

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. K.-W. Jauch

**Determinanten der Akut- und Langzeitletalität bei
intensivpflichtigen Patienten mit sekundärer Peritonitis**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Markus Sebastian Vilsmaier

aus
Altötting
2010

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. W. Hartl

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. Philip Lang
Priv. Doz. Dr. Matthias Angstwurm

Mitbetreuung durch die
promovierte Mitarbeiterin: Dr. med. Carol Seyboth

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h. c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 18.11.2010

Meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	3
2. Fragestellung	7
3. Patientengut und Methodik.....	8
3.1. Patientengut und therapeutische Prinzipien	8
3.2. Datensammlung	10
3.3. Definitionen	11
3.3.1. Aufnahmezustand	11
3.3.2. Erkrankungsschweregrad.....	12
3.3.3. Tumorerkrankung.....	14
3.3.4. Inadäquate empirische Antibiotikatherapie	14
3.3.5. Fokuskontrolle.....	14
3.3.6. Leberzirrhose	14
3.4. Statistische Auswertung	16
3.4.1. Regressionsmodell für die Überlebenszeit.....	16
3.4.2. Regressionsmodell für die Letalität	18
4. Ergebnisse	19
4.1. Klinische Ergebnisse	19
4.2. Langzeit-Überlebensrate	22
4.3. Einfluss des Aufnahmedatums auf die Prognose	26
4.4. Prognostische Faktoren für die 120-Tages-Überlebenszeit und für die 120-Tages-Letalität	29
5. Diskussion.....	33
5.1. Klinische Ergebnisse	33
5.2. Chirurgische Konzepte zur Therapie der Peritonitis	36
5.3. Die Fokuskontrolle als der zentrale prognostische Faktor für die Akut-Letalität	40
5.4. Die Bedeutung einer adäquaten empirischen antimikrobiellen Therapie....	42
5.5. Die Bedeutung des Geschlechts	46
5.6. Prädiktoren der Langzeitprognose	47
5.7. Veränderungen der Prognose während des Beobachtungszeitraums	48
5.8. Einschränkungen der Studie	49
6. Zusammenfassung.....	50

7. Anhang.....	53
7.1. Tabellenverzeichnis.....	53
7.2. Abbildungsverzeichnis.....	54
8. Literaturnachweis	55
9. Danksagung.....	65
10. Lebenslauf.....	66

1. Einleitung

Intraabdominelle Infektionen können bei etwa 10 % der einschlägig behandelten Patienten durch ein Organversagen kompliziert werden. Diese Patienten benötigen in der Regel eine intensivmedizinische Therapie, um das Überleben zu sichern. Die Akut-Sterblichkeit von Patienten mit Peritonitis und gleichzeitigem Organversagen beträgt annähernd 35 %, kann aber auch über 70 % hinaus gehen (1, 2). Die ungünstige Prognose derartig schwer kranker Patienten ist dabei zwischen 1991 und 2003 unverändert geblieben (3). Es ist gegenwärtig nicht bekannt, ob der jüngste Fortschritt in der intensivmedizinischen Therapie auch die Prognose dieser speziellen Patientengruppe verbessert hat (4).

Intraabdominelle Infektionen wurden kürzlich im Rahmen der International Sepsis Forum Consensus Conference definiert. Generell versteht man unter einer intrabdominellen Infektion die Infektion eines beliebigen intraabdominellen Organs, mit oder (selten) ohne Beteiligung des darüber liegenden Peritoneums (5). Traditionell und zu klinischen Forschungszwecken werden intraabdominelle Entzündungen in unkomplizierte und komplizierte Typen unterteilt (6).

Bei unkomplizierten intraabdominellen Infektionen ist nur ein einzelnes Organ betroffen und es gibt keine anatomische Beeinträchtigung des Gastrointestinaltrakts. Bei derartigen Infektionen erfolgt eine definitive Versorgung in den meisten Fällen ausschließlich chirurgisch, eine Antibiotikatherapie ist nur zur Prophylaxe sekundärer Infektionen an anderen Stellen des Organismus indiziert. Eine schwerwiegende Systemerkrankung ist bei begrenzten intraabdominellen Infektionen sehr selten zu beobachten. Nur eine komplizierend hinzutretende nosokomiale Infektion an anderer Stelle kann hier den Zustand des Patienten verschlimmern (7).

Komplizierte intraabdominelle Infektionen breiten sich dagegen, ausgehend vom ursprünglichen Organ, in der Bauchhöhle weiter aus. Dadurch wird eine systemische inflammatorische Reaktion induziert und es kann zu lokalen Komplikationen (Abszessbildung, paralytischer Ileus) und systemischen Folgeerkrankungen (Organversagen) kommen. Erleichtert wird das Auftreten von Komplikationen durch Fremdkörper oder mikrobielle Synergie-Effekte. Letztere bewirken im Bereich der Infektion ein Absinken des pH-Wertes mit sekundärer Schwächung des lokalen

Immunsystems (Beeinträchtigung der Phagozytenfunktion, verringerte peritoneale Permeabilität für immunkompetente Zellen). Auch die Penetrationsfähigkeit von Antibiotika wird dadurch reduziert. Kann der Körper im Verlauf die Ausbreitung der Infektion nicht mehr verhindern, so führt dies zur diffusen Peritonitis. Eine höhere Letalität ist die Folge und zur Therapie ist eine aggressive chirurgische Therapie unerlässlich (8).

Eine weitere Einteilung der Peritonitis ist entsprechend ihrer Ursache möglich. Unterschieden werden dabei primäre, sekundäre und tertiäre Peritonitiden. Eine primäre Peritonitis (z.B. auf der Basis eines infizierten Aszites bei Leberzirrhose) entsteht nicht durch eine makro-anatomische Störung im Gastrointestinaltrakt, sondern durch molekularbiologische Mechanismen (intestinale Translokation von Mikroorganismen oder hämatogene Streuung aus anderen extraabdominellen Infektherden). Eine sekundäre Peritonitis wird durch eine anatomische Störung im Gastrointestinaltrakt (beispielsweise aus einer Perforation, Anastomoseninsuffizienz, penetrierenden Verletzung oder ischämischen Nekrose) verursacht. Bei einer tertiären Peritonitis handelt sich um eine chronische intraabdominelle Infektion, bei der mehrere Versuche zur Fokuskontrolle fehlgeschlagen sind. Die Behandlung einer tertiären Peritonitis ist äußerst schwierig, da in der Regel sekundäre Infektionen mit multiresistenten Keimen wie *Pseudomonas aeruginosa* oder *Enterococcus faecium* bzw. mit opportunistischen Mikroorganismen (Pilzen) vorliegen und die tertiäre Peritonitis auch Ausdruck einer gestörten immunologischen Abwehr ist (8, 9).

Die Infektionsquellen sind vielfältig. Ambulant erworbene intraabdominelle Infektionen gehen am häufigsten von Appendix, Kolon und Magen aus (10 - 12), bei nosokomialen intraabdominellen Infektionen ist meistens eine insuffiziente Anastomose nach resezierenden gastrointestinalen Eingriffen die Ursache. 5 – 10 % der intestinalen Anastomosen werden durch eine postoperative Dehiszenz beeinträchtigt, die dann zur Peritonitis führt, wodurch sich Morbidität, aber auch Letalität des Eingriffs signifikant erhöhen (13 – 15).

Es gibt mehrere Faktoren, die eine postoperative Anastomosendehiszenz begünstigen. Die Ursachen sind hauptsächlich in den Begleiterkrankungen des Patienten (Ernährungszustand), in der operativen Technik und im perioperativen

Management zu finden. Statistisch gesehen ist die häufigste Quelle einer intraabdominellen Infektion das Kolon, gefolgt vom Magen, der Bauchspeicheldrüse, dem Dünndarm und der Appendix (12, 16). Im Vergleich zu ambulant erworbenen Infektionen sind nosokomiale intraabdominelle Infektionen signifikant häufiger mit Keimen assoziiert, die gegen konventionelle Antibiotika resistent sind (8, 12, 16, 17). Derartige Infektionen besitzen auch eine höhere Letalität (17).

Die Prognose einer intraabdominellen Infektion hängt im Allgemeinen ganz wesentlich vom Alter, von der Fähigkeit des Körpers, die Infektion lokal zu begrenzen, vom Grad der Homöostasestörung (Ausmaß des Organversagens), vom Ausgangspunkt der Infektion, von der Schnelligkeit der chirurgischen Maßnahmen, sowie von der mikrobiologischen Eignung der Antibiotika, mit denen die Infektion behandelt wird, ab. Auch der Ausgangspunkt der Infektion ist prognostisch relevant. So ist im Vergleich zu anderen Entstehungsorten die Mortalität einer Peritonitis am niedrigsten, wenn sie auf der Basis einer Appendizitis entsteht, und am höchsten, wenn eine Pankreatitis der Auslöser ist (10). Erleiden nicht-chirurgische Patienten, die wegen einer extraabdominellen Erkrankung in Behandlung sind, eine nosokomiale Peritonitis, so bedeutet dies eine besonders schlechte Prognose (12, 18).

Die Vielzahl prognostischer Determinanten führt zu einer ausgeprägten Variation bei der Letalität, die stark unterschiedliche Werte annehmen kann. Neuere Beobachtungsstudien an Patienten mit sekundärer (durch Perforation eines Hohlorgans erworbener) Peritonitis berichten von einer durchschnittlichen Sterblichkeit von etwa 30 %, falls gleichzeitig eine schwere Sepsis oder ein septischer Schock vorliegen (8, 10, 19 - 28).

Zahlreiche Studien haben versucht, die tatsächlich relevanten Variablen zu identifizieren, die für die akute Prognose intensivpflichtiger Patienten mit sekundärer Peritonitis wichtig sind. Die hinsichtlich der Prognose wahrscheinlich wichtigste Variable ist die Fokuskontrolle (2). Allerdings untersuchten bisher nur drei Studien die prognostische Wichtigkeit der Fokuskontrolle im Vergleich zu anderen Variablen, die ebenfalls als relevant für die Prognose angesehen wurden (21, 26, 29). Diese Studien werteten Determinanten der Krankenhaus-Sterblichkeit bei Peritonitis-

Patienten aus. Die Verwendung der Krankenhaus-Letalität als Zielgröße ist jedoch problematisch, da ein nicht unerheblicher Prozentsatz der Patienten erst nach der Entlassung bzw. Verlegung in andere Kliniken verstirbt (30).

Darüber hinaus berücksichtigten diese Studien nicht die Schwere der Erkrankung während des Aufenthaltes auf der Intensivstation als potentielle Determinante der Letalität. Neben der Schwere der Erkrankung zum Zeitpunkt der Aufnahme kann ein zusätzliches Organversagen während des Aufenthaltes auf der Intensivstation von besonderer prognostischer Wichtigkeit sein (3, 31). Schließlich gibt es im Gegensatz zur Akutprognose nur sehr wenige Informationen über die Langzeit-Prognose von intensivpflichtigen Patienten mit Peritonitis. Aktuell ist unbekannt, welche Variablen das Überleben dieser Patienten auf lange Sicht bestimmen (32).

Ein Ziel der aktuellen Studie war es, die prognostischen Veränderungen während der letzten zwölf Jahre bei intensivpflichtigen Patienten mit Peritonitis zu untersuchen. Wir wollten zusätzlich ein prognostisches Modell für die Überlebenszeit entwickeln und dabei speziell auch die Bedeutung der Fokuskontrolle für die Prognose untersuchen. Bei letzterem Ansatz berücksichtigten wir auch den Krankheitsschweregrad während des Aufenthaltes auf der Intensivstation. Darüber hinaus haben wir versucht, Determinanten zu identifizieren, die nach erfolgreicher chirurgischer und intensivmedizinischer Therapie die Langzeitprognose dieser Patienten bestimmen.

