

Aus dem Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie, Klinik für Unfall- und
Wiederherstellungschirurgie, Campus Virchow Klinikum, der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Retrospektive 6-Jahresergebnisse des mikrobiologischen
Keimspektrums, der klinischen Behandlungsergebnisse und
Prognosefaktoren bei nekrotisierender Fasziiitis**

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

Vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Serafeim Tsitsilonis

aus Athen

Gutachter: 1. Univ.-Prof. Dr. med. Klaus-Dieter Schaser
2. PD Dr. med. Joseph-Hermann Bail
3. Prof. Dr. med. Bernd Füchtmeier

Datum der Promotion: 22.03.2013

Inhaltsverzeichnis

	Seite	
1.	Einleitung	5
2.	Epidemiologie, Klassifikation und Mikrobiologie	5
2.1.	Epidemiologie	5
2.2.	Klassifikation	6
2.3.	Mikrobiologie und Pathogenese	8
3.	Diagnose	11
3.1.	Klinische Symptomatik und klinische Untersuchung	12
3.2.	Chirurgische Exploration und pathologische Diagnostik	15
3.3.	Labordiagnostik	18
3.4.	Radiologische Diagnostik	20
4.	Therapie	24
4.1.	Operative Therapie	24
4.2.	Antibiotische Therapie	27
4.3.	Hyperbare Sauerstofftherapie	28
4.4.	Intravenöse Gabe von Immunglobulinen	29
4.5.	Intensivmedizinische Maßnahmen	29
5.	Mortalität und Prognose	31
6.	Fragestellung	32
7.	Materialien und Methodik	32
7.1.	Patientencharakteristika	33
7.2.	Algorithmus der chirurgischen Therapie	33

8.	Statistische Analyse	36
9.	Ergebnisse	36
9.1.	Anamnese und initiale Symptomatik	36
9.2.	Infektlokalisation	37
9.3.	Labordiagnostik	38
9.4.	Operative und intensivmedizinische Maßnahmen	39
9.5.	Mikrobiologische Befunde	41
9.6.	Unterscheidungsmerkmale von überlebenden und nicht- überlebenden Patienten	42
10.	Diskussion	44
11.	Schlussfolgerung	50
12.	Zusammenfassung	51
13.	Literaturverzeichnis	53
14.	Tabellenverzeichnis	65
15.	Abbildungsverzeichnis	66
16.	Abkürzungsverzeichnis	68
17.	Anhang	72
17.1.	Danksagung	71
17.2.	Lebenslauf	72
17.3.	Publikationen	75
17.4.	Erklärung	77

1. Einleitung

Die nekrotisierende Fasziiitis (NF) ist eine seltene, häufig fulminant verlaufende Infektionserkrankung der Weichteile. Mit stadium- und lokalisationsabhängigen (Beteiligung von Extremitäten- und Stammsegmenten) hohen Mortalitätsraten zwischen 15 und 46% [1], stellt sie schon bei klinischem Verdacht, immer eine medizinisch-chirurgische Notfallsituation dar. Die NF ist eine bakterielle Infektion, die typischerweise die Faszien und das subkutane Gewebe betrifft. Der Begriff NF erschien in der Literatur erstmalig im Jahre 1952 in der Arbeit von Wilson *et al.* [2], um eine aggressive nekrotische Infektion des subkutanen Gewebes und der Faszien zu beschreiben. Bedingt durch den fulminanten Verlauf aber auch durch die geringe Inzidenz ist die NF für den erstbehandelnden Arzt und den zuständigen Chirurgen eine große diagnostische und therapeutische Herausforderung. In den letzten Jahrzehnten konnte durch interdisziplinäre Optimierung der Therapieprotokollen und wirksamere antibiotische Therapie eine deutliche Verbesserung der Überlebensraten [3] und klinischen Ergebnisse erreicht werden [4]. Auf der anderen Seite stellen die zunehmende Zahl von immunsupprimierten Patienten und die steigende Inzidenz von multiresistenten Keimen eine zusätzliche Schwierigkeit und Komplikationsrate für die erfolgreiche Behandlung der NF dar [5,6]. Daher ist die Bestimmung der für die Mortalität und Morbidität prognostisch relevanten Parameter und die Erkennung der am häufigsten involvierten Keime von großer Bedeutung.

2. Epidemiologie, Klassifikation und Mikrobiologie

2.1. Epidemiologie

Die Inzidenz der NF nimmt in den letzten Jahrzehnten ständig zu [5,7,8]. Einer retrospektiven multizentrischen Analyse zufolge lag die Inzidenz in den U.S.A. für den Zeitraum von 1990 bis 1998 bei 4,3 Infektionen pro 100.000 Einwohner pro Jahr; das bedeutet ungefähr 500 – 1500 Fälle pro Jahr [9]. Die genaue aktuelle weltweite Inzidenz ist leider unbekannt. Allerdings ist entsprechend bestimmter Review - Arbeiten in großen Zentren mit 2-3 Fällen pro Jahr zu rechnen [10,11]. Frühere Studien zeigten, dass verschiedene Faktoren mit einem größeren Risiko für die Entwicklung einer NF verbunden sind. Typische Risikofaktoren sind demnach ein bestehender Diabetes mellitus, vorliegende Immunsuppression, anamnestisch

bekannter Drogenabusus und/ oder Niereninsuffizienz. Zusätzliche Faktoren wurden in anderen Studien mit der erhöhten Inzidenz der NF assoziiert (Tabelle 1) [12].

Risikofaktoren für NF
Diabetes mellitus
Immunsuppression
Drogenabusus
Niereninsuffizienz
Chronische Erkrankungen
Mangelernährung
Alter >60 Jahre
Kardiovaskuläre Erkrankung
Malignom
Adipositas

Tabelle 1. Risikofaktoren für die Entwicklung einer NF.

2.2. Klassifikation

Die Manifestation einer NF wurde erstmals im 5. Jahrhundert vor Chr. vom Hippokrates als eine Komplikation eines Erysipels beschrieben [13]. Der Erste, der in der modernen Literatur diese Krankheit erwähnte, war Dr. Jones, ein Chirurg in der Zeit des amerikanischen Bürgerkrieges. Er bezeichnete die NF als Krankenhaus-Gangrän (hospital gangrene) [14]. Der terminologische Begriff „NF“ erschien dann erstmals im Jahre 1952 durch Wilson *et al.* [2]. In der Literatur kann man diese Krankheit mit vielen verschiedenen Namen finden [15] (Tabelle 2). Aufgrund von der Vielfalt von verschiedenen Begriffen und Definitionen war die Charakterisierung und Klassifikation der nekrotisierenden Infektionen der Weichteile kompliziert geworden. Als eine Lösung wurde für die Beschreibung aller diesen Pathologien der Begriff nekrotisierende Weichteilinfektionen (Necrotizing Soft Tissue Infections – NSTIs) in der Literatur vorgeschlagen. In der vorliegenden Studie wurde der traditionelle Begriff NF verwendet. Nach dem ersten Bericht über NF von Jones wurden sporadisch in der Literatur andere Fälle publiziert. Diese Berichte über NF stammen aber meistens

von militärischen Krankenhäusern während des amerikanischen Bürgerkriegs. Am Ende des 19. Jahrhunderts wurde eine signifikante Zunahme der Fälle in der Allgemeinbevölkerung beobachtet. Fournier beschrieb 1883 eine NF des Perineums und der Genitalien. 1924 publizierte Meloney einen Bericht über 20 Fälle in China einer fulminanten Weichteileinfektion durch Streptokokken mit oder ohne Koinfektion von Staphylokokken [16]. In den letzten 30 Jahren wurde laut den Zentren für Krankheitskontrolle und Prevention in den USA (U.S. Centers for Disease Control and Prevention - CDC) eine große Zunahme der Fälle weltweit beobachtet.

Unterschiedliche Bezeichnungen der nekrotisierenden Faszitis in der Literatur
nekrotisierende Faszitis
nekrotisierende Weichteileinfektionen (NSTIs)
Krankenhaus-Gangrän
nekrotisierendes Erysipel
hämolytische streptokokkus-assoziierte Gangrän
nicht Klostridium – assoziierte Gasgangrän
nicht Klostridium – assoziierte krepitierende Zellulitis
nekrotisierende Zellulitis
gangränöses Erysipel
Fournier Gangrän
Ludwig`sche Angina
Fleisch-fressende Krankheit (flesh-eating disease)

Tabelle 2. Unterschiedliche Bezeichnungen der nekrotisierenden Faszitis in der Literatur

In der Literatur kann man verschiedene Klassifikationen der NF je nach anatomischer Lokalisation, Keimspektrum und Tiefe der Infektion finden. Die ersten Klassifikationen richteten sich nach der Lokalisation der Infektion [17]. Typische Beispiele sind die Fournier Gangrän am Perineum [18] und die Ludwig`sche Angina in der Mundhöhle [19]. Heute richtet sich die am breitesten verwendete Klassifikation nach dem involvierten Keimspektrum (Tabelle 3). Die NF wird abhängig von der klinischen Symptomatik und dem Keimspektrum in drei verschiedene Typen unterteilt: Typ I, Typ II und Typ III. Die Typ I NF ist eine Mischinfektion von Aeroben und/oder Anaeroben. Die Typ II ist eine Monoinfektion und die Typ III ist die Infektion durch

gasbildendes Klostridium (*Clostridium spp.*, *Clostridium septicum* und *Clostridium perfringens*) [20,21].

Klassifikation der NF nach involviertem Keimspektrum		
Typ	Keimspektrum	Klinische Symptomatik
Typ I	Mischinfektion von Aeroben und Anaeroben	Fett- und Fasziennekrose ggf. Gasbildung
Typ II	Monoinfektion	Fulminante Nekrose von multiplen Schichten, keine Gasbildung
Typ III	Clostridium Spezies	Fulminante Myonekrose, Gasbildung

Tabelle 3. Klassifikation der NF nach involviertem Keimspektrum

2.3. Mikrobiologie und Pathogenese

Entsprechend früheren Studien sind die Typ I Mischinfektionen von Aeroben und Anaeroben häufiger als die Monoinfektionen; bis 85% der NF Fälle werden als Typ I eingeteilt [12]. Die meistens vorhandenen Keime sind Staphylokokken und Streptokokken, Aeroben Gram (-) Enterobazillen und Anaeroben Gram (-) Bazillen. In den letzten Jahren wurde eine Zunahme der durch einen Methicillin-resistent *Staphylococcus aureus* (MRSA) NF beobachtet [22]. Die restlichen Fälle werden entweder als Typ II oder als Typ III eingeteilt und werden nur durch einen Keim verursacht. Der häufigste Keim ist der *Staphylococcus pyogenes*. Trotzdem wurden in Studien auch andere Keime nachgewiesen, wie z. B. *Bacillus cereus* und *Vibrio vulnificus*. Die Clostridium-Species sind verantwortlich für die Typ III Infektionen [23] (Tabelle 4).

Die Mischinfektionen (Typ I) manifestieren sich typischerweise im Perineum und am Stamm. In den meisten Fällen lässt sich aber auch normale Flora in der mikrobiologische Untersuchung nachweisen. Bei NF der perinealen Region sind meistens Anaerobier vorhanden. Andere vorliegende Keime sind Gram-positive Bakterien (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* und Enterokokken), Gram-negative Aerobier (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*) und

Anaerobier wie Bakteroiden und Klostridien. Im Gegenteil dazu lokalisieren sich die Typ II NF an den Extremitäten.

Frühere Studien zeigten, dass immunsupprimierte Patienten mit Diabetes mellitus oder Niereninsuffizienz eine größere Gefahr für Typ I NF haben. Andere Studien demonstrierten, dass die Patienten mit Typ II NF meistens gesund ohne vorliegende Komorbiditäten sind. Die häufigsten Keime sind *Streptococcus pyogenes* (β -hämolyzierender Streptokokkus der Gruppe A) und *Staphylococcus aureus* [17].

NF-assoziierte Keime

Klasse	Keim
Aeroben Bakterien	
Gram (+)	β-hämolytischer Streptokokkus der Gruppe A Streptokokkus der Gruppe B Streptokokkus der Gruppe G Enterokokkus Koagulase-negativ Staphylokokkus <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Bacillus spp.</i>
Gram (-)	<i>Escherichia coli</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Klebsiella spp.</i> <i>Proteus spp.</i> <i>Serratia spp.</i> <i>Acinetobacter calcoaceticus</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Pasteurella multocida</i>
Anaeroben	<i>Bacteroides spp.</i> <i>Clostridium spp.</i> <i>Peptostreptococcus spp.</i>
Pilze	<i>Candida spp.</i> <i>Aspergillus spp.</i> <i>Rhizopus</i>
Marine Vibrio spp.	<i>Vibrio vulnificus</i> <i>Vibrio parahaemolyticus</i> <i>Vibrio damsela</i> <i>Vibrio alginolyticus</i>

Tabelle 4. NF-assoziierte Keime

Die retrospektive Ermittlung des initialen pathogenetischen Ereignisses (Eintrittspforte, auslösende Bagatellverletzung etc.), dass zur Ausbildung einer NF führt, ist nicht immer möglich. In den meisten Fällen besteht in der Anamnese ein minimales, penetrierendes Trauma der Haut oder ein oberflächliche Bagatelltrauma ohne sichtbare Penetration. In vielen Fällen ist kein Ereignis erinnerlich [7]. Die minimale Hautverletzung führt zur sekundären Besiedlung der Wunde mit Bakterien oder anderen Keimen. Die Keime vermehren sich initial vor Ort und konsekutiv breiten sich in das subkutane Gewebe aus. Am Anfang kann es möglich sein, dass die Epidermis nicht betroffen wird. Die Keime vermehren sich im Verlauf in der Tiefe und die Infektion dehnt sich entlang der subdermalen Faszien und Septen, im vitalen Gewebe aus. Fibröse Strukturen zwischen den subkutanen Schichten können die Infektion eingrenzen; das ist der Fall bei Infektionen an den Händen, Füßen und im Schädelbereich. Sind solche Strukturen nicht in der engen anatomischen Lagebeziehung vorhanden, wie z. B. bei Befall des Stammes oder der proximalen Extremitäten, kann die fulminante Infektion relativ rasch zu ausgedehntem Befall und massiven Gewebenekrosen führen. Die Ausbreitung der Keime in die Hautgefäße führt zur septischen Thrombose, mit nachfolgender ischämischen Gangrän des subkutanen Fettes und der Dermis [24]. Sobald die Faszien betroffen sind, kommt es im nächsten Stadium zur Beteiligung der Muskulatur, was zu ausgeprägten Myonekrosen führen kann. Falls die Infektion durch einen gasbildenden Keim induziert wurde, wie z. B. bei einem Klostridium, dann entsteht auch subkutane Gasbildung. In den späteren Phasen und bei Infektion mit Toxin-produzierenden Keimen, wie z. B. der *Staphylococcus aureus* und der *Streptococcus pyogenes*, kann es zur systemischen Beteiligung mit generalisiert-septischen Syndrom und Manifestation eines Multiorganversagens kommen.

3. Diagnose

Die Diagnose der NF basiert immer auf die Kombination aus in erster Linie Informationen des Verlaufs/ Dynamik der Erkrankung, der klinischen Untersuchung und dem intraoperativen Bild gefolgt von zum Teil spezifischen Mikrobiologie-, Histopathologie- und Laborbefunden. Ferner kann die bildgebende Diagnostik zusätzliche Informationen über die Erkennung der Patienten mit NF bieten (z.B. Gasbildung in den Weichteilen entlang der Faszien und Muskellogen). Die Durchführung von zusätzlichen diagnostischen Maßnahmen darf die Entscheidung

zur chirurgisch-operativen Exploration nicht verzögern, sodass im Zweifel aufgrund der raschen Ausbreitung und im weiteren Verlauf reduzierten Prognose immer zügig die Indikation zur notfallmäßigen Faszienpaltung und damit verbundenen Gewebe- und Keimgewinnung getroffen werden muss.

3.1. Klinische Symptomatik und klinische Untersuchung

In der initialen Phase der NF kann es schwierig sein, die Krankheit zu erkennen. Das Fehlen von spezifischen Symptomen kann dazu führen, dass eine NF als Zellulitis oder eine andere oberflächliche, erysipeloide Weichteileinfektion fehldiagnostiziert wird. Bei nur 15-34% den Patienten wird die richtige Diagnose der NF initial gestellt [25,26]. Bei vielen Patienten wird erst bei der raschen Verschlimmerung der Symptomatik die richtige Diagnose gestellt [27]. Die NF fängt tief in dem Gewebe an, weshalb bei der initialen Vorstellung der Patienten zumeist nur eine minimale Beteiligung der Haut besteht. Die meisten Patienten stellen sich mit Zeichen von Hautinflammation vor, wie Schmerzen, Ödem und Erythem. Ein Zeichen, das für die klinische Diagnose hilfreich werden kann, ist die im Verhältnis zu dem vorliegenden Befund ausgeprägte Schmerzsymptomatik (Tabelle 5) verbunden mit einer enormen Dynamik im Progress des Infektgeschehens, welches innerhalb weniger Stunden auf gesamte Extremitätensegmente oder die Rumpf- / Flankenregion sich ausbreiten kann. Diese Symptomatik ist nicht so spezifisch bei anderen Hauterkrankungen wie Erysipel oder Zellulitis. Bei fortgeschrittener NF ist die Diagnose einfacher: die Patienten werden zumeist mit Zeichen von Sepsis hospitalisiert. Fieber, Tachykardie, Vigilanzminderung, diabetische Ketoazidose, sowie eine deutliche Weichteileinfektion sind wegweisend. Die Temperatur ist typischerweise höher als 38°C. In Bezug auf den Zeitpunkt des Auftretens können die Symptome der NF in drei Gruppen unterschieden werden: in der ersten Phase sind minimale Hauttraumata mit im Missverhältnis zu dem Befund Schmerzsymptomatik, grippeähnliche Symptome und Dehydration vorhanden. In den nächsten 24-48 Stunden treten schwerwiegende Symptome auf, wie fleckförmige Hautverfärbung, Ödem, Epidermolyse und Weichteilnekrosen. In den letzten Phasen werden die Patienten septisch mit manifestiertem Schock und Zeichen wie Hypotension und Vigilanzminderung [28].

