall); FG: Fournier-Gangrän; HBOT: hyperbare Sauerstofftherapie; ITS: Intensivstation; J: Jahre; LRINEC: Laboratory Risk Indicator for Necrotizing fasciitis; n: Anzahl der Fälle; NF: nekrotisierende Fasziiitis; VAC: vacuum-assisted closure (Unterdruckwundtherapie).

3.3.5 Überlebenszeitanalyse

Der Kaplan-Meier-Schätzer ergab für Patienten ohne HBOT eine mittlere Überlebenszeit von 82,5 Tagen (SD 6,2, 95%-CI 70,4-94,6) und für die Subgruppe mit HBOT eine mittlere Überlebenszeit von 91,8 Tagen (SD 10,5, 95% CI 71,2-112,4). Bei Patienten, bei denen eine HBOT trotz entsprechender Indikation nicht möglich war, betrug die mittlere Überlebenszeit dagegen nur 50,3 Tage (SD 16,6, 95% CI 17,6-82,9). Im Log-rank-Test mit zwei Freiheitsgraden zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Überlebenszeit zwischen den drei Gruppen ($p=0,045$).

Die Kaplan-Meier-Kurven zeigten mediane Überlebenszeiten von ca. 106,3 Tagen in der Gruppe ohne HBOT und von ca. 81,2 Tagen in der Gruppe mit HBOT (Abbildung 4). Die für HBOT ungeeignete Gruppe wies eine mediane Überlebenszeit von nur 16,5 Tagen auf. Während Patienten mit HBOT und ohne Indikation für HBOT ähnliche Überlebenswahrscheinlichkeiten aufwiesen, fiel die Überlebenskurve in der dritten Gruppe, in der keine HBOT realisierbar war, in den ersten 20 Tagen rapide herab. In diesem Zeitraum traten alle innerhalb dieser Gruppe beobachteten Todesfälle auf.

Abbildung 4 Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung des kumulativen Überlebens (angelehnt an Abbildung 4 aus [47])



x-Achse: Überlebenszeit in Tagen, y-Achse: Kumulatives Überleben vom Zeitpunkt der Aufnahme bis zum Zeitpunkt des Versterbens während des stationären Aufenthalts in %. Patienten, die aus der stationären Behandlung entlassen wurden, wurden zensiert. HBOT: Hyperbare Sauerstofftherapie.

4 Diskussion

Bei der vorgelegten Arbeit handelt es sich um eine monozentrische Studie mit einem retrospektiven Studiendesign. Um eine bestmögliche Homogenität der Studienkohorte zu gewährleisten, wurden nur Patienten mit den Diagnosen NF und FG eingeschlossen, während andere NSTI wie Gasbrand Ausschlusskriterien darstellten. Somit konnten die Auswirkungen der HBOT speziell bei NF und FG untersucht werden, für die in Deutschland bisher keine Zulassung vorliegt. Als adjuvante Therapieoption für Gasbrand ist die HBOT durch den Gemeinsamen Bundesausschluss (G-BA) anerkannt.

4.1 Mortalitätsraten

Die Gesamtmortalitätsrate von 27,6% in unserer Studie ist mit den in der Literatur beschriebenen Mortalitätsraten für NSTI insgesamt kompatibel. In Studien, in denen die HBOT als adjuvante Therapieoption nicht berücksichtigt wurde, betragen die Mortalitätsraten in Europa 28,0%-29,3% (48) in Neuseeland 20,3% (49), in Katar 26,0% (50), in den USA 35,0% (51) und in Kanada 32,5% (52). Einer systematischen Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2020 zufolge, die auf 222 Studien basierte, lagen die Mortalitätsraten zwischen 20% und 30% (7). In einer systematischen Übersicht über 109 Studien mit insgesamt 6051 Patienten fand sich eine durchschnittliche Mortalitätsrate von 21,1%, wobei nach dem Jahr 2000 ein Trend zur Reduktion der Mortalität von 28,3% auf 20,6% zu verzeichnen war (30). Als wesentliche Ursachen hierfür werden Fortschritte in der intensivmedizinischen Versorgung mit sinkender Sterblichkeit an Sepsis, Verbesserungen beim interdisziplinären Management von NSTI und Fortschritte in der antiinfektiven Therapie gesehen (53,54).

Bei Berücksichtigung der HBOT als Therapieoption sind die Mortalitätsraten durchschnittlich niedriger. In der bisher größten systematischen Übersichtsarbeit mit Metaanalyse zur HBOT bei NSTI, die 48.744 Patienten umfasste, wurde eine Mortalitätsrate von nur 9,8% angegeben (55). Im Vergleich damit erscheint die Mortalitätsrate in unserer Kohorte höher, was auf ein größeres Aufkommen von Patienten mit erhöhter Krankheitsschwere in spezialisierten Behandlungszentren wie unserem zurückzuführen sein könnte (3,56).

4.2 Einfluss therapie- und krankheitsbezogener Faktoren auf die Mortalität

Die in der vorliegenden Studie ermittelten Risikofaktoren für Mortalität sind gut im Einklang mit der Literatur. Auch anderen Studien zufolge sind mehr Männer als Frauen von NF und FG betroffen, und die Mortalität steigt mit zunehmendem Alter (8,10,50,57–62). Ein weiterer wichtiger Risikofaktor, der in unserer und in anderen Studie mit geringeren Überlebenschancen assoziiert war, ist die multiple Lokalisation von NSTI (2). Eine genito-perineale Lokalisation und eine Lokalisation am Körperstamm sind bekanntermaßen mit einer schlechteren Krankheitsprognose verbunden (59, 62). Diese Lokalisationen waren in unseren Subgruppen, die eine HBOT erhielten und bei denen eine HBOT trotz entsprechender Indikation nicht durchführbar war, häufiger.

Die Prävalenz krankheitsauslösender Faktoren wie Traumata und chronische Wunden spiegelt die Ergebnisse anderer Studien wider (7,57). Das gleiche gilt für die meistvertretenen Komorbiditäten wie arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus (63,64). Lebererkrankungen, die in unserer Studie mit einer höheren Sterblichkeit assoziiert waren, wurden auch als Risikofaktoren für Mortalität an NSTI, die durch Meereserreger verursacht sind, identifiziert (61). Immunsupprimierte Patienten weisen bekanntermaßen ein höheres Risiko für Mortalität an NSTI auf, ein Zusammenhang, der in unserer Kohorte als Trend erkennbar war.

Unsere Patienten litten an NSTI mit einer erheblichen Krankheitsschwere und Ausprägung, was anhand der hohen durchschnittlichen Leukozyten- und CRP-Werte bei Aufnahme, der hohen LRINEC und mLRINEC-Scores und der hohen Rate an ITS-Pflichtigkeit von knapp 90% erkennbar ist. In der Literatur wurden sowohl deutlich niedrigere (58,65) als auch noch höhere Raten an intensivmedizinisch behandelten Patienten (66) beschrieben als in unserer Studie. In unserer Kohorte wurden nahezu alle Patienten, die eine HBOT erhielten, und alle, bei denen eine HBOT indiziert, aber nicht möglich war, auf die ITS aufgenommen.

Gemäß der Literatur entwickeln bis zu 50% der Patienten mit NSTI einen septischen Schock (50,67). Dieser stellt einen wichtigen unabhängigen Risikofaktor für Mortalität dar (68). In unserer Kohorte war Sepsis bei Aufnahme mit einem prozentualen Anteil von 68,8% sehr häufig. Patienten mit HBOT und Patienten, die für eine HBOT ungeeignet waren, wiesen signifikant öfter eine Sepsis auf als Patienten ohne Indikation für eine HBOT. Dies spricht dafür, dass die Patienten aus den beiden erstgenannten Subgruppen

bei stationärer Aufnahme im Durchschnitt kritischer erkrankt waren als Patienten ohne Indikation für eine HBOT .

4.3 Einfluss der chirurgischen Behandlung

Bei der Therapie von NSTI ist ein unverzügliches Erstdebridement essentiell. Eine verzögerte chirurgische Behandlung korreliert mit einer schlechteren Prognose und einer erhöhten Mortalität (30,62,69). Ein radikales Debridement innerhalb von 12 Stunden nach Erstdiagnose führt zu einem besseren Überleben, einer Reduktion der Amputationsrate und einer Verringerung von Komplikationen (70,71). In unserer Studienkohorte erhielten nur 47,9% der Patienten das erste Debridement innerhalb von 12 Stunden nach stationärer Aufnahme, wobei ein frühes Erstdebridement bei Patienten mit HBOT und Patienten, bei denen eine HBOT nicht möglich war, signifikant häufiger war als bei Patienten, die keine HBOT benötigten. Bei der Interpretation dieser Daten muss jedoch berücksichtigt werden, dass 80% der Patienten aus einer anderen Klinik zuverlegt wurden. Viele Patienten waren bereits mehrere Tage in einer anderen Klinik oder auf einer anderen Station behandelt worden, bevor die Diagnose einer NSTI und die Indikation zum Debridement gestellt worden waren. Etliche Patienten waren bereits in der vorbehandelnden Klinik erstdebridiert worden, wobei der genaue Zeitpunkt der Operation aus den bei Zuverlegung mitgebrachten Unterlagen oft nicht eindeutig hervorging. Manche Patienten wurden zunächst aufgrund einer anderen Diagnose behandelt und entwickelten erst im Verlauf des stationären Aufenthalts eine NSTI. In diesen Fällen war es manchmal schwierig, den genauen Zeitpunkt des Beginns der NSTI anhand der Krankengeschichte festzulegen, u.a. weil initiale Krankheitssymptome unspezifisch waren und die Erstbehandler mit dem Krankheitsbild NSTI wenig Erfahrung besaßen.

Die aus anderen Kliniken zuverlegten Patienten hatten in unserer Studie ein vergleichbares Outcome wie die direkt aufgenommenen Patienten. Dies unterstützt die Auffassung, dass Patienten mit schwerwiegenden NSTI frühzeitig in spezialisierte Zentren verlegt werden sollten. In früheren Studien wurde der interklinische Transport von Patienten mit NSTI als Risikofaktor für Mortalität beschrieben (72). In neueren Studien mit größeren Fallzahlen wurde dies jedoch widerlegt (73).

VAC-Therapie und Defektrekonstruktion waren mit besseren Überlebenschancen assoziiert. Sowohl Unterdrucktherapie als auch rekonstruktive Maßnahmen erfordern einen vitalen Wundgrund und setzen einen stabilen Zustand der Patienten voraus. In dem

Moment, in dem diese Bedingungen erfüllt sind, sind die Chancen für ein günstiges Outcome bereits *per se* besser. Zudem führt eine Defektdeckung zur Reduktion von Komplikationen großer Wundflächen, wie z. B. Infektionen, Flüssigkeits- und Eiweissverluste. Durch Defektdeckung wird die Mobilisationsfähigkeit der Patienten, die für die Rekonvaleszenz wesentlich ist, gefördert.

Eine größere Anzahl an Debridements einschließlich tangentialen Debridements, Wundspülungen und VAC-Wechseln im Rahmen der Wundkonditionierung war signifikant mit einem besseren Überleben verbunden, was sich innerhalb dieser Argumentationslinie interpretieren lässt. Nachdem die Akutphase einer NSTI überlebt und eine Stabilisierung erreicht wurde, beginnt in einem fließenden Übergang die Konditionierungsphase, die abhängig von der Lokalisation, Ausdehnung und Tiefe des Wunddefekts mehrere Wochen Zeit in Anspruch nimmt. In dieser Zeit sind oft eine komplexe antibiotische Abdeckung und längere stationäre Behandlungen im Krankenhaus erforderlich. Dies erklärt, warum besseres Überleben mit einem häufigeren Wechsel von Antibiotikapräparaten und mit einem längeren Krankenhausaufenthalt korrelierte.

Ein Drittel aller Überlebenden wurde mit schweren mobilitätseinschränkenden Beeinträchtigungen entlassen. Dies passt zu Beobachtungen anderer Autoren, die ähnlich hohe Raten an Einschränkungen berichten (74).

4.4 Einfluss der hyperbaren Sauerstofftherapie

Die vorgelegte Studie ist nach unserem Wissensstand die erste, in der Patienten mit NSTI nach Indikation und Praktikabilität von HBOT in drei Subgruppen stratifiziert wurden. Diese Stratifizierung wurde durch einen hoch standardisierten Behandlungsalgorithmus und klar definierte interdisziplinäre Entscheidungsprozesse bzgl. der Indikation für HBOT ermöglicht.

Beim Vergleich der Subgruppen hinsichtlich klinischer und laborchemischer Parameter bei Aufnahme wird klar, dass die Subgruppen mit HBOT und ohne Option einer HBOT wesentlich schlechtere Ausgangsbedingungen hatten als Patienten, bei denen eine HBOT nicht indiziert war. Dennoch hatte die Subgruppe mit HBOT ähnliche Überlebensraten wie die ohne Indikation für eine HBOT, was sich auch in der Überlebenszeitanalyse veranschaulichen lässt. Im Kaplan-Meier-Schätzer ergaben sich ähnliche Überlebenszeiten für beiden Gruppen, wobei für die HBOT-Gruppe sogar ein

etwas längeres Überleben vorhergesagt wurde (91,8 vs. 82,5 Tage). Im Vergleich dazu waren die Überlebenschancen für die Gruppe, bei denen eine HBOT indiziert, aber nicht praktikabel war, signifikant schlechter.

Die Raten an Defektrekonstruktionen und die Wahrscheinlichkeit für eine Entlassung ohne schwerwiegende Einschränkungen waren bei Patienten mit HBOT und ohne Indikation für HBOT ähnlich, obwohl Patienten mit HBOT eine durchschnittlich weiter fortgeschrittene Erkrankung mit häufigerem Befall multipler Lokalisationen und häufigerer Sepsis bei Aufnahme hatten und eine intensivere chirurgische, intensivmedizinische und antibiotische Therapie benötigten. Dies legt nahe, dass die HBOT zu einem gleichwertigen Outcome trotz höherer Krankheitsschwere beigetragen haben könnte, und lässt auf einen Nutzen als adjuvante Therapie schließen.

Wie bereits dargelegt, ist die HBOT bei Gasbrand vom Gemeinsamen Bundesausschuss anerkannt und wird von den Krankenkassen vergütet, was für andere NSTI nicht immer der Fall ist. Die Beurteilung der Zweckmäßigkeit und Wirtschaftlichkeit therapeutischer Interventionen durch den G-BA basiert auf wissenschaftlicher Evidenz. Bemerkenswerterweise ist die Studienlage für den therapeutischen Nutzen der HBOT bei Gasbrand und bei anderen NSTI wie FG und NF ähnlich, und das Evidenzniveau für den Einsatz von HBOT bei Gasbrand ist nicht höher als bei anderen NSTI (75).

HBOT kommt bei der Behandlung von NSTI in spezialisierten Behandlungszentren weltweit routinemäßig zum Einsatz. Dennoch liegt bisher kein eindeutiger wissenschaftlicher Beweis für den Therapienutzen vor. Viele Studien zeigten einen positiven Effekt der HBOT bei der Behandlung von NSTI (58–60, 65, 76–84), während andere keinen signifikanten Nutzen nachweisen konnten (85–90). In der bisher größten systematischen Übersichtsarbeit mit Metaanalyse, in der Patienten mit NSTI mit und ohne HBOT verglichen wurden, lag die OR für Mortalität während des Krankenhausaufenthalts bei 0,44 zugunsten der HBOT. Die OR für Majoramputationen betrug 0,60 zugunsten der HBOT (55). In einem anderen systematischen Review wurde ebenfalls ein förderlicher Effekt der HBOT bei NSTI beschrieben, die Evidenz für den Nutzen der HBOT jedoch als spärlich bewertet. Die Mortalitätsraten in den HBOT-Gruppen lagen zwischen 0% und 36%, die Mortalitätsraten in den Gruppen ohne HBOT zwischen 3% und 41%. Die Ergebnisse müssen aufgrund der sehr oft kleinen Kohortengrößen von durchschnittlich nur 43 Patienten, aufgrund vielfältiger Mängel in der Studienqualität und aufgrund eines hohen Risikos für systematische Fehler jedoch mit Zurückhaltung interpretiert werden (8).

In einem Cochrane Database Review aus dem Jahr 2015, das die Untersuchung des Therapieeffekts von HBOT auf Mortalität und Morbidität bei NF zum Ziel hatte, konnten keine randomisierten oder pseudo-randomisierten Studien, die den Einschlusskriterien entsprachen, gefunden werden. Für nicht-randomisierte Studien wurden Mortalitätsraten zwischen 30% und 40% angegeben (91). Die Durchführung von Metaanalysen zur Mortalität von Patienten mit NSTI mit und ohne HBOT wird durch die Heterogenität der bisher vorhandenen Studien, einen Mangel an randomisierten kontrollierten Studien, das bei vielen Studien hohe Risiko für Bias, uneinheitliche Einschlusskriterien und teilweise fehlende oder unklare Definitionen der Indikationen für HBOT erschwert (57,75,90).

Die Datenlage zum Einsatz der HBOT bei FG ist besser als die bei NF. Eine kürzlich erschienenen systematische Übersicht mit Fokus auf HBOT bei der Behandlung der FG erbrachte positive Resultate zugunsten der HBOT und eine mit 16,6% niedrige kumulative Mortalitätsrate (84).