2. Fragestellung

In der nachfolgenden Arbeit sollen folgende Fragen beantwortet werden:

1. Wie relevant sind chirurgische bzw. intensivmedizinische Variablen für die Akut-Prognose?
2. Hat sich die Prognose von Patienten mit sekundärer Peritonitis und sekundärem Organversagen seit 2002 durch die Einführung neuer intensivmedizinischer Therapien („Surviving Sepsis Campaign“) verbessert?
3. Welche Determinanten bestimmen den Langzeitverlauf?

3. Patientengut und Methodik

3.1. Patientengut und therapeutische Prinzipien

Die Analyse wurde auf der Chirurgischen Intensivstation im Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München, Campus Großhadern, Deutschland, durchgeführt. Es handelt sich hierbei um eine Intensivstation mit zwölf Betten, auf die hauptsächlich Patienten aus dem Klinikum nach chirurgischen Eingriffen aufgenommen werden (mit Ausnahme von herz- bzw. neurochirurgischen Patienten). Patienten mit Peritonitis wurden nur aufgenommen, wenn sie ein schweres sekundäres Organversagen entwickelt hatten. Die Organisation und das Management der Intensivstation waren während der Studienzeit identisch. Somit waren die Funktionsabläufe auf der Station und die Konzepte, die hinsichtlich der Aufnahme, Entlassung, Verzicht auf Wiederbelebung oder Abbruch der Behandlung bei einem individuellen Patienten angewendet wurden, vergleichbar. In die Studie wurden alle Patienten mit sekundärer Peritonitis und intensivpflichtigem Organversagen eingeschlossen.

Die Studiendauer erstreckte sich vom 1. März 1993 bis zum 28. Februar 2005. Die Beobachtungszeit startete 1993, als auf der Intensivstation eine Datenbank zur lokalen Qualitätskontrolle etabliert wurde. Zwischen 1999 und 2002 wurde entsprechend den speziellen Leitlinien (4) sukzessive eine Vielfalt neuer intensivmedizinischer Therapien wie Gebrauch von niedrigen Tidalvolumina bei der invasiven Beatmung oder strenge Blutzucker-Überwachung in die Praxis integriert. Die Gabe von aktiviertem Protein C war nicht Teil der Routinetherapie bei Patienten mit Peritonitis und Organversagen. Grund hierfür war, dass eine Subgruppenanalyse der sog. PROWESS-Studie bei chirurgischen Intensivpatienten (vor allem bei solchen mit intraabdominellem Herd) keinen Vorteil einer derartigen Therapie zeigen konnte (33, 34). Ferner zeigte sich, dass bei postoperativen Patienten im relevanten Ausmaß Blutungskomplikationen auftraten (35).

Die chirurgischen Therapieprinzipien der sekundären Peritonitis waren während der Studiendauer identisch und standardisiert, nachdem 1992 in der chirurgischen Klinik diesbezüglich ein einheitliches Konzept eingeführt worden war (36). Die chirurgische Therapie beruhte auf einem modifizierten Konzept der On-Demand-Relaparotomie.

Eine On-Demand-Relaparotomie wurde nur dann durchgeführt, wenn es – auf der Basis der intraabdominellen Infektion - nach dem initialen Eingriff zu einer klinischen Verschlechterung kam oder wenn eine klinische Verbesserung ausblieb. Andere (interkurrierende) Infektionsursachen (z.B. Pneumonie) wurden dabei als Ursache des mangelnden Therapieerfolges ausgeschlossen. Der Ausschluss erfolgte auf der Basis von laborchemischen Untersuchungen und bildgebenden Verfahren.

Eine Indikation zur geplanten Relaparotomie bestand bei Patienten mit schwerer, makroskopisch persistierender Peritonitis. Bei diesen Patienten wurden jeweils innerhalb von 36 - 48 Stunden nach dem initialen Eingriff geplante Relaparotomien durchgeführt. Dabei war das Ziel, einerseits das Abdomen erneut zu inspizieren, zu drainieren und zu spülen und andererseits eventuell zusätzlich notwendige abdominal-chirurgische Eingriffe wegen fortbestehender Peritonitis oder neuer infektiöser Foci vornehmen zu können. Das Konzept der geplanten Relaparotomien wurde beendet, wenn bei der letzten Relaparotomie ein makroskopisch sauberes Abdomen gefunden wurde, das auf negative mikrobiologische Befunde hinwies, bzw. wenn es gleichzeitig zu einer klinischen Besserung des Patienten kam. Die Entscheidung, eine On-Demand-Relaparotomie oder geplante Relaparotomie durchzuführen, wurde durch ein Team gefällt, zu dem der Operateur und der chirurgische Intensivmediziner gehörten. Die initiale empirische Antibiotika-Therapie schloss immer die Gabe eines Breitspektrum-Antibiotikums in Kombination mit einem Breitspektrum-Beta-Laktamase-Inhibitor (z.B. Piperacillin/Tazobactam) ein.

Die retrospektive Analyse wurde durch die Ethikkommission der LMU München genehmigt. Die Ausgangsdaten und die Akutprognose aller Patienten, die auf der chirurgischen Intensivstation zwischen 1993 und 2005 behandelt wurden, wurden kürzlich veröffentlicht (37 - 40). Ebenso wurden Langzeitergebnisse von speziellen Untergruppen wie Patienten mit schwerem akutem Nierenversagen (41) und mit besonders langem Aufenthalt auf der Intensivstation (42) publiziert. Besondere Patientenkollektive waren auch Inhalt zweier Promotionsarbeiten (43, 44).

3.2. Datensammlung

Für alle Patienten, die im Beobachtungszeitraum auf der Intensivstation behandelt worden waren, wurde dokumentiert, ob eine Peritonitis vorlag oder nicht. Als Kriterium für das Vorliegen einer Peritonitis, die meist nicht primär, sondern als Komplikation eines intraabdominellen Eingriffs auftrat, galt entweder makroskopisch Eiter bzw. Stuhl im Bauchraum oder ein abdomineller Keimnachweis, hervorgerufen durch eine Verbindung zwischen einem Hohlorgan und der Bauchhöhle. Die Entzündung konnte dabei lokal oder diffus gewesen sein (45). Auf der Basis dieser Definition wurden dann die Patienten ausgewählt, die in die Studie eingeschlossen wurden.

Für jeden dieser Patienten waren prospektiv die folgenden Informationen dokumentiert worden: Alter, Geschlecht, Aufnahme- und Entlassungsdaten von der Intensivstation und aus dem Klinikum, Pneumonie (wie definiert unter (46)), Art der Aufnahme (Notfallaufnahme, Wiederaufnahme, sofortige postoperative Aufnahme), Apache II-Score innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation, maximaler Apache II-Score während des Aufenthalts auf der Intensivstation, Variablen der Intensivbehandlung (Notwendigkeit/Dauer von invasiver künstlicher Beatmung, Notwendigkeit/Dauer einer Katecholamintherapie, Notwendigkeit/Dauer einer mechanischen Nierenersatztherapie, Anzahl von transfundierten Erythrozytenkonzentraten während des Intensivaufenthalts).

Zusätzlich zu den Informationen aus der Datenbank der Intensivstation wurden folgende Informationen den Patientenakten entnommen: Ausgangspunkt der abdominellen Infektion (distaler Ösophagus/Magen, Duodenum/Pankreas, Dünndarm, Dickdarm, Gallengänge), Anzahl der chirurgischen Revisionen, Effizienz der Fokussanierung, Vorliegen einer Leberzirrhose, Art der Operation (Operation wegen gutartiger Erkrankung, kurative Operation wegen bösartiger Erkrankung, palliative Operation wegen bösartiger Erkrankung) und Adäquatheit der empirischen antimikrobiellen Therapie. Durch persönlichen Kontakt mit den Patienten oder durch Todesbescheinigungen vom Deutschen Einwohnermeldeamt wurde für alle Patienten der Überlebensstatus bis März 2006 (12-Monats-Überlebensstatus) erhoben.

3.3. Definitionen

Einige Definitionen wurden teilweise aus einer früheren Dissertation, die ebenfalls Subpopulationen der chirurgischen Intensivpatienten untersuchte (43), übernommen:

3.3.1. Aufnahmezustand

Die Aufnahme auf die Intensivstation konnte als Notaufnahme, als Wiederaufnahme und als Aufnahme unmittelbar aus dem OP erfolgen.

Eine Notaufnahme lag dann vor, wenn sich die Intensivpflichtigkeit erst im Laufe eines operativen Eingriffs entwickelte, der Patient also nicht von vorneherein für die Intensivstation angemeldet war oder wenn ein chirurgischer Patient als Notfall von einer Normalstation oder von außerhalb zuverlegt wurde.

Wiederaufnahme war definiert als Aufnahme auf die Intensivstation nach jeder vorhergehenden Aufnahme auf die Intensivstation, die während desselben Krankenhausaufenthaltes auftrat, aber nicht mit einer Peritonitis verbunden gewesen war. Verweiltage oder Daten vom vorhergehenden Intensivaufenthalt wurden nicht für die Analyse benutzt. Wenn ein Patient bereits während einer vorangegangenen Aufnahme an einer Peritonitis litt und intensivmedizinisch behandelt werden musste, und wenn er nach vorübergehender Entlassung von der Intensivstation wieder aufgenommen werden musste (mit oder ohne Peritonitis), so wurde der Patient in die Studie eingeschlossen, der zweite Aufenthalt wurde jedoch nicht für die Auswertung berücksichtigt.

Eine Aufnahme aus dem OP lag vor, wenn ein Patient direkt vom OP auf die Intensivstation übernommen wurde, unabhängig davon, ob dies bereits präoperativ geplant war oder ob sich die Intensivpflichtigkeit erst im Rahmen der Operation entwickelt hatte.

3.3.2. Erkrankungsschweregrad

Die Schwere der Erkrankung wurde durch den Apache-II-Score (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II Score) als Maß für die Homöostasesstörung eines Patienten unabhängig von der Ätiologie seiner Erkrankung abgebildet. Dieser Score wurde erstmals 1985 von W.A. Knaus vorgestellt (47). Er wurde primär als Aufnahme-Score entwickelt, kann aber auch täglich bestimmt und so zur Verlaufsbeurteilung herangezogen werden.