Frühere und spätere klinische Befunde bei nekrotisierender Fasziiitis	
Frühere	Spätere
Zellulitis	Spannungsödem
Erythem	Fleckförmige Hautverfärbung
Warme Haut	Knistern
Haut-Ödem	Hypotension
Hauthypästhesie	Waschwasser Pus (dishwasher fluid)
Lokalisierter Schmerz	Penetranter Geruch
Fieber	Dehydration
Tachykardie	Ausgeprägter Schmerz
	Gangrän
	Sepsis
	Multiorganversagen

Tabelle 5. Frühere und spätere klinische Befunde bei nekrotisierender Fasziiitis

Die klinische Untersuchung zur Erkennung der NF soll alle Körperteile einschließen. Das ist besonders wichtig bei septischen Patienten, die keine offensichtliche Inflammationsquelle aufweisen. Das Perineum und die Mundhöhle sind Regionen, die häufig übersehen werden können [29].

Typische klinische Zeichen der NF sind eine fleckförmige Verfärbung der Haut mit Schmerzen und Schwellung, die aber nicht klar umrissen ist. Zusätzlich können auch Druckempfindlichkeit und warme Haut vorliegen (Abbildung 1). Bei fortgeschrittener NF besteht ein Spannungsödem mit einhergehender graubrauner Sekretion, sowie Ekchymosen, Vesikel, Blasenbildung, subkutanes Gas, Nekrosen und Knistern [30]. Das Vorliegen von hämorrhagischen Bullae und Knistern sind schlechte prognostische Zeichen, denn in diesem Fall sind die unterliegenden Faszie und Muskulatur schon nekrotisch [31]. Allerdings tritt das Knistern eher später auf und nur in 18% der Fälle ist sie vorhanden [12]. Obwohl das Knistern und die Blasenbildung für die Erkennung der NF spezifisch sind, weisen sie eine relativ niedrige Sensitivität auf. Zwei retrospektive Studien zeigten, dass in 62-63% der Fälle

kein Knistern vorhanden ist, während in 76-95% der Fälle keine Blasenbildung [32]. Weder eine Lymphadenopathie noch eine Lymphangiitis treten bei einer NF auf; sie sind typisch für andere Hauterkrankungen, wie Zellulitis [24,33]. Die starke Schmerzsymptomatik ist charakteristisch für die NF auch bei initial minimalem Befund. Typischerweise dehnt sich die Schmerzlokalisierung auch weitab der sichtbaren Hautbeteiligung aus [30]. Die Patienten sind bei der klinischen Untersuchung extrem schmerzempfindlich und ängstlich. Ausnahmsweise kann bei Patienten mit diabetischer Neuropathie und begleitender Hypästhesie die Schmerzsymptomatik nicht so ausgeprägt sein, was zu einer Fehldiagnose führen kann. Bei noch späteren Stadien können schwarze nekrotische Plaques, intravasale Hämolyse mit Hämoglobinurie, Niereninsuffizienz, Hypotonie und metabolische Azidose die Situation weiter komplizieren [34].



Abbildung 1. Initialer, präoperativer Befund einer NF an der unteren Extremität eines männl., 57-jährigen Patienten mit Bagatelltrauma im Bereich der Wade mit ausgedehnten Epidermolysen, hämorrhagischer Verfärbung der Kutis, Schwellung, Überwärmung, ausgedehnter Schmerzhaftigkeit und beginnender Sepsis und Multiorganversagen.

3.2. Chirurgische Exploration und pathologische Diagnostik

Bei Verdacht auf nekrotisierende Faszitis ist die rasche operative Exploration zur Feststellung einer definitiven Diagnose obligatorisch. Eine weitreichende, großzügige Spaltung der Haut und darunterliegenden Faszien mit intraoperativen Biopsie von Haut, Unterhaut-, Faszien- und Muskelgewebe mit Kulturen für Aeroben und Anaeroben sowie histopathologischen Gewebeproben sind als Gold-Standard der Diagnostik zu bezeichnen. Intraoperativ kann die Integrität des Gewebes und die Tiefe der Infektion beurteilt werden. Eine Nekrose der Faszia und eine mangelnde fasziale, strukturelle Integrität (reduzierte Konsistenz, graue Verfärbung) deuten auf eine nekrotisierende Infektion hin. Eine muskuläre Mitbeteiligung ist hinweisend auf eine fortgeschrittene Phase. Makroskopisch sind intraoperativ die folgenden Zeichen vorhanden: graues nekrotisches Gewebe, fauliger Geruch, Blutungsmangel, thrombosierte Gefäße, "Waschwasser" Pus (dishwasher fluid), avitale Muskulatur und ein positiver "Finger Test". (Abbildungen 2-4) Bei dem "Finger Test" wird durch eine kurze Inzision mit dem tief palpierenden Finger der Widerstand der Faszie gegen das Eindringen in den Muskel getestet; der Test ist positiv bei mangelnder Resistenz der Gewebe.



Abbildung 2.



Abbildung 3.



Abbildung 4.

Abbildungen 2-4. Intraoperativer Befund des gleichen Patienten von Abbildung 1 . Nekrosen, Schwellung und grau-braune Flüssigkeit sind vorhanden.

Bei der histologischen Untersuchung des Probenmaterials sind typischerweise in den ersten Phasen der Krankheit eine epidermale Nekrose mit interzellularem Ödem und Hämorrhagie vorhanden [35]. Allerdings in früheren Phasen fehlen öfters eine Nekrose des tiefen Gewebes sowie eine Infiltration mit inflammatorischen Zellen oder Bakterien. In späteren Stadien kann eine Infiltration mit polymorphonuklearen Zellen der Dermis, der Subkutis und der Faszia nachgewiesen werden. Bei der Gram-Färbung können Bakterien in der Faszia und Dermis sichtbar sein. In fortgeschrittenen Fällen kann auch eine totale Nekrose aller Schichten vorhanden sein [1].

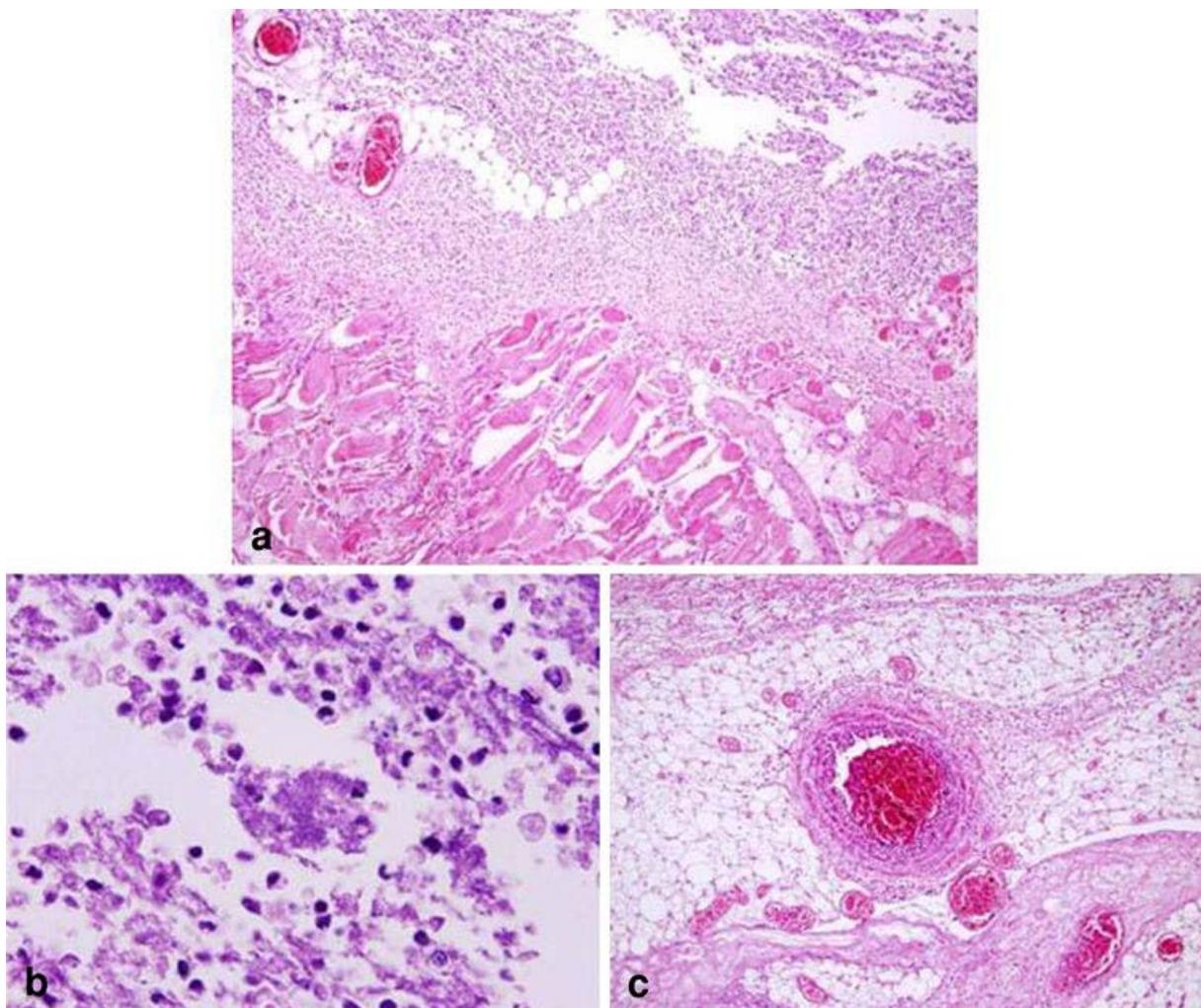


Abbildung 5: Histologischer Befund bei NF der rechten Oberschenkels. A) Nekrose der Faszia und starke Infiltration mit Neutrophilen (Hämatoxylin & Eosin [HE] Färbung). B) Bakterielle Ansammlung in dem Gewebe (HE Färbung). C) Mikrothrombus in einem kleinen Gefäß (HE Färbung). Bild aus [36]

3.3. Labordiagnostik

Die Laboranalyse kann hilfreich bei der Diagnosestellung einer NF sein. Eine Blutabnahme bei der Aufnahme der Patienten sollte immer stattfinden. Dabei sollte man eine komplette biochemische Analyse mit Blutbild und Gerinnungsparametern durchführen. Eine schnelle Blutgasanalyse (BGA) zur Bestimmung der Elektrolyten, des Laktates und pH ist ebenfalls unverzichtbar. Folgende laboratorische Ergebnisse können bei einer NF vorliegen: Leukozytose mit polymorphonuklearen Zellen, Azidose, beeinträchtigte Gerinnungsfaktoren, beeinträchtigte Nierenfunktion mit erhöhten Kreatinin-Werten, erhöhte Kreatin-Kinase (CK) Werte, Hyponaträmie, erhöhte inflammatorische Parameter wie C-reaktives Protein (CRP) und bei fortgeschrittenem septischem Schock Leukopenie [5,35,37-39]. Die laborchemische Untersuchung kann alleine keine feste Diagnose stellen und soll immer in Zusammenhang mit dem klinischen Befund in Betracht genommen werden. Zwei verschiedene Scores wurden auf Grund von laborchemischen Parametern zur Erkennung der Patienten mit höherer Wahrscheinlichkeit für NF entwickelt. Die erste Studie über die Bestimmung der Genauigkeit von laborchemischen Daten für die Erkennung der NF wurde von Wall *et al.* publiziert [40]. Die Laborwerte bei der Aufnahme von Patienten mit NF und mit nicht nekrotisierenden Weichteileinfektionen wurden dabei verglichen. Mittels multipler logistischer Regression konnte festgestellt werden, dass die folgenden Parameter mit der Manifestation einer NF assoziiert waren: Leukozytenzahl $>15.400/\text{mm}^3$ und Serum Natrium $<135 \text{ mmol/L}$. Die Kombination dieser Faktoren hatte eine Sensitivität von 99% aber eine Spezifität von nur 26%. Auch wenn die Leukozytose und die Hyponaträmie alleine die NF nicht diagnostizieren können, sind sie in der Lage den klinischen Verdacht auf NF signifikant verstärken. Die Empfehlung von Wall *et al.* war die operative Exploration der Infektion zum Ausschluss einer NF bei vorliegender Leukozytose und Hyponaträmie [41]. Die zweite Studie wurde von Wong *et al.* vorgestellt [25]. Bei dieser Studie erfolgte die Etablierung eines komplizierten Scores mit dem Namen Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis (LRINEC) (Tab. 6). Das Ziel der Studie war auch die Differenzierung zwischen NF und nicht nekrotisierenden Weichteileinfektionen. Nach dem Vergleich dieser zwei Gruppen konnten sechs Variablen identifiziert werden, die mit einer NF assoziiert waren: C-reaktives Protein, Leukozytenanzahl, Serum Hämoglobin, Serum Natrium, Kreatinin und Glukose.

Jedem Parameter wurde ein Wert gegeben und der aufaddierte Score konnte demnach Werte zwischen minimal null und höchstens 13 Punkte betragen. Die statistische Auswertung in der Studie von Brogan *et al.* [42] zeigte, dass ein Score größer als 6 einen positiven Vorhersagewert von 92% hatte, während der negative Vorhersagewert 96% betrug. Das bedeutet, dass 92% der Patienten, bei denen nach dem LRINEC eine NF besteht, leiden tatsächlich unter der Erkrankung, während bei 92% von denen, die nach LRINEC keine NF haben, besteht keine NF. Allerdings basiert sich der LRINEC Score auf retrospektiven Studien mit Patienten, bei denen schon die Diagnose der NF oder ein hoher Verdacht auf NF vorlag. Bisher wurde keine prospektive Studie zur Auswertung der diagnostischen Genauigkeit dieser Score durchgeführt [43,30,32].

Die Blutkulturen können auch hilfreich in der Stellung der Diagnose sein. In 27,3% der NF Fällen sind die Blutkulturen positiv, während bei Patienten mit Zellulitis nur 2% der Blutkulturen positiv sind. Allerdings sind die Ergebnisse der Blutkulturen erst nach einigen Tagen Kultivierung verfügbar, weswegen sie primär in der Initialdiagnostik keine Rolle bei der Therapie spielen [31,33,44].

LRINEC Score Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis	
≤ 5 Punkte	Niedriges Risiko (<50% Wahrscheinlichkeit)
6-7 Punkte	Mittleres Risiko (50-75% Wahrscheinlichkeit)
≥ 8 Punkte	Hohes Risiko (>75% Wahrscheinlichkeit)
Untersuchung	Punkte
Serum CRP ≥ 150 mg/L	4 Punkte
Leukozytenanzahl	
• 15.000-25.000 /μL	1 Punkte
• >25.000 /μL	2 Punkte
Hämoglobin	
• 11,0-13,5 g/dL	1 Punkt
• <11,0 g/dL	2 Punkte
Serum Natrium <135 mEq/L	2 Punkte
Serum Kreatinin >1,6 mg/dL	2 Punkte
Serum Glukose >180 mg/dL	1 Punkt

Tabelle 6. LRINEC Score

3.4. Radiologische Diagnostik

Die radiologische Diagnostik kann wichtige Informationen für die Diagnosestellung der NF anbieten, darf aber bei eindeutigem klinischem Befund die operative Versorgung nicht verzögern. Auf den Röntgen-Bildern ist es möglich Gasbildung in den Weichteilen zu erkennen (Abbildung 5-6), trotzdem ist das ein spezifisches und kein sensitives Zeichen. Gas ist nur in 25% der Fälle vorhanden und eine Abwesenheit von Gasbildung kann eine NF nicht ausschließen [45].

Die Computer – Tomographie (CT) (Abbildung 7) und die Magnetresonanztomographie (MRT) (Abbildung 8) können hilfreich in Fällen sein, wobei die klinischen Zeichen nicht eindeutig sind. Charakteristische Befunde sind eine asymmetrische Fasziaverdickung, eine Fettnekrose und eine Gasbildung der Faszien entlang. In ungefähr 80% der Fälle ist die Erkennung einer NF mittels CT

möglich. Falls eine Zellulitis vorliegt, wird an MRT eine subkutane Verdickung mit Flüssigkeitsansammlung dargestellt. Bei einer Mitbeteiligung der tiefen Faszie mit Flüssigkeitsansammlung, Verdickung und erhöhtem Signal nach Kontrastmittel (KM) Verabreichung sollte man die Diagnose einer NF als wahrscheinlich in Betracht nehmen [46].

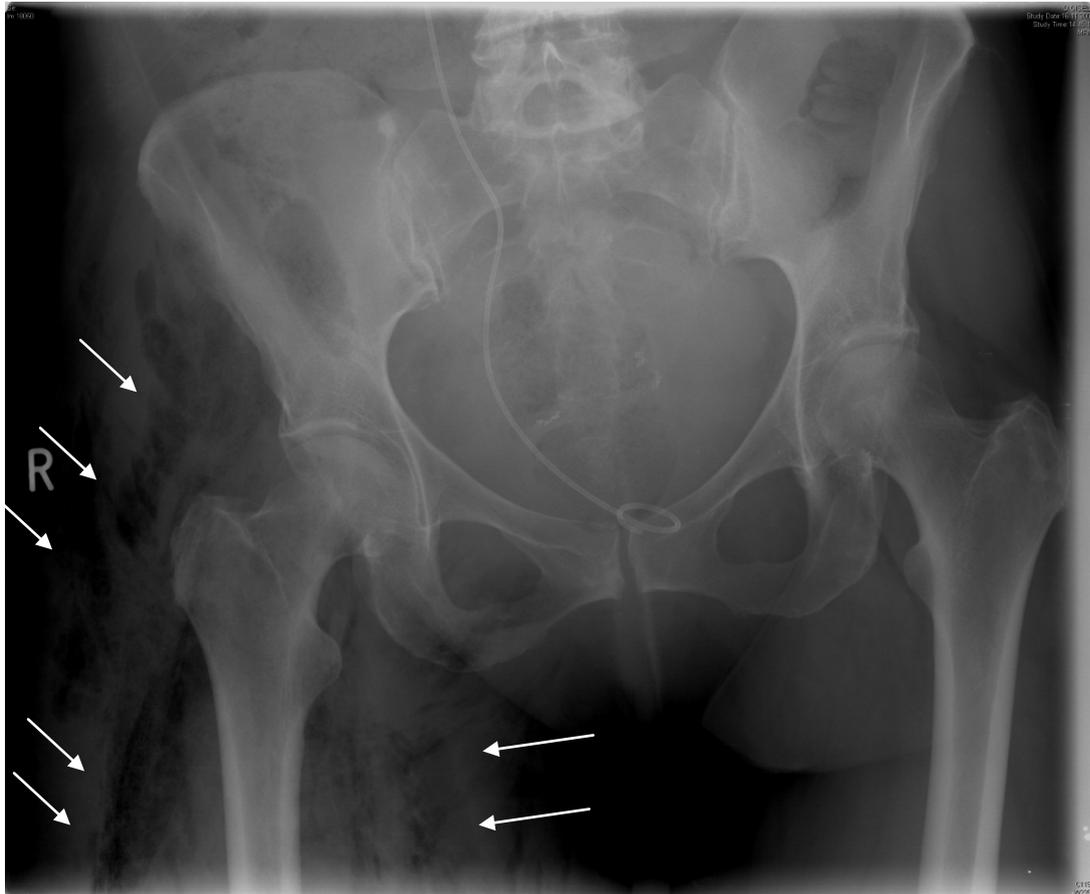


Abbildung 6. Beckenübersicht-Röntgenaufnahme einer 63-jährigen Patientin mit NF im Bereich des Abdomens, des Beckens und der rechten unteren Extremität nach einem Rektumperforation bei Z. n. Koloskopie bei Z. n. Sigma-Resektion bei Sigma-Ca und Chemotherapie. Die Gasbildung (Pfeile) im Bereich des Beckens und des Oberschenkels ist charakteristisch für NF. In dem Fall war eine erfolgreiche Hemipelvektomie notwendig.