Teilnehmer unserer Studie, die aufgrund von Kontraindikationen keine HBOT erhalten konnten, hatten trotz frühzeitigem und häufigem Debridement, intensiver antibiotischer Therapie und intensivmedizinischer Behandlung eine signifikant höhere Mortalität und ein signifikant schlechteres Outcome als Teilnehmer mit HBOT und Teilnehmer ohne entsprechende Indikation. Diese Ergebnisse sind mit denen einer multizentrischen Datenbankstudie, die eine schlechte Prognose für Patienten ohne Option für HBOT zeigte, im Einklang (86). Der häufigste Grund, weshalb Patienten trotz günstiger Infrastruktur und erfahrenem, hoch spezialisiertem Personal keine HBOT erhalten konnten, war dieser und unserer Studie zufolge septisch bedingte hämodynamische Instabilität.

Bei Patienten unserer Studie, die trotz fehlender Option einer HBOT überlebten, stellte dagegen morbide Adipositas den Hauptgrund für die Undurchführbarkeit der HBOT dar. Alle diese Patienten waren jünger als 50 Jahre und hatten eine geringere Anzahl an Nebenerkrankungen, was im Grunde günstige Voraussetzungen hinsichtlich des Outcomes sind. Trotzdem blieb nur einer der Patienten ohne erhebliche Einschränkungen.

Während des gesamten Studienzeitraums wurde lediglich eine mit HBOT assoziierte Komplikation verzeichnet. Hierbei handelte es sich um eine rupturierte Lungenkaverne, die nach der ersten Kammerbehandlung diagnostiziert wurde. Die niedrige Komplikationsrate spricht für eine hohe Sicherheit und gute Verträglichkeit der HBOT bei Patienten mit schweren NSTI.

5 Limitationen der Studie

Die Größe unserer Studienkohorte war zwar limitiert, im Vergleich zu anderen monozentrischen Studien und in Anbetracht der Seltenheit schwerer NSTI jedoch beträchtlich. Bestimmte Subgruppen wie die ohne Option für HBOT hatten eine geringe Größe. Daher könnten manche Einflussfaktoren auf die Mortalität verkannt worden sein. Die Verallgemeinbarkeit unserer Ergebnisse ist aufgrund des monozentrischen Settings und des retrospektiven Studiendesigns eingeschränkt. Die Charakteristika unserer Studienkohorte und die als prognostisch relevant identifizierten Faktoren sind jedoch gut mit der Literatur vereinbar.

Der Prozentsatz der Patienten, die aus anderen Krankenhäusern zuverlegt worden waren, war hoch. Bei diesen Patienten könnten Einflussfaktoren aus dem voran gegangenen Krankenhausaufenthalt, die retrospektiv nicht mehr identifiziert werden konnten, prognostisch bedeutsam gewesen sein.

Die Nutzung von zwei verschiedenen HBOT-Kammern während des Erhebungszeitraums stellt einen weiteren Risikofaktor für eine Stichprobenverzerrung dar. Die vor 10/2017 verwendete Kammer, die in einem anderen Gebäude in 200 m Entfernung vom Klinikum gelegen war, war aufgrund des erforderlichen Krankenwagen-Transports und fehlender Möglichkeit des direkten Transfers in einem Intensivbett für Patienten mit kritischer hämodynamischer Instabilität und Patienten mit morbidem Adipositas nicht geeignet. Seit Inbetriebnahme der inhäusigen HBOT-Kammer stellt morbidem Adipositas kein Ausschlusskriterium für eine HBOT mehr dar, und hämodynamisch instabile Patienten können mit höherer Sicherheit behandelt werden. Der Prozentsatz der mit HBOT behandelten Patienten mit NF und FG nahm nach Inbetriebnahme der neuen Kammer von 43% (2010-2017) auf 58% (2018-2020) zu.

Einige klinische Daten und Laborparameter waren aufgrund des retrospektiven Studiendesigns nicht vollständig vorhanden. Die Qualität der Daten könnte der Datenqualität einer prospektiven Studien daher an einigen Stellen unterlegen sein. Ferner wäre es wünschenswert gewesen, die Schwere der Sepsis mit Hilfe von Scores wie dem SOFA (Sepsis-related organ failure assessment) genauer zu dokumentieren. Begleiterkrankungen wurden in Kategorien erfasst, ohne die Erkrankungsschwere zu berücksichtigen. Dies könnte in künftigen Studien mit einem Klassifikationssystem wie z. B. dem Charlston-Comorbidity-Index erfolgen.

6 Perspektiven

Um weitere Evidenz für den Therapienutzen von HBOT bei NSTI zu erbringen, sind prospektive Studien sehr wünschenswert. Der Einschluss einer ausreichenden Anzahl an Teilnehmern wird jedoch in Anbetracht der Seltenheit von NSTI einen langen Zeitraum in Anspruch nehmen. Zur Generierung größerer und homogenerer Kohorten, zur Vereinheitlichung von Daten und zur Verbesserung der Datenqualität wäre ein internationales Register sehr hilfreich. Hierfür besteht dringender Bedarf.

7 Schlussfolgerungen

In der vorgelegten Studie wurden Einflussfaktoren auf die Mortalität und das Outcome einer relativ großen und präzise charakterisierten Patientenkohorte mit NF und FG aus einem zertifizierten Wundzentrum mit Referenzzentrum für hyperbare Sauerstofftherapie analysiert. Hierbei wurden mehrere ungünstige Prognosefaktoren für Mortalität identifiziert, darunter höheres Patientenalter, multiple oder problematische Krankheitslokalisationen, Impraktikabilität einer HBOT trotz entsprechender Indikation, Erregernachweis in Blutkulturen und Komplikationen, v. a. Sepsis und Organdysfunktion. Eine höhere Anzahl an Debridements, VAC-Therapie und rekonstruktive Maßnahmen waren dagegen mit einer besseren Überlebenschance assoziiert.

Die Studie weist auf einen positiven Effekt der HBOT bei der Behandlung von NF und FG hin: Patienten, die eine HBOT erhielten, hatten trotz wesentlich ungünstigerer Ausgangsbedingungen eine ähnliche Mortalitätsrate und ein ähnliches Outcome wie Patienten, die aufgrund besserer Ausgangsbedingungen keine HBOT benötigten. In der vorgelegten Studie wurden Patienten erstmals hinsichtlich der Indikation für und Praktikabilität von HBOT stratifiziert. Diese Einteilung spiegelt die klinischen Gegebenheiten realitätsnah wider.

Die Ergebnisse sollten in größeren Patientenkollektiven, in multizentrischen Studien und Registern und idealerweise in randomisierten kontrollierten Studien verifiziert werden, um den Nutzen der HBOT bei der Therapie der NF und FG weiter zu untermauern.

Literaturverzeichnis

1. Tessier JM, Sanders J, Sartelli M, Ulrych J, de Simone B, Grabowski J, Buckman S, Duane TM. Necrotizing Soft Tissue Infections: A Focused Review of Pathophysiology, Diagnosis, Operative Management, Antimicrobial Therapy, and Pediatrics. *Surg Infect (Larchmt)*. 2020;21(2):81–93.
2. Hua C, Sbidian E, Hemery F, Decousser JW, Bosc R, Amathieu R, Rahmouni A, Wolkenstein P, Valeyrie-Allanore L, Brun-Buisson C, de Prost N, Chosidow O. Prognostic factors in necrotizing soft-tissue infections (NSTI): A cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(6):1006-1012.e8.
3. Hedetoft M, Madsen MB, Madsen LB, Hyldegaard O. Incidence, comorbidity and mortality in patients with necrotising soft-tissue infections, 2005-2018: A Danish nationwide register-based cohort study. *BMJ Open*. 2020;10(10):1–8.
4. Khamnuan P, Chongruksut W, Jearwattanakanok K, Patumanond J, Tantraworasin A. Clinical predictors for severe sepsis in patients with necrotizing fasciitis: An observational cohort study in northern Thailand. *Infect Drug Resist*. 2015;8:207–16.
5. Stevens DL, Bryant AE, Goldstein EJ. Necrotizing Soft Tissue Infections. *Infect Dis Clin North Am*. 2021;35(1):135–55.
6. Chuang KL, Liang FW, Shieh SJ, Lu TH. The Incidence of Necrotizing Fasciitis in Taiwan: A Nationwide Population-Based Study. *Ann Plast Surg*. 2018;80(2S Suppl 1):S75–8.
7. Peetermans M, de Prost N, Eckmann C, Norrby-Teglund A, Skrede S, De Waele JJ. Necrotizing skin and soft-tissue infections in the intensive care unit. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(1):8-17.

8. Faunø Thrane J, Ovesen T. Scarce evidence of efficacy of hyperbaric oxygen therapy in necrotizing soft tissue infection: a systematic review. *Infect Dis (Lond)*. 2019;51(7):485-92.
9. Misiakos EP, Bagias G, Papadopoulos I, Danias N, Patapis P, Machairas N, Karatzas T, Arkadopoulos N, Toutouzas K, Alexakis N, Konstantoulakis MN, Zografos G, Smyrniotis V, Kouraklis G, Machairas A. Early Diagnosis and Surgical Treatment for Necrotizing Fasciitis: A Multicenter Study. *Front Surg*. 2017;4:5.
10. McCarty AR, Villarreal ME, Tamer R, Strassels SA, Schubauer KM, Paredes AZ, Santry H, Wisler JR. Analyzing Outcomes Among Older Adults With Necrotizing Soft-Tissue Infections in the United States. *J Surg Res*. 2021;257:107–17.
11. Descamps V, Aitken J, Lee MG. Hippocrates on necrotising fasciitis. *Lancet*. 1994;344(8921):556.
12. Sarani B, Strong M, Pascual J, Schwab CW. Necrotizing Fasciitis: Current Concepts and Review of the Literature. *J Am Coll Surg*. 2009;208(2):279–88.
13. Jones J. *Surgical Memoirs of the War of the Rebellion: Investigation Upon the Nature, Causes, and Treatment of Hospital Gangrene as Prevailed in the Confederate Armies 1861–1865*. New York : Published for the US Sanitary Commission by Hurd and Houghton ; Cambridge : Riverside Press, 1870-1871.
14. Fournier JA. Jean-Alfred Fournier 1832-1914. Gangrène foudroyante de la verge (overwhelming gangrene). *Sem Med* 1883. *Dis Colon Rectum*. 1988;31(12):984-8.
15. Brewer GE, Meleney FL. PROGRESSIVE GANGRENOUS INFECTION OF THE SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUES, FOLLOWING OPERATION FOR ACUTE PERFORATIVE APPENDICITIS: A STUDY IN SYMBIOSIS. *Ann Surg*. 1926;84(3):438-50.

16. WILSON B. Necrotizing fasciitis. *Am Surg.* 1952;18(4):416-31.
17. Bryant AE, Bayer CR, Huntington JD, Stevens DL. Group A streptococcal myonecrosis: Increased vimentin expression after skeletal-muscle injury mediates the binding of *Streptococcus pyogenes*. *J Infect Dis.* 2006;193(12):1685–92.
18. Stevens DL, Bryant AE. Necrotizing Soft-Tissue Infections. *New Engl J Med.* 2017;377(23):2253–65.
19. Hysong AA, Posey SL, Blum DM, et al. Necrotizing Fasciitis: Pillaging the Acute Phase Response. *J Bone Joint Surg Am.* 2020;102(6):526-37.
20. Veenstra RP, Manson WE, van der Werf TS, Fijen JW, Tulleken JE, Zijlstra JG, Ligtenberg JJ. Fulminant necrotizing fasciitis and nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Intensive Care Med.* 2001;27(11):1831.
21. Bruun T, Rath E, Madsen MB, Oppegaard O, Nekludov M, Arnell P, Karlsson Y, Babbar A, Bergey F, Itzek A, Hyldegaard O, Norrby-Teglund A, Skrede S; INFECT Study Group. Risk Factors and Predictors of Mortality in Streptococcal Necrotizing Soft-tissue Infections: A Multicenter Prospective Study. *Clin Infect Dis.* 2021;72(2):293–300.
22. Herr M, Grabein B, Palm HG, Efinger K, Riesner HJ, Friemert B, Willy C. Necrotizing fasciitis: 2011 update. *Unfallchirurg.* 2011;114(3):197–216.
23. Wong CH, Khin LW, Heng KS, Tan KC, Low CO. The LRINEC (Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis) score: A tool for distinguishing necrotizing fasciitis from other soft tissue infections. *Crit Care Med.* 2004;32(7):1535–41.
24. Abdullah M, McWilliams B, Khan SU. Reliability of the Laboratory Risk Indicator in Necrotising Fasciitis (LRINEC) score. *Surgeon.* 2019;17(5):309–18.

25. Borschitz T, Schlicht S, Siegel E, Hanke E, von Stebut E. Improvement of a Clinical Score for Necrotizing Fasciitis: “Pain Out of Proportion” and High CRP Levels Aid the Diagnosis. *PLoS One*. 2015;10(7):e0132775.
26. Polzik P, Grøndal O, Tavenier J, Madsen MB, Andersen O, Hedetoft M, Hyldegaard O. SuPAR correlates with mortality and clinical severity in patients with necrotizing soft-tissue infections: results from a prospective, observational cohort study. *Sci Rep*. 2019;9(1):5098.
27. Hansen MB, Rasmussen LS, Pilely K, Hellemann D, Hein E, Madsen MB, Hyldegaard O, Garred P. The lectin complement pathway in patients with necrotizing soft tissue infection. *J Innate Immun*. 2016;8(5):507–16.
28. Hansen MB, Rasmussen LS, Garred P, Bidstrup D, Madsen MB, Hyldegaard O. Pentraxin-3 as a marker of disease severity and risk of death in patients with necrotizing soft tissue infections: A nationwide, prospective, observational study. *Crit Care*. 2016;20:40.
29. Hansen MB, Rasmussen LS, Svensson M, Chakrakodi B, Bruun T, Madsen MB, Perner A, Garred P, Hyldegaard O, Norrby-Teglund A; INFECT study group. Association between cytokine response, the LRINEC score and outcome in patients with necrotising soft tissue infection: A multicentre, prospective study. *Sci Rep*. 2017;7:42179.
30. Nawijn F, Smeeing DPJ, Houwert RM, Leenen LPH, Hietbrink F. Time is of the essence when treating necrotizing soft tissue infections: a systematic review and meta-analysis. *World J Emerg Surg*. 2020;15:4.
31. Kwee RM, Kwee TC. Diagnostic performance of MRI and CT in diagnosing necrotizing soft tissue infection: a systematic review. *Skeletal Radiol*. 2022;51(4):727–36.
32. Sunderkötter C, Becker K, Eckmann C, Graninger W, Kujath P, Schöfer H. S2k guidelines for skin and soft tissue infections Excerpts from the S2k guidelines for

- “calculated initial parenteral treatment of bacterial infections in adults – update 2018“. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2019;17(3):345–69.
33. Babiker A, Li X, Lai YL, Strich JR, Warner S, Sarzynski S, Dekker JP, Danner RL, Kadri SS. Effectiveness of adjunctive clindamycin in β -lactam antibiotic-treated patients with invasive β -haemolytic streptococcal infections in US hospitals: a retrospective multicentre cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(5):697-710.
 34. Kadri SS, Swihart BJ, Bonne SL, Hohmann SF, Hennessy L v., Louras P, Evans HL, Rhee C, Suffredini AF, Hooper DC, Follmann DA, Bulger EM, Danner RL. 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.* 2017;64(7):877-85.
 35. Madsen MB, Hjortrup PB, Hansen MB, Lange T, Norrby-Teglund A, Hyldegaard O, Perner A. Immunoglobulin G for patients with necrotising soft tissue infection (INSTINCT): a randomised, blinded, placebo-controlled trial. *Intensive Care Med.* 2017;43(11):1585–93.
 36. Bulger EM, May AK, Robinson BRH, Evans DC, Henry S, Green JM, Toschlog E, Sperry JL, Fagenholz P, Martin ND, Dankner WM, Maislin G, Wilfret D, Bernard AC; ACCUTE Study Investigators. A Novel Immune Modulator for Patients With Necrotizing Soft Tissue Infections (NSTI): Results of a Multicenter, Phase 3 Randomized Controlled Trial of Reltecimod (AB 103). *Ann Surg.* 2020;272(3):469–78.
 37. BRUMMELKAMP WH, BOEREMA, HOOGENDYK L. Treatment of clostridial infections with hyperbaric oxygen drenching. A report on 26 cases. *Lancet.* 1963;1(7275):235–8.
 38. Korhonen K, Hirn M, Niinikoski J. Hyperbaric oxygen in the treatment of Fournier’s gangrene. *Eur J Surg.* 1998;164(4):251-5.

39. Memar MY, Yekani M, Alizadeh N, Baghi HB. Hyperbaric oxygen therapy: Antimicrobial mechanisms and clinical application for infections. *Biomed Pharmacother.* 2019;109:440-7.
40. Costa DA, Ganilha JS, Barata PC, Guerreiro FG. Seizure frequency in more than 180,000 treatment sessions with hyperbaric oxygen therapy - a single centre 20-year analysis. *Diving Hyperb Med.* 2019;49(3):167-174.
41. Caesar A, Jacoby I. Necrotizing soft tissue infections. In Moon RE, ed. *Hyperbaric oxygen therapy Indications.* 14th ed. Florida: Best Publishing Company, 2019: 239-62.
42. Mathieu D, Marroni A, Kot J. Tenth European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine: recommendations for accepted and non-accepted clinical indications and practice of hyperbaric oxygen treatment. *Diving Hyperb Med.* 2017;47(1):24-32.
43. Schmale M, Fichtner A, Pohl C, John E, Bucher M. Hyperbare Oxygenation bei nekrotisierenden Weichteilinfektionen: Pro [Hyperbaric oxygenation for necrotizing soft tissue infections: pro]. *Chirurg.* 2012;83(11):973-9.
44. Marik PE, Taeb AM. SIRS, qSOFA and new sepsis definition. *J Thorac Dis.* 2017;9(4):943-5.
45. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Cooper-Smith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):801-10.
46. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G; International Sepsis Definitions Conference. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med.* 2003;29(4):530-8.