Der Apache-II-Score setzt sich aus drei Bestandteilen zusammen:

1. Erfassung von zwölf klinischen Parametern. Eingang in die Berechnung findet dabei der in einem Zeitraum von 24 Stunden am weitesten von der Norm abweichende Messwert. Die einzelnen Werte werden mit 0-4 Punkten gewichtet (Acute Physiology Score, APS (Tab. 1))
2. Erfassung des Alters (Tab. 2)
3. Erfassung chronischer Vorerkrankungen. Berücksichtigt werden schwere Organerkrankungen von Herz, Lunge, Niere, Leber und Immunsystem. Bei schwerer Organdysfunktion oder Immuninsuffizienz (Definition Tab. 3), die bereits vor der Krankenhausaufnahme vorliegen müssen, werden zusätzlich täglich vergeben:
 2 Punkte bei einem elektiven chirurgischen Eingriff
 5 Punkte bei notfallchirurgischen Eingriffen oder bei nicht operierten Patienten (Chronic Health Evaluation, CHE (Tab. 3))

Tabelle 1: Acute Physiology Score (APS)

Physiologische Parameter	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Temperatur (°C)	≥41	39-40,9		38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	≤29,9
mittl. art. Blutdruck (mmHg)	≥160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤49
Herzfrequenz	≥180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤39
Atemfrequenz	≥ 50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤5
AapO2 (mmHg) wenn FIO2≥0,5	≥500	350-499	200-349		<200				
PaO2 (mmHg) wenn FIO2<0,5					<70	61-70		55-60	<55
arterieller pH	≥7,7	7,6-7,69		7,5-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	<7,15

Serumbikarbonat* (mval/l)	≥52	41-51,9	32-40,9	23-31,9		18-21,9	15-17,9	<15	
Serumnatrium (mval/l)	≥180		160-179	155-159	150-154	130-149	120-129	111-119	≤110
Serumkalium (mval/l)	≥7	6-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3-3,4	2,5-2,9		<2,5
Serumkreatinin (mg/dl)	≥3,5	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		<0,6		
Hämatokrit	≥60		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		<20
Leukozyten (x1000/μl)	≥40		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		<1

15 minus Glasgow-Coma-Score

* falls keine arterielle Blutgasanalyse verfügbar ist

Tabelle 2: Bewertung des Patientenalters für den Apache-II-Score

Alter (Jahre)	Punkte
≤44	0
45-54	2
55-64	3
65-74	5
≥75	6

Tabelle 3: Chronic Health Evaluation (CHE), Definition der schweren Organdysfunktion

Leber	biopsiegesicherte Leberzirrhose und portale Hypertension, vorausgegangenes Leberversagen/-koma/-enzephalopathie
Herz	Herzinsuffizienz NYHA IV
Lunge	COPD, chronische Hypoxie, Hyperkapnie oder pulmonale Hypertension
Niere	chronische Dialysepflichtigkeit
Immunsystem	Immunsuppression durch Erkrankung oder Therapie

Die Summe aus APS, CHE und den Punkten für das Alter ergibt den Apache-II-Score. Die maximal erreichbare Punktezahl beträgt 71.

Der Apache-II-Score war Grundlage von zwei Variablen, zum einen für den Wert, der in den ersten 24 Stunden nach Aufnahme bestimmt wurde und zum anderen für den schlechtesten Wert während des stationären Aufenthaltes.

3.3.3. Tumorerkrankung

Bei den Patienten mit Peritonitis wurde anhand der Krankenunterlagen und mit Hilfe des Tumorregisters München geprüft, ob eine maligne Erkrankung bzw. deren Therapie zur Aufnahme geführt hatte. War dies der Fall, wurde zwischen kurativer und palliativer chirurgischer Therapie des Tumors differenziert. Die Differenzierung erfolgte aufgrund des Operationsberichtes bzw. der endgültigen histopathologischen Begutachtung. Eine überstandene Tumorerkrankung in der Vorgeschichte wurde nicht berücksichtigt.

3.3.4. Inadäquate empirische Antibiotikatherapie

Die initiale empirische antimikrobielle Therapie wurde für inadäquat befunden, wenn eines oder mehrere der Bakterien, die beim ersten Eingriff isoliert worden waren, auf die Standardmedikation (Breitspektrum-Penizillin + Breitspektrum-Betalaktamase-Hemmer) resistent waren (z.B. Enterococcus faecium oder ESBL-Bildner) oder wenn Candida spp. in der Peritonealflüssigkeit zu finden war.

3.3.5. Fokuskontrolle

Die Fokuskontrolle war definiert als die definitive Beendigung der kontinuierlichen mikrobiellen Kontamination der Bauchhöhle in Verbindung mit der kompletten makroskopischen Beseitigung des eitrigen abdominellen Exsudates.

3.3.6. Leberzirrhose

Das Vorliegen einer Leberzirrhose wurde dann angenommen, wenn bestimmte klinische Kriterien (Child-Turcotte-Pugh-Score, Tab. 4) erfüllt waren (48, 49) oder wenn die intraoperative makroskopische Inspektion der Leber (knotiges Aussehen) oder histologische Untersuchungen des Lebergewebes einen eindeutigen Befund ergeben hatten.

Tabelle 4: Child-Turcotte-Pugh-Score

Kriterium	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte	Einheit
Serum-Bilirubin (gesamt)	< 2,0	2,0 – 3,0	> 3,0	mg/dl
Serum-Albumin	> 3,5	2,8 – 3,5	< 2,8	g/dl
INR	< 1,7	1,7 – 2,2	> 2,2	ohne Einheit
Aszites im Ultraschall	keiner	leicht	mittelgradig	ohne Einheit
Hepatische Enzephalopathie	keine	Stadium I-II	Stadium III – IV	ohne Einheit

Anhand der Punktezahl erfolgt die Einteilung in die Child-Turcotte-Pugh-Stadien A bis C (Tab. 5).

Tabelle 5: Einteilung in die Child-Turcotte-Pugh-Stadien A – C

Punkte	Stadium	1-Jahres- Überlebensrate	5-Jahres- Überlebensrat e	10-Jahres- Überlebensrate	perioperative Mortalität
5-6	A	84%	44%	27%	10%
7-9	B	62%	20%	10%	30%
10 - 15	C	42%	21%	0%	82%

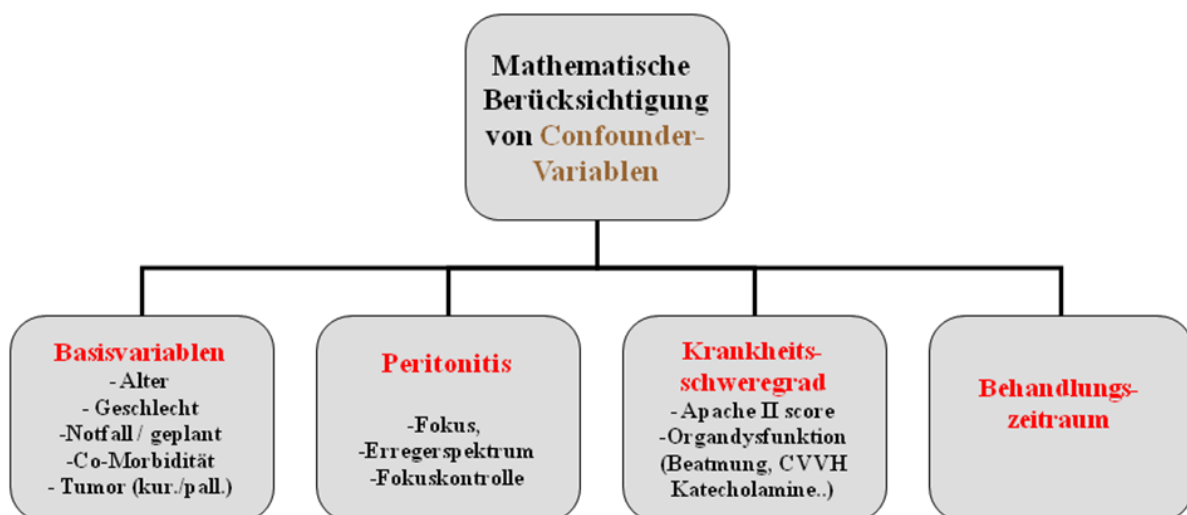
3.4. Statistische Auswertung

Kategoriale Variablen wurden als prozentualer Anteil, kontinuierliche Variablen als Durchschnittswert \pm Standardabweichung dargestellt. Univariate Vergleiche zwischen verschiedenen Patientengruppen wurden bei binären Variablen (Letalität) mit einem Chi-Quadrat-Test durchgeführt, bei kontinuierlichen Variablen mittels Wilcoxon-Test sowie mittels log-Rank-Test (Kaplan-Meier-Verfahren), wenn das Risiko, zu einem bestimmten Zeitpunkt nach Aufnahme auf die Intensivstation bereits verstorben zu sein, analysiert wurde.

3.4.1. Regressionsmodell für die Überlebenszeit

Der Einfluss der Variablen auf die Überlebenszeit wurde mittels multivariater Hazard-Modelle untersucht (Abbildung 1).

Abbildung 1: Variablen, die in multivariaten Modellen hinsichtlich ihres prognostischen Wertes untersucht wurden



Für die Überlebenszeit-Analyse wurden nur die Variablen eingeschlossen, die zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation bekannt waren (50). Die Annahmen, dass der Einfluss der kontinuierlichen Variablen linear war, wurden durch Analyse der Auswirkung von geschätzten Design-Variablen (Quartilen oder Sixtilen der kovariaten Verteilung) getestet (51). Im Falle eines nicht-linearen Effekts wurde eine

logarithmische, exponentielle, oder quadratische Umwandlung der Variablen untersucht. Schlug diese Vorgehensweise fehl, wurden die covariaten Variablen in zwei Gruppen entsprechend Median, Quartile oder Sixtile geteilt (51). Dabei wurde die Form der Kategorisierung gewählt, die mit dem größten Effekt verbunden war.

Die Auswirkungen von Variablen auf die Überlebenszeit nach Aufnahme auf die Intensivstation wurden zunächst durch proportionale Hazard-Modelle untersucht. Die Charakteristika der Interaktion zwischen der Überlebenszeit und den einzelnen Variablen (zeitvariierende Effekte) sowie die Annahme von proportionalen Risiken wurden unter Gebrauch von Darstellungen, die auf Schoenfeld-Residuen basierten, untersucht (52). Diese Residuen zeigten vielfache Verstöße gegen die Annahme von proportionalen Risiken. Da bei vielen Variablen die Effektgröße von der Beobachtungszeit abhängig war (vor allem Effektabschwächung nach Tag 100-120 nach Aufnahme), wurde die Zeitachse am Tag 120 geteilt (52). Damit war es möglich, in einem ersten Ansatz die Determinanten der Überlebenszeit bis zum Tag 120 nach Aufnahme zu untersuchen. In einem zweiten Ansatz erfolgte dann die Auswertung der Patienten, die bis zum Tag 120 nach Aufnahme überlebt hatten, wobei in dieser Untergruppe dann das 1-Jahres-Überleben als abhängige Variable betrachtet wurde.

Um herauszufinden, ob zusätzlich innerhalb des 120-Tageszeitraums bei einzelnen Variablen ein Verstoß gegen die Annahme eines proportionalen Risikos hinsichtlich der Überlebenszeit vorlag, untersuchten wir Interaktionen zwischen den Vorhersagefaktoren und dem Logarithmus der Überlebenszeit bis zu diesem Zeitpunkt (53). Mathematisch können diese Interaktionen als das Produkt zwischen einem bestimmten Wert der Prädiktorvariable und dem Logarithmus der zugehörigen Überlebenszeit beschrieben werden. War die Interaktion relevant ($p < 0.1$), wurde davon ausgegangen, dass die Vorhersagefaktoren mit einer nicht proportionalen Risikoveränderung während der Überlebenszeit verbunden waren, also mit einem Risiko, das zusätzlich noch von der Länge der Überlebenszeit abhing.

Anschließend wurde ein multivariates nicht-proportionales Risikomodell mit schrittweisem rückwärtigem Ausschluss der Variablen angewendet, um die Konfounder-adjustierten Auswirkungen auf die Überlebenszeit abzuschätzen (Hazard ratios mit zugehörigen 95% Konfidenz-Intervallen). Variablen mit zeitabhängigen

Effekten (p -Wert $< 0,10$ bei der univariaten Analyse) wurden ebenfalls in das Modell aufgenommen (51). Statistische Signifikanz wurde als $p < 0,05$ definiert.