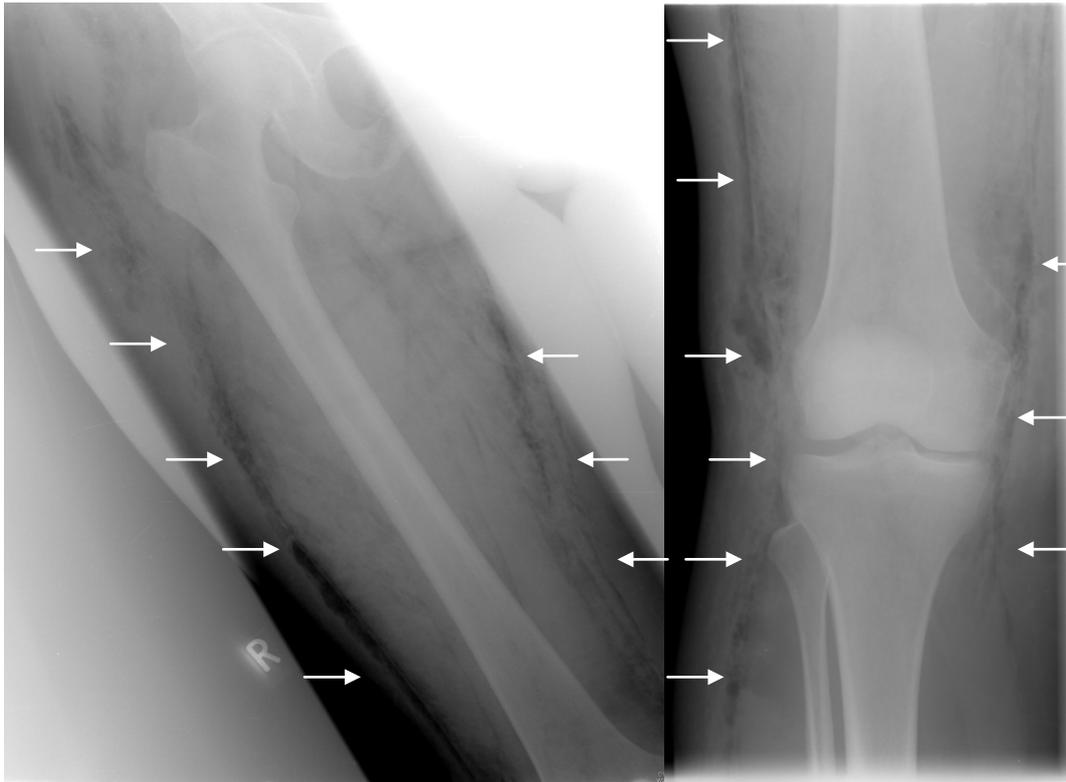


Abbildung 7: Ausgedehnte Gasbildung bis zum rechten Unterschenkel in der gleichen Patientin von Abbildung 6. Sichtbar ist die Gasbildung den Faszien entlang (Pfeile).

Die Möglichkeit der Diagnosestellung mittels MRT ist besser im Vergleich zur CT (Sensitivität 100%, Spezifität 86%) laut einer Studie von Schmid *et al.* [47]. Allerdings haben andere Studien gezeigt, dass eine Darstellung von Mitbeteiligung der Faszien in den ersten Phasen der Krankheit nicht immer vorhanden ist. Auf jeden Fall ist eine Durchführung von bildgebender Diagnostik nur in bestimmten Fällen gerechtfertigt. Die CT und die MRT kosten Zeit, die extrem wichtig für den Patienten sein kann. Bei Fällen mit dem Verdacht auf NF sollte man eine chirurgische Exploration statt ausführlicher Diagnostik favorisieren. Ein negativer Befund kann eine NF nicht

ausschließen und das typische Zeichen von Gasbildung besteht nur in der Minderheit der Fälle. Die bildgebende Diagnostik hat eine hohe Spezifität aber eine schlechte Sensitivität für die Diagnose der NF.

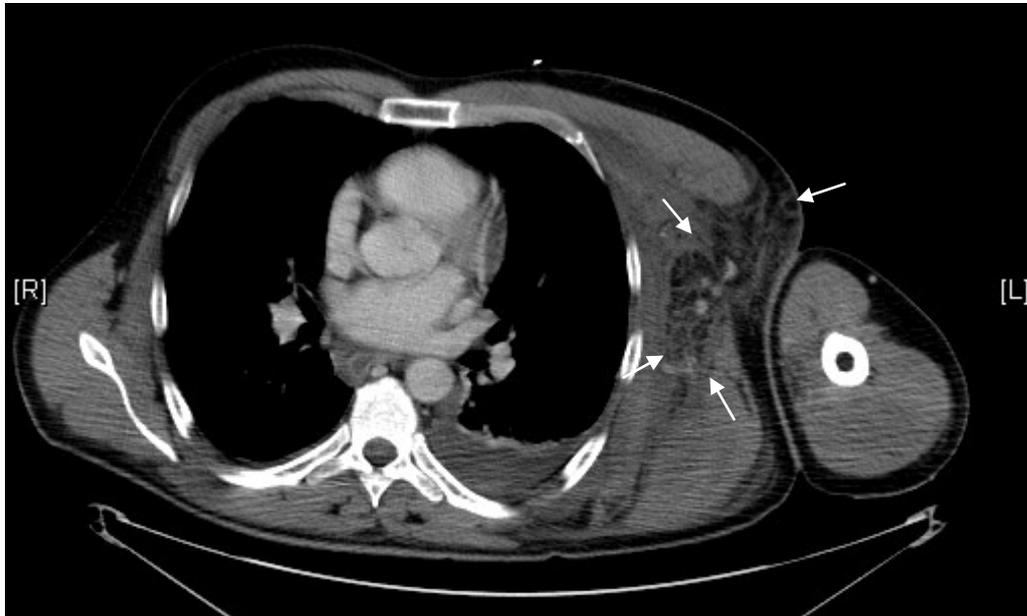


Abbildung 8. axiales Computertomogramm (CT) eines 45-jährigen männlichen Patienten mit NF der Brustwand und der linken oberen Extremität. Charakteristische Gasbildung und Weichteilödem (Pfeile) mit Beteiligung der linken Thoraxwand und des M. pectoralis major links.

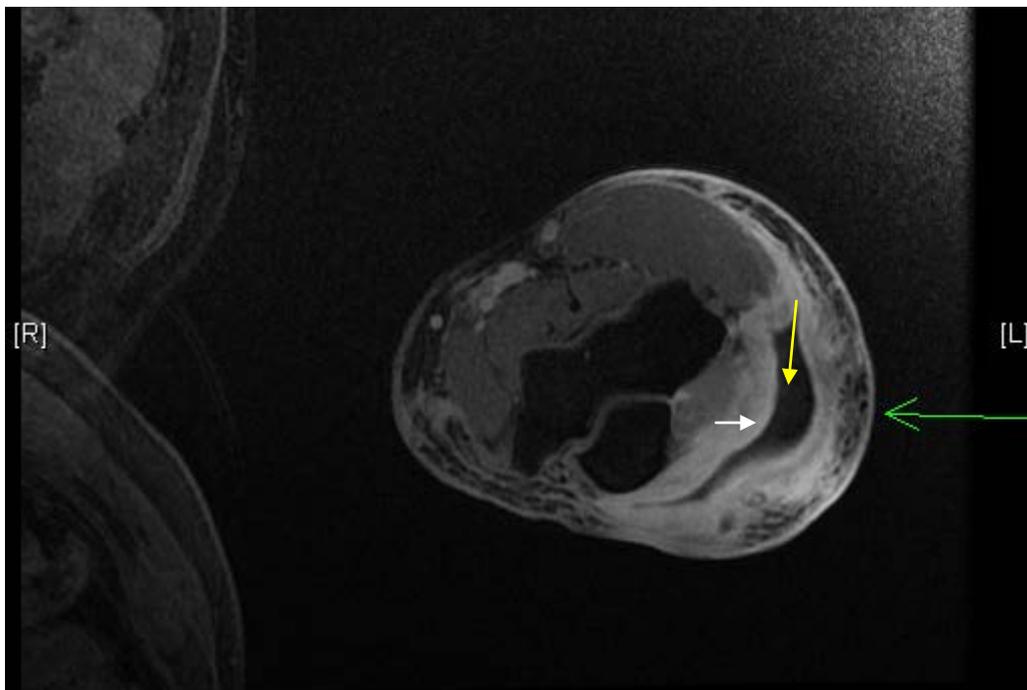


Abbildung 9. Magnetresonanztomographie (MRT) des gleichen Patienten von Abbildung 8 mit NF des linken Oberarmes mit einer ausgedehnten Weichteilschwellung (grüner Pfeil), Verdickung der Faszia (weißer Pfeil) und Flüssigkeitsansammlung (gelber Pfeil).

4. Therapie

Sobald die Diagnose gestellt ist, dann sollte rasch eine interdisziplinäre Therapie stattfinden. Die chirurgische Therapie mittels aggressiven Débridements und Second – Look Operationen, sowie die antibiotische Therapie stellen den Kern der Therapie dar. Die intensivmedizinischen Maßnahmen sind auch von großer Bedeutung. Neben diesen klassischen Therapiemöglichkeiten liegen auch neuere Möglichkeiten, wie die hyperbare Sauerstofftherapie und die intravenöse Gabe von Immunglobulinen [48,49,28].

4.1. Operative Therapie

Die Basis der Behandlung der NF ist die operative Therapie. Frühzeitige Débridements mit dem Ziel der Entfernung aller nekrotischen Gewebe, der Anfertigung von Gewebekulturen und der Probeentnahme zur histologischen Untersuchung sind von essentieller Bedeutung. Die einzige Möglichkeit für die Eingrenzung der Infektion besteht nur durch die aggressiven operativen Maßnahmen. Bei der chirurgischen Exploration der infizierten Gewebe werden alle nekrotischen Strukturen entfernt bis zum gesunden durchblutenden Gewebe. Das führt auch zur Verbesserung der Wirkung der antibiotischen Therapie. Die Wichtigkeit der raschen und aggressiven operativen Entfernung der Nekrosen kann nicht überschätzt werden (Abbildungen 9-11); je früher werden die Patienten operiert, desto bessere Ergebnisse erreicht werden. Eine Verzögerung der operativen Therapie von 24 Stunden führt zu einer Doppelung der Mortalitätsrate. Sobald das erste Débridement stattgefunden hat, sollte die perioperative Therapie mit antibiotischer Therapie und intensivmedizinischen Maßnahmen weiter eingesetzt werden. Re-Débridements und Second – Look Operationen sollen mit einem Rhythmus von 12-24 Stunden bis zur endgültigen Kontrolle der Infektion durchgeführt werden. Der Zeitpunkt der Durchführung der Re-Débridements orientiert sich natürlich auch nach den Laborwerten, die engmaschig kontrolliert werden sollten. Bei einer Verschlimmerung der Laborwerte soll der Patient zügig in den Operationssaal zum erneuten Débridement gebracht. Eine Amputation kann auch als lebensrettende Maßnahme notwendig sein.



Abbildung 10: Initialer, präoperativer Befund einer spontan aufgetretenen NF eines männlichen, 62-jährigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz ohne Trauma; hämorrhagische Verfärbung der Kutis, Schwellung, Blasenbildung und beginnende Sepsis.



Abbildung 11.

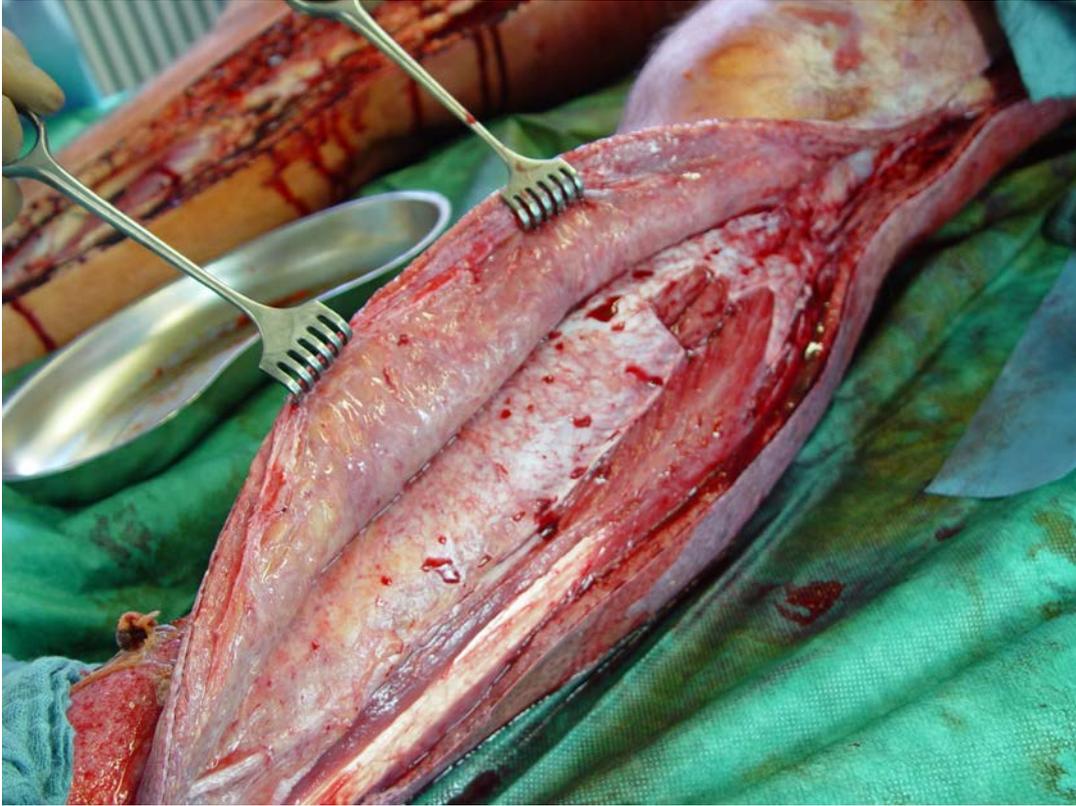


Abbildung 12.

Abbildung 11-12: Intraoperativer Befund von dem gleichen Patienten von Abbildung 10. Weitreichende, großzügige Spaltung der Haut und darunterliegenden Faszien im Bereich beider unteren Extremitäten und im Bauch. Ausgiebiges Débridement und Spülung zur Entfernung von sämtlichen nekrotischen Geweben bis zu vitalen Weichteilen.

Bei orientierten Patienten ist immer eine ausführliche chirurgische Aufklärung von großer Bedeutung. Den Patienten muss die Schwere der Erkrankung klar erläutert werden. Zusätzlich müssen sie auch über die Mortalitätsraten und über die Wahrscheinlichkeit einer Amputation und eines ausgedehnten, repetitiven-seriellen Débridements mit Hautdefekten und nachfolgender plastischen Deckungsnotwendigkeit aufgeklärt werden.

Ein primärer Wundverschluss kommt nicht in Frage und standardmäßig wird eine offene Wundbehandlung durchgeführt. Nach der Kontrolle der Infektion und bei vorliegenden Hautdefekten wird eine plastische Hautrekonstruktion entweder durch eine Mesh-Plastik oder eine Lappenplastik durchgeführt. Zur Stimulation der Granulation und bei kontrollierter Infektion besteht heutzutage auch die Möglichkeit der Anlage eines Vacuum unterstützten Wundverschluss Systems (Vacuum Assisted

Closure System - VAC) [50]. Das VAC System wird in den letzten Jahren immer mehr für die Behandlung von solchen offenen Wunden verwendet [51,52].

4.2. Antibiotische Therapie

Bis zu angefertigten Ergebnissen von den Blutkulturen sollen alle Patienten mit einem empirischen Schema von Breitspektrumantibiotika gedeckt werden. Die eingesetzten Antibiotika sollen unbedingt gegen den β -hämolisierenden Streptokokkus der Gruppe A, den *Staphylococcus aureus* sowie gegen Gram (-) Aeroben und Anaeroben wirksam sein. Falls die Raten von MRSA in der Population hoch sind, dann sollte die antibiotische Therapie angepasst werden.

Verschiedene Kombinationen von Antibiotika wurden in der Vergangenheit empfohlen und eingesetzt. Das klassische Triple-Schema besteht aus hochdosiertem Penicillin, einer Aminoglykosid und Clindamycin oder Metronidazol. Penicillin wirkt gegen Gram (+) Kokken, Aminoglykosid gegen Gram (-) Bazillen und Clindamycin oder Metronidazol gegen Anaerobier. Das Einsetzen vom Aminoglykosid sollte mit großer Vorsicht bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion oder Hypovolämie stattfinden. Als Alternative bei solchen Patienten bieten Ampicillin und Gentamicin an [53]. Allerdings ist die Kombination von Ampicillin und Sulbactam gegen *Pseudomonas spp.* und Enterobacteriaceae nicht geeignet.