47. Mladenov A, Diehl K, Müller O, von Heymann C, Kopp S, Peitsch WK. Outcome of necrotizing fasciitis and Fournier's gangrene with and without hyperbaric oxygen therapy: a retrospective analysis over 10 years. *World J Emerg Surg.* 2022;17(1):43.
48. van Stigt SF, de Vries J, Bijker JB, Mollen RM, Hekma EJ, Lemson SM, Tan EC. Review of 58 patients with necrotizing fasciitis in the Netherlands. *World J Emerg Surg.* 2016;11:21.
49. Kulasegaran S, Cribb B, Vandal AC, McBride S, Holland D, MacCormick AD. Necrotizing fasciitis: 11-year retrospective case review in South Auckland. *ANZ J Surg.* 2016;86(10):826–30.
50. Jabbour G, El-Menyar A, Peralta R, Shaikh N, Abdelrahman H, Mudali IN, Ellabib M, Al-Thani H. Pattern and predictors of mortality in necrotizing fasciitis patients in a single tertiary hospital. *World J Emerg Surg.* 2016;11:40.
51. Burner E, Henderson SO, Burke G, Nakashioya J, Hoffman JR. Inadequate sensitivity of laboratory risk indicator to rule out necrotizing fasciitis in the emergency department. *West J Emerg Med.* 2016;17(3):333–6.
52. Alayed K al, Tan C, Daneman N. Red Flags For Necrotizing Fasciitis: A Case Control Study. *Int J Infect Dis.* 2015;36:15–20.
53. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, Colombara DV, Ikuta KS, Kisson N, Finfer S, Fleischmann-Struzek C, Machado FR, Reinhart KK, Rowan K, Seymour CW, Watson RS, West TE, Marinho F, Hay SI, Lozano R, Lopez AD, Angus DC, Murray CJL, Naghavi M. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet.* 2020;395(10219):200-11.
54. Redman DP, Friedman B, Law E, Still JM. Experience with necrotizing fasciitis at a burn care center. *South Med J.* 2003;96(9):868-70.

-
55. Hedetoft M, Bennett MH, Hyledegaard O. Adjunctive hyperbaric oxygen treatment for necrotising soft-tissue infections: A systematic review and meta-analysis. *Diving Hyperb Med.* 2021;51(1):34-43.
 56. Audureau E, Hua C, de Prost N, Hemery F, Decousser JW, Bosc R, Lepeule R, Chosidow O, Sbidian E; Henri Mondor Hospital Necrotizing Fasciitis group. Mortality of necrotizing fasciitis: relative influence of individual and hospital-level factors, a nationwide multilevel study, France, 2007–12. *Br J Dermatol.* 2017;177(6):1575-82.
 57. Cocanour CS, Chang P, Huston JM, Adams CA Jr, Diaz JJ, Wessel CB, Falcione BA, Bauza GM, Forsythe RA, Rosengart MR. Management and Novel Adjuncts of Necrotizing Soft Tissue Infections. *Surg Infect (Larchmt).* 2017;18(3):250-72.
 58. Devaney B, Frawley G, Frawley L, Pilcher DV. Necrotising soft tissue infections: the effect of hyperbaric oxygen on mortality. *Anaesth Intensive Care.* 2015;43(6):685-92.
 59. Soh CR, Pietrobon R, Freiburger JJ, Chew ST, Rajgor D, Gandhi M, Shah J, Moon RE. Hyperbaric oxygen therapy in necrotising soft tissue infections: a study of patients in the United States Nationwide Inpatient Sample. *Intensive Care Med.* 2012;38(7):1143-51.
 60. Steiner T, Seiffart A, Schumann J, Bucher M. Hyperbaric Oxygen Therapy in Necrotizing Soft Tissue Infections: A Retrospective Study. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1072:263-7.
 61. Huang KF, Hung MH, Lin YS, Lu CL, Liu C, Chen CC, Lee YH. Independent predictors of mortality for necrotizing fasciitis: A retrospective analysis in a single institution. *J Trauma.* 2011;71(2):467–73.

-
62. Childers BJ, Potyondy LD, Nachreiner R, Rogers FR, Childers ER, Oberg KC, Hendricks DL, Hardesty RA. Necrotizing fasciitis: A fourteen-year retrospective study of 163 consecutive patients. *Am Surg.* 2002;68(2):109-16.
 63. Tan JH, Koh BT, Hong CC, Lim SH, Liang S, Chan GW, Wang W, Nather A. A comparison of necrotising fasciitis in diabetics and non-diabetics: a review of 127 patients. *Bone Joint J.* 2016;98-B(11):1563-8.
 64. Cheng NC, Tai HC, Chang SC, Chang CH, Lai HS. Necrotizing fasciitis in patients with diabetes mellitus: clinical characteristics and risk factors for mortality. *BMC Infect Dis.* 2015;15:417.
 65. Anheuser P, Mühlstädt S, Kranz J, Schneidewind L, Steffens J, Fornara P. Significance of hyperbaric oxygenation in the treatment of fournier's gangrene: A comparative study. *Urol Int.* 2018;101(4):467–471.
 66. Madsen MB, Skrede S, Perner A, Arnell P, Nekludov M, Bruun T, Karlsson Y, Hansen MB, Polzik P, Hedetoft M, Rosén A, Saccanti E, Bergey F, Martins Dos Santos VAP; INFECT study group, Norrby-Teglund A, Hyldegaard O. Patient's characteristics and outcomes in necrotising soft-tissue infections: results from a Scandinavian, multicentre, prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2019;45(9):1241-51.
 67. Kao LS, Lew DF, Arab SN, Todd SR, Awad SS, Carrick MM, Corneille MG, Lally KP. Local variations in the epidemiology, microbiology, and outcome of necrotizing soft-tissue infections: A multicenter study. *Am J Surg.* 2011;202(2):139-45.
 68. Anaya DA, McMahon K, Nathens AB, Sullivan SR, Foy H, Bulger E. Predictors of mortality and limb loss in necrotizing soft tissue infections. *Arch Surg.* 2005.140(2):151-7.

-
69. Boyer A, Vargas F, Coste F, Saubusse E, Castaing Y, Gbikpi-Benissan G, Hilbert G, Gruson D. Influence of surgical treatment timing on mortality from necrotizing soft tissue infections requiring intensive care management. *Intensive Care Med.* 2009;35(5):847-53.
 70. Gelbard RB, Ferrada P, Yeh DD, Williams BH, Loor M, Yon J, Mentzer C, Khwaja K, Khan MA, Kohli A, Bulger EM, Robinson BRH. Optimal timing of initial debridement for necrotizing soft tissue infection: A Practice Management Guideline from the Eastern Association for the Surgery of Trauma. *J Trauma Acute Care Surg.* 2018;85(1):208-14.
 71. Okoye O, Talving P, Lam L, Smith J, Teixeira PG, Inaba K, Koronakis N, Demetriades D. Timing of redébridement after initial source control impacts survival in necrotizing soft tissue infection. *Am Surg.* 2013;79(10):1081–5.
 72. Holena DN, Mills AM, Carr BG, Wirtalla C, Sarani B, Kim PK, Braslow BM, Kelz RR. Transfer status: A risk factor for mortality in patients with necrotizing fasciitis. *Surgery.* 2011;150(3):363–70.
 73. Ingraham AM, Jung HS, Liepert AE, Warner-Hillard C, Greenberg CC, Scarborough JE. Effect of transfer status on outcomes for necrotizing soft tissue infections. *J Surg Res.* 2017;220:372–8.
 74. Endorf FW, Supple KG, Gamelli RL. The evolving characteristics and care of necrotizing soft-tissue infections. *Burns.* 2005;31(3):269-73.
 75. Wang C, Schwaitzberg S, Berliner E, Zarin DA, Lau J. Hyperbaric oxygen for treating wounds: A systematic review of the literature. *Arch Surg.* 2003;138(3):272-9; discussion 280.
 76. Wilkinson D, Doolette D. Hyperbaric oxygen treatment and survival from necrotizing soft tissue infection. *Arch Surg.* 2004;139(12):1339-45.

77. Creta M, Longo N, Arcaniolo D, Giannella R, Cai T, Cicalese A, De Nunzio C, Grimaldi G, Cicalese V, De Sio M, Autorino R, Lima E, Fedelini P, Marmo M, Capece M, La Rocca R, Tubaro A, Imbimbo C, Mirone V, Fusco F. Hyperbaric oxygen therapy reduces mortality in patients with Fournier's Gangrene. Results from a multi-institutional observational study. *Minerva Urol Nefrol.* 2020;72(2):223-8.
78. Li C, Zhou X, Liu LF, Qi F, Chen JB, Zu XB. Hyperbaric oxygen therapy as an adjuvant therapy for comprehensive treatment of Fournier's gangrene. *Urologia Internationalis.* 2015;94(4):453-8.
79. Shaw JJ, Psoinos C, Emhoff TA, Shah SA, Santry HP. Not just full of hot air: hyperbaric oxygen therapy increases survival in cases of necrotizing soft tissue infections. *Surg Infect (Larchmt).* 2014;15(3):328-35.
80. Anwar MU, Haque AKMF, Rahman J, Morris R, McDermott J. Early radical surgery and antimicrobial therapy with hyperbaric oxygen in necrotizing fasciitis. *Plast Reconstr Surg.* 2008.121(1):360-1.
81. Korhonen K. Hyperbaric oxygen therapy in acute necrotizing infections with a special reference to the effects on tissue gas tensions. *Ann Chir Gynaecol Suppl.* 2000;89 Suppl 214:7-36.
82. Elliott DC, Kufera JA, Myers RAM. Necrotizing soft tissue infections: Risk factors for mortality and strategies for management. *Ann Surg.* 1996;224(5):672-83.
83. Riseman JA, Zamboni WA, Curtis A, Graham DR, Konrad HR, Ross DS. Hyperbaric oxygen therapy for necrotizing fasciitis reduces mortality and the need for debridements. *Surgery.* 1990;108(5):847-50.
84. Schneidewind L, Anheuser P, Schönburg S, Wagenlehner FME, Kranz J. Hyperbaric Oxygenation in the Treatment of Fournier's Gangrene: A Systematic Review. *Urol Int.* 2021;105(3-4):247-56.

-
85. Massey PR, Sakran JV, Mills AM, Sarani B, Aufhauser DD Jr, Sims CA, Pascual JL, Kelz RR, Holena DN. Hyperbaric oxygen therapy in necrotizing soft tissue infections. *J Surg Res.* 2012;177(1):146-51.
 86. George ME, Rueth NM, Skarda DE, Chipman JG, Quickel RR, Beilman GJ. Hyperbaric oxygen does not improve outcome in patients with necrotizing soft tissue infection. *Surg Infect (Larchmt).* 2009;10(1):21-8.
 87. Shupak A, Shoshani O, Goldenberg I, Barzilai A, Moskuna R, Bursztein S. Necrotizing fasciitis: an indication for hyperbaric oxygenation therapy? *Surgery.* 1995;118(5):873-8.
 88. Brown DR, Davis NL, Lepawsky M, Cunningham J, Kortbeek J. A multicenter review of the treatment of major truncal necrotizing infections with and without hyperbaric oxygen therapy. *Am J Surg.* 1994;167(5):485-9.
 89. Mindrup SR, Kealey GP, Fallon B. Hyperbaric oxygen for the treatment of fournier's gangrene. *J Urol.* 2005;173(6):1975-7.
 90. Jallali N, Withey S, Butler PE. Hyperbaric oxygen as adjuvant therapy in the management of necrotizing fasciitis. *Am J Surg.* 2005;189(4):462-6.
 91. Levett D, Bennett MH, Millar I. Adjunctive hyperbaric oxygen for necrotizing fasciitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;1(1):CD007937.

Ethikvotum



Charité | 10117 Berlin

Frau
Prof. Dr. med. Wiebke Ludwig-Peitsch
Klinik für Dermatologie u. Phlebologie
Vivantes Klinikum im Friedrichshain
Landsberger Allee 49
10249 Berlin

Wiebke.ludwig-peitsch@vivantes.de

Ethikkommission
Ethikausschuss am Campus Virchow-Klinikum
Vorsitzende: Frau PD Dr. E. Kaschina

Geschäftsführung: Dr. med. Katja Orzechowski
ethikkommission@charite.de

Korrespondenzadresse: Charitéplatz 1, 10117 Berlin
Tel.: 030/450-517222
Fax: 030/450-517952

<http://ethikkommission.charite.de>

Datum: 29.01.2021

Nekrotisierende Weichteilinfektionen: Outcome unter Berücksichtigung der hyperbaren Sauerstofftherapie. Retrospektive Studie in einem Krankenhaus der Maximalversorgung mit zertifiziertem Wundzentrum
Antragsnummer: EA2/296/20

Sehr geehrte Frau Professorin Ludwig-Peitsch,

der von Ihnen eingereichte Antrag wurde durch den Ethikausschuss CVK der Ethikkommission in der Sitzung vom 21.01.2021 beraten.

Die Ethikkommission stimmt dem o.g. Vorhaben unter Erteilung der folgenden Auflage zu:

- Bei der Statistik ist nicht klar was gemeint ist mit der Formulierung: Es wird ein Standardfehler unter 0,05 angestrebt. Ist damit das Signifikanzniveau gemeint? Falls ja: Das Signifikanzniveau wird vorgegeben und nicht angestrebt. Mortalität und gegebenenfalls auch die vollständige Heilung sollten mittels Zeit-Ereignis-Modellen (Cox-Regression) ausgewertet werden. Subgruppenvergleiche sollten nicht getrennt in kleineren Patientengruppen sondern innerhalb multipler Regressionsmodelle erfolgen. Getrennte Analysen sind dann als post-hoc Analysen noch möglich. Es sollte für alle Analysen eine Adjustierung für mögliche Konfounder erfolgen. Lassen sie sich gegebenenfalls beim Institut für Biometrie kostenlos beraten: https://biometrie.charite.de/service_unit_biometrie/kostenloses_beratungsangebot/online_anmeldeformular_zur_statistischen_beratung/

Nach diesseitiger Bestätigung der Erfüllung vorstehender Auflage wird das abschließende Votum erteilt werden. Bitte reichen Sie hierzu 1 Exemplar der geänderten Unterlage mit aktualisiertem Versionsdatum und Unterschrift unter dem Ethikantrag postalisch und elektronisch bei der Geschäftsstelle ein.

Die nachfolgend aufgeführten Unterlagen waren Gegenstand der Beratung:

- Ethikantrag, Version 01 vom 29.11.2020
- Prüfplan, Version 01 vom 29.11.2020
- GCP-Zertifikat, GCP Refresher-Zertifikat und Zertifikat über den GCP Aufbaukurs,
- Prof. Dr. Wiebke Ludwig-Peitsch
- GCP-Zertifikat, GCP Refresher-Zertifikat und Zertifikat über den GCP Aufbaukurs, Dr. Bianca Sasma

- 2 -

- GCP-Zertifikat Assen Mladenov
- Zustimmung des Direktors für Klinische Forschung, Prof. Holzgreve

Datenschutzrechtliche Aspekte von Forschungsvorhaben werden durch die Ethikkommission grundsätzlich nur cursorisch geprüft. Dieses Schreiben ersetzt mithin nicht die Konsultation des zuständigen Datenschutzbeauftragten.

Die Ethikkommission weist darauf hin, dass die ethische und rechtliche Verantwortung für die Durchführung des Forschungsprojektes -vom Beratungsergebnis der Ethikkommission unabhängig- beim Leiter des Forschungsvorhabens und seinen Mitarbeitern verbleibt.

Mit freundlichen Grüßen

PD Dr. med. E. Kaschina
Vorsitzende



Charité | 10117 Berlin

Frau
Prof. Dr. med. Wiebke Ludwig-Peitsch
Klinik für Dermatologie u. Phlebologie
Vivantes Klinikum im Friedrichshain
Landsberger Allee 49
10249 Berlin

Ethikkommission
Ethikausschuss am Campus Virchow-Klinikum
Vorsitzende: Frau PD Dr. E. Kaschina

Geschäftsführung: Dr. med. Katja Orzechowski
ethikkommission@charite.de

Korrespondenzadresse: Charitéplatz 1, 10117 Berlin
Tel.: 030/450-517222
Fax: 030/450-517952

<http://ethikkommission.charite.de>

Datum: 19.02.2021

Wiebke.ludwig-peitsch@vivantes.de

Nekrotisierende Weichteilinfektionen: Outcome unter Berücksichtigung der hyperbaren Sauerstofftherapie. Retrospektive Studie in einem Krankenhaus der Maximalversorgung mit zertifiziertem Wundzentrum

Antragsnummer: EA2/296/20

Vorgang vom 03.02.2021, Eingang am 09.02.2021, per E-Mail am 03.02.2021

Sehr geehrte Frau Professorin Ludwig-Peitsch,

hiermit bestätigen wir den Eingang des Schreibens vom 03.02.2021 mit folgenden Anlagen:

- Ethikantrag, Version 2 vom 03.02.2021
- Prüfplan, Version 2 vom 03.02.2021
- Bescheinigung über die statistische Beratung vom 03.02.2021

Die Auflagen laut Votum vom 29.01.2021 sind somit erfüllt. Wir wünschen viel Erfolg bei der Durchführung der o.g. Studie.