Die Analyse der Determinanten der 1-Jahres-Überlebenszeit bei den Patienten, die mehr als 120 Tage überlebt hatten, war aufgrund der kleinen Zahl von Ereignissen (Todesfällen) nur eingeschränkt möglich. Ausgewertet wurden nur die vier Variablen (Alter, maximaler Apache-II-Score während des Aufenthalts auf der Intensivstation, Leberzirrhose und palliativer Eingriff aufgrund von bösartigen Erkrankungen), die bei der Analyse der 120-Tages-Überlebenszeit den größten Effekt hatten. Statistische Signifikanz wurde definiert als $p < 0,05$.

3.4.2. Regressionsmodell für die Letalität

Potentielle Auswirkungen der Variablen auf die 120-Tages-Sterblichkeit wurden in einem alternativen statistischen Verfahren (logistische Regressionsmodelle) untersucht. In diesem alternativen Verfahren betrachteten wir auch Variablen, deren Größe sich erst während des Aufenthaltes auf der Intensivstation ergab. Die Annahme, dass der Einfluss der kontinuierlichen Variablen dabei linear war, wurde durch Analyse der Auswirkung von geschätzten Design-Variablen (Quartilen oder Sixtilen der kovariaten Verteilung) getestet (54). Im Falle eines nicht-linearen Effekts wurde eine logarithmische, exponentielle oder quadratische Umwandlung der Variablen untersucht. Schlug diese Vorgehensweise fehl, wurden die einzelnen Variablen entsprechend Median oder Quartile in zwei Gruppen geteilt (54). Dabei wurde die Form der Kategorisierung gewählt, die mit dem größten Effekt verbunden war. Die Variablen wurden dann in ein schrittweises multivariates Regressionsmodell integriert, um die adjustierten Odds Ratios und zugehörige 95% Konfidenz-Intervalle zu bestimmen. Statistische Signifikanz wurde als $p < 0,05$ definiert. Die Modellgüte der logistischen Regression wurde mittels Hosmer-Lemeshow-Anpassungstest überprüft.

Die statistische Analyse wurde unter Gebrauch der Computerprogramme SAS (SAS Version 9.1.3, 2002-2003 von SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) und R (R foundation, Version 2.4.1, Wien, Österreich) durchgeführt.

4. Ergebnisse

4.1. Klinische Ergebnisse

Während der 12-jährigen Zeitspanne dieser Studie wurden 5495 Patienten auf unserer chirurgischen Intensivstation behandelt. 319 Patienten hatten eine sekundäre Peritonitis mit therapiepflichtigem Organversagen. Demographische Variablen, klinische Variablen und Variablen der Intensivtherapie sind in Tabelle 6 dargestellt. Die Mehrheit der Patienten litt an einer Peritonitis, die durch Leckagen im Dünn- oder Dickdarm verursacht war. Fast alle Patienten benötigten während des Aufenthaltes auf der Intensivstation mindestens eine Art von invasivem Organersatz. Diese supportiven Therapien beinhalteten die kontinuierliche Nierenersatz-Therapie (33,2%), die Katecholamin-Therapie (88,1%) und die invasive Beatmung (98,1%). Die empirische Antibiotika-Therapie war bei etwa einem Drittel der Patienten inadäquat und bei mehr als der Hälfte der Patienten war es nicht möglich, den intraabdominellen Fokus zu sanieren. Die 30-Tages-Letalität lag bei 41,7%.

Tabelle 6: Demographische Variablen, klinische Variablen und Variablen der Intensivtherapie (Durchschnittswert \pm Standardabweichung)

Variable	
Anzahl der Patienten	319
Alter	64,5 \pm 13,2
Geschlecht (in % Männer)	69,0
Patienten, die nach März 2002 behandelt wurden (%)	24,5
Notfallaufnahmen (%)	68,7
Wiederaufnahmen (%)	18,8
Unmittelbar postoperative Aufnahmen (%)	72,1

<u>Ausgangsort der Infektion</u>	
- distaler Oesophagus/Magen (%)	11,3
- Duodenum/Pankreas (%)	15,2
- Dünndarm (%)	29,6
- Dickdarm (%)	37,4
- Gallenblase (%)	6,5
Gutartige Erkrankung (%)	38,5
Kurative Operation bei bösartiger Erkrankung (%)	45,5
Palliative Operation bei bösartiger Erkrankung (%)	16,0
Apache II-Score am Aufnahmetag	18,5 ± 7,6
Notwendigkeit einer invasiven Beatmung am Aufnahmetag (%)	83,1
Pneumonie (%)	42,0
Leberzirrhose (%)	8,8
Dauer der künstlichen Beatmung (in Tagen)	22,6 ± 36,1
Dauer der Katecholamin-Therapie (in Tagen)	16,1 ± 25,4
Dauer der kontinuierlichen Nierenersatztherapie (in Tagen)	6,3 ± 18,2
Anzahl der transfundierten Erythrozyten-Konzentrate	15,4 ± 23,8
Maximaler Apache II-Score während des Aufenthalts auf der Intensivstation	29,4 ± 15,1
Anzahl der chirurgischen Revisionen	3,1 ± 3,9

Inadäquate Antibiotika-Therapie (%)	32,3
Unfähigkeit, den Focus zu sanieren (%)	56,1
Länge des Aufenthalts auf der Intensivstation (Tage)	32,9 ± 41,0
Letalität auf der Intensivstation (%)	56,8

4.2. Langzeit-Überlebensrate

Nur 31,7 % der Patienten überlebten die ersten vier Monate nach Aufnahme auf die Intensivstation. Für diese überlebenden Patienten konnte bis auf drei Patienten der Überlebensstatus ein Jahr nach Aufnahme auf die Intensivstation erhoben werden. Die 1-Jahres-Überlebensrate dieser Patienten war 22,6 % (Abb. 2). Wir stellten eine markante Risikoreduktion bei den Patienten fest, die mehr als vier Monate überlebt hatten. In dieser Untergruppe waren ein Jahr nach der Aufnahme auf die Intensivstation noch 82,2 % der Patienten am Leben. Alle Patienten waren zu dieser Zeit von der Peritonitis geheilt. Eine univariate Analyse zeigte in dieser Untergruppe, dass das Alter (Abbildung 3), der maximaler Apache II-Score während des Aufenthalts auf der Intensivstation, die Leberzirrhose sowie palliative Operationen aufgrund maligner Grunderkrankungen (Abbildung 4) wichtig für die 1-Jahres-Überlebensrate waren. Bei der multivariaten Analyse (Cox-Model) waren nur ein hohes Alter (Hazard Ratio (pro Quartile) 6,784, 95%-Konfidenz-Intervall 2.284 - 20.151, $p = 0.001$) und eine ausgedehnte Tumorerkrankung (Hazard Ratio 4,684, 95%-Konfidenz-Intervall 1.630-13.485, $p=0.004$) unabhängig mit der 1-Jahres-Prognose assoziiert. Für diese Variablen gab es keine signifikanten zeitvariierenden Effekte.

Abbildung 2: 1-Jahres-Überlebensrate (nach Aufnahme auf die Intensivstation) bei 316 Patienten mit Peritonitis und Organversagen

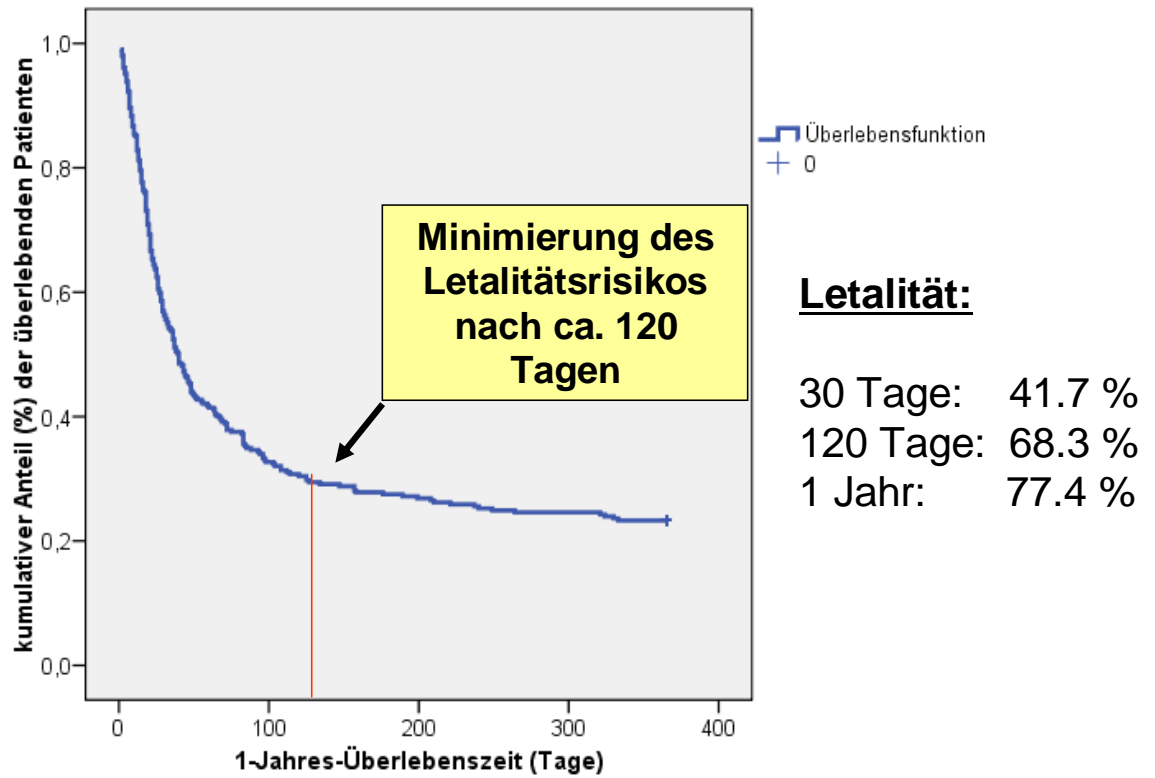


Abbildung 3: Kaplan-Meier Kurve für die Langzeit-Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Alter (kategorialisiert nach Median).

Es wurden nur die Patienten ausgewertet, die die Akutphase (bis Tag 120 nach Aufnahme auf die Intensivstation) überlebt hatten (n=101). Dargestellt ist die Überlebenszeit vom Tag 120 bis zum Ende des ersten Jahres nach Aufnahme auf die Intensivstation.