Heutzutage besteht dank der Entwicklung von neuen Präparaten auch die Möglichkeit einer antibiotischen Monotherapie mit Imipenem, Meropenem oder Piperacillin/Tazobactam. Bei dem Verdacht auf eine MRSA Infektion sollte zusätzlich auch Vancomycin eingesetzt werden.

Clindamycin ist ein wichtiges Präparat für die antibiotische Behandlung der NF. Clindamycin ist ein Hemmer der Proteinsynthese und dadurch kann die Produktion des streptokokkischen Toxins und des M-Proteins supprimieren. Die Möglichkeit ist wichtig bei Infektionen durch Streptokokken und Klostridien. Allerdings auch bei klostridialen Infektionen kann Clindamycin insuffizient sein, als in ungefähr 5% der Fälle eine Keimresistenz besteht. Diese Fälle sollten unbedingt auch mit hochdosiertem Penicillin abgedeckt werden.

Vancomycin, Linezolid und Daptomycin sind die geeigneten Präparate bei MRSA Infektionen oder bei einer vorliegenden Penicillin-Allergie. Diese Präparate sollen

zusammen mit einem Carbapenem oder einer Kombination von Beta-Lactam und Beta-Lactamase Inhibitor eingesetzt werden [54].

Sobald die Ergebnisse der Blutkulturen bekannt werden, soll eine Re-Evaluation des antibiotischen Regimes anhand bei den Re-Débridements gewonnen Biopsien und mikrobiologischen Proben/ Kulturen stattfinden, das sich auch nach den vorliegenden Keimresistenzen orientieren soll. Die antibiotische Therapie soll bis zur Infektionskontrolle und bei ausgereizter operativer Therapie fortgesetzt werden. Bei noch bestehenden Zeichen von Sepsis darf die antibiotische Therapie nicht abgesetzt werden. Eine prophylaktische langfristige antibiotische Therapie ist nicht gerechtfertigt und kann zur Erhöhung der resistenten Keime führen [54,55].

Es gibt bestimmte Populationen von Patienten, wie z. B. immunsupprimierte Kinder, Patienten mit Penicillinallergie oder Patienten mit Infektionen durch multiresistente Keime, die auch eine besondere Breitspektrum antibiotische Therapie brauchen. Von großer Bedeutung ist die Abdeckung gegen Gram (-) Bakterien, inklusive Abdeckung gegen Pseudomonas, und Anaeroben. Bei Patienten mit Gram (+) Infektionen und Penicillinallergie spielen Clindamycin und Vancomycin eine große Rolle. Bei Kindern mit NF wurde in Studien die Wirksamkeit von neueren Präparaten, wie Linezolid und Quinupristin/Dalfopristin untersucht. Die Ergebnisse waren gut, besonders gegen MRSA und Vancomycin-resistenten *Staphylococcus aureus* (VRSA) Infektionen [56,57].

4.3. Hyperbare Sauerstofftherapie

Die Entwicklung der hyperbaren Sauerstofftherapie (HBO) basiert auf die Hypothese, dass eine erhöhte Oxygenierung der Gewebe die Ausdehnung der Keime eingrenzen könnte [58]. Allerdings ist bisher die therapeutische Auswirkung der HBO auf die Mortalität und die Morbidität mit der Ausnahme der klostridialen Myonekrose nicht bestätigt. Die Studienergebnisse sind noch widersprüchlich. Manche Studien zeigten eine Minderung der Morbidität, Mortalität und Notwendigkeit für Re-Débridements [59,60], während im Gegenteil andere eine Erhöhung der Morbidität zeigten [61]. Ein Nachteil der HBO ist, dass diese nur in wenigen Zentren verfügbar ist. Die Verlegung von Patienten mit NF muss aber kritisch gesehen werden, als die Verlegungszeit die notwendige operative Therapie und die engmaschige intensivmedizinische Kontrolle der Patienten verzögern kann [62].

4.4. Intravenöse Gabe von Immunglobulinen

Bei Patienten mit Typ II NF durch β -hämolisierenden Streptokokkus der Gruppe A und Schock, sowie bei Patienten mit hohem Todesrisiko kann das Einsetzen vom intravenösen Immunglobulin (IVIg) eine hilfreiche adjuvante Therapie sein. Der Wirkungsmechanismus vom IVIg basiert auf die Neutralisierung der Aktivität der Superantigene und zur Minderung der Plasma-Konzentration von TNF- α und Interleukin – 6 (IL-6) [63]. In der Studie von Kaul *et al.* wurde die Überlebensrate von Patienten mit toxischem streptokokkischem Syndrom untersucht, die IVIg bekommen hatten [64]. Die IVIg Patientengruppe hatte bessere Überlebensrate nach 30 Tagen im Vergleich zu der Kontrollgruppe (67% vs. 34%). Eine Dosis von 2 g/kg wurde eingesetzt. Eine multizentrische randomisierte kontrollierte Studie zeigte auch eine signifikante Minderung der Mortalität in der IVIg Patientengruppe [65].

4.5. Intensivmedizinische Maßnahmen

Neben der operativen und antibiotischen Therapie ist die Durchführung von intensivmedizinischen therapeutischen Maßnahmen von großer Bedeutung für die Prognose der Patienten mit NF. Üblicherweise entwickeln diese Patienten eine Koagulopathie, pulmonale Funktionsstörung und akute Niereninsuffizienz. Die Behandlung dieser Probleme und die geeignete Ernährungsunterstützung sind entscheidend für die Optimierung des therapeutischen Outcomes [28,49]. Bisher bestehen verschiedene zusätzliche Möglichkeiten, wie die Hämodialyse, die Plasmapherese und das Verabreichen vom aktivierten Protein C [48,66]. Allerdings wurde bisher keine ausführliche prospektive Analyse über die Notwendigkeit dieser Maßnahme durchgeführt [4].

Die aktuelle Empfehlung nach den aktuellsten Leitlinien über die intensivmedizinische Behandlung von solchen Patienten stellt folgende Ziele [67,68]:

- Bei Patienten im Schock oder bei Laktat $>4\text{mmol/L}$ sollte die aggressive und unmittelbare Volumensubstitution mittels Kristalloiden oder Kolloiden bis zur Aufnahme auf der ITS erfolgen. Die aggressive Volumensubstitution kann das intravaskuläre Volumen wiederherstellen, eine adäquate End-Organ Perfusion und Gewebesoxigenierung erhalten und die Beeinträchtigung des Endorganversagens. Idealerweise sollte das Monitoring des arteriellen Drucks

über einen intraarteriellen Katheter erfolgen. Der Grad der Volumensubstitution sollte für jeden Patienten individuell bestimmt werden und hängt von dem physiologischen Status jedes Patienten. Bei Patienten, die unter einer kardialen oder pulmonalen Nebenerkrankung leiden, sollte das Monitoring über einen Zentralvenenkatheter oder einen pulmonalen arteriellen Katheter erfolgen.

- Zentraler Venendruck (CVP) zwischen 8-12 mmHg bei nicht ventilierten Patienten und >12 mmHg bei ventilierten.
- Harnleistung $\geq 0,5$ ml/kg/h. Die Harnleistung ist ein guter Marker der Organperfusion. Bei erhöhten Kreatinin-Werten und bei einer Harnleistung <0,5 ml/kg/h besteht die Indikation zur Hämodialyse (venovenös oder arteriovenös).
- Mittlerer Arterieller Druck (MAP) >65 mmHg.
- Zentrale venöse Sauerstoffsättigung (CVSO₂) >70% oder gemischtvenöse Sauerstoffsättigung (SvO₂) >65%.
- Hämoglobin - Werte zwischen 7-9 g/dL. Bei Hb <7 g/dL sollte eine Bluttransfusion erfolgen.
- Korrektur von Abweichungen des Säuren-Basen-Gleichgewichts und der Elektrolyten.

Falls die o.g. Ziele bezüglich der Sauerstoffsättigung nicht erreicht werden können sollte die Volumensubstitution weiter durchgeführt werden. Bolus-Dosierungen von entweder Kristalloiden (1000 mL) oder Kolloiden (300-500 mL) über 30 Minuten sollten verabreicht werden. Zusätzlich sollte die Bluttransfusion oder Vasopressiva in Betracht genommen werden. Bei persistierender Sepsis-induzierter Hypoperfusion sollte die Volumensubstitution aggressiver sein. Das Monitoring der kardialen Fülldrücke ist obligatorisch und bestimmt den Rhythmus der Flüssigkeitsverabreichung [69].

Falls der Patient nicht auf die Volumensubstitution reagiert kann man auch Vasopressiva oder Inotropen verabreichen. Der Gold-Standard ist die Noradrenalin oder Dopamin über einen zentralen Zugang. Die Epinephrin, Phenylephrin und Vasopressin sind nicht als Erste-Linie-Medikamente zu betrachten. Eine Low-Dose-Therapie mit Dopamin zum Nierenschutz ist in dem Fall nicht indiziert. Selbstverständlich sollte der Blutdruck über einen arteriellen Katheter ständig invasiv kontrolliert werden [67].

In Bezug auf die inotrope Therapie ist das Dobutamin das Medikament erster Wahl, insbesondere bei Patienten mit myokardialer Störung (erhöhte kardiale Fülldrücke und niedriges kardiales Output) [67].

Bei Patienten mit persistierender Hypotonie kann auch Hydrocortison intravenös eingesetzt werden; die Dosierung darf aber nicht >300 mg/d sein. Die Therapie mit Kortikosteroiden darf ohne Schock-Zeichen nicht initiiert werden.

Bei Patienten mit einem hohen Todesrisiko (APACHE II >25 oder multiples Organversagen) kann man auch re-kombiniertes humanes aktiviertes Protein C verabreichen [69,70].

Bei solchen Patienten im septischen Schock ist eine FFP-Transfusion nicht indiziert, außer wenn eine starke Blutung vorliegt oder operative Maßnahmen notwendig sind. Eine Therapie mit Antithrombin kommt bei solchen Patienten nicht in Frage.

Die Ernährung der Patienten ist von großer Bedeutung und sollte damit angefangen werden, sobald die Patienten stabilisiert sind. Eine *per os* Ernährung ist vorzuziehen, falls das möglich ist. Bei intubierten Patienten ist die enterale Ernährung durch eine nasogastrische oder nasoduodenale Sonde besser als die parenterale Ernährung. Bei der Kalkulation des täglichen Kaloriebedarfs sollte es in Betracht genommen werden, dass eine hyperkatabole Situation vorliegt, die den Kalorie- und Proteinbedarf deutlich erhöhen. Zusätzlich sollten Vitaminen (Vit. A und C) und Mineralien (z.B. Zinc) zur Förderung der Wundheilung verabreicht werden [67].

5. Mortalität und Prognose

In der Literatur schwanken die Mortalitätsraten zwischen 13% und 76% [33,35,71-90]. In den letzten Jahren wurden auf Grund einer Optimierung der Behandlung von Patienten mit NF bessere Ergebnisse erreicht. Heutzutage beträgt die Mortalität nach NF bei frühzeitiger Erkennung der Krankheit und aggressiver operativer Versorgung ungefähr um 25%, wobei früher eine Mortalität von 40% der Regel war. Die verschiedenen Typen verweisen verschiedene Mortalitätsraten; z. B. eine NF durch *Clostridium spp.* resultiert in Tod in fast 70% der Fälle [91]. Der für die Mortalität hauptwiegende Faktor ist der Zeitpunkt der operativen Versorgung. Je früher die Patienten operiert werden, desto besser sind die Ergebnisse. In der Studie von Freischlag *et al.* bedeutete eine 24 Stunden Verzögerung der operativen Therapie einen Anstieg der Mortalität auf 36% zu 70% [84]. Anaya *et al.* entwickelten eine für

die Mortalität prognostischen Score [17] (Tabelle 7). Demzufolge ist die Mortalität beim Vorliegen den folgenden Faktoren höher: Alter >50 Jahre, Leukozytenzahl >40.000 /mm³, Hämatokrit <50%, Herzfrequenz >110 /min, Temperatur <36°C und Serum Kreatinin Werte >1,5 mg/dL. Jeder einzelne von diesen Faktoren war unabhängig mit höherer Mortalität assoziiert. Die Beteiligung des Stammes und des Halses im Vergleich zu einer peripheren Beteiligung ist auch mit deutlich höheren Mortalitätsraten assoziiert.

Mortalitätsprognostische Faktoren nach Anaya <i>et al.</i>
Alter >50 Jahre
Leukozytenzahl >40.000 /mm ³
Hämatokrit <50%
Herzfrequenz >110 /min
Temperatur <36°C
Serum Kreatinin Werte >1.5 mg/dL

Tabelle 7. Mortalitätsprognostische Faktoren nach Anaya *et al.* [17]

6. Fragestellung

Das Ziel dieser retrospektiven Studie war die Analyse und Evaluation des therapeutischen Regimes, die Erkennung der Populationscharakteristika und des Keimspektrums, sowie der Einwirkung von Komorbiditäten auf die Mortalität von Patienten mit klinisch und mikrobiologisch nachgewiesener NF. Ferner sollten anhand der erhobenen klinischen-patientenspezifischen, mikrobiologischen und laborchemischen Daten prognostisch relevante Faktoren ermittelt werden, die es erlauben zumindest retrospektiv Patienten mit NF hinsichtlich des Outcomes bestimmten Risikogruppen zuzuordnen.

7. Materialien und Methodik

Für die vorliegende Studie wurde eine elektronische ICD-9 Suche durchgeführt, um alle Patienten zu identifizieren, die innerhalb von 6 Jahren (1. Januar 2005 – 31. Dezember 2010) im Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie, Charité - Universitätsmedizin Berlin aufgrund einer NF versorgt wurden. Die Suche ergab eine Population von 24 Patienten mit gesicherter Diagnose einer NF. Die initiale klinische

Diagnose wurde immer durch histologische und mikrobiologische Untersuchungen intraoperativ erworbener Proben bestätigt. Die Kriterien für die Bestätigung der Diagnose bei der histopathologischen Untersuchung waren das Vorliegen von Faszien- und/oder Muskelnekrose in Kombination mit dem mikroskopischen Nachweis von Bakterien.

7.1. Patientencharakteristika

Die Population der Studie bestand aus 24 Patienten (15 männlich / 8 weiblich) mit einem Durchschnittsalter von $53,2 \pm 18,1$ Jahren (range:20-77 Jahre). Das mittlere Alter der weiblichen Pat. lag bei $47 \pm 23,1$ Jahren und der männlichen bei $57,9 \pm 13,6$ Jahren und war statistisch nicht signifikant unterschiedlich ($p=0.385$). Durchschnittlich bestanden $3,6 \pm 3,6$ Komorbiditäten pro Patient. Dreizehn Patienten (54,2%) waren Raucher. Bei acht Patienten bestand chronischer Alkoholabusus, während in 3 Fällen (12,5%) nachgewiesener intravenöser Drogenabusus bestand. Acht Patienten (33,3%) hatten Diabetes mellitus als Nebendiagnose, wobei bei der Hälfte davon eine Insulin-abhängige Diabeteserkrankung vorlag. Kardiovaskuläre Erkrankungen (KVE) waren in 8 Patienten (33,3%) vorhanden. Aufgrund von Niereninsuffizienz vor der Entwicklung der NF-Infektion bestand die Notwendigkeit einer Hämodialyse bei 5 Patienten (20,8%). Acht Patienten (33,3%) waren immunsupprimiert, entweder infolge einer vorbestehenden HIV Infektion ($n=3$) oder bei stattgehabter Organtransplantation ($n=5$). Außer einer Patienten, die drogenabhängig war, hatten alle Patienten mindestens eine Begleiterkrankung. Eine anamnestisch bekannte gravierende Infektion mit einem beschwerdefreien Zeitraum von mindestens 2 Jahren trat bei 7 Patienten (29,1%) in der Vergangenheit auf. Ein Patient erlitt ein Rezidiv nach 2 krankheitsfreien Jahren.

Neun Patienten (42,8%) wurden initial in anderen Krankenhäusern versorgt und wurden in das Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie zur weiteren Therapie verlegt.

7.2. Algorithmus der chirurgischen Therapie

Nach der Bestätigung der klinischen Diagnose wurden chirurgische Maßnahmen mittels ausgedehnter Fasziotomien und wiederholten, aufeinander folgenden radikalen Débridements, sowohl initial, als auch in einem 12-24 Stunden Rhythmus durchgeführt (Abbildung 13). Klinisch hinweisend auf eine NF war der

charakteristische Weichteilbefund im Verbund mit der für die NF typischen, pathognomonischen enormen Dynamik der extrem rasch voranschreitender lokalen Weichteilnekrosen sowie das typische Profil der lokalen und systemischen Inflammation. Neben der intraoperativen Präsenz von nekrotischen Gewebe ohne Durchblutungskapazitäten und unklarer, trüber Flüssigkeit ("dishwater" fluid), war das Fehlen einer normalen Konsistenz der Weichteile ein weiterer Hinweis. Nach durchgeführter, immer offener Wundversorgung wurden radikale, wiederholte Re-Débridements und Fasziektomien und systemische anti-inflammatorische ITS-Therapie eingesetzt. Nachdem die lokale als auch systemische Situation aus klinischer, mikrobiologischer und laborchemischer Hinsicht unter Kontrolle gebracht wurde, konnte die endgültige Rekonstruktion der Weichteile durchgeführt werden (Abbildung 14).