Mit freundlichen Grüßen

PD Dr. med. E. Kaschina
Vorsitzende

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Assen Mladenov, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Mortalität und Outcome von Patienten mit nekrotisierender Fasziiitis und Fournier-Gangrän mit und ohne hyperbare Sauerstofftherapie: eine retrospektive Studie / Mortality and outcome of patients with necrotizing fasciitis and Fournier’s gangrene with and without hyperbaric oxygen therapy: a retrospective study selbstständig“ und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an der Publikation zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit der Erstbetreuerin, angegeben sind. Für die im Rahmen der Dissertation entstandene Publikation wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

05.09.2022

Assen Mladenov

Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen

Publikation 1:

Mladenov A, Diehl K, Müller O, von Heymann C, Kopp S, Peitsch WK. Outcome of necrotizing fasciitis and Fournier's gangrene with and without hyperbaric oxygen therapy: a retrospective analysis over 10 years. World J Emerg Surg. 2022;17(1):43.

Beitrag im Einzelnen:

Die in der Publikation 1 vorgestellte Studie „Outcome of necrotizing fasciitis and Fournier's gangrene with and without hyperbaric oxygen therapy: a retrospective analysis over 10 years“ wurde von mir, Assen Alexandrov Mladenov, unter Supervision meiner Betreuerinnen Frau Prof. Dr. Wiebke Ludwig-Peitsch und Frau Dr. Susanne Kopp eigenständig konzipiert. Ich verfasste einen Entwurf für den zur Genehmigung der Studie erforderlichen Ethikantrag und erstellte eine Datentabelle zur Dokumentation der Primärdaten.

Sämtliche Primärdaten wurden von mir aus den elektronischen Patientenakten extrahiert. Die Datentabelle bereitete ich anschließend zur statistischen Auswertung auf. Ich erstellte unter Supervision von Frau Prof. Ludwig-Peitsch und Frau Dr. Kopp ein Konzept für die statistischen Analysen. Die statistische Auswertung der in den Tabellen 1, 2, 3, 4 und 6 der Publikation dargestellten Daten erfolgte durch Frau Prof. Dr. phil. Katharina Diehl, Mannheimer Institut für Public Health, Sozial- und Präventivmedizin (MIPH; aktuelle Adresse: Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie, Professur für Epidemiologie und Public Health, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg). Die deskriptiven statistischen Analysen für die in den Abbildungen 1, 2 und 3 präsentierten Ergebnisse wurden durch mich durchgeführt. Nach Beratung durch Herrn Claus Peter Nowak und Herrn M.Sc. Lukas Mödl des Institutes für Biometrie und Klinische Epidemiologie BIH – Berliner Institut für Gesundheitsforschung erstellte ich zudem die in der Tabelle 5 gezeigte Kaplan-Meier-Schätzung und die in Abbildung 4 präsentierte Kaplan-Meier-Kurve. Nach Abschluss der statistischen Analysen interpretierte ich die Ergebnisse und diskutierte diese mit meinen Koautoren/-innen.

Ich verfasste selbstständig einen Entwurf für den gesamten Text der Publikation 1, der anschließend durch meine Betreuerinnen Frau Prof. Ludwig-Peitsch und Frau Dr. Kopp und durch die anderen Koautoren/-innen überarbeitet wurde. Für die Publikation 1 entwarf ich die Tabellen 1, 2, 3, 4, 5 und 6 und die Abbildungen 1, 2, 3 und 4. Die von den Koautoren/-innen vorgeschlagenen Änderungen und Ergänzungen integrierte ich in das Manuskript.

Nach Eingang der Gutachten seitens des World Journal of Emergency Surgery erstellte ich Entwürfe für die Revision des Manuskripts und für das Antwortschreiben, die anschließend von meinen Betreuerinnen bearbeitet und von Frau Prof. Ludwig-Peitsch eingereicht wurden.

Vivantes

Netzwerk für Gesundheit GmbH
KLINIKUM IM FRIEDRICHSHAHN
Prof. Dr. med. Wiebke Ludwig-Peitsch
Klinik für Dermatologie und Phlebologie
Landsberger Allee 49 · 10249 Berlin
Tel. (030) 130-231308
Fax (030) 130-232149

05.05.2022

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

05.09.2022

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Auszug aus der Journal Summary List

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2021** Selected Editions: SCIE,SSCI
 Selected Categories: **"SURGERY"** Selected Category Scheme: WoS
Gesamtanzahl: 211 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfaktor
1	JAMA Surgery	15,042	16.681	0.03690
2	ANNALS OF SURGERY	65,600	13.787	0.05715
3	JOURNAL OF NEUROLOGY NEUROSURGERY AND PSYCHIATRY	38,495	13.654	0.02508
4	JOURNAL OF HEART AND LUNG TRANSPLANTATION	15,150	13.569	0.02009
5	International Journal of Surgery	17,731	13.400	0.02240
6	BRITISH JOURNAL OF SURGERY	30,384	11.122	0.02720
7	ENDOSCOPY	14,536	9.776	0.01577
8	AMERICAN JOURNAL OF TRANSPLANTATION	31,958	9.369	0.04252
9	JAMA Otolaryngology-Head & Neck Surgery	6,714	8.961	0.01310
10	Journal of NeuroInterventional Surgery	9,929	8.572	0.01850
11	Hepatobiliary Surgery and Nutrition	1,647	8.265	0.00234
12	World Journal of Emergency Surgery	2,947	8.165	0.00500
13	JOURNAL OF BONE AND JOINT SURGERY-AMERICAN VOLUME	55,669	6.558	0.03243
14	JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF SURGEONS	20,401	6.532	0.01826
15	JOURNAL OF THORACIC AND CARDIOVASCULAR SURGERY	36,387	6.439	0.02638
16	EUROPEAN JOURNAL OF VASCULAR AND ENDOVASCULAR SURGERY	12,991	6.427	0.01300
17	Digestive Endoscopy	5,014	6.337	0.00713
18	AMERICAN JOURNAL OF SURGICAL PATHOLOGY	26,409	6.298	0.01846

Druckexemplar der Veröffentlichung

Mladenov *et al.*
World Journal of Emergency Surgery (2022) 17:43
<https://doi.org/10.1186/s13017-022-00448-6>

World Journal of
 Emergency Surgery

RESEARCH

Open Access



Outcome of necrotizing fasciitis and Fournier's gangrene with and without hyperbaric oxygen therapy: a retrospective analysis over 10 years

Assen Mladenov^{1,2}, Katharina Diehl^{3,4}, Oliver Müller^{5,6}, Christian von Heymann^{5,6}, Susanne Kopp^{1*†} and Wiebke K. Peitsch^{7*†}

Abstract

Background: Necrotizing soft tissue infections (NSTI) require immediate radical debridement, broad-spectrum antibiotics and intensive care. Hyperbaric oxygen therapy (HBOT) may be performed adjunctively, but unequivocal evidence for its benefits is still lacking.

Methods: We performed a retrospective single-center study including 192 patients with necrotizing fasciitis or Fournier's gangrene to assess in-hospital mortality and outcome dependent on patient, disease and treatment characteristics with or without HBOT.

Results: The in-hospital mortality rate was 27.6%. Factors associated with increased mortality according to multivariate analysis were higher age, affection of multiple or problem localizations (odds ratio (OR) = 2.88, $P = 0.003$), ineligibility for HBOT despite clinical indication (OR = 8.59, $P = 0.005$), pathogens in blood cultures (OR = 3.36, $P = 0.002$), complications (OR = 10.35, $P < 0.001$) and sepsis/organ dysfunction (OR = 19.58, $P < 0.001$). Factors associated with better survival included vacuum-assisted wound closure (OR = 0.17, $P < 0.001$), larger number of debridements (OR = 0.83, $P < 0.001$) and defect closure with mesh graft (OR = 0.06, $P < 0.001$) or flap (OR = 0.09, $P = 0.024$). When participants were stratified into subgroups without requirement of HBOT ($n = 98$), treated with HBOT ($n = 83$) and ineligible for HBOT due to contraindications ($n = 11$), the first two groups had similar survival rates (75.5% vs. 73.5%) and comparable outcome, although patients with HBOT suffered from more severe NSTI, reflected by more frequent affection of multiple localizations ($P < 0.001$), sepsis at admission ($P < 0.001$) and intensive care treatment ($P < 0.001$), more debridements ($P < 0.001$) and a larger number of antibiotics ($P = 0.001$). In the subgroup ineligible for HBOT, survival was significantly worse (36.4%, $P = 0.022$).

Conclusion: These results point to a benefit from HBOT for treatment of NSTI in critically ill patients.

†Susanne Kopp and Wiebke K. Peitsch contributed equally and should be considered as senior authors.

*Correspondence: wiebke.ludwig-peitsch@vivantes.de

¹ Department of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery - Center of Wound Medicine, Vivantes Klinikum im Friedrichshain, Berlin, Germany

⁷ Department of Dermatology and Phlebology, Vivantes Klinikum im Friedrichshain, Berlin, Germany

Full list of author information is available at the end of the article



Keywords: Fournier's gangrene, Debridement, Hyperbaric oxygen therapy, Necrotizing fasciitis, Necrotizing soft tissue infections, Vacuum-assisted wound closure

Background

Necrotizing soft tissue infections (NSTI) are rare, life-threatening diseases associated with a severe systemic inflammatory cascade triggered by bacterial toxins and with a high risk of mortality [1]. Two major types are necrotizing fasciitis (NF) and Fournier's gangrene (FG), which occur in mono- and polymicrobial variants. Irrespective of the etiology and pathogen spectrum, NSTI require immediate and extensive surgical debridement, broad-spectrum antibiotics and intense supportive care. Hyperbaric oxygen therapy (HBOT) constitutes an adjunct treatment, the beneficial effects of which are attributable to high oxygen gradients in the tissues as a result of breathing 100% oxygen under 1.5–3 times the atmospheric pressure. Hyperoxygenation decelerates the infectious progress by improving the function of neutrophilic granulocytes and reduces tissue oedema [2]. Reactive oxygen species exert bacteriostatic and bactericidal effects on aerobes and anaerobes. Furthermore, high oxygen levels ameliorate tissue regeneration and improve the efficacy of antibiotics, especially in biofilm forming microbes [3]. However, evidence for the benefits of HBOT in terms of survival and clinical outcome of patients with NF and FG is still limited [4, 5].

The aim of our study was to assess in-hospital mortality and outcome of patients with NF and FG treated in our center in the last decade and to analyze the effects of patient, disease and treatment-related factors, particularly HBOT, on these parameters. For the latter, patients were stratified into three groups, one without requirement of HBOT, one treated with HBOT and one ineligible for HBOT despite clinical indication.

Patients and methods

Study cohort

All patients with NF and FG treated in the Department of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery - Center of Wound Medicine of the Vivantes Klinikum im Friedrichshain in Berlin, Germany between January 01, 2010, and October 01, 2020, were included into the study. Patients were identified by searching the electronic patient administration software (Orbis[®], Agfa Health-Care, Bonn, Germany) for the diagnostic codes M72.6 (NF), N49.8 (FG in men) and N76.8 (FG in women) according to the International Classification of Diseases, Tenth Revision (ICD-10). Medical records of all patients were reviewed and checked for fulfillment of study criteria. Inclusion criteria were diagnosis of NF

or FG according to clinical, laboratory, intraoperative and histological findings and final diagnosis of NF or FG documented in the records. Exclusion criteria were other NSTI such as gas gangrene, which is already a reimbursed indication for HBOT in Germany, and initially suspected NF or FG which was not confirmed.

The study was approved by the Ethics Committee of the Faculty of Medicine of Charité University Medicine Berlin (EA2/296/20). It was performed accordant with STROBE guidelines and compliant with the principles of the Declaration of Helsinki.

Hyperbaric oxygen therapy

The indication and eligibility for HBOT were determined by an interdisciplinary team of plastic surgeons, anesthesiologists and intensive care specialists according to the Undersea and Hyperbaric Medical Society recommendations [6] and the European consensus conference criteria on hyperbaric medicine [7]. All patients in whom fascial or subfascial tissue destruction was seen intraoperatively and unambiguously vital margins could not be achieved during initial or subsequent debridements or who experienced circulatory deterioration despite radical debridement in the absence of other causes were considered for HBOT. The only absolute contraindication was untreated pneumothorax. Relative contraindications were chemotherapy with bleomycin, cisplatin or doxorubicin, severe hemodynamic instability and until October 2017 morbid obesity.

When deciding for HBOT, intraoperative tympanic paracentesis was carried out. The first HBOT session was administered immediately after debridement under controlled ventilation. Programmed redebridements were scheduled in 24-h intervals until a stabilization of the wound and cessation of tissue necrosis were seen.

Until October 2017, HBOT was performed in a HAUX Starmed 2200/5,5 Multiplace Chamber that was situated in a separate building in a distance of 200 m from the operating room (OR) and the intensive care unit (ICU). Patients had to be transferred on a stretcher in an emergency ambulance. The chamber could not accommodate an entire ICU bed because of a narrow entry door. This implied certain restrictions in patient selection. In particular, morbid obesity and severe hemodynamic instability prevented transport to and accommodation in the chamber in some cases. In October 2017, a new HAUX Starmed Quadro 300–2300/3,3/ICU Multiplace Chamber was put in operation, which is located in-house in

100 m distance from the OR and the ICU and accessible by elevator. Patient transfer into another bed or stretcher is not required any more, as the patients remain in an HBOT-compatible ICU bed. Therefore, morbid obesity ceased to pose a restriction for HBOT. Since the start-up of the new chamber the subgroup of patients ineligible for HBOT is confined to the most critically instable patients, critically ill patients with intention to best supportive care and patients with untreated pneumothorax.

The hyperbaric chambers are affiliated with the Department of Intensive Care Medicine and provide full intensive care equipment. They are staffed with a highly experienced interdisciplinary team around the clock, and patients are monitored by an intensive care specialist throughout the treatment sessions. The standard treatment regimen consists of three dives at a maximum pressure of 300 kPa with a duration of 90 min (TS 300/90) within the first 24 h, followed by a minimum of two further treatments according to TS 240/90 until a stop of disease progression. The treatment algorithm was described in detail by Schmale and colleagues [8].

Data collection

The following patient, disease and treatment characteristics were documented as pseudonymized data: sex, age at admission, transfer from another hospital, diagnosis of NF or FG, disease localization (for categories see Table 1), clinical signs and symptoms at admission, pain (mild/none, intermediate, strong), laboratory parameters at admission (leucocyte count, hemoglobin, C-reactive protein, creatinine, sodium, serum glucose, fibrinogen), pathogen growth in blood cultures collected prior to antibiotic treatment, sepsis according to Sepsis-2 criteria [9] and/or the quick sequential organ failure assessment (qSOFA) score, Laboratory Risk Indicator for Necrotizing fasciitis (LRINEC), modified LRINEC [10], pathogens in wound swabs, tissue samples, urine and stool, histological evidence of fascial involvement, number and kind of comorbidities, number of surgical debridements, time to first debridement (h), vacuum-assisted closure (VAC; yes/no), number of VAC changes, HBOT (no, not indicated vs. yes vs. no, ineligible due to contraindications), number of HBOT cycles, defect coverage, kind and number of antibiotics, antibiotic groups and changes, duration of hospitalization (days (d)), ICU stay (if yes, duration (d)), and complications (for categories, see Tables 2, 4).

Co-primary outcome criteria were in-hospital mortality, i.e., mortality in the time between admission to our or another hospital and death or discharge from our hospital, in the total cohort and in HBOT subgroups. Secondary outcome parameters were impairment in survivors (none vs. mild-moderate vs. severe) and return to

the previous living environment without severe disabling impairment (yes/no, for definition, see Table 4).

Statistical analysis

Statistical analyses were performed with IBM SPSS Statistics 25. For subgroup analyses, patients were stratified according to sex, age, NF or FG, disease localization, number of comorbidities, debridements and VAC changes, HBOT (no, not indicated vs. yes vs. no, ineligible), number of antibiotics, antibiotic groups and changes of antibiotics, duration of ICU treatment and of hospitalization (for categories, see Tables 1–4). Associations between binary and categorical patient, disease and treatment characteristics and mortality were tested for significance with Pearson's Chi-squared test or with Fisher's exact test when the conditions for the Chi-squared test were not fulfilled (expected frequencies < 5). Nonparametric continuous variables were analyzed with Mann-Whitney U test.

To examine associations between patient, disease and treatment characteristics and HBOT, the cohort was subdivided into three groups (HBOT no, not indicated vs. yes vs. no, ineligible, due to factors specified in Additional file 1: Table S1). Chi-squared test and Fisher's exact test were used for binary and categorical variables and Kruskal-Wallis test for continuous variables.

Cumulative survival of the HBOT subgroups from admission to our or another hospital to death or discharge from our hospital was calculated with the Kaplan–Meier method and graphically displayed by Kaplan–Meier curves. Differences were tested for significance with the log-rank test with two degrees of freedom.

Furthermore, we calculated multivariate logistic regression models with mortality as the dependent variable. The baseline model contained sex, age, problem localization (defined as localization in the retroperitoneal area, head/neck region and/or in multiple localizations; yes/no), number of comorbidities and the LRINEC as independent variables. In models 1–13, one additional parameter at a time was integrated into the baseline model. Results were expressed as odds ratio (OR) with 95% confidence intervals (CIs).

A p-value < 0.05 was considered statistically significant in all analyses.