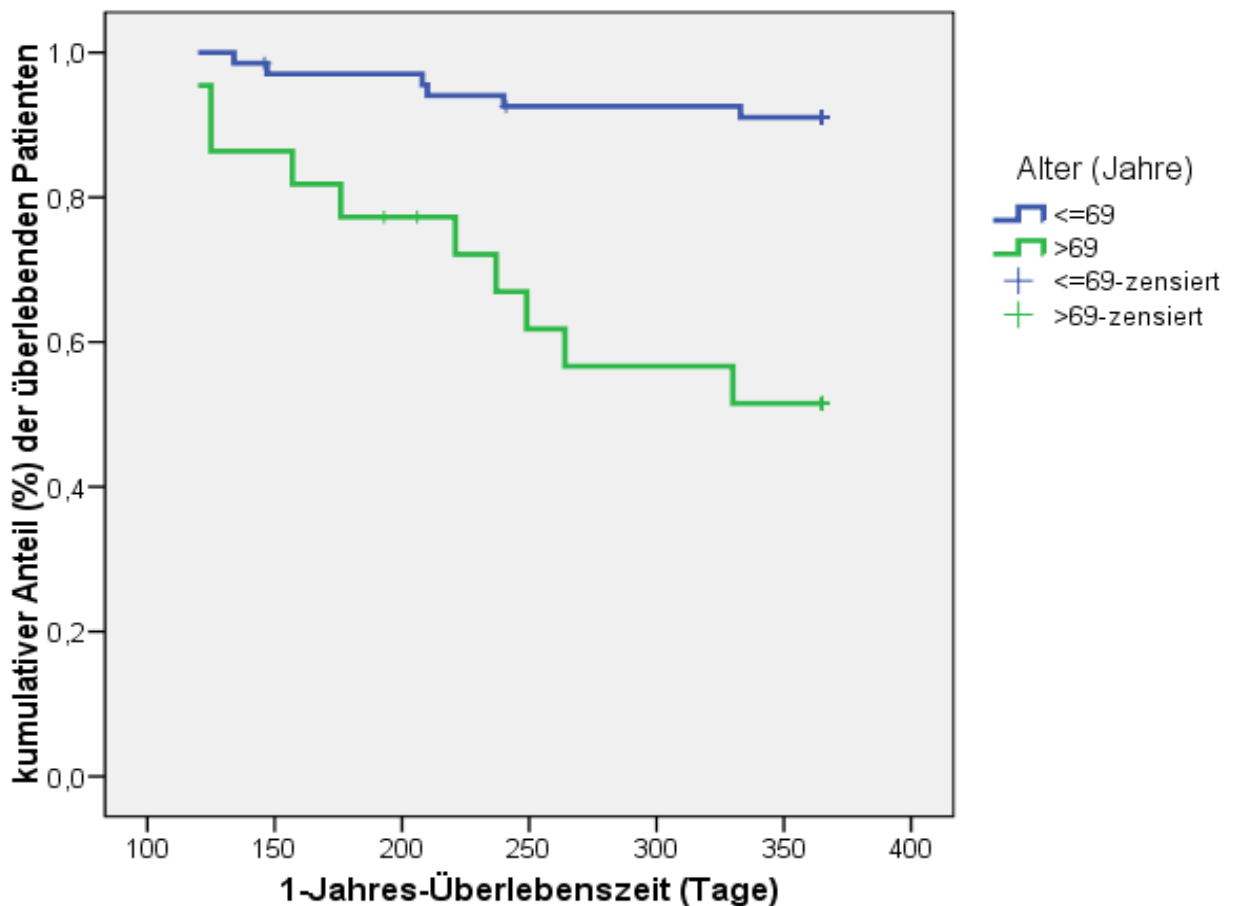
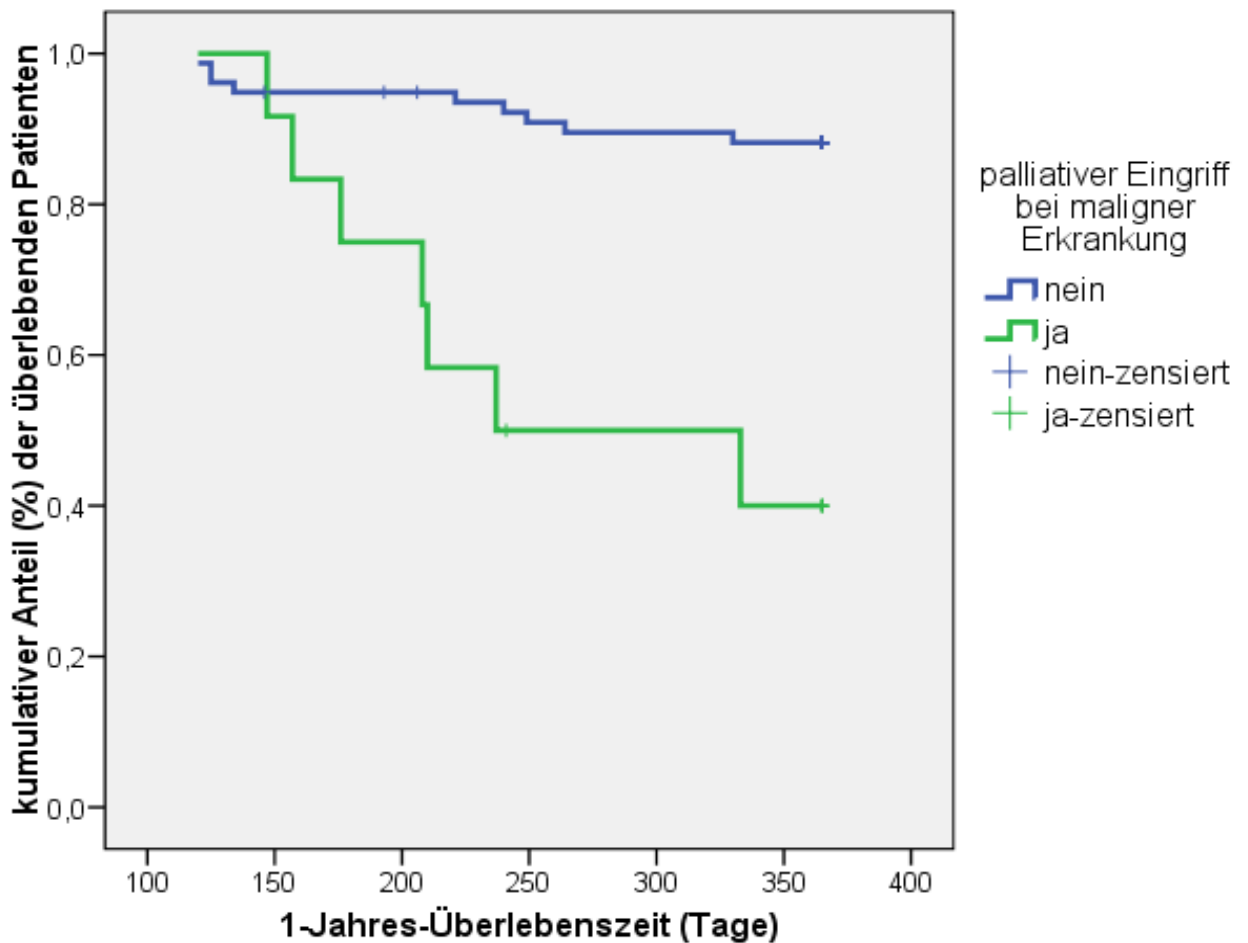


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für die Langzeit-Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Vorliegen einer palliativen Tumorerkrankung.

Es wurden nur die Patienten ausgewertet, die die Akutphase (bis Tag 120 nach Aufnahme auf die Intensivstation) überlebt hatten (n=101). Dargestellt ist die Überlebenszeit vom Tag 120 bis zum Ende des ersten Jahres nach Aufnahme auf die Intensivstation.



4.3. Einfluss des Aufnahmedatums auf die Prognose

Weil neue therapeutische Strategien zwischen 1999 und 2002 in die klinische Routine eingeführt wurden, wurden Patienten gemäß ihrem Aufnahmedatum gruppiert. Bei der (univariaten) Betrachtung von vier 3-Jahres-Zeitintervallen wurde gefunden, dass sich die 120-Tages-Überlebenszeit der Patienten während der ersten drei Zeitintervalle nicht relevant änderte (Abbildung 5). Daraufhin wurden Patienten aus den ersten drei 3-Jahres-Zeitintervallen zu einer gemeinsamen Gruppe zusammengefasst (1993-2002) und mit den Patienten aus dem letzten 3-Jahres-Zeitintervall (2002 – 2005) verglichen. Dabei war (ohne Anpassung an Confounder) die 120-Tages-Letalität nach 2002 signifikant besser (1993-2002: 71,3 %, 2002-2005: 59,0 %, $p=0,042$, Abbildung 6) und es fand sich auch ein signifikanter Zusammenhang zwischen einem späteren Aufnahme-Datum und einer günstigeren 120-Tages-Überlebenszeit (nicht-adjustierte Hazard Ratio 0,677, 95%-Konfidenzintervall 0,488-0,938, $p = 0.019$) bzw. einer niedrigeren 4-Monats-Sterblichkeit (nicht-adjustierte Hazard Ratio 0,527, 95%-Konfidenzintervall 0,306-0,906, $p = 0,021$). Auch nach Adjustierung an mögliche Confounder blieb eine Aufnahme nach 2002 signifikant mit einer besseren 120-Tages-Überlebenszeit (Tabelle 7) und 120-Tages-Letalität (Tabelle 8) assoziiert.

Abbildung 5: 120-Tages-Überlebenszeit (nach Aufnahme auf die Intensivstation) geordnet nach Behandlungsdatum bei Patienten mit Peritonitis und Organversagen (n=319), die zwischen 1993 und 2005 therapiert wurden (Kaplan-Meier-Plot, p = 0,018, log-rank test)