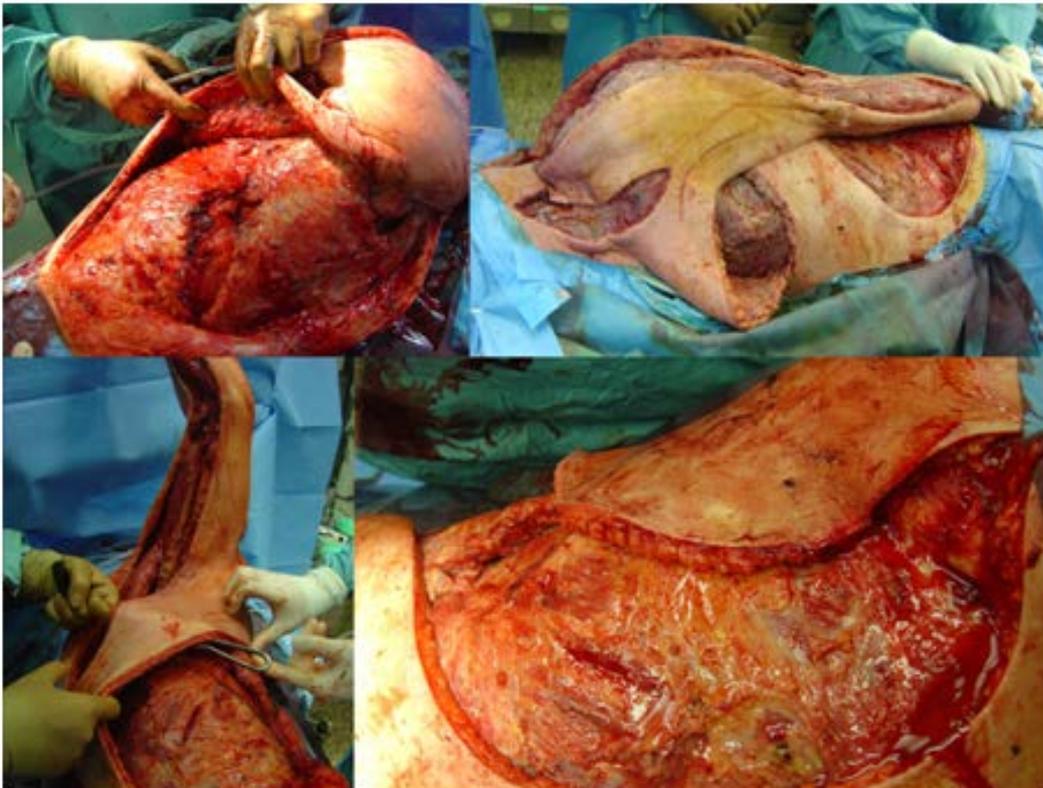


Abbildung 13. Intraoperativer Befund eines 45-jährigen männlichen Patienten mit NF der Brustwand, der linken oberen Extremität und des Beckens. Ausgedehntes Débridement und Resektion des nekrotischen Gewebes. Postoperativ erfolgte die offene Wundbehandlung und konsekutive Re-Débridements bis zur Kontrolle der Infektion.



Abbildung 14. Postoperatives Ergebnis des gleichen Patienten von Abbildung 13 ein Jahr nach der Operation. Ein sekundärer Wundverschluss war in dem Fall möglich.

Die Patientendaten wurden retrospektiv ausgewertet. Folgende Daten wurden erfasst:

Majorparameter	Minorparameter
Alter	Rauchen
Geschlecht	Drogenabusus
Mortalität	Zeit bis zur Operation
Keimspektrum	Verlegung
Primäre Infektionsursache	Verweildauer im Krankenhaus
Antibiotische Therapie	ITS Aufenthalt
Komorbiditäten	Alkoholabusus
Aufgetretene Komplikationen	Hämodialyse in der Anamnese
SIRS	Gravierende Infektion in der Anamnese
DIC	
Immunsuppression	
Infektlokalisation	
Anzahl der durchgeführten Operationen	
Weichteilrekonstruktion	
Amputation	
Laborwerte bei der Aufnahme	

8. Statistische Analyse

Die kontinuierlichen Variablen wurden als Mittelwert und Standardabweichung dargestellt. Die nominellen Daten wurden als Prozente vorgelegt. Student's t-Test oder Wilcoxon-Mann-Whitney Test wurden für den Vergleich von kontinuierlichen unabhängigen Variablen zwischen zwei Gruppen angewendet. Die kategorischen Daten wurden mittels entweder χ^2 Test oder Fisher-Exact-Test verglichen. Ein Unterschied war statistisch signifikant wenn $p \leq 0.05$.

9. Ergebnisse

9.1. Anamnese und initiale Symptomatik

Alle Patienten stellten sich initial mit unspezifischer Inflammationssymptomatik, wie Schwellung und Schmerzen, vor. Auch die aus externen Krankenhäusern sekundär in unser Centrum verlegten Patienten hatten nach Berichten der vor Ort behandelnden ärztlichen Kollegen eine unspezifische Anamnese in deren Zentrum ein unklares Infektgeschehen mit konsekutiven Weichgewebsnekrosen stand. In 9 Patienten (37,5%) trat die Infektion nach einem Bagateltrauma auf, während in 4 Patienten (16,7%) sich die NF postoperativ, d.h. infolge eines chirurgischen Eingriffes entwickelte. In 2 (8,3%) Patienten wurde die NF nach dem Auftritt eines Abszesses beobachtet währenddessen in 4 Patienten (16,7%) sich die NF im Gefolge einer initial unauffälligen, bereits abgeklungenen Infektion diagnostizieren ließ. Eine leere Anamnese ohne definitiv fassbare Ursache konnte in 5 Fällen (20,8%) nachgewiesen werden (idiopathische NF) (Abbildung 15).

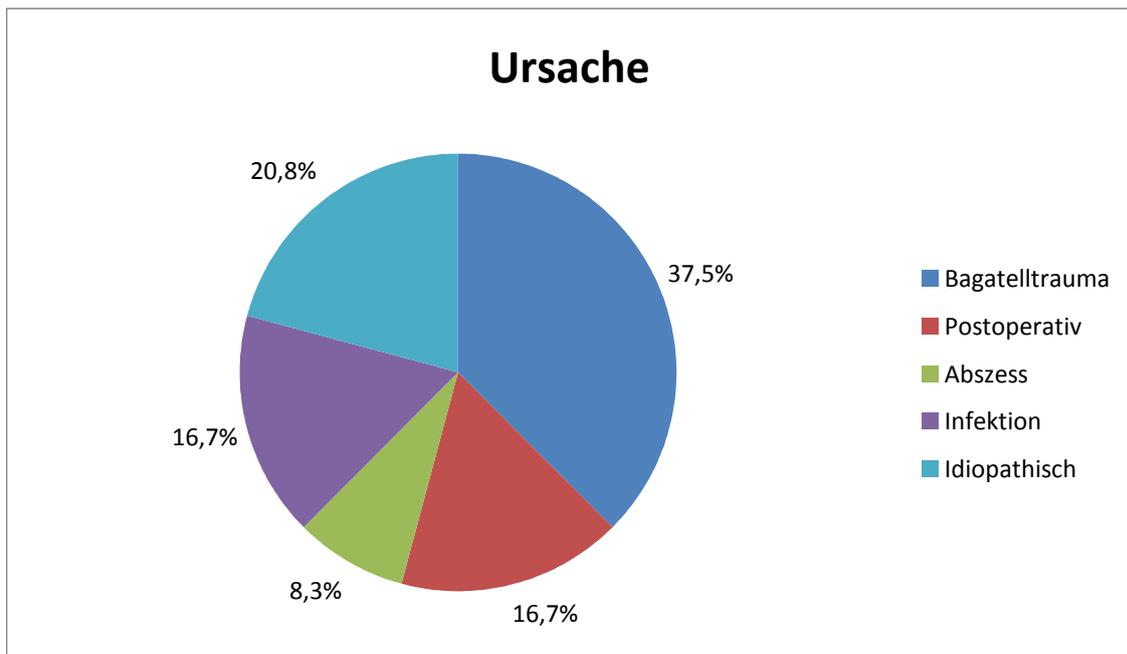


Abbildung 15. Graphische Darstellung der eruierten Ursachen der NF in der vorliegenden Studienpopulation

9.2. Infektlokalisation

In 5 Patienten (20,8%) war die Infektion an der oberen Extremität und in 9 Patienten (37,5%) an der unteren Extremität lokalisiert. In 5 Patienten (20,8%) lag eine Brustwand vor. Eine Stamm- und Beckenbeteiligung, sowie eine Beteiligung der proximalen unteren Extremität bestanden in 5 Fällen (20,8%). (Abbildung 16)

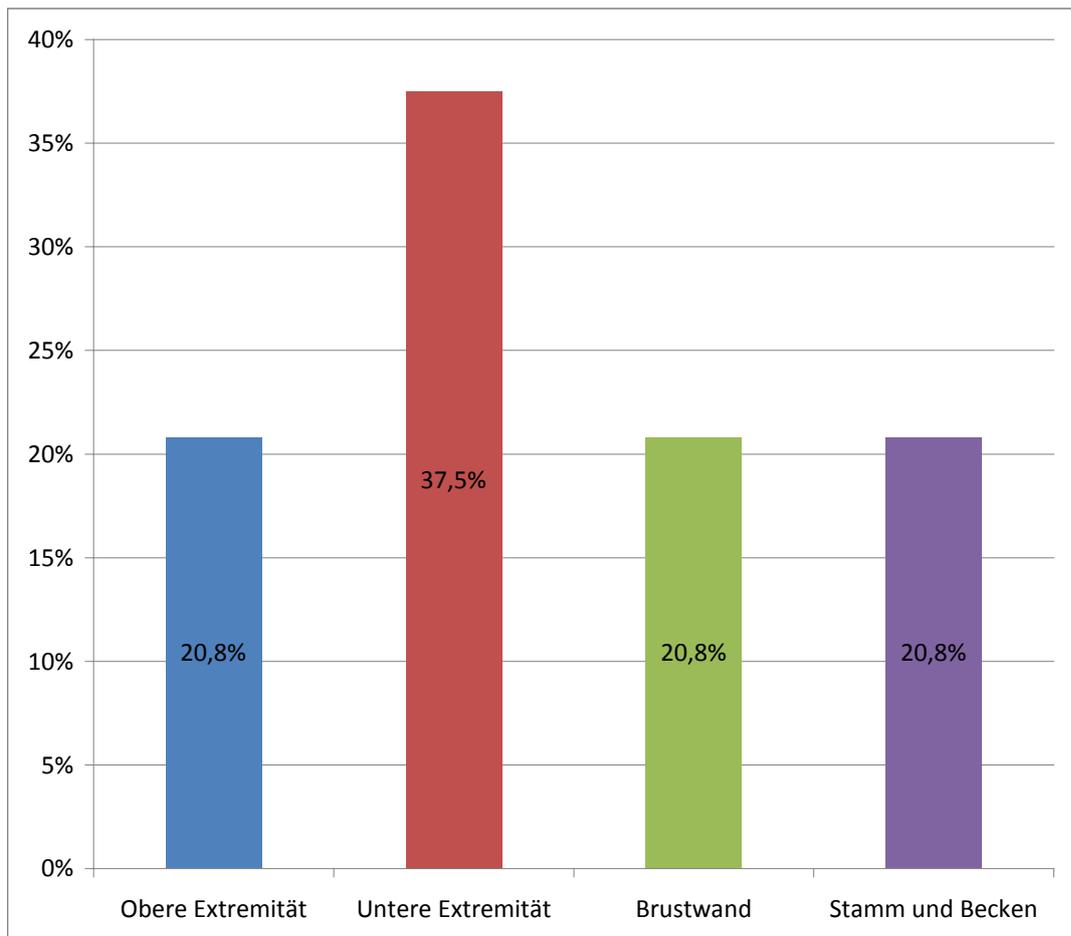


Abbildung 16. Lokalisation der NF in der Studienpopulation.

9.3. Labordiagnostik

Die durchschnittlichen Laborwerte der Studienpopulation bei der Aufnahme in unserem Centrum sind auf der Tabelle 9 zu sehen. Alle Patienten wiesen bei der Aufnahme erhöhte CRP Werte mit einhergehender Leukozytose auf. Durchschnittlich lag eine Hyperglykämie (Glukose >150 mg/dL) bei der initialen Vorstellung schon vor (5/24 Patienten waren normoglykämisch; 1 Patient war hypoglykämisch). Die Nierenfunktion war beeinträchtigt, eine Hyponatriämie (Na^+ <135 mmol/L) wurde durchschnittlich nachgewiesen (13/24 Patienten waren hyponatriämisch). Die Gerinnungsparameter waren zumeist entweder pathologisch (aPPT; Verlängerung der Gerinnungszeit) oder grenzwertig normal (Thrombozyten, INR). Es bestand ebenfalls eine Anämie, wie die Hämatokrit- und die Hämoglobin-Werte zeigten. (Tabelle 8)

Variable	
Na ⁺ (mmol/L)	134,1 ± 5,4
K ⁺ (mmol/L)	4,1 ± 1,2
Kreatinin (mg/dL)	1,76 ± 1,25
C-reactive protein (mg/dL)	23,4 ± 19,9
Glukose (mg/dL)	198,5 ± 140,9
Leukozyten (/pL)	12,0 ± 7,5
Erythrozyten (/pL)	3,8 ± 0,7
Hämoglobin (g/dL)	11,4 ± 2,4
Hämatokrit (%)	0,33 ± 0,66
Thrombozyten (/nL)	193,3 ± 78,6
PTT (%)	68,6 ± 16,3
INR	1,35 ± 0,27
aPTT (sec)	38,8 ± 7,05

Tabelle 8. Darstellung der initialen laborchemischen Parameter aller Patienten zum Zeitpunkt der Auf- / Übernahme in unser Centrum.

9.4. Operative und intensivmedizinische Maßnahmen

Im Mittel wurden $8,1 \pm 4,7$ Operationen pro Patient durchgeführt. Fünfzehn Patienten (62,5%) wurden innerhalb von 24 Stunden nach der stationären Aufnahme in unserem Centrum operiert. Die durchschnittliche Verweildauer auf der ITS lag bei $22,0 \pm 19,8$ Tagen und die mittlere, gesamte stationäre Verweildauer in unserem Centrum war $50,7 \pm 25,6$ Tage. Die Indikation für eine Amputation wurde in 4 Fällen gestellt, davon wurden 2 an der oberen und 2 an der unteren Extremität durchgeführt. Bei einem Patienten wurde eine Amputation sowohl der oberen, als auch der unteren Extremität durchgeführt. Eine externe Hemipelvektomie war bei einem Patienten notwendig (Tabelle 9).

Bei 13 Patienten (54,1%) war eine plastische Mesh-Graft Rekonstruktion erforderlich, ein sekundärer Wundverschluss ohne plastische Rekonstruktionsverfahren war in 9

Fällen (37,5%) möglich. Eine Weichteilrekonstruktion mittels Lappenplastik wurde in 2 Fällen (8,3%) durchgeführt.

Durchschnittlich wurden 11,1 Erythrozytenkonzentrate (EKs) (SA 15,4) und 20 Fresh Frozen Plasma (FFPs) (SA 33,7) pro Patient verabreicht. Acht Patienten (33,3%) haben ein Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom (SIRS) entwickelt, eine Disseminierte intravasale Koagulopathie (DIC) wurde in 5 Patienten (20,8%) diagnostiziert. Alle Patienten, die sich eine DIC entwickelten, starben. Die Mortalitätsrate war insgesamt 20,8% (5 von 24 Patienten).

Parameter	
Mittl. Alter (SD und Range)	53,2±18,1 (20-77)
Geschlecht (männl./ weibl.)	15/9
Präexistente Komorbiditäten	3,6(±3,5)
Bestehende Immunsuppression in % (Anzahl)	33,3 (8/24)
Dialysepflichtige Niereninsuffizienz in % (Anzahl)	20,8(5/24)
Diabetes mellitus in % (Anzahl)	33,3 (8/24)
Kardiovaskuläre Erkrankung in % (Anzahl)	33,3 (8/24)
Infektion in der Anamnese % (Anzahl)	29,1 (7/24)
Nikotinabusus in % (Anzahl)	54,2 (13/24)
Drogenabusus in % (Anzahl)	12,5 (3/24)
Alkoholabusus in % (Anzahl)	33,3 (8/24)
Mittlere ITS Aufenthaltsdauer (Tage)	22,0±(19,8)
Krankenhausaufenthalt gesamt (Tage)	50,7±(25,6)
Primärvorstellung in/ Verlegung aus anderer Klinik in % (Anzahl)	42,8 (10/24)
Mittlere Anzahl von Operationen (Range)	8,1±4,7(3-38)
Patienten mit OP innerhalb der ersten 24h nach Aufnahme in % (Anzahl)	62,5 (15/24)
Majoramputation von Extremitäten in % (Anzahl)	16,7 (4/24)
Mortalität in % (Anzahl)	20,8 (5/24)
SIRS in % (Anzahl)	33,3 (8/24)
DIC in % (Anzahl)	20,8 (5/24)
Mittlere Anzahl transfundierter EKs	11,1±15,4
Mittlere Anzahl transfundierter FFPs	20±33,7

Tabelle 9: Patientencharakteristika und Prognose-relevante Parameter

9.5. Mikrobiologische Befunde

Eine multibakterielle Infektion (Typ I NF) wurde in 11 Patienten (45,8%) diagnostiziert. Eine Mischinfektion von Gram (-) und Gram (+) Keimen oder Anaeroben wurde in 9 von diesen Patienten festgestellt. Eine Typ II Monoinfektion

war in 13 Fällen (54,2%) nachweisbar. Ein hämolytischer Streptokokkus der A Gruppe wurde bei 6 Patienten (25%) identifiziert, ein hämolytischer Streptokokkus der Gruppe G bei einem Patienten (4,2 %). Ein Methicillin – resistent *Staphylococcus aureus* verursachte die Infektion in 5 Patienten (20,8%), während *Candida albicans* in einem Patienten erkannt wurde (4,2%). (Abbildung 17)

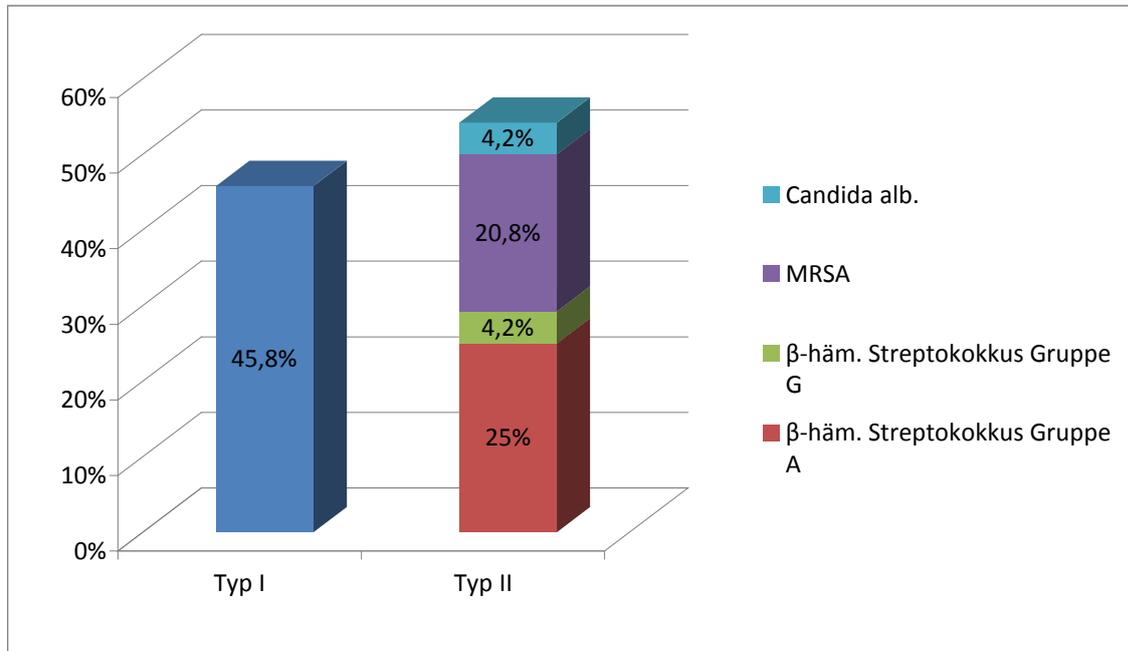


Abbildung 17. Keimspektrum und Verteilung der zwei Typen von NF in der Studienpopulation.