Results

Patient and disease characteristics and their impact on mortality

Out of 240 patients with diagnostic codes of NSTI, 192 fulfilled study criteria. All of these were included. Two thirds were male, and the mean age was 61.2 years (Table 1). 78.6% were referred from other departments or hospitals, and 32.3% had received a debridement prior to

Table 1 Relation of patient and disease characteristics with mortality

Characteristic	Total, n (%)	Mortality, n (%)		P ^a
		Yes	No	
Sex	192 (100)	53 (27.6)	139 (72.4)	
Male	127 (66.1)	34 (64.2)	93 (66.9)	0.718
Female	65 (33.9)	19 (35.8)	46 (33.1)	
Age (years)				
Mean (SD)	61.2 (15.1)	65.7 (14.1)	59.5 (15.2)	0.006
< 60	87 (45.3)	15 (28.3)	72 (51.8)	0.003
≥ 60	105 (54.7)	38 (71.7)	67 (48.2)	
Diagnosis				
Necrotizing fasciitis	153 (79.7)	44 (83.0)	109 (78.4)	0.479
Fournier's gangrene	39 (20.3)	9 (17.0)	30 (21.6)	
Localization				
Lower extremity	137 (71.4)	39 (73.6)	98 (70.5)	0.673
Genital/perineal/gluteal	74 (38.5)	24 (45.3)	50 (36.0)	0.236
Trunk	40 (20.8)	14 (26.4)	26 (18.7)	0.240
Retroperitoneal ^b	4 (2.1)	3 (5.7)	1 (0.7)	0.065
Upper extremity ^b	10 (5.2)	3 (5.7)	7 (5.0)	1.000
Head/neck	1 (0.5)	1 (100.0)	0 (0.0)	n.d.
Multiple localizations	56 (29.2)	23 (43.4)	33 (23.7)	0.007
Initial signs and symptoms				
Sepsis at admission	132 (68.8)	41 (77.4)	91 (65.5)	0.112
Positive blood culture ^c	69 (44.8)	30 (65.2)	39 (36.1)	0.001
Leucocyte count, mean (SD)	18.4 (8.3)	19.3 (9.8)	18.0 (7.7)	0.454
CRP, mean (SD)	259.4 (138.4)	236.7 (141.0)	268.3 (136.8)	0.156
LRINEC ^d , mean (SD)	7.1 (2.8)	7.3 (2.9)	7.1 (2.8)	0.556
Modified LRINEC ^e , mean (SD)	10.2 (3.3)	10.4 (3.4)	10.2 (3.3)	0.754
Comorbidities				
Number, mean (SD)	2.8 (1.6)	3.0 (1.5)	2.7 (1.6)	0.206
< 3	95 (49.5)	20 (37.7)	75 (54.0)	0.044
≥ 3	97 (50.5)	33 (62.3)	64 (46.0)	
Diabetes mellitus	93 (48.4)	27 (50.9)	66 (47.5)	0.668
Vascular diseases ^f	58 (30.2)	16 (30.2)	42 (30.2)	0.997
Renal diseases	52 (27.1)	16 (30.2)	36 (25.9)	0.550
Cardiac diseases	75 (39.1)	25 (47.2)	50 (36.0)	0.155
Liver diseases	32 (16.7)	15 (28.3)	17 (12.2)	0.008
Arterial hypertension	115 (59.9)	26 (49.1)	89 (64.0)	0.058
History of stroke	15 (7.8)	5 (9.4)	10 (7.2)	0.605
Alcohol abuse	29 (15.1)	8 (15.1)	21 (15.1)	0.998
Substance abuse (i.v.) ^b	10 (5.2)	5 (9.4)	5 (3.6)	0.142
Psychiatric diseases ^b	17 (8.9)	2 (3.8)	15 (10.8)	0.161
Malignant diseases	29 (15.1)	12 (22.6)	17 (12.2)	0.072
Immunosuppression	28 (14.6)	12 (22.6)	16 (11.5)	0.051

For calculation of percentages, the number of patients in each column (i.e., in the total cohort and in subgroups with and without mortality) was set to 100%

CRP C-reactive protein, i.v. intravenous, n.d. not determined, SD standard deviation

^a Characteristics of subgroups with and without mortality were compared with Chi-squared test for categorical variables, with Mann-Whitney-U test for continuous variables in two categories and with Kruskal-Wallis test for linear variables in three categories. Significant differences are highlighted in bold

^b Exact Fisher-t-test

^c Blood cultures were taken before initiation of antibiotics

^d LRINEC: Laboratory Risk Indicator for NECrotizing fasciitis

Table 1 (continued)^eThe modified LRINEC could be calculated in 131 participants ($n=61$: missing data)^fVascular diseases comprised peripheral arterial occlusive disease, chronic venous insufficiency, deep vein thrombosis and pulmonary embolism

transfer. Further baseline characteristics are summarized in Table 1.

The overall in-hospital mortality rate was 27.6% without significant differences between patients directly admitted or transferred to our center. Patients who died were significantly older than survivors ($P=0.006$). The most common localization was the lower extremity (71.4%), followed by the perianal/genital/gluteal area (38.5%). Affection of multiple localizations was documented in 29.2% and associated with a higher risk of mortality ($P=0.007$).

NSTI occurred most frequently on preexisting wounds (54.7%; Fig. 1). The spectrum of pathogens isolated from wound swabs and/or tissue specimens is shown in Fig. 2. Polymicrobial pathogenesis (NSTI type I) was most common (68.8%). Pathogens in blood cultures were detected in 44.8% and associated with higher mortality ($P=0.001$; Table 1).

Almost all participants (92.2%) suffered from comorbidities, most frequently from hypertension (59.9%) and diabetes (48.4%, Table 1). Patients with ≥ 3 comorbidities ($P=0.044$) or liver disease ($P=0.008$) were more likely to have a fatal outcome than others.

Treatments

All patients obtained at least one surgical debridement, 47.9% within 12 h and 59.9% within 24 h after admission (Table 2). Survivors had a larger number of debridements when considering both radical and minor procedures for wound conditioning ($P<0.001$). VAC therapy was administered in 62.5% and associated with a higher chance of survival ($P<0.001$), similar as defect closure with mesh graft ($P<0.001$) or flaps ($P=0.003$). Failure to achieve wound closure correlated with a higher risk of mortality ($P<0.001$). Amputation was necessary in 24.0%, orchiectomy in 3.6%.

43.2% of the patients underwent HBOT, whereas in 51.1% HBOT was not indicated. Mortality rates were similar in both groups (26.5% vs. 24.5%; Table 4). Eleven patients (5.7%) were ineligible for HBOT due to contraindications specified in Additional file 1: Table S1. These patients were significantly more likely to die than both other groups (mortality rate 63.6%; $P=0.022$; Tables 2, 4).

Frequently administered antibiotics are shown in Fig. 3. The mean number of antibiotics applied in each participant was 4.6. Survivors underwent more antibiotic changes than patients who died ($P=0.007$; Table 2).

The vast majority of patients were treated in the ICU, among them virtually all who died (98.1% vs. 86.3% of the survivors, $P=0.017$). The total duration of the hospital stay was significantly longer in survivors (Table 2).

Complications of any kind occurred in 63.5%, more frequently in patients with fatal outcome ($P<0.001$; Table 2). In particular, sepsis and organ dysfunction were more common in patients who died ($P<0.001$), whereas impaired wound healing occurred more frequently in survivors ($P=0.004$).

Subgroup analyses according to HBOT

Patients ineligible for HBOT were younger than both other HBOT subgroups ($P=0.008$ in three-group comparison; Table 3). The subgroups treated with HBOT and ineligible for HBOT suffered more frequently from NSTI in the genital/inguinal/perineal area ($P=0.033$), on the trunk ($P<0.001$) and in multiple localizations ($P<0.001$) than patients without indication for HBOT. Furthermore, these two subgroups had significantly higher mean CRP values, leucocyte counts, LRINEC and modified LRINEC scores and rates of sepsis at admission than the subgroup without requirement of HBOT (Table 3).

HBOT patients received more debridements than both other subgroups ($P<0.001$; Table 4). This subgroup and patients ineligible for HBOT were more likely to obtain their first debridement within 12 and 24 h after admission than patients without indication of HBOT ($P<0.001$). Defect coverage was attempted less frequently in patients ineligible for HBOT ($P=0.040$).

The mean number of antibiotics was highest in the subgroup ineligible for HBOT, followed by the subgroup with HBOT ($P=0.001$; Table 4). These two subgroups were also treated in the ICU more frequently ($P<0.001$) and for a longer mean duration ($P<0.001$) than patients without indication of HBOT. Sepsis and organ dysfunction were documented by far most frequently in patients ineligible for HBOT (81.8%, $P=0.006$).

HBOT patients and patients without requirement of HBOT were more likely to survive ($P=0.022$) and return to their previous living environment without severe disabling impairment ($P=0.008$) than those ineligible for HBOT.

In-hospital survival times were similar in patients without requirement of HBOT compared to HBOT patients, but shorter in the subgroup ineligible for HBOT (mean 82.5 vs. 91.8 vs. 50.3 days, median 106.3 vs. 81.7 vs. 16.5 days; Table 5, Fig. 4, $P=0.045$ in log rank test).

Table 2 Relation of treatment characteristics with mortality

Characteristic	Total, n (%)	Mortality, n (%)		P ^a
		Yes	No	
Surgical treatment	192 (100)	53 (27.6)	139 (72.4)	
Debridements, ^b mean (SD)	7.5 (5.3)	5.2 (4.2)	8.3 (5.5)	<0.001
≤ 5	82 (42.7)	32 (60.4)	50 (36.0)	0.002
> 5	110 (57.3)	21 (39.6)	89 (64.0)	
Time to 1st debrid. ≤ 12 h ^c	92 (47.9)	23 (43.4)	69 (49.6)	0.439
Time to 1st debrid. ≤ 24 h	115 (59.9)	27 (50.9)	88 (63.3)	0.118
VAC therapy	120 (62.5)	17 (32.1)	103 (74.1)	<0.001
VAC changes, mean (SD)	5.3 (4.0)	4.9 (2.6)	5.4 (4.2)	0.855
≤ 5	82 (68.3)	9 (52.9)	73 (70.9)	0.141
> 5	38 (31.7)	8 (47.1)	30 (29.1)	
Defect closure	135 (70.3)	13 (24.5)	122 (87.8)	<0.001
Mesh graft	109 (56.8)	8 (15.1)	101 (72.7)	<0.001
Flap	27 (14.1)	1 (1.9)	26 (18.7)	0.003
Amputation ^d	46 (24.0)	17 (32.1)	29 (20.9)	0.104
Secondary healing	37 (19.3)	6 (11.3)	31 (22.3)	0.085
HBOT				
No, not indicated	98 (51.1)	24 (45.3)	74 (53.2)	0.022
Yes	83 (43.2)	22 (41.5)	61 (43.9)	
No, ineligible ^e	11 (5.7)	7 (13.2)	4 (2.9)	
Antibiotic therapy				
Number of AB, mean (SD)	4.6 (2.2)	4.3 (2.2)	4.8 (2.2)	0.153
≤ 3	67 (34.9)	24 (45.3)	43 (30.9)	0.062
> 3	125 (65.1)	29 (54.7)	96 (69.1)	
AB groups, mean (SD)	3.3 (1.3)	3.3 (1.5)	3.3 (1.3)	0.885
≤ 3	110 (57.3)	29 (54.7)	81 (58.3)	0.656
> 3	82 (42.7)	24 (45.3)	58 (41.7)	
Changes of AB, mean (SD)	2.5 (2.1)	2.0 (2.0)	2.7 (2.0)	0.007
≤ 2	115 (59.9)	37 (69.8)	78 (56.1)	0.083
> 2	77 (40.1)	16 (30.2)	61 (43.9)	
Hospital treatment				
ICU treatment	172 (89.6)	52 (98.1)	120 (86.3)	0.017
Days in ICU, mean (SD)	13.3 (16.1)	13.4 (16.8)	13.2 (16.0)	0.815
0 days	20 (10.4)	1 (1.9)	19 (13.7)	0.012
1–7 days	82 (42.7)	30 (56.6)	52 (37.4)	
> 7 days	90 (46.9)	22 (41.5)	68 (48.9)	
Days in hospital, mean (SD) ^f	40.2 (26.3)	22.8 (25.1)	46.8 (23.7)	<0.001
≤ 40 days	109 (56.8)	40 (75.5)	69 (49.6)	0.001
> 40 days	83 (43.2)	13 (24.5)	70 (50.4)	
Complications				
Total	120 (63.5)	47 (92.2)	73 (52.9)	<0.001
Infections ^g	95 (49.5)	25 (47.2)	70 (50.4)	0.693
Sepsis/organ dysfunction ^h	76 (39.6)	45 (84.9)	31 (22.3)	<0.001
Impaired wound healing	46 (24.0)	5 (9.4)	41 (29.5)	0.004
Prolonged delirium	30 (15.6)	4 (7.5)	26 (18.7)	0.057
Stump complications	14 (7.3)	2 (3.8)	12 (8.6)	0.247
Decubitus	9 (4.7)	1 (1.9)	8 (5.8)	0.257
Thrombosis	9 (4.7)	2 (3.8)	7 (5.0)	0.711

Table 2 (continued)

Characteristic	Total, n (%)	Mortality, n (%)		P ^a
		Yes	No	
Anus praeter ^{i,j}	29 (15.1)	5 (9.4)	24 (17.3)	0.259
Ileus ⁱ	4 (2.1)	2 (3.8)	2 (1.4)	0.306
Stroke ⁱ	3 (1.6)	1 (1.9)	2 (1.4)	1.000
Cardiac arrest ⁱ	3 (1.6)	2 (3.8)	1 (0.7)	0.185
Other complications ^{i,k}	11 (5.7)	5 (9.4)	6 (4.3)	0.180

For calculation of percentages, the number of patients in each column (i.e., in the total cohort and in subgroups with and without mortality) was set to 100%
 AB antibiotics, *debrid.* Debridement, *HBOT* hyperbaric oxygen therapy, *ICU* intensive care unit, *SD* standard deviation, *VAC* vacuum-assisted closure

^a Characteristics of subgroups with and without mortality were compared with Chi-squared test for categorical variables and with Mann–Whitney-U test for continuous variables. Significant differences are highlighted in bold

^b Debridements included both radical debridements and minor surgical debridements for wound conditioning performed in our hospital and/or in other hospitals or departments prior to admission to our center

^c Time to first debridement was calculated from the time of admission to our clinic until debridement

^d In the subgroup with amputation, $n = 2$ patients (1.0%) obtained a minor amputation, $n = 3$ (1.6%) a transtibial amputation, $n = 3$ (1.6%) a knee disarticulation, $n = 34$ (17.7%) a transfemoral amputation, $n = 5$ (1.6%) a hip disarticulation and $n = 8$ (4.2%) an atypical amputation. 18 patients (9.4%) had a reamputation

^e $n = 11$ patients were ineligible for HBOT due to factors specified in Additional file 1: Table S1

^f Defined as number of days from admission to our or to an external hospital until discharge from our hospital or death

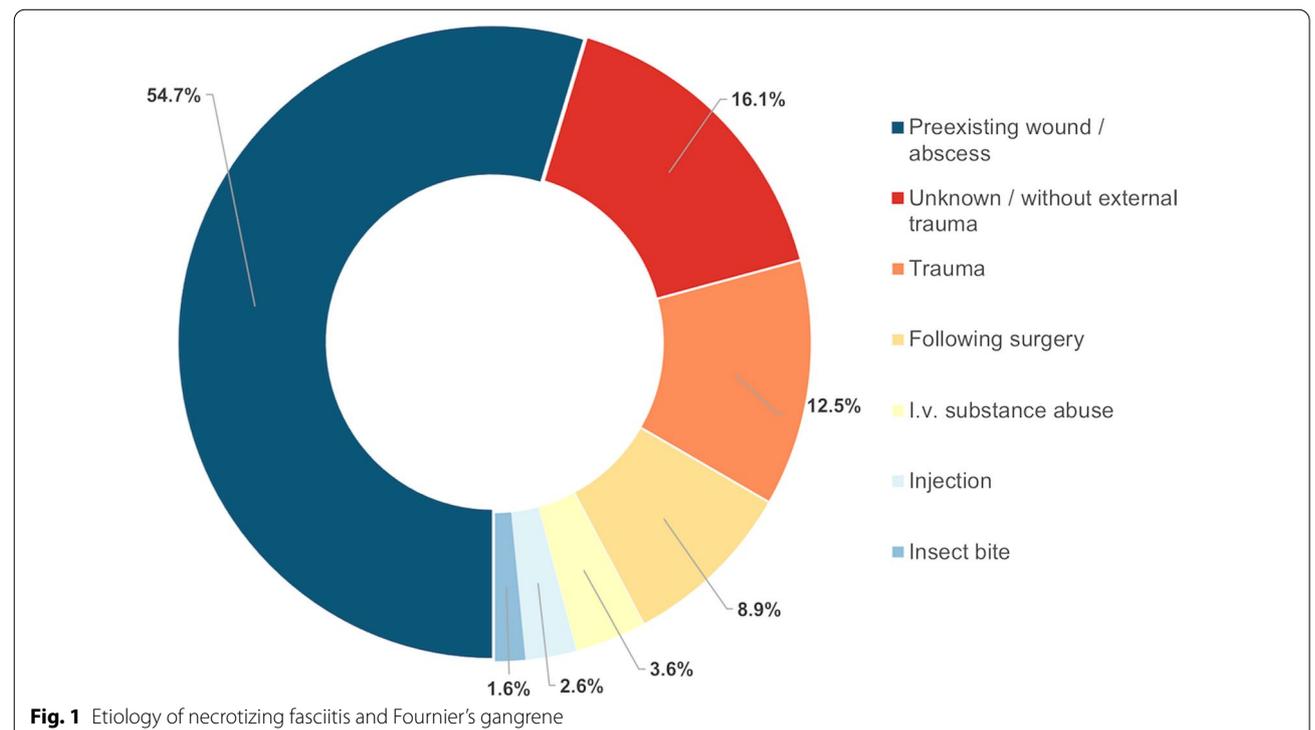
^g Infections comprised externally acquired and nosocomial urinary tract infections ($n = 63$), Clostridium difficile infections ($n = 28$), pneumonia ($n = 9$), wound infections ($n = 3$) and catheter sepsis ($n = 23$)