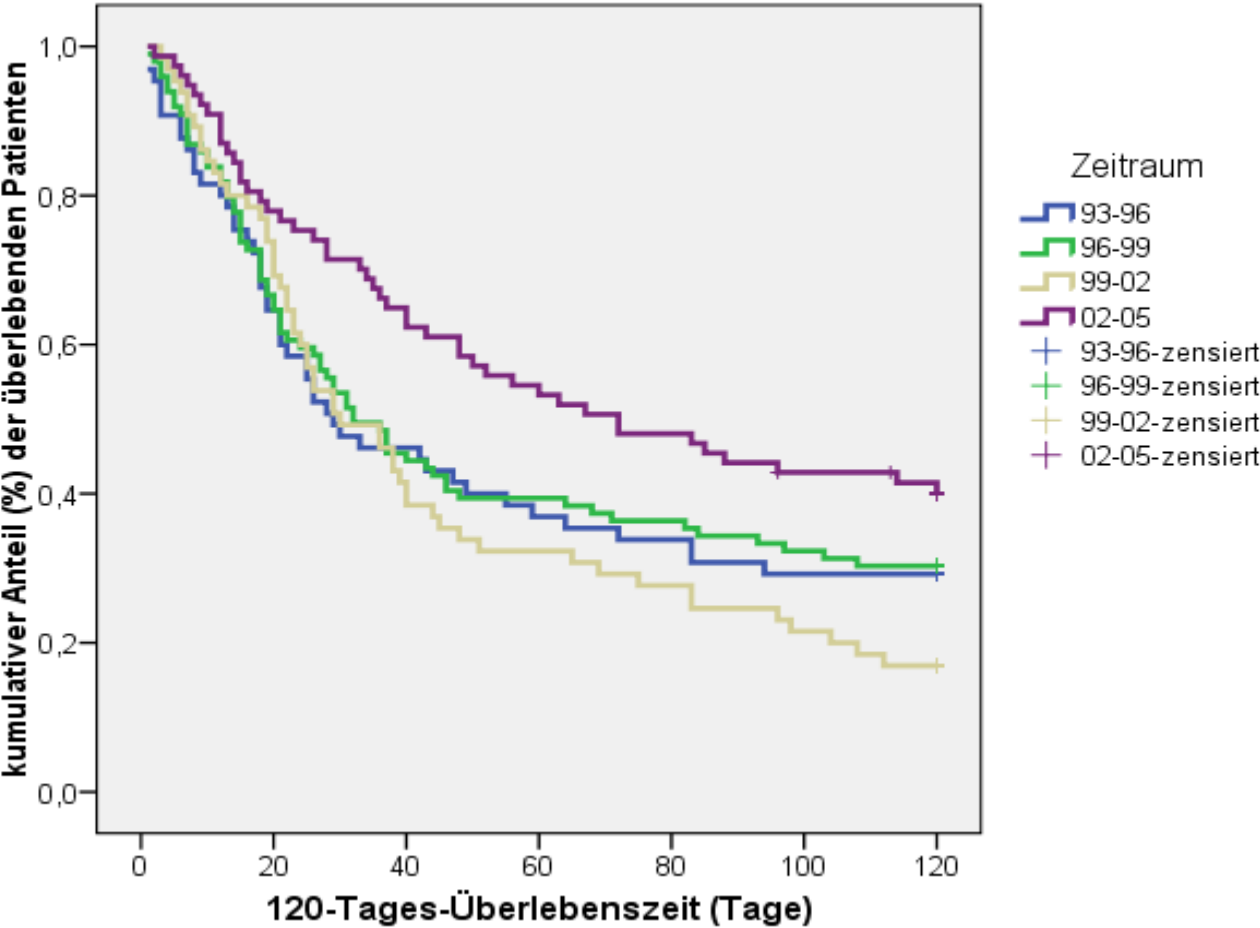
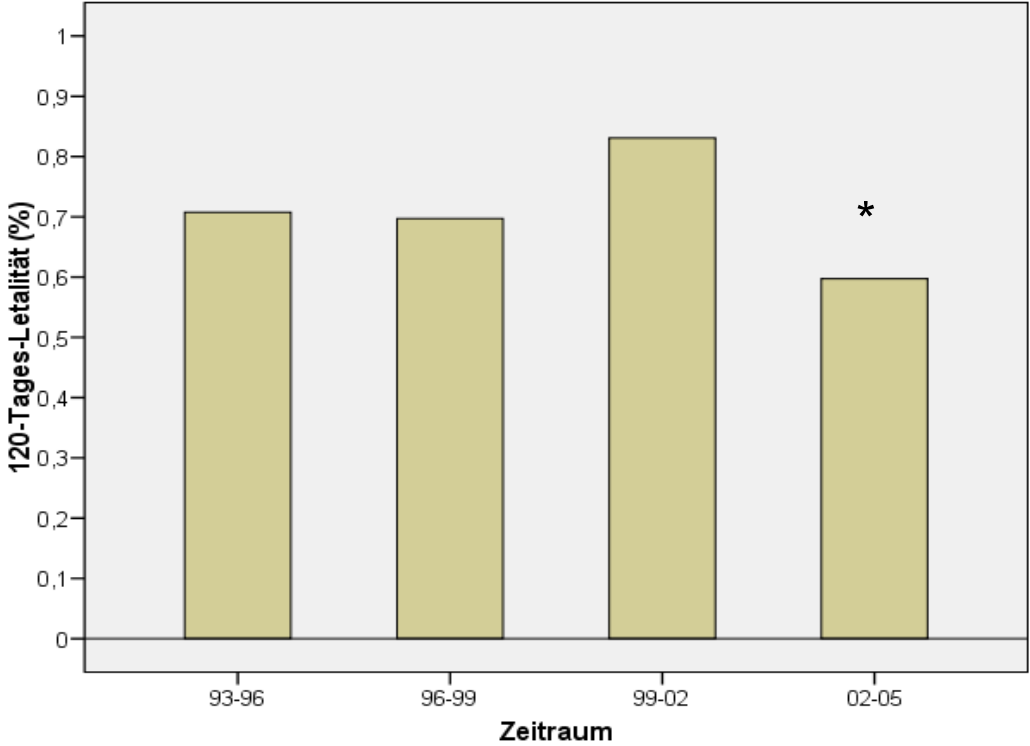


Abbildung 6: 120-Tages-Letalität (nach Aufnahme auf die Intensivstation) geordnet nach Behandlungsdatum bei Patienten mit Peritonitis und Organversagen (n=319), die zwischen 1993 und 2005 therapiert wurden (*: p < 0,05, chi square test)



4.4. Prognostische Faktoren für die 120-Tages-Überlebenszeit und für die 120-Tages-Letalität

Univariate Analysen legten eine äußerst starke Assoziation von bestimmten therapeutischen Variablen (Fähigkeit zur Fokussanierung, Notwendigkeit einer mechanischen Nierenersatztherapie oder einer länger dauernden invasiven Beatmung) mit der Prognose nahe, wohingegen andere Variablen (Adäquatheit der empirischen antibiotischen Therapie, Leberzirrhose, palliative Operation wegen ausgedehnten malignen Erkrankungen) von geringerer Wichtigkeit zu sein schienen. Es gab ferner keine bedeutenden zeitvariierenden Effekte bei den Variablen, die für die Überlebenszeit-Analyse berücksichtigt worden waren.

Die multivariaten Analysen identifizierten vier Gruppen von Variablen als unabhängige Risikofaktoren für eine kürzere Überlebenszeit/höhere Letalität in den ersten 120 Tagen nach Aufnahme auf die Intensivstation. So war die 120-Tages-Überlebenszeit und die entsprechende Letalität zunächst signifikant von der Co-Morbidität und dem Schweregrad der Erkrankung (Homöostasestörung) bei Aufnahme auf die Intensivstation abhängig (Apache II-Score am Aufnahmetag, Leber-Zirrhose, palliative Operation wegen ausgeprägter maligner Erkrankung) (Tab. 7 und 8).

Tabelle 7: Endmodell der multivariaten Überlebenszeit-Analyse bis Tag 120 nach Aufnahme auf die Intensivstation (unabhängige Risikofaktoren entsprechend dem Cox-Modell, n=319).

Es wurden nur die Variablen untersucht, die zur Zeit der Aufnahme auf die Intensivstation bekannt waren.

	p-Wert	Hazard ratio	95% Konfidenz-Intervall	
			Unterer Grenzwert	Oberer Grenzwert
Alter (pro Jahr)	0,001	1,020	1,008	1,032
Apache II-Wert am Aufnahmetag (pro Punkt)	<0,001	1,042	1,021	1,063
Dickdarm als Infektionsquelle	0,047	0,728	0,533	0,996
Behandlung nach März 2002	0,002	0,569	0,395	0,820
Leberzirrhose	0,024	1,728	1,074	2,780
Palliative Operation wegen Malignom	0,002	1,825	1,248	2,669

Tabelle 8: Endmodell bzgl. der multivariaten Analyse der Letalität bis zum Tag 120 nach Aufnahme auf die Intensivstation (n=319).

Der p-Wert für die Hosmer-Lemeshow-Statistik war 0.972 und weist damit auf sehr hohe Modellgüte hin.

	p-Wert	Odds ratio	95% Konfidenz-Intervall	
			Unterer Grenzwert	Oberer Grenzwert
Keine Fokussanierung	<0,001	4190,290	156,854	111941,908
Palliative Operation wegen Malignom	0,001	48,234	4,954	469,607
Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie	0,002	27,571	3,405	223,241
Notwendigkeit einer Katecholamintherapie	0,015	17,671	1,748	178,651
Leberzirrhose	0,019	12,028	0,019	96,261
Distaler Ösophagus/ Magen als Infektionsquelle	0,018	9,970	1,481	67,126
Inadäquate empirische Antibiotikatherapie	0,009	9,193	1,740	48,571
Behandlung nach März 2002	0,048	0,225	0,051	0,987
Apache II-Wert am Aufnahmetag (pro Punkt)	0,028	1,142	1,015	1,286
Männliches Geschlecht	0,053	0,203	0,040	1,023

Darüber hinaus fanden wir auch eine signifikante Assoziation zwischen der Prognose und dem Schweregrad der Erkrankung während des Aufenthalts auf der Intensivstation (reflektiert durch die Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie bzw. Therapie mit Katecholaminen) (Tab. 8).

Beide statistischen Auswertungstrategien zeigten auch, dass der Ausgangspunkt der Infektion für die 4-Monats-Prognose wichtig sein kann. So waren Infektionen, die vom Dickdarm ausgingen, im Vergleich zu anderen Ursprungsorten mit einer längeren Überlebenszeit verbunden (Tab. 7), wohingegen die Letalität erhöht war, wenn Infektionen aus Lecks am distalen Ösophagus/Magen entstanden waren (Tab. 8).

Schließlich war die Effizienz der chirurgischen Therapie (Fokuskontrolle) und der empirischen Antibiotika-Therapie ganz wesentlich mit der Sterblichkeit assoziiert. Nach Adjustierung an die Konfounder (Abbildung 1) war die mangelhafte Fokuskontrolle die wichtigste Determinante für eine erhöhte Letalität (Tab. 8). Die Zahl der Reoperationen spielte dabei für die Prognose keine Rolle.

5. Diskussion

5.1. Klinische Ergebnisse

Unsere Studie beschreibt die prognostischen Faktoren und Tendenzen bei intensivpflichtigen Patienten mit sekundärer Peritonitis und Organversagen. Analysiert wurden im Laufe eines zwölfjährigen Beobachtungszeitraums die 120-Tages-Überlebenszeit/-Letalität (nach Aufnahme auf die Intensivstation) und das 1-Jahres-Überleben der Patienten, die die ersten 120 Tage nach Aufnahme (Akutphase) überlebt hatten. Die Abgrenzung der Akutphase von der Langzeitphase erfolgte dabei mittels Analysen der kumulativen Überlebenskurve der Kohorte. Etwa vier Monate nach Aufnahme auf die Intensivstation beobachteten wir nach einer bis dahin sehr hohen Hazard-Rate eine deutliche Stabilisierung der Überlebenskurve. Zeitgleich traten Veränderungen bei den Wirkungen der prognostisch relevanten Variablen auf. Somit entschlossen wir uns, getrennte Analysen für die Akutphase (bis Tag 120 nach Aufnahme) und für die sich daran anschließende Langzeitphase durchzuführen.

Wir fanden zunächst heraus, dass die Prognose dieser selektionierten Patientengruppe grundsätzlich schlecht ist (30-Tages-Sterblichkeit 41,7 %, kumulative 120-Tages-Sterblichkeit nach der Aufnahme auf die Intensivstation 68,3 %, kumulative 1-Jahres-Sterblichkeit nach der Aufnahme auf die Intensivstation 77,4 %). Allerdings war nach erfolgreicher chirurgischer und intensivmedizinischer Therapie (jenseits von Tag 120 nach Aufnahme) die Langzeitprognose befriedigend. Von den Patienten, die mehr als vier Monate überlebt hatten, verstarben in den nächsten acht Monaten nur noch 27,6 %.