9.6. Unterscheidungsmerkmale von überlebenden und nicht– überlebenden Patienten

Abhängig von der Mortalität der NF wurden in der vorliegenden Patientenkohorte zwei Gruppen gebildet (survivor/ non-survivor) (Tabelle 10). Die statistische Auswertung der Daten zwischen den beiden Gruppen zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied in der Häufigkeit einer DIC ($p < 0,001$). Die verabreichten FFPs waren signifikant mehr in der Gruppe der Patienten, welche die NF nicht überlebten ($p < 0,001$). Die Zahl der Thrombozyten bei der Aufnahme zwischen den beiden Gruppen war mit niedrigeren Werten in der Gruppe fast statistisch signifikant ($p = 0,052$). Zusätzlich bestand eine Tendenz für schlechtere Gerinnungswerte wie PTT und INR in der Gruppe der nicht überlebenden Patienten. In Bezug auf das Keimspektrum bestand kein Unterschied zwischen beiden Gruppen. Die Häufigkeit einer Stammbeteiligung war signifikant höher in der Gruppe nicht überlebender

Patienten ($p < 0,01$), während das Einsetzen einer kombinierten empirischen antibiotischen Therapie bei überlebenden Patienten häufiger war ($p < 0,001$). In 60% der Patienten welche nicht überlebten wurde initial als empirische antibiotische Therapie nur Ampicillin/Sulbaktam eingesetzt.

Parameter	Survivor (n=19)	Non-Survivor (n=5)	p
Alter (Jahre)	51,8±18,2	58,6±10,4	0,43
Anzahl von Operationen	8,3±3,9	7,4±7,6	0,19
Krankenhausaufenthalt (Tage)	54,5±24,2	36,0±27,8	0,15
ITS Aufenthalt (Tage)	19,1±17,0	33,0±27,7	0,17
Thrombozyten (/nL)	211,7±75,2	134,4±62,7	0,052
PTT % (No.)	72,1±14,4	58,0±18,8	0,09
INR	1,30±0,23	1,55±0,38	0,21
aPTT (sek)	38,2±7,4	40,6±6,3	0,52
Leukozyten (/pL)	13,0±7,7	8,5±6,6	0,12
CRP (mg/dL)	23,9±21,3	21,7±15,6	0,85
Kreatinin (mg/dL)	1,56±1,13	2,39±1,57	0,26
EKs (No.)	7,4±8,8	30,6±29,8	0,09
FFPs (No.)	6,6±10,8	91,3±17,5	0,003
DIC % (No.)	5,2 (1/19)	100 (5/5)	<0,001
Becken-/ Thoraxbeteiligung % (No.)	21 (4/19)	100 (5/5)	0,003
Initiale antibiotische Kombinationstherapie % (No.)	84,2 (16/19)	40 (2/5)	<0,001

Tabelle 10. Darstellung der patientenspezifischen Merkmale und Prognose-relevanten Faktoren in überlebenden vs. nicht-überlebenden Patienten.

10. Diskussion

In der vorliegenden Studie wurden erstmals am Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie alle Patienten der Jahre 2005 - 2010 hinsichtlich patientenspezifischer Parameter und prognostisch relevanter Risikomerkmale retrospektiv analysiert und deren Einfluss auf das Überleben der NF untersucht. Die Resultate zeigten, dass obwohl sich in den letzten Jahren die Mortalitätsrate gebessert hat, die NF eine nach wie vor sehr ernstzunehmende Infektionserkrankung der Weichteile darstellt, die sich durch eine enorm fulminante Dynamik in ihrer Progression auszeichnet und auch in der vorliegenden Patientenkohorte noch in 20,8% der Fälle letal endete. Die präsentierte retrospektive Analyse konnte bestätigen, dass eine frühe zuerst klinische, dann mikrobiologische und histopathologische Diagnosestellung gefolgt von einer konsequenten und notfallmäßigen chirurgischen Therapie (Fasziotomien, Fasziektomien und Redébridements) den Schlüssel zu einer reduzierten Mortalitätsrate bei Patienten mit einer NF darstellt [91,92]. Um diese Überlebensraten zu erreichen aber auch akzeptable funktionelle Ergebnisse zu erzielen, muss diese chirurgische Therapie unbedingt sowohl initial als auch im weiteren Verlauf durch Re-Evaluation mit flankierenden intensivmedizinischen, mikrobiologischen (Antibiogramm) und plastisch-chirurgischen Maßnahmen abgestimmt werden.

Die differenzierte Auswertung patientenspezifischer Parameter und assoziierter Komorbiditäten / Risikomerkmale konnte aber ferner aufzeigen, dass sich hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit eine NF zu überleben bestimmte Faktoren identifizieren ließen, welche outcomerelevant sind.

Ein entscheidender Punkt ist, dass multimorbide Patienten, die eine NF-suspekte Weichteilinfektion mit einhergehender Beeinträchtigung der Gerinnungsparameter aufweisen, ein aggressives Therapieschema mit Breitbandantibiotika und einer großzügigen Indikationsstellung zur chirurgischen Intervention bekommen sollen. Gestützt wird diese Auffassung, dadurch, dass bei Patienten in der vorliegenden Kohorte mit einer initial vorliegenden Verbrauchskoagulopathie (DIC) die NF in allen Fällen nicht überlebt werden konnte.

Obwohl die Inzidenz der NF noch relativ niedrig ist, nimmt ihre Prävalenz ständig zu [93,94]. Hierfür sind multiple pathogenetische Faktoren verantwortlich. So steigt kontinuierlich die Zahl von multimorbiden und immunsupprimierten Patienten und die

Alterung der Bevölkerung nimmt zu, was aufgrund der vermehrten Infektanfälligkeit als der Hauptgrund der steigenden Inzidenz der NF betrachtet wird. Auf Grund von den oben genannten Punkten ist jede Weichteileinfektion bei solchen Patienten extrem verdächtig auf NF [95]. Die Wichtigkeit einer raschen und aggressiven Versorgung in diesen Fällen ist lebensrettend und kann nicht überschätzt werden [92]. Eine frühe Erkennung der in den frühen Stadien der Krankheit unspezifischen und atypischen Symptomatik stellt die Hauptproblematik und diagnostische Herausforderung gleichermaßen dar. Spezielle, klar erkennbare und indikative Symptome, die zur klinischen Diagnose führen könnten, bestehen leider nur in der letzten Phase der Infektion [96], was alle Therapiemaßnahmen nicht selten erfolglos sein lässt. Daher werden Bemühungen unternommen zusätzliche Indikatoren und Faktoren zu identifizieren welche zur rasche Diagnosestellung führen können und somit die anfangs unspezifische klinische Untersuchung unterstützen und dadurch die Sensitivität und Spezifität der Diagnosestellung verbessern [93,40]. Hierfür in Frage kommen laborchemische/ mikrobiologische Marker, intraoperative Befunde und spezifische Patientencharakteristika, die bei der frühen Diagnose und der Indikationsstellung für operative Therapie von Bedeutung sein können oder aber, aus retrospektiven Studien bekannt, prädiktiv für einen rapiden Verlauf oder reduzierte Prognose sein können. Zusätzlich sind diese Faktoren auch bei der Patientenstratifizierung wichtig, da sich in Kenntnis bestimmter prognoserelevanter Faktoren Patienten von vornherein bestimmten Risikogruppen zuordnen lassen, die dann ein initial bereits aggressiveres oder spezifisches Management erfordern, um so der Eskalation der NF und konsekutiven Gewebenekrosen aktiv entgegenzuwirken [25]. Des Weiteren ist die Erkennung des Keimspektrum für das Einsetzen von der geeigneten antibiotischen Therapie von großer Bedeutung. Das Keimspektrum ändert sich ständig: früher waren die Mischinfektionen häufiger, aktuell nimmt die Inzidenz von Monoinfektionen durch multiresistente Keime ständig zu [3,94].

Die Patientencharakteristika in der vorliegenden Studienpopulation sind hinsichtlich der für die Manifestation einer NF prädisponierenden Faktoren in Übereinstimmung mit Ergebnissen früherer Studien [97,98,32]. Durchschnittlich wiesen die Patienten eine mittlere Anzahl von $3,6 \pm 3,5$ Komorbiditäten auf. Diabetes mellitus, Immunsuppression bei HIV-Infektion oder nach Transplantation, kardiovaskuläre Erkrankung und Niereninsuffizienz waren die häufigsten Begleiterkrankungen in

diesem Patientenkollektiv. Frühere Studien zeigten bereits ein zunehmendes Risiko für die Ausbildung einer NF, bei gleichzeitigem Vorliegen der o. g. Komorbiditäten [38]. Daher sollte bei multimorbiden Patienten mit unklaren Weichteileinfektionen eine NF unbedingt ausgeschlossen werden, auch wenn kein klares ursächliches Ereignis in Form eines Minimaltraumas oder vorbestehender Infektion anderer Genese in der Anamnese besteht. Die Tatsache, dass bei den meisten Patienten die Infektion entweder nach einem Bagateltrauma oder idiopathisch auftritt, bestätigt den o. g. Punkt [1]. Dies war auch der Fall in der vorliegenden Studie; in 37,5% der Fälle trat die Infektion nach einem Bagateltrauma, während in 20,8% der Patienten kein Trauma oder anderes kausatives Ereignis in der Anamnese nachweisbar war.

Die laborchemische Blutanalyse des peripheren Serum und Plasma von Patienten mit NF zeigen initial als auch im Verlauf wenn auch unspezifische aber deutliche Veränderungen: Die Patienten der vorliegenden Studie waren hyponatriämisch, während die Werte für Kaliumionen normal waren. Die Nierenfunktion war gestört und die durchschnittlichen Kreatinin-Werte lagen bei $1,7 \pm 1,2$ mg/dL. Eine Hyperglykämie mit durchschnittlichen Glukosekonzentrationen von $198,5 \pm 140,9$ mg/dL lag initial vor. Die systemische CRP-Konzentration im Serum war ($23,4 \pm 19,9$ mg/dL); eine leichte Leukozytose und eine moderate Anämie war ebenfalls vorhanden. Diese Veränderungen sind konform mit den Resultaten wie sie in den Studien von Wall *et al.* [41] und Wong *et al.* [25,43] aufgedeckt werden konnten. Interessanterweise bestand in der vorliegenden Population zusätzlich eine Störung der Gerinnung im Sinne einer Koagulopathie. Obwohl der INR der NF Patienten nicht signifikant beeinträchtigt schien, war die PTT pathologisch erniedrigt und aPTT erhöht. Eine nennenswerte Thrombopenie war nicht evident. Allerdings bestand in den die NF nicht überlebenden Patienten eine Neigung zu niedrigeren Werten, was bei den überlebenden Patienten nicht der Fall war. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den überlebenden und nicht überlebenden Patienten konnte nicht nachgewiesen werden. Die p Werte von 0,052 mit einer Power von nur 0,40 verfehlen knapp das Signifikanzniveau und verdeutlichen somit allenfalls einen Trend. Man kann vermuten, dass diese Tendenz auf Grund der kleinen Populationsgröße nicht signifikant ist. Des Weiteren konnte bei 80% der nicht überlebenden Patienten (4/5), initial eine Koagulopathie mit einer DIC nachgewiesen werden. Zusätzlich bestand ein signifikanter Unterschied in der Inzidenz von DIC und

in der Zahl der transfundierten FFPs zwischen den überlebenden und nicht überlebenden Patienten. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass bei NF Patienten mit initial manifester Koagulopathie oder auch bei Patienten, deren Gerinnungswerte an den Normalgrenzen liegen diese Parameter prognostisch relevant und somit prädiktiv für ein erhöhtes Risiko sind Komplikationen zu erleiden oder auch an der NF zu versterben. Aus klinischer Perspektive sollten diesen Resultaten zufolge diese Patienten kritisch beobachtet werden und es sollte großzügig die Indikation für Substitution von Gerinnungsfaktoren gestellt werden [99]. In der Gruppe der überlebenden Patienten, die bei der Aufnahme bessere Gerinnungsfaktoren aufwiesen, gab es nur einen Patienten (5,2%) der eine DIC entwickelte.

Die vorliegenden Auswertungen der Lokalisation und die Ausdehnung der NF Infektion besaßen ebenfalls nennenswerte Auswirkungen auf die Mortalität der Patienten. Bei allen Fällen bestand in der Gruppe der nicht überlebenden Patienten eine Mitbeteiligung des Stammes. Das Becken und der Thorax waren in nur 21% der Fälle (4/19) in der Gruppe der überlebenden Patienten betroffen ($p < 0,01$). Unsere Daten unterstützen die Hypothese, dass die Prognose bei Übergreifen und Ausdehnung der NF auf die Becken- oder Stammregion signifikant schlimmer ist [100]. Die frühe und aggressive operative Versorgung, notfalls auch durch eine Amputation, zur Vermeidung der sekundären Stammbeteiligung ist enorm prognoserelevant und kann demzufolge lebensrettend sein („life before limb“). Die Mehrheit der amputierten Patienten (3/4) in dieser Studie überlebte, während in der Gruppe der nicht überlebenden Patienten nur in einem Fall eine Amputation durchgeführt wurde.

Die identifizierten Keime in der vorliegenden Population bestätigen im Vergleich zu den letzten Jahren einen Wandel im NF Keimspektrum [38,25]. Früher waren die Mischinfektionen häufiger (Typ I NF) [97,101,102]; was in dieser Studie nicht bestätigt werden konnte. In der Mehrheit der Patienten (54,2%) war eine Typ II NF vorhanden. Der hämolytische Streptokokkus der Gruppe A und der *Staphylococcus aureus* waren die am häufigsten erkannten Bakterien. Bemerkenswert war die vorhandene Resistenz gegen Methicillin in allen Fällen einer Infektion durch einen *Staphylococcus aureus* (Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* – MRSA). Dieser Befund geht konform mit vergleichbaren Studien, die einen Anstieg der aufgrund MRSA Infektionen bei NF Patienten [6]. Interessanterweise wurde bei

einem HIV-Patienten eine NF nachgewiesen, die durch eine *Candida albicans* verursacht wurde. Es ist anzunehmen, dass in den kommenden Jahren auf Grund des Anstieges in der Zahl der immunsupprimierten Patienten die Prävalenz solcher Infektionen zunehmend wird. In den Typ I NF Fällen bestand eine Mischung von Aerobier Gram (+) und Gram (-), sowie von Anaerobier Bakterien. Analog zu multimorbiden Patienten muss daher bei Patienten mit Immunsuppression indifferent welcher Genese und suspekter Weichteilinfektion besondere Wachsamkeit herrschen und diagnostische Bemühungen unternommen werden, eine NF auszuschließen oder eben frühzeitig auf die Spur zu kommen.

Es konnte in der vorliegenden Studie gezeigt werden, dass bei den verstorbenen Patienten im Vergleich zu den überlebenden Patienten eine empirische antibiotische Monotherapie bei noch ausstehenden Ergebnissen des Antibiogramms signifikant häufiger eingesetzt wurde. Das Präparat, das am häufigsten eingesetzt wurde, bestand aus einer Kombination von Ampicillin und Sulbactam. Ampicillin ist ein Betalaktam-Antibiotikum und Sulbactam ein β – Lactamase – Inhibitor. Obwohl die Kombination von Ampicillin and Sulbactam ein Breitbandspektrum – Antibiotikum ist, kann es nicht als suffizient für die Therapie von solchen gravierenden Infektionen betrachtet werden [53]. Die initiale Beifügung vom Clindamycin in dem Schema kann die Effizienz der antibiotischen Therapie deutlich verbessern. Clindamycin ist ein Inhibitor der Proteinsynthese und kann bei Streptokokkus oder Klostridien Infektionen die Produktion von Endotoxinen und M Proteinen blockieren, die zu einer DIC oder zu einem SIRS führen können [38].

Die ersten Phasen der NF sind leider durch unspezifische Symptome gekennzeichnet und maskieren daher die richtige Diagnose. Daher wurde und wird seltener eine effektive empirische antibiotische Therapie eingesetzt. Die Aufdeckung der pathophysiologischen Mechanismen und die Bestimmung prognostisch relevanter Faktoren für die Identifizierung der Hoch-Risiko Patienten und das Erreichen von besseren Versorgungsergebnissen dieser gravierenden Infektion ist daher extrem wichtig. Entsprechend den in der vorliegenden Studie retrospektiv identifizierten Prognosefaktoren können in absteigender Reihenfolge der statistischer Signifikanz das therapeutische Outcome reduzieren und die Mortalität steigern:

-die initiale antibiotische Monotherapie,

-die Koagulopathie,

-die Beteiligung von Stamm, Thoraxwand und den proximalen Segmenten der Extremitäten,

- und die zunehmende Zahl von Komorbiditäten sowie eine bestehende Immunsuppression.

Eine Einbindung und Berücksichtigung dieser prognostisch relevanten Faktoren in gängige Therapieschemata der NF scheint daher unbedingt erforderlich, um eine rechtzeitige therapeutische Intervention nicht zu verpassen und die ansonsten deletäre Prognose zu verbessern.