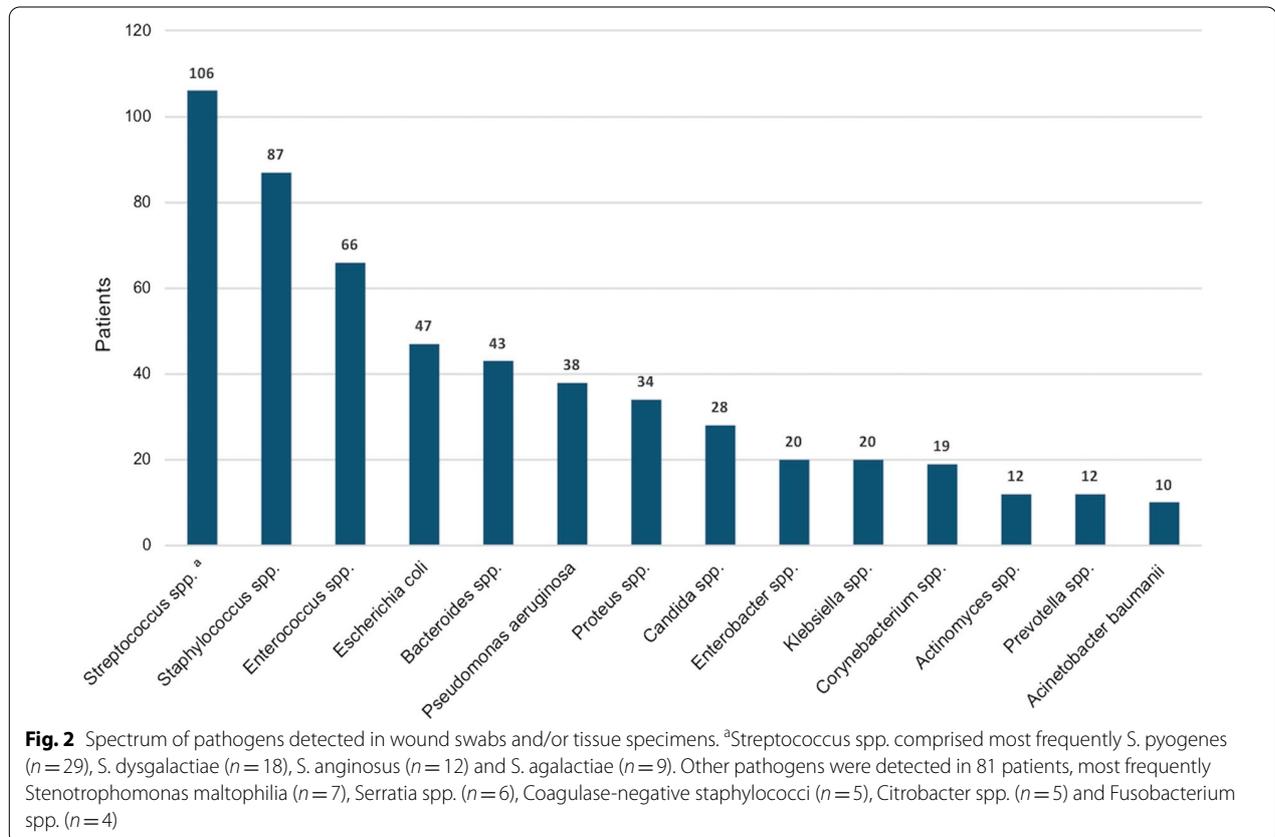
^h The category "sepsis/organ dysfunction" contained patients with sepsis and/or subsequent renal failure and/or failure of additional organs

ⁱ Exact Fisher-t-test

^j In 29 patients ($n = 14$ with necrotizing fasciitis and $n = 15$ with Fournier's gangrene), colostomy was performed prior to admission to our department

^k Other complications comprised acute coronary syndrome ($n = 1$), gastrointestinal bleeding ($n = 3$), requirement of resuscitation ($n = 2$), tumor progression ($n = 1$), hypoxic brain damage ($n = 1$), hematuria ($n = 1$), stoma complications ($n = 1$) and biliary stent occlusion ($n = 1$)





Determinants on mortality according to multivariate regression analysis

The baseline multivariate logistic regression model adjusted for sex, age, localization of the NSTI, number of comorbidities and LRINEC showed an increased risk of mortality with rising age (odds ratio (OR)=1.03, $P=0.017$) and infection in a problem localization (OR=2.88, $P=0.003$; Table 6). When additional parameters were included into this model, ineligibility for HBOT (OR=8.59, $P=0.005$), pathogen detection in blood cultures (OR=3.36, $P=0.002$), complications (OR=10.35, $P<0.001$) and sepsis/organ dysfunction (OR=19.58, $P<0.001$) were associated with increased mortality, whereas a larger number of debridements (OR=0.83, $P<0.001$), VAC therapy (OR=0.17, $P<0.001$), defect closure with mesh graft (OR=0.06, $P<0.001$) and with flaps (OR=0.09, $P=0.024$) and a longer duration of the hospital stay (OR=0.94, $P<0.001$) were associated with a lower risk of mortality.

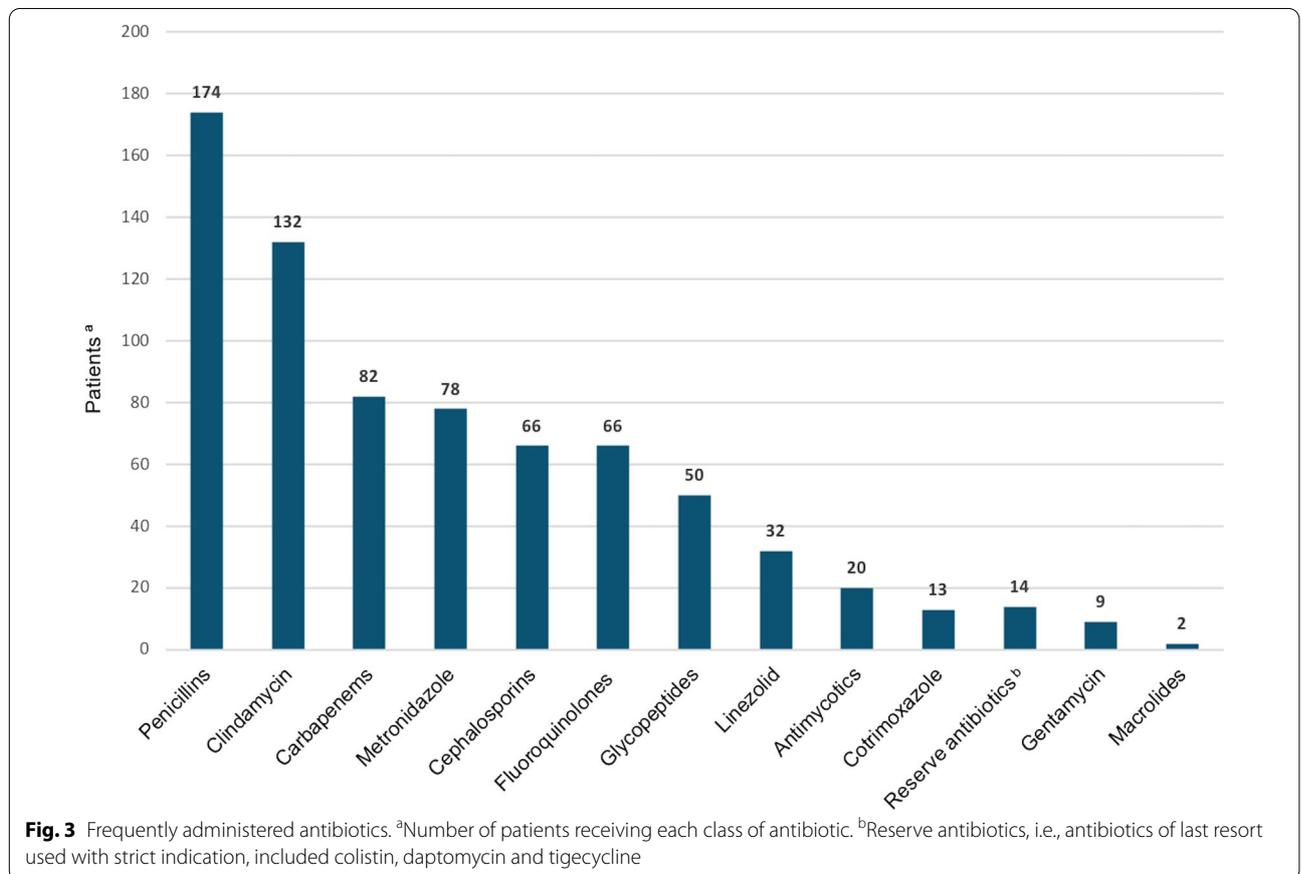
Discussion

Mortality rates in NSTI

Our retrospective single-center study includes a relatively large, well-characterized cohort of patients with

NF and FG with an in-hospital mortality rate of 27.6%. This rate is rather high compared to the recent literature. The largest systemic review and meta-analysis on adjunctive HBOT in NSTI, which comprised 48,744 patients, showed an in-hospital mortality rate of 9.8% [11]. A recent large prospective, multicenter study reported a 30-day mortality of 19.4% and a septic shock rate of 30% [12]. In our cohort, sepsis at admission was more common (68.8%). Treatment of NSTI in centers with a high annual caseload of these entities generally enhances the chances of favorable outcome, but on the other hand, these centers are prone to receive patients with higher disease severity due to higher expertise and availability of adjunct treatment options [13, 14]. These factors may have contributed to worse outcome in our cohort.

A recent systematic review of 109 studies with 6,051 patients revealed a significant reduction in mortality after the year 2000 [15], while this tendency was not found in subsequent study periods [14]. Improvement in intensive care with decreasing sepsis-related mortality [16] and progress in antibiotic treatment [17] are regarded as main factors contributing to better survival.



Impact of surgical treatment on mortality

Delayed surgery is known to be associated with increased mortality due to NSTI [18], and debridement within 12 h after admission is explicitly recommended [15, 19]. Our HBOT patients and the subgroup ineligible for HBOT had timely debridements significantly more often than the group without need of HBOT. Altogether, only 47.9% of our patients received their first debridement within 12 h after admission to our hospital. However, one third had already obtained a debridement prior to transfer to our center. Outcome of transferred and directly admitted patients was similar, supporting early transport of patients with NSTI to specialized centers as recommended in prior work [13, 20].

VAC therapy and defect reconstruction were associated with a higher chance of survival. These observations should rather be interpreted as correlation than as causality, as defect conditioning and reconstruction require vital wounds and hemodynamic stability. The benefit of defect coverage is nevertheless evident, as it reduces the risk of complications related to large wounds and promotes mobilization, which is essential for convalescence. A larger number of debridements, including minor interventions for wound conditioning, and a longer

hospital stay were both significantly associated with survival, which should be interpreted within this line of argumentation.

Impact of HBOT

To our knowledge, this study is the first to stratify patients with NSTI into three groups according to indication and practicability of HBOT. The subgroup treated with HBOT had significantly worse initial conditions and greater disease dissemination and required more arduous treatment compared to patients without indication for HBOT. Nevertheless, rates of survival, defect coverage and hospital discharge without severe disability were similar in both groups, which points to a benefit from HBOT.

Even if HBOT is routinely used for treatment of NSTI in specialized centers worldwide, unequivocal scientific evidence for its benefits has not been provided yet. Many studies investigating its impact on outcome of NSTI demonstrated positive effects [21–29], whereas others did not show significant benefit [30–34]. Past systematic reviews provided only limited evidence on the clinical advantages of HBOT and had difficulties performing reliable meta-analyses due to shortcomings in the design

Table 3 Patient and disease characteristics of subgroups with and without hyperbaric oxygen therapy (HBOT)

Characteristic	HBOT			P ^a
	No, not indicated n (%)	Yes n (%)	No, ineligible n (%)	
Total (n = 192)	98 (51.0)	83 (43.2)	11 (5.7)	
Sex				
Male	69 (70.4)	48 (57.8)	10 (90.9)	0.041
Female	29 (29.6)	35 (42.2)	1 (9.1)	
Age (years)				
Mean (SD)	64.3 (14.1)	58.8 (15.3)	52.3 (16.8)	0.008
< 60	35 (35.7)	44 (53.0)	8 (72.7)	0.011
≥ 60	63 (64.3)	39 (47.0)	3 (27.3)	
Diagnosis				
Necrotizing fasciitis	78 (79.6)	64 (77.1)	11 (100.0)	0.207
Fournier's gangrene	20 (20.4)	19 (22.9)	0 (0.0)	
Localization				
Lower extremity	76 (77.6)	53 (63.9)	8 (72.7)	0.127
Genital/inguinal/perineal	29 (29.6)	40 (48.2)	5 (45.5)	0.033
Trunk	9 (9.2)	26 (31.3)	5 (45.5)	< 0.001
Retroperitoneal ^b	1 (1.0)	3 (3.6)	0 (0.0)	0.421
Upper extremity ^b	2 (2.0)	8 (9.6)	0 (0.0)	0.052
Head/neck	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	n.d
Multiple localizations	16 (16.3)	35 (42.2)	5 (45.5)	< 0.001
Initial signs and symptoms				
Sepsis at admission	49 (50.0)	74 (89.2)	9 (81.8)	< 0.001
Positive blood culture ^c	32 (46.4)	30 (40.0)	7 (70.0)	0.189
Leucocyte count, mean (SD)	16.7 (7.7)	19.8 (8.2)	21.8 (11.4)	0.017
CRP, mean (SD)	235.6 (142.0)	284.2 (132.0)	284.5 (126.2)	0.049
LRINEC ^d , mean (SD)	6.6 (2.9)	7.6 (2.5)	8.3 (2.8)	0.015
Modified LRINEC ^e , mean (SD)	9.4 (3.4)	11.1 (2.8)	11.0 (4.8)	0.011
Comorbidities				
Number, mean (SD)	3.0 (1.5)	2.5 (1.7)	2.6 (1.4)	0.066
< 3	39 (39.8)	49 (59.0)	7 (63.6)	0.022
≥ 3	59 (60.2)	34 (41.0)	4 (36.4)	
Diabetes mellitus	51 (52.0)	35 (42.2)	7 (63.6)	0.243
Vascular diseases ^f	36 (36.7)	19 (22.9)	3 (27.3)	0.127
Renal diseases	28 (28.6)	20 (24.1)	4 (36.4)	0.617
Cardiac diseases	44 (44.9)	28 (33.7)	3 (27.3)	0.219
Liver diseases	18 (18.4)	11 (13.3)	3 (27.3)	0.408
Arterial hypertension	67 (68.4)	45 (54.2)	3 (27.3)	0.012
History of stroke	7 (7.1)	8 (9.6)	0 (0.0)	0.502
Alcohol abuse	18 (18.4)	10 (12.0)	1 (9.1)	0.421
Substance abuse (i.v.)	3 (3.1)	6 (7.2)	1 (9.1)	0.380
Psychiatric diseases	6 (6.1)	11 (13.3)	0 (0.0)	0.138
Malignant diseases	16 (16.3)	10 (12.0)	3 (27.3)	0.370
Immunosuppression	17 (17.3)	10 (12.0)	1 (9.1)	0.523

For calculation of percentages, the number of patients in each column (i.e., HBOT no, not indicated, HBOT yes and HBOT no, ineligible) was set to 100%

CRP C-reactive protein, i.v. intravenous, SD standard deviation

^a Characteristics of the three subgroups were compared with Chi-squared test for categorical variables and with Kruskal-Wallis test for continuous variables. Significant differences are highlighted in bold

^b Exact Fisher-t-test

^c Blood cultures were taken before initiation of antibiotics

Table 3 (continued)^d LRINEC: Laboratory Risk Indicator for NECrotizing fasciitis^e The modified LRINEC could be calculated in 131 participants ($n = 61$: missing data)^f Vascular diseases comprised peripheral arterial occlusive disease, chronic venous insufficiency, deep vein thrombosis and pulmonary embolism

and limited cohort sizes of included studies, high risk of confounding, substantial study heterogeneity and poor concordance of inclusion criteria [4, 5, 35, 36]. According to the latest meta-analysis, HBOT improves the odds for survival of NSTI [11].

In our study, ineligibility for HBOT was associated with increased mortality and significantly worse outcome despite early and frequent surgical debridements, extensive antibiotic therapy and intense supportive care, corresponding to results from a large multicenter database study [31]. The most common reason for withholding HBOT despite available infrastructure and highly experienced staff even after introduction of an in-house hyperbaric chamber was severe hemodynamic instability, e.g., due to septic shock. By contrast morbid obesity prevented HBOT only before the in-house chamber was established. Morbidly obese patients were younger, had less comorbidities and also survived more frequently, albeit commonly with severe physical impairment. As HBOT contributes to better oxygenation of insufficiently perfused fatty tissue, it could be speculated that obese patients benefit particularly from HBOT, although respective clinical evidence is lacking so far.

Diabetes mellitus is known to be one of the main risk factors for NSTI. Concordant with the literature [37, 38], almost half of our participants suffered from this comorbidity. Compared to nondiabetics, patients with diabetes were reported to have a higher risk of a severe disease course [39] and of limb loss due to their NSTI [37, 38]. Therefore, and due to diabetes-associated comorbidities potentiating the risk of adverse outcome, patients with diabetes and NF or FG may be preferentially considered for HBOT. The same applies to immunocompromised patients and patients with concomitant cardiovascular and metabolic diseases that may contribute to particularly severe and complicated disease courses and unfavorable outcome.