Die kumulative 1-Jahres-Letalität unserer Peritonitiskohorte entspricht den Zahlen, die in einer ähnlichen Studie veröffentlicht wurden. Dabei wurden ebenfalls Patienten mit Peritonitis und intensivpflichtigem schwerem Organversagen ausgewertet. Die Patienten waren auch hinsichtlich ihres Alters mit unserer Kohorte vergleichbar (55). Im Gegensatz dazu berichten Hynninen et al (56) und Lamme et al (57) über eine signifikant niedrigere 1-Jahres-Letalität, die sich zwischen 23 % und 32 % bewegte. Der auffällige Unterschied zu unseren deutlich schlechteren Ergebnissen ist jedoch erklärbar. So waren in den zuletzt genannten Studien die Patienten signifikant jünger,

litten deutlich seltener an bösartigen Erkrankungen und auch der allgemeine Krankheitsschweregrad muss niedriger gewesen sein, da ein großer Teil der Patienten nicht auf einer Intensivstation behandelt werden musste. Eine ebenfalls deutlich niedrigere 1-Jahres-Sterblichkeit (etwa 32 %) wurde auch in der prospektiven Peritonitis-Studie von Van Ruler et al (58) gefunden. Auch diese im Vergleich zu unseren Beobachtungen besseren Ergebnisse können jedoch erklärt werden. Im Vergleich zu unserer Kohorte hatten Patienten in letzterer Studie einen niedrigeren Apache II Score bei Aufnahme auf die Intensivstation (geringeres Ausmaß der Homöostasestörung), wurden alle exklusiv zwischen 2001 und 2005 behandelt und - am wichtigsten - nur ungefähr 25 % der Patienten litten an einer bösartigen Grunderkrankung. Somit sind diese Unterschiede sehr wahrscheinlich für die besseren Ergebnisse in der Van Ruler Studie verantwortlich. Schließlich sind die Ergebnisse von weiteren Studien zu diesem Thema nur sehr schwierig zu interpretieren, da bei der Nachbeobachtung ein sehr hoher Anteil an Patienten (mehr als 40 %) verloren ging (59).

Leider existiert keine Studie, die Langzeitverläufe bei intensivpflichtigen Patienten mit Peritonitis und nach erfolgreicher chirurgischer und intensivmedizinischer Therapie untersucht hätte und deren Patientengut mit dem in unserer Studie vergleichbar gewesen wäre. Hauptproblem ist die Definition der Akutphase, die in den meisten Langzeitstudien mit dem Zeitpunkt der Krankenhausentlassung und nicht – wie bei uns – mit dem Abklingen der hohen Hazard Rate endet. Die 1-Jahres-Sterblichkeit (bezogen auf den Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation) der Patienten in unserer Studie, die die ersten vier Monate überlebt hatten, war 27,6 %. Diese Rate ist mit einigen, aber nicht mit allen Zahlen vergleichbar, welche andere Autoren berichten, die Patienten nach Entlassung aus dem Krankenhaus nachbeobachteten. Bei intensivpflichtigen Peritonitispatienten, die aus dem Krankenhaus entlassen werden konnten, fanden Bosscha et al (60) eine 1-Jahres-Letalität von 21,4 %. In der Studie von Lamme et al (57) lag die entsprechende Letalität sogar bei nur 8,0 %. Andererseits berichteten Scheingraber et al (55) über eine Letalität von 58,1 %.

Die Erklärung für diese starken Schwankungen bzgl. der Langzeitletalität liegt sehr wahrscheinlich zum einen in der unterschiedlichen Entlassungs- und Verlegungspolitik eines jeden Krankenhauses (die in der Regel hochgradig variabel

und subjektiv ist) und zum anderen in der Tatsache, dass – wie von uns gezeigt – auch in den ersten Monaten nach Entlassung noch eine relativ hohe Letalitätsrate vorliegt. So kann z. B. in unserer Studie die Letalität auf der Intensivstation (ca. 58 %) mit der 120-Tages-Letalität (ca. 68 %) verglichen werden. Es ist offensichtlich, dass fast 20 % der in der Frühphase versterbenden Patienten nach Verlegung aus der Intensivstation (und möglicherweise aus dem Krankenhaus) versterben. Somit ist klar, dass in den Studien, die den Verlegungs-/Entlassungszeitpunkt als Beginn der Langzeitphase definieren, das klinische Ergebnis von dieser Definition abhängt. Wird die tatsächliche Überlebenszeit nicht berücksichtigt, so „verschlechtert“ eine frühzeitige Entlassung/Verlegung die Langzeitprognose, während eine spätere diese „verbessert“ (30). Unser Vorgehen, die Langzeitphase mit dem Moment der Stabilisierung der Überlebenskurve beginnen zu lassen, führt konsequenterweise zu besseren klinischen Langzeitergebnissen als wenn wir z. B. den Zeitpunkt der Krankenhausentlassung gewählt hätten. Andererseits scheint es nicht gerechtfertigt, die in den ersten Monaten nach Aufnahme noch sehr hohe Absterberate der Langzeitletalität zuzurechnen. Es ist offensichtlich, dass die hohe Letalität in den ersten Monaten direkt in Verbindung mit der Peritonitis steht, und erst wenn deren protrahierte Auswirkungen abgeklungen sind, kann im eigentlichen Sinn von einer Langzeitphase gesprochen werden. Unstrittig ist auch, dass nur die genaue Analyse der Überlebenszeit eine objektive und vergleichbare Bestimmung von Letalitätsraten erlaubt.

5.2. Chirurgische Konzepte zur Therapie der Peritonitis

Eckpfeiler bei der Therapie der diffusen Peritonitis ist die Laparotomie. Bei isolierten intraabdominellen Prozessen können jedoch auch weniger invasive, speziell auch interventionell-radiologische Verfahren zur Anwendung kommen. In einer älteren randomisierten Studie, bei der Laparotomie und minimal-chirurgische Drainage von intraabdominellen Infektionen über einen extraperitonealen Zugang miteinander verglichen wurden (61), konnte gezeigt werden, dass die Morbidität bei dem kleineren Zugang geringer war. Wie mehrere retrospektive Studien seitdem darlegen konnten, ist es möglich, isolierte intraabdominelle Infektionen, die von anatomischer Seite her mit einer perkutanen Drainage versorgt werden können, tatsächlich so zu behandeln (62 – 64).

Wenn anatomische Defekte operiert werden müssen oder eine entsprechende Drainage nicht möglich ist (z.B. aufgrund vieler kleiner Abszesse) oder anatomisch nicht durchführbar ist (z.B. darüber liegender Darm), dann besteht eine Kontraindikation für ein perkutanes Verfahren. Darüber hinaus ist dann zwar eine laparoskopische Drainage einer intraabdominellen Infektion prinzipiell möglich, allerdings existiert keine Studie, die ein perkutanes mit einem endoskopischen Vorgehen verglichen hätte (65). In unserem Kollektiv, das durchwegs anatomische Defekte als Ursache der Peritonitis aufwies und das aufgrund des begleitenden Organversagens ein Hochrisikokollektiv darstellte, wurde in keinem Fall versucht, den Fokus auf interventionelle Art zu beherrschen.

Bei manchen Patienten, die an einer abdominellen Sepsis leiden, kann unter Umständen eine einzelne Operation nicht ausreichen, um die Fokuskontrolle zu erreichen. Dies hat zur Folge, dass eine Re-Exploration notwendig wird. In unserem Kollektiv wurden im Mittel drei Revisionseingriffe durchgeführt. Die Indikation zur Relaparotomie ist dabei hochgradig problematisch. Einer Studie von Koperna et al zufolge gibt es einige Faktoren, die die Notwendigkeit einer Relaparotomie bei Patienten mit sekundärer Peritonitis bereits vor der primären Intervention vorhersagen können. Zu diesen Faktoren gehören Thrombozytopenie, Hypalbuminämie, erhöhter präoperativer Apache II Score, präoperatives Organversagen und erhöhtes Alter (66). In dem von uns propagierten Konzept zur Relaparotomie kam ein derartiger Algorithmus nicht zur Anwendung. Entscheidend

waren allein der intraoperative Befund und die postoperative Entwicklung der Organfunktion und der Inflammationsparameter. Dabei muss jedoch berücksichtigt werden, dass einzelne Indikatoren, die einen Infektprogress anzeigen können, unter Umständen fehlen können und dass eine Infektprogredienz auch Folge zusätzlicher, sekundärer Infektionen (speziell nosokomiale Pneumonie) sein kann.

Im Rahmen des initialen Eingriffs muss aus chirurgischer Sicht auch das weitere Behandlungskonzept zur Kontrolle des Fokus festgelegt werden. In der Vergangenheit wurden speziell im Rahmen der diffusen Peritonitis drei verschiedene Strategien diskutiert: Die Anlage eines Laparostomas (offenes Abdomen), die geplante Relaparotomie und die On-Demand-Relaparotomie.

Das Laparostoma beinhaltet den vorläufigen Verschluss des Abdomens mit Bauchtüchern, Polyglactin-Netz, abdominellem „Reißverschluss“ oder Vakuumverband (67 - 69). Vermeintliche Vorteile dieses Konzepts sind die frühe Entdeckung von zusätzlichen Anastomosenlecks oder neuen Abszessen, die vollständige Drainage der Infektion, eine Verminderung des intraabdominellen Drucks, die Minimierung eines zusätzlichen Traumas der Bauchwand und die Erleichterung einer Re-Operation (einschließlich einer geplanten Relaparotomie auf der Intensivstation). In bestimmten Fällen besteht eine Indikation für die Anlage eines Laparostomas, entweder, um ein abdominelles Kompartmentsyndrom zu vermeiden, oder bei den Patienten, bei denen es wegen fehlender physikalischer Voraussetzungen nicht gelingt, die abdominale Faszie unabhängig vom intraabdominellen Druck wieder zu verschließen. Einige Autoren haben auch bei Patienten mit abdomineller Sepsis, bei denen der Fokus unklar oder unbekannt ist, die primäre Anlage eines Laparostomas empfohlen (70). Festzustellen ist jedoch, dass die eventuellen Vorteile eines Laparostomas eindeutig mit einer relevant höheren Morbidität (ventrale Herniation, Fistelbildungen sowie Flüssigkeits- und Proteinverlust) assoziiert sind. Falls unumgänglich, sollte das Laparostoma auf jeden Fall einen zumindest temporären Bauchdeckenverschluss (Vicryl-Netz) beinhalten (23,71).

Eine weitere Behandlungsstrategie stellt die geplante Relaparotomie dar; hierbei wird bereits beim initialen Eingriff entschieden, dass das Abdomen erneut exploriert wird,

unabhängig vom klinischen Zustand des Patienten. Wenn eine entsprechende Fokuskontrolle zur Zeit der initialen Operation klar verfehlt wurde, ist dieses Verfahren angezeigt. Auf jeden Fall müssen die Vorteile der geplanten Relaparotomie (wirksamere Herdkontrolle) gegen die möglichen Nachteile (erneutes operatives Trauma mit Entwicklung einer zusätzlichen inflammatorischen Reaktion, erneutes Blutungsrisiko, erneute Gefahr einer Organverletzung) (72, 73) abgewogen werden.

Im Gegensatz dazu wird eine On-Demand-Relaparotomie nur durchgeführt, wenn eine erneute Infektion auftritt oder wenn sich die Infektion nicht bessert. Eine On-Demand-Relaparotomie ist für gewöhnlich indiziert bei einer sekundären Verschlechterung der Inflammationsmarker. Die Entscheidung des Chirurgen bezüglich einer Relaparotomie hängt dabei auch von multiplen nicht-chirurgischen (klinischen) Faktoren ab, die unabhängig vom chirurgischen Konzept die Prognose des Patienten mitbestimmen. Der bedeutendste nicht-chirurgische Faktor ist der Schweregrad des Organversagens. Eine anhand des Primäreingriffes wahrscheinliche Fokuskontrolle und eine adäquate antimikrobielle Therapie schließen einen Revisionseingriff nie aus.