Bei multimorbiden Patienten mit für NF prädisponierenden Faktoren, die sich mit einer Weichteileinfektion in der Rettungsstelle vorstellen, empfehlen wir den Einsatz von einem doppelten antibiotischen Schema mit einem Breitbandspektrum – Betalaktam – Antibiotikum und Clindamycin. Bei Verdacht auf eine MRSA Infektion können sich Vancomycin, Linezolid oder Daptomycin als nützlich erweisen. Allerdings favorisieren wir initial Linezolid auf Grund der hohen Rate von Patienten mit Niereninsuffizienz. Bei Hochrisikopatienten im fortgeschrittenen Stadium und kritischen Zustand ist bis zum Vorliegen des Antibiogrammes ein Triple-Schema mit Penicillin, Aminoglykoside und Clindamycin indiziert [30]. Die Monotherapie mit Imipenem oder Meropenem kann als Alternative dienen.

Die Zahl der pro Patient durchgeführten Operationen in der vorliegenden Studie war im Vergleich zu früheren Studien höher [101]. Dies lässt sich dadurch erklären, dass ein aggressives operatives Verfahren mit ausgedehnten Débridements und Second-Look Revisionen im 12-24 Stundenrhythmus in unserem Centrum favorisiert wird. Zusätzlich nimmt die Zahl der Operationen auf Grund von der Verwendung und Wechsel von wundokklusiven Verbänden wie einem Vacuumversiegelung (VAC)-System und der Notwendigkeit einer plastischen Rekonstruktion zu. Es gab kein statistisch signifikanter Unterschied in der Anzahl durchgeführter Operationen zwischen beiden Gruppen. Die rechtzeitige Zuführung zur operativen Maßnahme mit intensiven Débridements in der früheren Phasen der Krankheit ist für die Verbesserung der Prognose extrem wichtig [103,66,5]. Zusätzlich muss aber eine effektive antibiotische Therapie im Verbund mit intensivmedizinischen Maßnahmen und Gerinnungsfaktorenoptimierung zum Einsatz kommen.

Die Verstärkung der interdisziplinären Zusammenarbeit in Diagnostik und Therapie der NF von Unfall-, Viszeral-, Gefäßchirurgen, plastischen Chirurgen, Infektiologen, Mikrobiologen, Pathologen und Intensivmedizinern in der Behandlung der NF hat in den letzten Jahren zu einer signifikanten Minderung der Mortalität geführt [4]. Während die Mortalität der NF in der vergangenen Jahrzehnten bei ungefähr 70% lag [39], liegen heute auf Grund der o. g. interdisziplinären Zusammenarbeit die Werte bei unter 30% [6,37,38,94]. Die 20,8% Mortalität in der vorliegenden Population ist in Übereinstimmung mit den fallenden Mortalitätsraten, die in anderen Studien beschrieben wurden und gleichzeitig ein Indikator für eine vergleichsweise effiziente Therapie der NF an unserem Centrum.

11. Schlussfolgerung

Die Datenanalyse weist auf die große Wichtigkeit der interdisziplinären Zusammenarbeit für die Behandlung der NF hin. Die Kombination von aggressiven chirurgischen Maßnahmen, von optimierter antibiotischer Therapie (Doppelt-Schema von Breitspektrum- Betalaktam- Antibiotiken und Clindamycin) sowie von der frühen Identifizierung von für Sepsis und Koagulopathie prognostischen Faktoren in Hoch-Risiko Patienten kann zu erfolgreichen Ergebnissen und zur Minimierung der Mortalität nach NF führen. Entscheidend ist die Erkennung und Berücksichtigung von prognostisch relevanten Risikofaktoren. Hierdurch wird es ermöglicht mehr als zuvor eine auf das individuelle Patientenprofil zugeschnittene interdisziplinäre Therapie abzustimmen und den Verlauf der NF entscheidend zu beeinflussen.

12. Zusammenfassung

Hintergrund: Nekrotisierende Fasziitis (NF) ist eine seltene aber potenziell tödliche Erkrankung der Weichteile. In den letzten Jahren war ein Wandel in Bezug auf die Patientencharakteristika und das Keimspektrum zu verzeichnen. Das Ziel der vorliegenden Studie war die Identifizierung der Charakteristika und Risikofaktoren der NF Patienten, die Bestimmung des Keimspektrums und die Bestimmung von unterschiedlichen Prognosefaktoren bei überlebenden und nicht überlebenden Patienten.

Materialien und Methodik: Die Daten von allen Patienten mit NF, die ab 1. Januar 2005 bis 31. Dezember 2010 in dem Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie, Campus Virchow Klinikum, Charité Universitätsmedizin behandelt wurden, wurden retrospektiv analysiert.

Ergebnisse: Die Mortalität von den 24 behandelten Patienten betrug 20,8%. Der Mittelwert von Komorbiditäten war $3,6 \pm 3,5$ pro Patient. Diabetes mellitus, kardiovaskuläre Erkrankung (KVE) und Immunsuppression waren die am häufigsten einhergehenden Begleiterkrankungen. Die Mehrheit der Infektionen (54,2%; 13/24) waren Monoinfektionen. Hämolytischer Streptokokkus der Gruppe A (25%) und Methicillin - resistent *Staphylococcus aureus* (MRSA) (20,8%) waren die am häufigsten vorkommenden Keime. Durchschnittlich wurden $8,1 \pm 4,7$ Operationen pro Patient durchgeführt. In 8 Patienten (33,3%) wurde ein systemisches inflammatorisches Response – Syndrom (SIRS) diagnostiziert, in 5 Patienten (20,8%) wurde der klinische Verlauf durch eine disseminierte intravasale Gerinnung (DIC) kompliziert. Alle Patienten, die eine DIC entwickelten, starben. Im Vergleich zu den überlebenden bestand bei allen nicht überlebenden Patienten initial eine septisch induzierte Koagulopathie, die sich im Verlauf zu einer DIC entwickelte ($p < 0,001$). Ferner wurde bei den nicht überlebenden Patienten initial nur eine empirische antibiotische Monotherapie mit Ampicillin und Sulbaktam eingesetzt ($p < 0,001$).

Schlussfolgerung: Die aggressive chirurgische Versorgung mit einhergehender optimierter antibiotischer Therapie mittels Doppelschema (Breitspektrum-Beta-Laktam-Antibiotikum und Clindamycin) sowie das Fehlen einer initialen Koagulopathie / DIC scheinen die entscheidenden Prädiktoren für reduzierte

Mortalität zu sein. Die Berücksichtigung anderer in dieser Studie identifizierter Prognosefaktoren wie die initiale antibiotische Monotherapie, die Beteiligung von Stamm, Thoraxwand und den proximalen Segmenten der Extremitäten und die zunehmende Zahl von Komorbiditäten sowie eine bestehende Immunsuppression könnte in aktuellen Therapieschemata der NF eine mehr auf das individuelle Patientenprofil zugeschnittene Therapieoptimierung und Outcomeverbesserung ermöglichen und damit einer weiteren Eskalation der ansonsten schwerwiegenden Erkrankung aktiv entgegenwirken.

13. Literaturverzeichnis

1. Puvanendran R, Huey JC, Pasupathy S (2009) Necrotizing fasciitis. *Can Fam Physician* 55 (10):981-987
2. Wilson B (1952) Necrotizing fasciitis. *Am Surg* 18 (4):416-431
3. Frazee BW, Fee C, Lynn J, Wang R, Bostrom A, Hargis C, Moore P (2008) Community-acquired necrotizing soft tissue infections: a review of 122 cases presenting to a single emergency department over 12 years. *J Emerg Med* 34 (2):139-146. doi:10.1016/j.jemermed.2007.03.041
4. Cainzos M, Gonzalez-Rodriguez FJ (2007) Necrotizing soft tissue infections. *Curr Opin Crit Care* 13 (4):433-439. doi:10.1097/MCC.0b013e32825a6a1b
5. Ryssel H, Germann G, Kloeters O, Radu CA, Reichenberger M, Gazyakan E (2010) Necrotizing fasciitis of the extremities: 34 cases at a single centre over the past 5 years. *Arch Orthop Trauma Surg* 130 (12):1515-1522. doi:10.1007/s00402-010-1101-8
6. Lee TC, Carrick MM, Scott BG, Hodges JC, Pham HQ (2007) Incidence and clinical characteristics of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* necrotizing fasciitis in a large urban hospital. *Am J Surg* 194 (6):809-812; discussion 812-803. doi:10.1016/j.amjsurg.2007.08.047
7. Leitch HA, Palepu A, Fernandes CM (2000) Necrotizing fasciitis secondary to group A streptococcus. Morbidity and mortality still high. *Can Fam Physician* 46:1460-1466
8. Widjaja AB, Tran A, Cleland H, Leung M, Millar I (2005) The hospital costs of treating necrotizing fasciitis. *ANZ J Surg* 75 (12):1059-1064. doi:10.1111/j.1445-2197.2005.03622.x
9. Ellis Simonsen SM, van Orman ER, Hatch BE, Jones SS, Gren LH, Hegmann KT, Lyon JL (2006) Cellulitis incidence in a defined population. *Epidemiol Infect* 134 (2):293-299. doi:10.1017/s095026880500484x

10. Ogundiran TO, Akute OO, Oluwatosin OM (2004) Necrotizing fasciitis. *Trop Doct* 34 (3):175-178
11. Freeman HP, Oluwole SF, Ganepola GA, Dy E (1981) Necrotizing fasciitis. *Am J Surg* 142 (3):377-383
12. Sudarsky LA, Laschinger JC, Coppa GF, Spencer FC (1987) Improved results from a standardized approach in treating patients with necrotizing fasciitis. *Ann Surg* 206 (5):661-665
13. Descamps V, Aitken J, Lee MG (1994) Hippocrates on necrotising fasciitis. *Lancet* 344 (8921):556
14. Jones J (1871) Investigation upon the nature, causes and treatment of hospital gangrene as prevailed in the Confederate armies 1861–1865. In: Commission USS (ed) *Surgical memoirs of the War of the Rebellion*. Hurd and Houghton, New York, NY, pp 142-580
15. Efem SE (1994) The features and aetiology of Fournier's gangrene. *Postgrad Med J* 70 (826):568-571
16. Meleney FL (1924) Haemolytic streptococci gangrene. *Arch Surg* 8:317-364
17. Anaya DA, Dellinger EP (2007) Necrotizing soft-tissue infection: diagnosis and management. *Clin Infect Dis* 44 (5):705-710. doi:10.1086/511638
18. Fournier JA (1988) Jean-Alfred Fournier 1832-1914. Gangrene foudroyante de la verge (overwhelming gangrene). *Sem Med* 1883. *Dis Colon Rectum* 31 (12):984-988
19. Wasson J, Hopkins C, Bowdler D (2006) Did Ludwig's angina kill Ludwig? *J Laryngol Otol* 120 (5):363-365. doi:10.1017/s0022215106000806

20. Lopez FA, Lartchenko S (2006) Skin and soft tissue infections. *Infect Dis Clin North Am* 20 (4):759-772, v-vi. doi:10.1016/j.idc.2006.09.006
21. File TM, Jr., Tan JS, DiPersio JR (1998) Group A streptococcal necrotizing fasciitis. Diagnosing and treating the "flesh-eating bacteria syndrome". *Cleve Clin J Med* 65 (5):241-249
22. Miller LG, Perdreau-Remington F, Rieg G, Mehdi S, Perthroth J, Bayer AS, Tang AW, Phung TO, Spellberg B (2005) Necrotizing fasciitis caused by community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Los Angeles. *N Engl J Med* 352 (14):1445-1453. doi:10.1056/NEJMoa042683
23. Elliott D, Kufera JA, Myers RA (2000) The microbiology of necrotizing soft tissue infections. *Am J Surg* 179 (5):361-366
24. Seal DV (2001) Necrotizing fasciitis. *Curr Opin Infect Dis* 14 (2):127-132
25. Wong CH, Chang HC, Pasupathy S, Khin LW, Tan JL, Low CO (2003) Necrotizing fasciitis: clinical presentation, microbiology, and determinants of mortality. *J Bone Joint Surg Am* 85-A (8):1454-1460
26. Hefny AF, Eid HO, Al-Hussona M, Idris KM, Abu-Zidan FM (2007) Necrotizing fasciitis: a challenging diagnosis. *Eur J Emerg Med* 14 (1):50-52. doi:10.1097/01.mej.0000228447.48276.7b
27. Wang YS, Wong CH, Tay YK (2007) Staging of necrotizing fasciitis based on the evolving cutaneous features. *Int J Dermatol* 46 (10):1036-1041. doi:10.1111/j.1365-4632.2007.03201.x
28. Taviloglu K, Yanar H (2007) Necrotizing fasciitis: strategies for diagnosis and management. *World J Emerg Surg* 2:19. doi:10.1186/1749-7922-2-19
29. Hill MK, Sanders, C.V. (1995) Necrotizing and gangrenous soft tissue infections. In: Sanders CV, Nesbitt, L.T. Jr (ed) *The skin and infection: a color atlas and text*. . Lipincott, Williams & Wilkins, Baltimore, MD, pp 62-75

30. Headley AJ (2003) Necrotizing soft tissue infections: a primary care review. *Am Fam Physician* 68 (2):323-328
31. Hsiao CT, Lin LJ, Shiao CJ, Hsiao KY, Chen IC (2008) Hemorrhagic bullae are not only skin deep. *Am J Emerg Med* 26 (3):316-319.
doi:10.1016/j.ajem.2007.07.014
32. Elliott DC, Kufera JA, Myers RA (1996) Necrotizing soft tissue infections. Risk factors for mortality and strategies for management. *Ann Surg* 224 (5):672-683
33. Green RJ, Dafoe DC, Raffin TA (1996) Necrotizing fasciitis. *Chest* 110 (1):219-229
34. Marron CD, McArdle GT, Rao M, Sinclair S, Moorehead J (2006) Perforated carcinoma of the caecum presenting as necrotising fasciitis of the abdominal wall, the key to early diagnosis and management. *BMC Surg* 6:11.
doi:10.1186/1471-2482-6-11
35. Roldan CJ (2008) Necrotizing fasciitis. *J Emerg Med* 34 (4):457-458.
doi:10.1016/j.jemermed.2007.07.016
36. Iwata K, Arinuma Y, Nakayama H, Nogi S, Futami H, Takaoka H, Hashimoto A, Shimada K, Komiya A, Matsui T, Saito I, Tohma S (2011) An autopsy case of necrotizing fasciitis with rapidly progressive purpura caused by hemolytic streptococcal infection in a patient with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 21 (6):669-672. doi:10.1007/s10165-011-0454-3
37. Khanna AK, Tiwary SK, Kumar P, Khanna R, Khanna A (2009) A case series describing 118 patients with lower limb necrotizing fasciitis. *Int J Low Extrem Wounds* 8 (2):112-116. doi:10.1177/1534734609334809

38. Cuschieri J (2008) Necrotizing soft tissue infection. *Surg Infect (Larchmt)* 9 (6):559-562. doi:10.1089/sur.2008.9952
39. Yilmazlar T, Ozturk E, Alsoy A, Ozguc H (2007) Necrotizing soft tissue infections: APACHE II score, dissemination, and survival. *World J Surg* 31 (9):1858-1862. doi:10.1007/s00268-007-9132-1
40. Wall DB, de Virgilio C, Black S, Klein SR (2000) Objective criteria may assist in distinguishing necrotizing fasciitis from nonnecrotizing soft tissue infection. *Am J Surg* 179 (1):17-21
41. Wall DB, Klein SR, Black S, de Virgilio C (2000) A simple model to help distinguish necrotizing fasciitis from nonnecrotizing soft tissue infection. *J Am Coll Surg* 191 (3):227-231
42. Brogan TV, Nizet V, Waldhausen JH, Rubens CE, Clarke WR (1995) Group A streptococcal necrotizing fasciitis complicating primary varicella: a series of fourteen patients. *Pediatr Infect Dis J* 14 (7):588-594
43. Barie PS (2004) The laboratory risk indicator for necrotizing fasciitis (LRINEC) score: useful tool or paralysis by analysis? *Crit Care Med* 32 (7):1618-1619
44. Dufel S, Martino M (2006) Simple cellulitis or a more serious infection? *J Fam Pract* 55 (5):396-400
45. Lim YJ, Yong FC, Wong CH, Tan AB (2006) Necrotising fasciitis and traditional medical therapy-- a dangerous liaison. *Ann Acad Med Singapore* 35 (4):270-273
46. Perl B, Gottehrer NP, Raveh D, Schlesinger Y, Rudensky B, Yinnon AM (1999) Cost-effectiveness of blood cultures for adult patients with cellulitis. *Clin Infect Dis* 29 (6):1483-1488. doi:10.1086/313525

47. Schmid MR, Kossmann T, Duewell S (1998) Differentiation of necrotizing fasciitis and cellulitis using MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 170 (3):615-620
48. Xie H, Ji D, Gong D, Liu Y, Xu B, Zhou H, Liu Z, Li L, Li W, Quan Z, Li J (2003) Continuous veno venous hemofiltration in treatment of acute necrotizing pancreatitis. *Chin Med J (Engl)* 116 (4):549-553
49. Baracco GJ, Bisno AL (1999) Therapeutic Approaches to Streptococcal Toxic Shock Syndrome. *Curr Infect Dis Rep* 1 (3):230-237
50. Smeets L, Bous A, Lecoq J, Damas P, Heymans O (2006) [Necrotizing fasciitis: diagnosis and treatments]. *Rev Med Liege* 61 (4):240-244
51. Fitzmaurice M, Lawson D, Friedman H (2006) A novel approach for the application of the vacuum assisted closure device to the difficult anatomy. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 59 (11):1249-1250. doi:10.1016/j.bjps.2006.02.009
52. Andrews BT, Smith RB, Goldstein DP, Funk GF (2006) Management of complicated head and neck wounds with vacuum-assisted closure system. *Head Neck* 28 (11):974-981. doi:10.1002/hed.20496
53. Prokuski L (2006) Treatment of acute infection. *J Am Acad Orthop Surg* 14 (10 Spec No.):S101-104
54. Vayalunkal JV, Jadavji T (2006) Children hospitalized with skin and soft tissue infections: a guide to antibacterial selection and treatment. *Paediatr Drugs* 8 (2):99-111
55. Zuloaga-Salcedo S, Contreras-Ruiz J, Dominguez-Cherit J, Vega-Memije E (2005) An approach to the management of necrotising fasciitis in neonates. *Int Wound J* 2 (2):178-180. doi:10.1111/j.1742-4801.2005.00104.x