HBOT was shown to significantly reduce the risk of amputation in patients with NSTI in earlier studies [11, 24, 40], which encourages its use in patients with limb localization. In our cohort a major amputation of the lower limb was performed in 44 patients. These patients did not differ significantly from others with regard to HBOT, but the percentage of patients with limb loss appeared particularly high in the subgroup ineligible for HBOT.

Another subgroup expected to benefit particularly from HBOT according to the literature are patients with

FG. A recent systematic review demonstrated overall mortality rates of 16.6% and 25.9% in patients with FG with and without HBOT [29]. We did not detect accordant differences in our cohort, possibly because of the limited number of patients with FG.

During the whole study period, only one complication possibly related to HBOT was recorded, i.e., a ruptured pulmonary cavern after the first HBOT session. This low rate of complications indicates high safety and good tolerability of HBOT. Therefore, this adjunctive treatment should be offered to patients with severe NF or FG whenever possible, in particular if they suffer from comorbidities which increase the risk of adverse outcome or if they are threatened by limb loss.

Limitations

Due to the single-center design and the limited cohort size, generalizability of our findings may be restricted. However, characteristics of our study population and prognostic factors identified are well compatible with the literature [14, 41]. Although the cohort size is relatively large compared to other single-center studies, the study may be underpowered for assessment of certain impact factors on mortality and outcome. Some subgroups including the one ineligible for HBOT were small. Therefore, relevant risk factors for mortality may have been missed.

Owing to the retrospective study design, some clinical and laboratory parameters were not consistently available and data quality might be inferior to that of prospective studies. Comorbidities were documented in categories without assessing their severity. Use of a classification system for comorbid conditions like the weighted Charlson Comorbidity Index [14, 42] should be considered in future studies. Smoking habits were not consistently documented in the patient records, because many patients were too critically ill to take a detailed smoking history at admission and required long-term ventilation in the further course.

The fact that a large proportion of patients were transferred to our center implicates the possibility of confounding factors originating from transferring hospitals and the risk of selection bias towards patients who were fit enough for transport.

The use of different hyperbaric chambers during the study period could be another source of selection bias. The old HBOT chamber was not suitable for morbidly obese and severely unstable patients. After

Table 4 Treatment characteristics, complications and outcome of patients with and without hyperbaric oxygen therapy (HBOT)

Characteristic	HBOT			p ^a
	No, not indicated	Yes	No, ineligible	
	n (%)	n (%)	n (%)	
Total (n = 192)	98 (51.0)	83 (43.2)	11 (5.7)	
Surgical treatment				
Debridements, ^b mean (SD)	6.0 (4.1)	9.1 (5.8)	7.9 (7.3)	<0.001
Time to 1st debrid. ≤ 12 h ^c	33 (33.7)	51 (61.4)	8 (72.7)	<0.001
Time to 1st debrid. ≤ 24 h	45 (45.9)	62 (74.7)	8 (72.7)	<0.001
VAC therapy	62 (63.3)	53 (63.9)	5 (45.5)	0.484
VAC changes, mean (SD)	4.6 (3.0)	5.9 (4.7)	8.0 (5.5)	0.062
Defect coverage	71 (72.4)	60 (72.3)	4 (36.4)	0.040
Mesh graft	58 (59.2)	48 (57.8)	3 (27.3)	0.124
Flap	12 (12.2)	14 (16.9)	1 (9.1)	0.597
Amputation	21 (21.4)	20 (24.1)	5 (45.5)	0.209
Secondary healing	14 (14.3)	20 (24.1)	3 (27.3)	0.196
Antibiotic therapy				
Number of AB, mean (SD)	4.0 (1.9)	5.2 (2.2)	5.6 (2.9)	0.001
≤ 3	46 (46.9)	18 (21.7)	3 (27.3)	0.002
> 3	52 (53.1)	65 (78.3)	8 (72.7)	
AB groups, mean (SD)	3.0 (1.3)	3.6 (1.2)	3.6 (1.6)	0.006
≤ 3	67 (68.4)	39 (47.0)	4 (36.4)	0.005
> 3	31 (31.6)	44 (53.0)	7 (63.6)	
Changes of AB, mean (SD)	2.4 (1.9)	2.6 (2.0)	3.2 (3.3)	0.795
≤ 2	63 (64.3)	45 (54.2)	7 (63.6)	0.374
> 2	35 (35.7)	38 (45.8)	4 (36.4)	
Hospital treatment				
ICU treatment	79 (80.6)	82 (98.8)	11 (100.0)	<0.001
Days in ICU, mean (SD)	8.2 (11.7)	18.2 (16.8)	21.4 (28.1)	<0.001
0 days	19 (19.4)	1 (1.2)	0 (0.0)	<0.001
1–7 days	52 (53.1)	24 (28.9)	6 (54.5)	
> 7 days	27 (27.6)	58 (69.9)	5 (45.5)	
Days in hospital, mean (SD) ^d	39.0 (25.2)	42.1 (24.7)	35.6 (44.4)	0.203
≤ 40 days	59 (60.2)	43 (51.8)	7 (63.6)	0.469
> 40 days	39 (39.8)	40 (48.2)	4 (36.4)	
Infections	45 (45.9)	44 (53.0)	6 (54.5)	0.599
Urinary tract infection	25 (25.5)	35 (42.2)	3 (27.3)	0.054
C. difficile infection	17 (17.3)	10 (12.0)	1 (9.1)	0.523
Pneumonia	3 (3.1)	4 (4.8)	2 (18.2)	0.079
Wound infection	1 (1.0)	2 (2.4)	0 (0.0)	0.688
Catheter sepsis	7 (7.1)	13 (15.7)	3 (27.3)	0.058
Multiresistant pathogens ^e	7 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.031
Complications				
Total (n = 120)	54 (56.8)	57 (68.7)	9 (81.8)	0.113
Sepsis/organ dysfunction ^f	32 (32.7)	35 (42.2)	9 (81.8)	0.006
Impaired wound healing	22 (22.4)	21 (25.3)	3 (27.3)	0.873
Prolonged delirium	10 (10.2)	20 (24.1)	0 (0.0)	0.013
Stump complications	5 (5.1)	7 (8.4)	2 (18.2)	0.248
Decubitus	2 (2.0)	5 (6.0)	2 (18.2)	0.042
Thrombosis/embolism	4 (4.1)	3 (3.6)	2 (18.2)	0.092
Anus praeter	6 (6.1)	20 (24.1)	3 (27.3)	0.002

Table 4 (continued)

Characteristic	HBOT			P ^a
	No, not indicated	Yes	No, ineligible	
	n (%)	n (%)	n (%)	
Ileus	3 (3.1)	1 (1.2)	0 (0.0)	0.604
Stroke	0 (0.0)	3 (3.6)	0 (0.0)	0.135
Cardiac arrest	3 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.232
Other complications ^g	6 (6.1)	5 (6.0)	0 (0.0)	0.701
Outcome				
Survived	74 (75.5)	61 (73.5)	4 (36.4)	0.022
No impairment	16 (21.6)	8 (13.1)	1 (25.0)	0.155
Mild-moderate impairment ^h	38 (51.4)	31 (50.8)	0 (0.0)	
Severe impairment ⁱ	20 (27.0)	22 (36.1)	3 (75.0)	
Return to former home ^j	57 (58.2)	45 (54.2)	1 (9.1)	0.008

For calculation of percentages, the number of patients in each column (i.e., HBOT no, not indicated, HBOT yes and HBOT no, ineligible) was set to 100%
 AB antibiotics, C difficile Clostridium difficile, debrid. Debridement, h hours, ICU intensive care unit, SD standard deviation, VAC vacuum-assisted closure

^a Characteristics of the three subgroups were compared with Chi-squared test for categorical variables and with Kruskal-Wallis test for continuous variables. Significant differences are highlighted in bold

^b Debridements included both radical debridements and minor surgical debridements for wound conditioning

^c Time to first debridement was calculated from the time of admission to our hospital until debridement

^d Defined as number of days from admission to our or to an external hospital until discharge from our hospital or death

^e Wound infection with multiresistant pathogens

^f The category "sepsis/organ dysfunction" contained patients with sepsis and/or subsequent renal failure and/or failure of additional organs

^g Other complications affecting n = 11 patients comprised acute coronary syndrome (n = 1), gastrointestinal bleeding (n = 3), requirement of resuscitation (n = 2), tumor progression (n = 1), hypoxic brain damage (n = 1), hematuria (n = 1), stoma complications (n = 1) and biliary stent occlusion (n = 1)

^h Mild-moderate impairment included, e.g., remaining wound defects at discharge from hospital and temporary impairment of mobility

ⁱ Severe impairment comprised permanent loss of walking ability, permanent confinement to a wheelchair or to bed, incontinence, critical illness neuropathy, or post intensive care syndrome

^j Return to the previous living environment without severe disabling impairment

Table 5 In-hospital survival times of patients with and without hyperbaric oxygen therapy (HBOT)

HBOT	Mean			Median		
	days	SD	95% CI	Days	SD	95% CI
Total cohort	90.5	6.6	77.5–103.5	106.0	23.6	59.8–152.2
HBOT subgroups						
No, not indicated	82.5	6.2	70.4–94.6	106.0	28.8	49.5–162.5
Yes ^a	91.8	10.5	71.2–112.4	81.0	n.d	n.d
No, ineligible	50.3	16.6	17.6–82.9	16.0	8.3	0.0–32.2

Mean and median in-hospital survival times were defined as days from admission to our or another hospital until death or discharge from our hospital

CI confidence interval, n.d. not determined, SD standard deviation

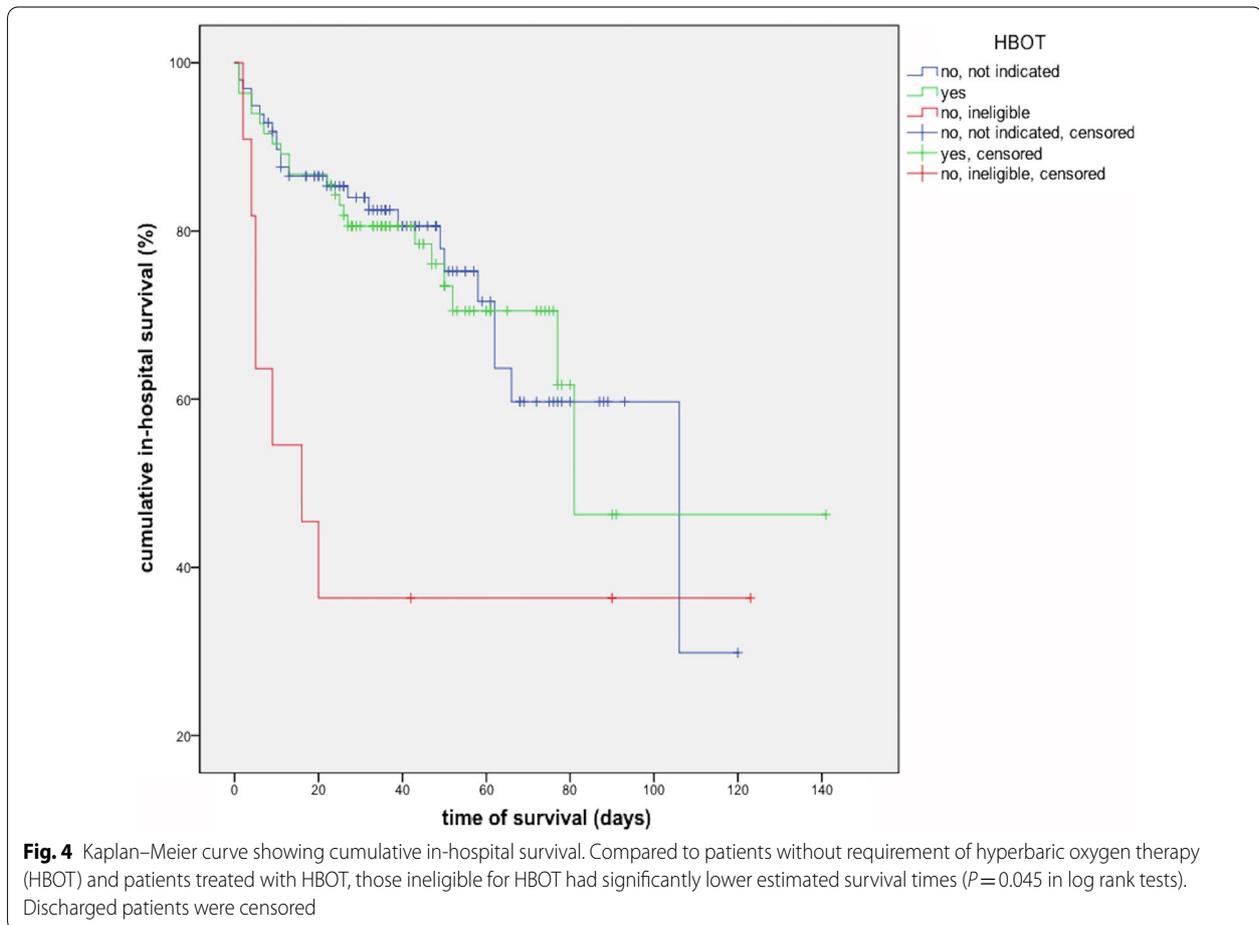
^a In the subgroup with HBOT, the SD and 95% CI of the median in-hospital survival time could not be calculated due to lack of variability after the median

implementation of the new chamber in October 2017, morbid obesity ceased to pose a restriction and hemodynamically unstable patients could be treated with higher safety. Indeed, the number of patients treated with HBOT increased noticeably after implementation of the new chamber, and the percentage of patients

with NF or FG who received HBOT raised from 43% before 2018 to 58% between 2018 and 2020.

Strengths

We present a relatively large retrospective study which provides insight into mortality and outcome of patients



with NF and FG treated in a large HBOT center under routine clinical conditions. Our study was performed in a Department of Plastic and Reconstructive Surgery with a certified Center of Wound Medicine and a highly specialized national HBOT center with long-time focus on NSTI and long-standing experience in their treatment. Diagnostic criteria of NF and FG as well as inclusion and exclusion criteria of the study were precisely defined, which is not always the case in retrospective studies on treatment of NSTI. The indication of HBOT was made according to standardized criteria independent of individual preferences of the surgeon or other team members. Clinical and laboratory parameters as well as details on the HBOT sessions, surgical procedures, antibiotic and supportive treatment and complications were documented accurately and comprehensively. Information on defect reconstruction, which is lacking in many other studies, was captured in detail and integrated into the analysis. The impact of various patient-, disease- and treatment-related factors on morbidity and outcome of NF and FG was assessed in multivariate regression models controlling for the key confounding factors.

Patients were stratified according to the indication, but also according to practicability of HBOT, which has not been done in other studies so far but reflects real medical care situations well and allows for a comparison of mortality and outcome close to clinical reality.

Conclusions

We present a relatively large single-center study on mortality and outcome of an accurately characterized cohort of patients with NF and FG treated in a hyperbaric referral center, in which we identified several factors associated with increased mortality: higher age, affection of multiple or problem localizations, ineligibility for HBOT, positive blood cultures, complications and sepsis/organ dysfunction. In patients eligible for HBOT, our data point to a beneficial effect of this procedure. Our study was the first to stratify patients into three groups according to indication and practicability of HBOT, a classification reflecting the clinical situation well. Clearly, further evidence is required to verify our findings as well as the utility of HBOT for NSTI.

Table 6 Multivariate logistic regression models including potential determinants associated with mortality

	Characteristic	OR	95% CI	p
Baseline model ^a	Female	1.02	0.50—2.06	0.958
	Age, y	1.03	1.01—1.06	0.017
	Problem localization ^b	2.88	1.44—5.77	0.003
	Comorbidities, n	0.99	0.79—1.25	0.958
	LRINEC	1.00	0.89—1.13	0.992
Model 1	Debridements, n	0.83	0.76—0.91	< 0.001
Model 2	VAC therapy	0.17	0.08—0.36	< 0.001
Model 3	Mesh graft	0.06	0.03—0.16	< 0.001
Model 4	Flap	0.09	0.01—0.73	0.024
Model 5	Amputation	2.09	0.98—4.46	0.058
Model 6	HBOT, yes	1.06	0.49—2.30	0.884
	HBOT no, ineligible	8.59	1.90—38.86	0.005
Model 7	Positive blood culture	3.36	1.57—7.20	0.002
Model 8	Antibiotic groups, n	0.97	0.74—1.26	0.800
Model 9	ICU treatment	7.26	0.88—59.91	0.065
Model 10	Days in hospital	0.94	0.93—0.96	< 0.001
Model 11	Complications	10.35	3.35—32.07	< 0.001
Model 12	Infections	0.72	0.36—1.41	0.337
Model 13	Sepsis/organ dysfunction	19.58	8.06—48.20	< 0.001

OR Odds ratio, CI confidence interval, FG Fournier's gangrene, HBOT hyperbaric oxygen therapy, ICU intensive care unit, LRINEC Laboratory Risk Indicator for Necrotizing fasciitis, n number, NF necrotizing fasciitis, VAC vacuum-assisted closure, y years

^a The baseline model contained mortality as dependent variable and sex, age, problem localization, LRINEC and number of comorbidities as independent variables. In models 1–13, one additional parameter per model was integrated as independent variable. Age, number of comorbidities, number of debridements, number of antibiotic groups and days in hospital were included as continuous variables. The reference group for female was male. The reference category for "HBOT, yes" and "HBOT no, ineligible" contained patients who did not obtain HBOT because it was not indicated. Reference groups for all other parameters consisted of patients without the respective characteristic

^b The category "problem localizations" comprised patients with NF or FG in the retroperitoneal area, head/neck region and/or in multiple localizations. Significant findings are highlighted in bold

Abbreviations

FG: Fournier's gangrene; HBOT: Hyperbaric oxygen therapy; ICU: Intensive care unit; LRINEC: Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Soft Tissue Infections; m: Meters; NF: Necrotizing fasciitis; NSTI: Necrotizing soft tissue infections; OR: Operating room; qSOFA: Quick Sequential Organ Failure Assessment; VAC: Vacuum-assisted closure.

Supplementary Information

The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1186/s13017-022-00448-6>.

Additional file 1. Supplementary Table S1. Characteristics of patients who were ineligible for hyperbaric oxygen therapy (HBOT).

Acknowledgements

The authors would like to thank Dr. Daniel Ostapowicz and Katja Knoll, Department of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery - Center of Wound Medicine, Vivantes Klinikum im Friedrichshain, Berlin for helpful discussion.

Author contributions

AM, SK and WKP conceived and designed the study. AM, OM, CvH, SK and WKP collected the data. AM and KD performed statistical analysis. AM, CvH, SK and WKP interpreted the data. AM, SK and WKP wrote the manuscript. AM, KD, SK and WKP prepared the figures and tables. KD, OM and CvH critically revised the manuscript. All authors read and approved the final manuscript. SK and WKP contributed equally and should be considered as senior authors.

Funding

None.

Availability of data and materials

The datasets used and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Declarations

Ethics approval and consent to participate

This study was approved by the Ethics Committee of the Faculty of Medicine of Charité University Medicine Berlin (EA2/296/20).

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Author details

¹Department of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery - Center of Wound Medicine, Vivantes Klinikum im Friedrichshain, Berlin, Germany. ²Faculty of Medicine, Charité - University Medicine, Berlin, Germany. ³Mannheim Institute of Public Health, Social and Preventive Medicine, Heidelberg University, Mannheim, Germany. ⁴Department of Medical Informatics, Biometry and Epidemiology, Professorship of Epidemiology and Public Health, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU), Erlangen, Germany. ⁵Center of Hyperbaric Oxygen Therapy and Diving Medicine, Vivantes Klinikum im Friedrichshain, Berlin, Germany. ⁶Department of Anaesthesiology, Intensive Care Medicine, Emergency Care Medicine and Pain Therapy, Vivantes Klinikum im Friedrichshain, Berlin, Germany. ⁷Department of Dermatology and Phlebology, Vivantes Klinikum im Friedrichshain, Berlin, Germany.

Received: 19 May 2022 Accepted: 24 July 2022

Published online: 05 August 2022

References

- Hysong AA, Posey SL, Blum DM, et al. Necrotizing fasciitis: pillaging the acute phase response. *J Bone Joint Surg Am.* 2020;102(6):526–37.
- Memar MY, Yekani M, Alizadeh N, Baghi HB. Hyperbaric oxygen therapy: Antimicrobial mechanisms and clinical application for infections. *Biomed Pharmacother.* 2019;109:440–7.
- Jensen PØ, Møller SA, Lerche CJ, et al. Improving antibiotic treatment of bacterial biofilm by hyperbaric oxygen therapy: not just hot air. *Biofilm.* 2019;1:100008.
- Faunø Thrane J, Ovesen T. Scarce evidence of efficacy of hyperbaric oxygen therapy in necrotizing soft tissue infection: a systematic review. *Infect Dis (Lond).* 2019;51(7):485–92.
- Cocanour CS, Chang P, Huston JM, et al. Management and novel adjuncts of necrotizing soft tissue infections. *Surg Infect (Larchmt).* 2017;18(3):250–72.
- Caesar A, Jacoby I. Necrotizing soft tissue infections. In: Moon RE, editor. *Hyperbaric oxygen therapy Indications.* 14th ed. Florida: Best Publishing Company; 2019. p. 239–62.

7. Mathieu D, Marroni A, Kot J. Tenth European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine: recommendations for accepted and non-accepted clinical indications and practice of hyperbaric oxygen treatment. *Diving Hyperb Med*. 2017;47(1):24–32.
8. Schmale M, Fichtner A, Pohl C, John E, Bucher M. Hyperbare oxygenation bei nekrotisierenden Weichteilinfektionen: pro [Hyperbaric oxygenation for necrotizing soft tissue infections: pro]. *Chirurg*. 2012;83(11):973–9.
9. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801–10.
10. Borschitz T, Schlicht S, Siegel E, Hanke E, von Stebut E. Improvement of a clinical score for necrotizing fasciitis: “pain out of proportion” and high CRP levels aid the diagnosis. *PLoS ONE*. 2015;10(7):e0132775.
11. Hedetoft M, Bennett MH, Hyldegaard O. Adjunctive hyperbaric oxygen treatment for necrotising soft-tissue infections: a systematic review and meta-analysis. *Diving Hyperb Med*. 2021;51(1):34–43.
12. Madsen MB, Skrede S, Perner A, et al. Patient’s characteristics and outcomes in necrotising soft-tissue infections: results from a Scandinavian, multicentre, prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2019;45(9):1241–51.
13. Audureau E, Hua C, de Prost N, et al. Mortality of necrotizing fasciitis: relative influence of individual and hospital-level factors, a nationwide multilevel study, France, 2007–12. *Br J Dermatol*. 2017;177(6):1575–82.
14. Hedetoft M, Madsen MB, Madsen LB, Hyldegaard O. Incidence, comorbidity and mortality in patients with necrotising soft-tissue infections, 2005–2018: a Danish nationwide register-based cohort study. *BMJ Open*. 2020;10(10):e041302.
15. Nawijn F, Smeeing DPJ, Houwert RM, Leenen LPH, Hietbrink F. Time is of the essence when treating necrotizing soft tissue infections: a systematic review and meta-analysis. *World J Emerg Surg*. 2020;15:4.
16. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2020;395(10219):200–11.
17. Redman DP, Friedman B, Law E, Still JM. Experience with necrotizing fasciitis at a burn care center. *South Med J*. 2003;96(9):868–70.
18. Boyer A, Vargas F, Coste F, et al. Influence of surgical treatment timing on mortality from necrotizing soft tissue infections requiring intensive care management. *Intensive Care Med*. 2009;35(5):847–53.
19. Gelbard RB, Ferrada P, Yeh DD, et al. Optimal timing of initial debridement for necrotizing soft tissue infection: a practice management guideline from the Eastern Association for the Surgery of Trauma. *J Trauma Acute Care Surg*. 2018;85(1):208–14.
20. Proud D, Bruscinio Raiola F, Holden D, Paul E, Capstick R, Khoo A. Are we getting necrotizing soft tissue infections right? A 10-year review. *ANZ J Surg*. 2014;84(6):468–72.
21. Devaney B, Frawley G, Frawley L, Pilcher DV. Necrotising soft tissue infections: the effect of hyperbaric oxygen on mortality. *Anaesth Intensive Care*. 2015;43(6):685–92.
22. Soh CR, Pietrobon R, Freiburger JJ, et al. Hyperbaric oxygen therapy in necrotising soft tissue infections: a study of patients in the United States Nationwide Inpatient Sample. *Intensive Care Med*. 2012;38(7):1143–51.
23. Steiner T, Seiffart A, Schumann J, Bucher M. Hyperbaric oxygen therapy in necrotizing soft tissue infections: a retrospective study. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1072:263–7.
24. Wilkinson D, Doolette D. Hyperbaric oxygen treatment and survival from necrotizing soft tissue infection. *Arch Surg*. 2004;139(12):1339–45.
25. Creta M, Longo N, Arcaniolo D, et al. Hyperbaric oxygen therapy reduces mortality in patients with Fournier’s Gangrene. Results from a multi-institutional observational study. *Minerva Urol Nefrol*. 2020;72(2):223–8.
26. Shaw JJ, Psoinos C, Emhoff TA, Shah SA, Santry HP. Not just full of hot air: hyperbaric oxygen therapy increases survival in cases of necrotizing soft tissue infections. *Surg Infect (Larchmt)*. 2014;15(3):328–35.
27. Korhonen K. Hyperbaric oxygen therapy in acute necrotizing infections with a special reference to the effects on tissue gas tensions. *Ann Chir Gynaecol Suppl*. 2000;89(Suppl 214):7–36.
28. Riseman JA, Zamboni WA, Curtis A, Graham DR, Konrad HR, Ross DS. Hyperbaric oxygen therapy for necrotizing fasciitis reduces mortality and the need for debridements. *Surgery*. 1990;108(5):847–50.
29. Schneidewind L, Anheuser P, Schönburg S, Wagenlehner FME, Kranz J. Hyperbaric oxygenation in the treatment of Fournier’s gangrene: a systematic review. *Urol Int*. 2021;105(3–4):247–56.
30. Massey PR, Sakran JV, Mills AM, et al. Hyperbaric oxygen therapy in necrotizing soft tissue infections. *J Surg Res*. 2012;177(1):146–51.
31. George ME, Rueth NM, Skarda DE, Chipman JG, Quickel RR, Beilman GJ. Hyperbaric oxygen does not improve outcome in patients with necrotizing soft tissue infection. *Surg Infect (Larchmt)*. 2009;10(1):21–8.
32. Shupak A, Shoshani O, Goldenberg I, Barzilai A, Moskuna R, Bursztein S. Necrotizing fasciitis: an indication for hyperbaric oxygenation therapy? *Surgery*. 1995;118(5):873–8.
33. Brown DR, Davis NL, Lepawsky M, Cunningham J, Kortbeek J. A multicenter review of the treatment of major truncal necrotizing infections with and without hyperbaric oxygen therapy. *Am J Surg*. 1994;167(5):485–9.
34. Mindrup SR, Kealey GP, Fallon B. Hyperbaric oxygen for the treatment of Fournier’s gangrene. *J Urol*. 2005;173(6):1975–7.
35. Levett D, Bennett MH, Millar I. Adjunctive hyperbaric oxygen for necrotizing fasciitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;1(1):CD007937.
36. Jallali N, Withey S, Butler PE. Hyperbaric oxygen as adjuvant therapy in the management of necrotizing fasciitis. *Am J Surg*. 2005;189(4):462–6.
37. Tan JH, Koh BT, Hong CC, et al. A comparison of necrotising fasciitis in diabetics and non-diabetics: a review of 127 patients. *Bone Joint J*. 2016;98-B(11):1563–8.
38. Cheng NC, Tai HC, Chang SC, Chang CH, Lai HS. Necrotizing fasciitis in patients with diabetes mellitus: clinical characteristics and risk factors for mortality. *BMC Infect Dis*. 2015;15:417.
39. Naik D, Jebasingh FK, Thomas N, et al. Necrotizing soft tissue infection of the upper extremities in patients with diabetes mellitus in a tertiary care center—a retrospective study. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(5):1071–5.
40. Escobar SJ, Slade JB Jr, Hunt TK, Cianci P. Adjuvant hyperbaric oxygen therapy (HBO2) for treatment of necrotizing fasciitis reduces mortality and amputation rate. *Undersea Hyperb Med*. 2005;32(6):437–43.
41. Peetermans M, de Prost N, Eckmann C, Norrby-Teglund A, Skrede S, De Waele JJ. Necrotizing skin and soft-tissue infections in the intensive care unit. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(1):8–17.
42. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373–83.

Publisher’s Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions



Anhang zur vorliegenden Veröffentlichung

Additional file 1

Supplementary Table S1. Characteristics of patients who were ineligible for hyperbaric oxygen therapy (HBOT)

Patient	Sex	Age (y)	NF/FG	Localization	Comorbidities, n	Comorbidities, kind	Characteristic						
							Time of treatment ^a	Reason for ineligibility ^b	VAC	AB, n	Complications	Mortality	Impairment
1	f	52	NF	lower extremity	1	diabetes	04/2011 (old chamber)	obesity (BMI 69.2)	yes	7	sepsis/organ failure	yes	n.a.
2	m	78	NF	lower extremity	3	diabetes, peripheral arterial occlusive disease, cardiac diseases ^c	11/2014 (old chamber)	hemodynamic instability	no	1	sepsis/organ failure, stump complication	yes	n.a.
3	m	48	NF	lower extremity, perineal	2	diabetes, renal disease	08/2015 (old chamber)	obesity (BMI 43.2)	yes	9	sepsis/organ failure, impaired wound healing, decubitus, thrombosis	no	severe
4	m	49	NF	lower extremity, perineal, trunk	3	diabetes, renal disease, arterial hypertension	11/2015 (old chamber)	obesity (BMI 44.5)	yes	8	sepsis/organ failure, impaired wound healing, stump complication, thrombosis	no	severe
5	m	39	NF	trunk	2	diabetes, arterial hypertension	11/2016 (old chamber)	obesity (BMI 51.5)	yes	8	sepsis/organ failure, impaired wound healing, decubitus	no	severe
6	m	46	NF	lower extremity	2	alcoholism, hepatic disease	04/2018 (new chamber)	lung cavern	yes	4	none	no	none
7	m	63	NF	lower extremity, perineal	4	diabetes, peripheral arterial occlusive disease, aortic valve insufficiency, hepatic disease	08/2018 (new chamber)	hemodynamic instability	no	2	sepsis/organ failure	yes	n.a.
8	m	84	NF	perineal, trunk	4	diabetes, renal disease, atrial fibrillation, arterial hypertension	01/2019 (new chamber)	hemodynamic instability	no	9	sepsis/organ failure	yes	n.a.
9	m	30	NF	lower extremity, perineal, trunk	2	i.v. substance abuse, hepatic disease	04/2019 (new chamber)	lung cavern	no	6	sepsis/organ failure	yes	n.a.
10	m	35	NF	trunk	2	renal disease, arterial hypertension	06/2019 (new chamber)	hemodynamic instability	no	4	none	yes	n.a.
11	m	52	NF	lower extremity	1	atrial fibrillation	02/2020 (new chamber)	hemodynamic instability	no	3	sepsis/organ failure	yes	n.a.

^a The time of treatment initiation in our center is indicated as month and year. Before 10/2017, the center was equipped with an HAUX Starmed 2200/5,5 Multiplace Chamber located in 200 m distance to the hospital ("old chamber"). Since 10/2017, HBOT is performed in an in-house HAUX Starmed Quadro300-2300/3,3/ICU Multiplace Chamber ("new chamber"). ^b Main reason for ineligibility for HBOT. ^c Cardiac diseases included coronary heart disease, chronic heart failure, atrial fibrillation and presence of a pacemaker due to cardiac arrhythmia. AB: antibiotics; BMI: Body Mass Index in kg/m²; f: female; FG: Fournier's gangrene; m: male; n: number; n.a.: not applicable; NF: necrotizing fasciitis; y: years.

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

Originalarbeiten

1. Mladenov A, Diehl K, Müller O, von Heymann C, Kopp S, Peitsch WK. Outcome of necrotizing fasciitis and Fournier's gangrene with and without hyperbaric oxygen therapy: a retrospective analysis over 10 years. World J Emerg Surg. 2022;17(1):43.

Journal Impact Factor (2021): 8.165

2. Petersen S, Sterzing D, Ommer A, Mladenov A, Nakic Z, Pakravan F, Wolff K, Lorenz EP, Prosst RL, Sailer M, Scherer R. TST36 stapling for rectocele and hemorrhoidal prolapse - early results of the prospective German multicenter study. Ger Med Sci. 2016;14:Doc14.

Journal Impact Factor (2021): 4.43

Danksagung

Die vorliegende Arbeit entstand als Kooperationsprojekt zwischen der Klinik für Plastische, Rekonstruktive und Ästhetische Chirurgie, Zentrum für Wundmedizin und der Klinik für Dermatologie und Phlebologie im Vivantes Klinikum im Friedrichshain.

Meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. med. Wiebke K. Ludwig-Peitsch und meiner Betreuerin und ehemaligen Chefärztin Frau Dr. med. Susanne Kopp, die mich bei der Dissertation wissenschaftlich begleitet und großzügig unterstützt haben, möchte ich ganz herzlich für das große Interesse an meiner Arbeit, für die höchst kompetente und zugewandte Betreuung und für ihr hervorragendes Engagement für das Projekt danken.

Darüber hinaus gilt mein besonderer Dank Frau Prof. Dr. phil. Katharina Diehl aus dem Institut für Medizininformatik, Biometrie und Epidemiologie der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Professur für Epidemiologie und Public Health, für die exzellente Begleitung der statistischen Analysen.

Ferner möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Christian von Heymann, Direktor der Klinik für Anästhesie, Intensivmedizin und Schmerztherapie im Friedrichshain, und Herrn Oliver Müller, Leitender Oberarzt des Zentrums für hyperbare Sauerstofftherapie und Tauchmedizin, für die ausgezeichnete Kooperation und für zahlreiche wissenschaftliche Anregungen bedanken. Auch der kommissarischen Chefärztin der Klinik für Plastische, Rekonstruktive und Ästhetische Chirurgie im Friedrichshain Frau Katja Knoll und ihrem Vorgänger Herrn Dr. med. Daniel Ostapowicz verdanke ich viele wertvolle Ratschläge und ergebnisreiche Diskussionen.

Mein Dank gilt auch den anderen Kolleginnen und Kollegen aus der Klinik für Plastische, Rekonstruktive und Ästhetische Chirurgie, Zentrum für Wundmedizin für ihre große Hilfsbereitschaft und Kollegialität und für das sehr angenehme Arbeitsklima.

Nicht zuletzt gilt mein großer Dank meiner Familie und Freunden für ihre immerwährende Unterstützung.