56. Krenk L, Nielsen HU, Christensen ME (2007) Necrotizing fasciitis in the head and neck region: an analysis of standard treatment effectiveness. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 264 (8):917-922. doi:10.1007/s00405-007-0275-3
57. Louis ML, Launay F, Guillaume JM, Sabiani F, Chaumoitre K, Retornaz K, Gennari JM, Bollini G (2006) [Necrotizing cellulitis complicating varicella in two children given nonsteroidal anti-inflammatory drugs]. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot* 92 (5):504-507
58. Weiland DE (2007) Fasciotomy closure using simultaneous vacuum-assisted closure and hyperbaric oxygen. *Am Surg* 73 (3):261-266
59. Riseman JA, Zamboni WA, Curtis A, Graham DR, Konrad HR, Ross DS (1990) Hyperbaric oxygen therapy for necrotizing fasciitis reduces mortality and the need for debridements. *Surgery* 108 (5):847-850
60. Jallali N, Withey S, Butler PE (2005) Hyperbaric oxygen as adjuvant therapy in the management of necrotizing fasciitis. *Am J Surg* 189 (4):462-466. doi:10.1016/j.amjsurg.2005.01.012
61. Golger A, Ching S, Goldsmith CH, Pennie RA, Bain JR (2007) Mortality in patients with necrotizing fasciitis. *Plast Reconstr Surg* 119 (6):1803-1807. doi:10.1097/01.prs.0000259040.71478.27
62. Buettner MF, Wolkenhauer D (2007) Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of open fractures and crush injuries. *Emerg Med Clin North Am* 25 (1):177-188. doi:10.1016/j.emc.2007.01.008
63. Kihiczak GG, Schwartz RA, Kapila R (2006) Necrotizing fasciitis: a deadly infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 20 (4):365-369. doi:10.1111/j.1468-3083.2006.01487.x
64. Kaul R, McGeer A, Norrby-Teglund A, Kotb M, Schwartz B, O'Rourke K, Talbot J, Low DE (1999) Intravenous immunoglobulin therapy for streptococcal

toxic shock syndrome--a comparative observational study. The Canadian Streptococcal Study Group. *Clin Infect Dis* 28 (4):800-807. doi:10.1086/515199

65. Darenberg J, Ihendyane N, Sjolín J, Aufwerber E, Haidl S, Follin P, Andersson J, Norrby-Teglund A (2003) Intravenous immunoglobulin G therapy in streptococcal toxic shock syndrome: a European randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 37 (3):333-340. doi:10.1086/376630

66. Boyer A, Vargas F, Coste F, Saubusse E, Castaing Y, Gbikpi-Benissan G, Hilbert G, Gruson D (2009) Influence of surgical treatment timing on mortality from necrotizing soft tissue infections requiring intensive care management. *Intensive Care Med* 35 (5):847-853. doi:10.1007/s00134-008-1373-4

67. Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, Linde-Zwirble WT, Marshall JC, Bion J, Schorr C, Artigas A, Ramsay G, Beale R, Parker MM, Gerlach H, Reinhart K, Silva E, Harvey M, Regan S, Angus DC (2010) The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Intensive Care Med* 36 (2):222-231. doi:10.1007/s00134-009-1738-3

68. Marshall JC, Dellinger RP, Levy M (2010) The Surviving Sepsis Campaign: a history and a perspective. *Surg Infect (Larchmt)* 11 (3):275-281. doi:10.1089/sur.2010.024

69. Phua J, Ho B, Tee A, Chan K, Johan A, Loo S, So C, Chia N, Tan A, Tham H, Chan Y, Koh Y (2012) The impact of clinical protocols in the management of severe sepsis: a prospective cohort study. *Anaesth Intensive Care* 40 (4):663-674

70. Casserly B, Gerlach H, Phillips GS, Marshall JC, Lemeshow S, Levy MM (2012) Evaluating the use of recombinant human activated protein C in adult severe sepsis: results of the Surviving Sepsis Campaign. *Crit Care Med* 40 (5):1417-1426. doi:10.1097/CCM.0b013e31823e9f45

71. Rouse TM, Malangoni MA, Schulte WJ (1982) Necrotizing fasciitis: a preventable disaster. *Surgery* 92 (4):765-770
72. Oh C, Lee C, Jacobson JH, 2nd (1982) Necrotizing fasciitis of perineum. *Surgery* 91 (1):49-51
73. Francis KR, Lamaute HR, Davis JM, Pizzi WF (1993) Implications of risk factors in necrotizing fasciitis. *Am Surg* 59 (5):304-308
74. Stephenson H, Dotters DJ, Katz V, Droegemueller W (1992) Necrotizing fasciitis of the vulva. *Am J Obstet Gynecol* 166 (5):1324-1327
75. Bilton BD, Zibari GB, McMillan RW, Aultman DF, Dunn G, McDonald JC (1998) Aggressive surgical management of necrotizing fasciitis serves to decrease mortality: a retrospective study. *Am Surg* 64 (5):397-400; discussion 400-391
76. Pessa ME, Howard RJ (1985) Necrotizing fasciitis. *Surg Gynecol Obstet* 161 (4):357-361
77. Adinolfi MF, Voros DC, Moustoukas NM, Hardin WD, Nichols RL (1983) Severe systemic sepsis resulting from neglected perineal infections. *South Med J* 76 (6):746-749
78. Majeski JA, Alexander JW (1983) Early diagnosis, nutritional support, and immediate extensive debridement improve survival in necrotizing fasciitis. *Am J Surg* 145 (6):784-787
79. Miller JD (1983) The importance of early diagnosis and surgical treatment of necrotizing fasciitis. *Surg Gynecol Obstet* 157 (3):197-200
80. Walker M, Hall M, Jr. (1983) Necrotizing fasciitis: the Howard University Hospital experience. *J Natl Med Assoc* 75 (2):159-163

81. Spirnak JP, Resnick MI, Hampel N, Persky L (1984) Fournier's gangrene: report of 20 patients. *J Urol* 131 (2):289-291
82. Stamenkovic I, Lew PD (1984) Early recognition of potentially fatal necrotizing fasciitis. The use of frozen-section biopsy. *N Engl J Med* 310 (26):1689-1693. doi:10.1056/nejm198406283102601
83. Barzilai A, Zaaroor M, Toledano C (1985) Necrotizing fasciitis: early awareness and principles of treatment. *Isr J Med Sci* 21 (2):127-132
84. Freischlag JA, Ajalat G, Busutil RW (1985) Treatment of necrotizing soft tissue infections. The need for a new approach. *Am J Surg* 149 (6):751-755
85. Gozal D, Ziser A, Shupak A, Ariel A, Melamed Y (1986) Necrotizing fasciitis. *Arch Surg* 121 (2):233-235
86. Clayton MD, Fowler JE, Jr., Sharifi R, Pearl RK (1990) Causes, presentation and survival of fifty-seven patients with necrotizing fasciitis of the male genitalia. *Surg Gynecol Obstet* 170 (1):49-55
87. Asfar SK, Baraka A, Juma T, Ma'Rafie A, Aladeen T, al Sayer H (1991) Necrotizing fasciitis. *Br J Surg* 78 (7):838-840
88. Ward RG, Walsh MS (1991) Necrotizing fasciitis: 10 years' experience in a district general hospital. *Br J Surg* 78 (4):488-489
89. Brown DR, Davis NL, Lepawsky M, Cunningham J, Kortbeek J (1994) A multicenter review of the treatment of major truncal necrotizing infections with and without hyperbaric oxygen therapy. *Am J Surg* 167 (5):485-489
90. Bosshardt TL, Henderson VJ, Organ CH, Jr. (1996) Necrotizing soft-tissue infections. *Arch Surg* 131 (8):846-852; discussion 852-844

91. Gunter OL, Guillamondegui OD, May AK, Diaz JJ (2008) Outcome of necrotizing skin and soft tissue infections. *Surg Infect (Larchmt)* 9 (4):443-450. doi:10.1089/sur.2007.053
92. Majeski J, Majeski E (1997) Necrotizing fasciitis: improved survival with early recognition by tissue biopsy and aggressive surgical treatment. *South Med J* 90 (11):1065-1068
93. Endorf FW, Supple KG, Gamelli RL (2005) The evolving characteristics and care of necrotizing soft-tissue infections. *Burns* 31 (3):269-273. doi:10.1016/j.burns.2004.11.008
94. Nisbet M, Ansell G, Lang S, Taylor S, Dzendrowskyj P, Holland D (2011) Necrotizing fasciitis: review of 82 cases in South Auckland. *Intern Med J* 41 (7):543-548. doi:10.1111/j.1445-5994.2009.02137.x
95. Ryssel H, Germann G, Riedel K, Kollensperger E (2007) [Surgical concept and results of necrotizing fasciitis]. *Chirurg* 78 (12):1123-1129. doi:10.1007/s00104-007-1391-8
96. Callahan TE, Schechter WP, Horn JK (1998) Necrotizing soft tissue infection masquerading as cutaneous abscess following illicit drug injection. *Arch Surg* 133 (8):812-817; discussion 817-819
97. Chapnick EK, Abter EI (1996) Necrotizing soft-tissue infections. *Infect Dis Clin North Am* 10 (4):835-855
98. Kao LS, Knight MT, Lally KP, Mercer DW (2005) The impact of diabetes in patients with necrotizing soft tissue infections. *Surg Infect (Larchmt)* 6 (4):427-438. doi:10.1089/sur.2005.6.427
99. Majeski JA, John JF, Jr. (2003) Necrotizing soft tissue infections: a guide to early diagnosis and initial therapy. *South Med J* 96 (9):900-905

100. Urschel JD (1999) Necrotizing soft tissue infections. *Postgrad Med J* 75 (889):645-649

101. McHenry CR, Piotrowski JJ, Petrinic D, Malangoni MA (1995) Determinants of mortality for necrotizing soft-tissue infections. *Ann Surg* 221 (5):558-563; discussion 563-555

102. Moss RL, Musemeche CA, Kosloske AM (1996) Necrotizing fasciitis in children: prompt recognition and aggressive therapy improve survival. *J Pediatr Surg* 31 (8):1142-1146

103. Hong YC, Chou MH, Liu EH, Hsiao CT, Kuan JT, Lin JC, Chen IC (2009) The effect of prolonged ED stay on outcome in patients with necrotizing fasciitis. *Am J Emerg Med* 27 (4):385-390. doi:10.1016/j.ajem.2008.03.010

14. Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 1. Risikofaktoren für die Entwicklung einer NF.	6
Tabelle 2. Unterschiedliche Bezeichnungen der nekrotisierenden Faszitis in der Literatur	7
Tabelle 3. Klassifikation der NF nach involviertem Keimspektrum	8
Tabelle 4. NF-assoziierte Keime	10
Tabelle 5. Frühere und spätere klinische Befunde bei nekrotisierender Faszitis	13
Tabelle 6. LRINEC Score	20
Tabelle 7. Mortalitätsprognostische Faktoren nach Anaya <i>et al.</i>	32
Tabelle 8. Darstellung der initialen laborchemischen Parameter aller Patienten zum Zeitpunkt der Auf- / Übernahme in unser Centrum.	39
Tabelle 9: Patientencharakteristika und Prognose-relevante Parameter	41
Tabelle 10. Darstellung der patientenspezifischen Merkmale und Prognose-relevanten Faktoren in überlebenden vs. nicht-überlebenden Patienten.	43

15. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Initialer, präoperativer Befund einer NF an der unteren Extremität eines männl., 57-jährigen Patienten mit Bagatelltrauma im Bereich der Wade mit ausgedehnten Epidermolysen, hämorrhagischer Verfärbung der Kutis, Schwellung, Überwärmung, ausgedehnter Schmerzhaftigkeit und beginnender Sepsis und Multiorganversagen (Seite 14).

Abbildungen 2-4. Intraoperativer Befund des gleichen Patienten von Abbildung 1 . Nekrosen, Schwellung und grau-braune Flüssigkeit sind vorhanden. (Seite 16)

Abbildung 5: Histologischer Befund bei NF der rechten Oberschenkels. A) Nekrose der Faszia und starke Infiltration mit Neutrophilen (Hämatoxylin & Eosin [HE] Färbung. B) Bakterielle Ansammlung in dem Gewebe (HE Färbung). C) Mikrothrombus in einem kleinen Gefäß (HE Färbung). Bild aus [36].

Abbildung 6. Beckenübersicht-Röntgenaufnahme einer 63-jährigen Patientin mit NF im Bereich des Abdomens, des Beckens und der rechten unteren Extremität nach einem Rektumperforation bei Z. n. Koloskopie bei Z. n. Sigma-Resektion bei Sigma-Ca und Chemotherapie. Die Gasbildung (Pfeile) im Bereich des Beckens und des Oberschenkels ist charakteristisch für NF. In dem Fall war eine erfolgreiche Hemipelvektomie notwendig. (Seite 21)

Abbildung 7: Ausgedehnte Gasbildung bis zum rechten Unterschenkel in der gleichen Patientin von Abbildung 6. Sichtbar ist die Gasbildung den Faszien entlang (Pfeile). (Seite 22)

Abbildung 8. axiales Computertomogramm (CT) eines 45-jährigen männlichen Patienten mit NF der Brustwand und der linken oberen Extremität. Charakteristische Gasbildung und Weichteilödem (Pfeile) mit Beteiligung der linken Thoraxwand und des M. pectoralis major links. (Seite 23)

Abbildung 9. Magnetresonanztomographie (MRT) des gleichen Patienten von Abbildung 8 mit NF des linken Oberarmes mit einer ausgedehnten Weichteilschwellung (grüner Pfeil), Verdickung der Faszia (weißer Pfeil) und Flüssigkeitsansammlung (gelber Pfeil). (Seite 23)

Abbildung 10: Initialer, präoperativer Befund einer spontan aufgetretenen NF eines männlichen, 62-jährigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz ohne Trauma; hämorrhagische Verfärbung der Kutis, Schwellung, Blasenbildung und beginnende Sepsis. (Seite 25)

Abbildung 11-12: Intraoperativer Befund von dem gleichen Patienten von Abbildung 10. Weitreichende, großzügige Spaltung der Haut und darunterliegenden Faszien im Bereich beider unteren Extremitäten und im Bauch. Ausgiebiges Débridement und Spülung zur Entfernung von sämtlichen nekrotischen Geweben bis zu vitalen Weichteilen. (Seite 26)

Abbildung 13. Intraoperativer Befund eines 45-jährigen männlichen Patienten mit NF der Brustwand, der linken oberen Extremität und des Beckens. Ausgedehntes Débridement und Resektion des nekrotischen Gewebes. Postoperativ erfolgte die offene Wundbehandlung und konsekutive Re-Débridements bis zur Kontrolle der Infektion. (Seite 34)

Abbildung 14. Postoperatives Ergebnis des gleichen Patienten von Abbildung 13 ein Jahr nach der Operation. Ein sekundärer Wundverschluss war in dem Fall möglich. (Seite 35)

Abbildung 15. Graphische Darstellung der eruierbaren Ursachen der NF in der vorliegenden Studienpopulation. (Seite 37)

Abbildung 16. Lokalisation der NF in der Studienpopulation. (Seite 38)

Abbildung 17. Keimspektrum und Verteilung der zwei Typen von NF in der Studienpopulation. (Seite 42)

16. Abkürzungsverzeichnis

aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit (activated partial thromboplastin time)
BGA	Blutgasanalyse
°C	Celsius Grad
CDC	Zentren für Krankheitskontrolle und Prevention in den USA (U.S. Centers for Disease Control and Prevention - CDC)
CK	Kreatin-Kinase
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computer – Tomographie
dL	Deziliter
DIC	Disseminierte intravasale Koagulopathie
EK	Erythrozytenkonzentrat
et al.	et alii
FFP	Gefrorenes Frischplasma (Fresh frozen plasma)
HBO	Hyperbarische Sauerstofftherapie
HIV	Humanes Immundefizienz – Virus
ICD-9	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
IL-6	Interleukin – 6
INR	International Normalized Ration
ITS	Intensivstation
IVIG	intravenöses Immunglobulin

K ⁺	Kalium
kg	Kilogramm
KVE	kardiovaskuläre Erkrankung
L	Liter
LRINEC	Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis
mEq	Milliequivalent
mg	Milligramm
mm ³	Kubikmillimeter
μL	Mikroliter
MRSA	Methicillin resistent Staphylokokkus aureus
MRT	Magnetresonanztomographie
Na ⁺	Natrium
NF	nekrotisierende Faszitis
nL	Nanoliter
No.	Anzahl
NSTIs	nekrotisierende Weichteilinfektionen (Necrotizing Soft Tissue Infections)
OP	Operation
pH	potentia Hydrogenii
pL	Pikoliter
PTT	Partielle Thromboplastinzeit (Partial Thromboplastin Time)
SA	Standardabweichung
sec	Sekunde

SIRS	Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom
spp.	species pluralis
TNF-a	Tumornekrosefaktor-alpha
U.S.A.	Vereinigte Staaten
VAC	Vacuum Unterstützter Wundverschluss (Vacuum Assisted Closure)
v. Chr.	Vor Christus
VRSA	Vancomycin-resistent Staphylokokkus aureus
z. B	zum Beispiel

17. Anhang

17.1.Danksagung

Mein Dank für die hilfreiche Unterstützung bei der Erstellung meiner Doktorarbeit geht vor allem an meinen Doktorvater Herrn Univ.-Prof. Klaus-Dieter Schaser und an den Direktor des Centrums für Muskuloskeletale Chirurgie Univ.-Prof. Norbert P. Haas, sowie an alle Kollegen des Centrums für Muskuloskeletale Chirurgie. Auch möchte ich mich bei meiner Familie und meinen Freunden bedanken, die mich nicht nur tatkräftig unterstützt haben, sondern mich stets aufbauten.

17.2.Lebenslauf

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

17.3.Erklärung

``Ich, Serafeim Tsitsilonis, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: `` Retrospektive 6 Jahresergebnisse des mikrobiologischen Keimspektrums, der klinischen Behandlungsergebnisse und Prognosefaktoren bei nekrotisierender Faszitis `` selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.``

03.09.2012

Serafeim Tsitsilonis