Grundsätzlich ist festzustellen, dass ein Konzept, bei dem die Indikation zur Relaparotomie nur auf einem unerklärten Multiorganversagen, einer Verschlechterung des klinischen Zustandes und auf konventionellen radiologischen Befunden beruht, zu einer nicht vertretbar hohen Rate an retrospektiv nicht notwendigen Eingriffen führt (74 - 76). Eine hoch empfindliche Bildgebung (multi-slice-Abdomen-CT) kann unnötige Eingriffe oft verhindern. Falls CT-morphologisch kein relevanter abdomineller Befund zu erheben ist und sich der Patient bei mutmaßlich adäquater antibiotischer Therapie klinisch verschlechtert, dann sollte zuerst eine andere Infektionsquelle sicher ausgeschlossen werden, bevor die Indikation zu einem Re-Eingriff gestellt wird (7).

Welches der drei konkurrierenden chirurgischen Konzepte zur Therapie der Peritonitis das beste ist, ist bis heute unklar. In der Vergangenheit wurden zahlreiche retrospektive Beobachtungsstudien zum Thema des optimalen chirurgischen Konzepts durchgeführt. Studien, die das Laparostoma mit der Relaparotomie

(entweder geplant oder On-Demand) verglichen, fanden keinen signifikanten Vorteil eines bestimmten Verfahrens (23, 77). Auch anhand von Fall-Kontroll-Studien ließ sich – sofern die Ergebnisse an den Schweregrad des Organversagens angepasst wurden - keine Überlegenheit eines spezifischen Verfahrens zeigen (26, 57, 66, 78, 79). Zur vorläufig endgültigen Klärung der Frage wurde zuletzt eine kontrollierte prospektive Studie von Van Ruler et al durchgeführt (58). In dieser Studie wurden 232 Patienten mit Peritonitis hinsichtlich einer geplanten Relaparotomie oder einer On-Demand-Relaparotomie randomisiert. Zentrales Ergebnis ist, dass die 1-Jahresletalität bei beiden Konzepten vergleichbar, die On-Demand-Relaparotomie jedoch mit signifikant geringeren Kosten verbunden war.

Das von uns angewendete kombinierte Konzept (geplante Relaparotomie nur in Abhängigkeit vom intraabdominellen morphologischen Befund, bei weniger schwerwiegendem Befund On-Demand-Relaparotomie) war bisher nicht Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen. Aus den oben gemachten Ausführungen hinsichtlich der spezifischen Vor- und Nachteile erscheint dieses Konzept jedoch am nächstliegenden. Unter Verwendung dieses Konzeptes fanden wir eine 30-Tages-Letalität von etwa 40 %, wobei diese Zahl in den letzten Jahren niedriger war. Aus den jüngsten multizentrischen Beobachtungen von Engel et al (80) und Sakr et al (81) geht hervor, dass Patienten mit schwerer Sepsis (auch auf der Basis einer Peritonitis) in Europa eine durchschnittliche 28-Tages-Letalität von ebenfalls etwa 40 % aufweisen (bei einer Krankenhausletalität von etwa 55 %). Somit scheint unser kombiniertes Konzept durchaus zu akzeptablen (vielleicht sogar günstigeren) klinischen Ergebnissen zu führen.

Allerdings konnten wir auch mit diesem Konzept in mehr als der Hälfte der Fälle keine Fokus-Kontrolle erzielen. Diese Misserfolgsrate ist höher als von anderen Autoren berichtet (29), kann aber wohl dem großen Anteil an Tumor-Patienten (ungefähr zwei Drittel) in unserer Kohorte und dem Schweregrad der Erkrankung bei Aufnahme auf die Intensivstation (26) zugeschrieben werden.

5.3. Die Fokuskontrolle als der zentrale prognostische Faktor für die Akut-Letalität

Die wichtigste, mit einer ungünstigen Prognose assoziierte Variable war die Unfähigkeit, eine Fokuskontrolle zu erreichen (Tabelle 8). Letztere war definiert als die effektive Beendigung der kontinuierlichen mikrobiellen Kontamination der Bauchhöhle, kombiniert mit der makroskopischen Beseitigung des kompletten eitrigen abdominellen Exsudates.

Das Ausmaß, in dem die Folgen der Peritonitis oder der spezifischen Behandlungen (z.B. empirische antibiotische Therapie) die Prognose bestimmen, ist in der Vergangenheit umfassend untersucht worden (2). Unsere Ergebnisse bestätigen die Bedeutung von etablierten Variablen, die bereits früher für die Prognose von intensivpflichtigen Patienten mit Peritonitis als entscheidend angesehen worden sind. Diese Variablen schließen das Alter, den Apache II-Score bei Aufnahme und Grunderkrankungen wie ausgedehntes Tumorleiden, aber auch Lebererkrankungen, mit ein (21, 82, 83). Ebenfalls in Übereinstimmung mit anderen Autoren konnten wir zeigen, dass bei intensivpflichtigen Patienten mit Peritonitis die Zahl der Re-Operationen für die Prognose nicht wichtig ist (21, 57, 58). Andererseits – und ebenfalls in Analogie zu früheren Ergebnissen – konnten der Ausgangsort der Peritonitis (1) und das Ausmaß des Organ-Versagens während der Intensivtherapie (3, 31) als wichtige prognostische Determinanten identifiziert werden.

Es konnte ebenfalls gezeigt werden, dass eine unzulängliche Fokuskontrolle zur Zeit der initialen Operation - auch bei adäquater antimikrobieller Therapie und Organunterstützung - durchwegs mit einer erhöhten Letalität verbunden ist (21, 33). Sobald die Diagnose einer intraabdominellen Infektion gestellt wurde, sollte jede Anstrengung unternommen werden, um eine Herdkontrolle möglichst frühzeitig zu erreichen. Die Assoziation zwischen fehlender Fokuskontrolle und 120-Tages-Letalität war sogar nach Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung während des Aufenthalts auf der Intensivstation sehr ausgeprägt. Unsere Resultate bestätigen die Ergebnisse früherer Studien, die jedoch den Schweregrad der Erkrankung während des Aufenthalts auf der Intensivstation nicht berücksichtigten und nur die Krankenhaus-Sterblichkeit als abhängige Variable untersuchten (21, 26, 27).

Unsere Ergebnisse belegen eindeutig, dass, wenn die Diagnose einer intraabdominellen Infektion gestellt worden ist, die Fokuskontrolle so bald wie möglich erreicht werden sollte. Die Wahrscheinlichkeit, den Fokus definitiv zu kontrollieren, wird durch ein verzögertes Eingreifen signifikant verringert mit der Konsequenz, dass die Letalität steigt (26). Eine bemerkenswerte Ausnahmestellung nimmt die infizierte Pankreasnekrose ein, bei der eine verzögerte chirurgische Sanierung manchmal von Vorteil sein kann, da zu einem späteren Zeitpunkt besser zwischen vitalem und avivalem (nekrotischem) Gewebe unterschieden werden kann. Durch ein zu einem späteren Zeitpunkt mögliches begrenztes Debridement werden Morbidität (Blutverlust), aber auch Letalität, verringert (84, 85).

Die herausragende Bedeutung der Fokuskontrolle hat auch Konsequenzen für zukünftige wissenschaftliche Studien. Da prospektive Sepsis-Studien gewöhnlich eine bedeutende Zahl von Patienten mit Peritonitis einschließen (33), scheint es für das Design von derartigen Studien unerlässlich, die Kontrolle über den Fokus als eine wesentliche Konfounder-Variable mit zu berücksichtigen.

5.4. Die Bedeutung einer adäquaten empirischen antimikrobiellen Therapie

Die Eignung einer empirischen antimikrobiellen Therapie orientiert sich zunächst einmal an der zu erwartenden mikrobiellen Flora. Die Zusammensetzung der mikrobiologischen Flora im Gastrointestinaltrakt ist je nach Abschnitt unterschiedlich. Im Nasen-Rachen-Raum sind hauptsächlich Streptokokken und Anaerobier zu finden, Magen und Duodenum sind dagegen weitgehend steril. Den restlichen Intestinaltrakt, also distaler Dünndarm, Kolon und Rektum, besiedeln vorherrschend enterische aerobe Gram-negative und Gram-positive Keime (Enterokokken oder E.coli) und anaerobe Gram-negative Mikroorganismen. Letztere nehmen prozentual vom proximalen Dünndarm zum Kolon hin in ihrer Häufigkeit zu und sind im Kolon die dominanten Keime. Interessanterweise entspricht das Keimspektrum, welches in infizierten Pankreasnekrosen vorherrscht, dem des Dickdarms (86). Eine mögliche Erklärung dafür ist das Phänomen der intestinalen Translokation, durch das Keime aus dem Intestinaltrakt in das Retroperitoneum inklusive Pankreas eindringen können.

Die meisten intraabdominellen Infektionen sind polymikrobisch, dabei sind enterische Gram-negative Bakterien am häufigsten an der Infektion beteiligt (87, 88). Die Empfindlichkeit dieser Mikroorganismen gegenüber gängigen Antibiotika (Fluorchinolone und β -Lactam-Antibiotika) nimmt derzeit weltweit ab, wobei jedoch gleichzeitig die Prävalenz etablierter multiresistenter Gram-negativer Keime (*Pseudomonas aeruginosa* oder *Acinetobacter baumannii*) unverändert bleibt. In weiten Teilen der Welt konnten zuletzt derartige multiresistente Gram-negative Keime bei Patienten mit nosokomialer intraabdomineller Infektion isoliert werden. Diese gefährliche Entwicklung unterstreicht zum einen die Sorgfalt, die im Einzelfall bei der empirischen antimikrobiellen Therapie anzuwenden ist, zum anderen reflektiert sie auch den erhöhten Bedarf an neuartigen Medikamenten zur Behandlung von intraabdominellen Infektionen, die durch derartig problematische Erreger ausgelöst werden (89).

Bei etwa 10 % der intraabdominellen Infektionen können anaerobe Bakterien wie *Bacteroides* spp. und *Clostridium* spp., die als eindeutig pathogen anzusehen sind, isoliert werden (90 – 92). Meistens finden sich Anaerobier im distalen Dünndarm und im Kolon, sie können teilweise aber auch aus den proximaleren Abschnitten des

Gastrointestinaltrakts isoliert werden. Die Kultivierung dieser Keime ist dabei jedoch zum einen technisch schwierig, zum anderen kommt es häufig zu Kontaminationen bei der Probengewinnung oder zur Exposition gegenüber atmosphärischem Sauerstoff, so dass die Rolle der Anaerobier als Auslöser der Infektion fälschlicherweise oft unterschätzt wird.

Gram-positive Bakterien sind die Ursache von etwa 10 – 20 % der intraabdominellen Infektionen, häufiger bei nosokomialen Fällen (16, 93). Zu dieser Erregergruppe gehören unter anderem Staphylokokken und Enterokokken. Die Rolle von letztgenannten bei der Peritonitis und somit die Frage, ob man Enterokokken bei der empirischen Antibiotikatherapie abdecken sollte, ist bisher unklar. Zu berücksichtigen ist auch das deutlich unterschiedliche Resistenzverhalten einzelner Enterokokkus spp (E. faecalis versus E. faecium).

Pilze sind bei immunkompetenten Patienten selten die Ursache einer intraabdominellen Infektion, auch wenn bei bis zu 20 % der Patienten mit akuter gastrointestinaler Perforation *Candida* spp. in der peritonealen Flüssigkeit angezüchtet werden kann (94). Bestimmte Ausgangspunkte einer Infektion (oberer Gastrointestinaltrakt, Pankreasnekrose) sind überproportional häufig mit einem Nachweis von *Candida* spp assoziiert (27, 95). Fest steht, dass bei Patienten mit nosokomialen intraabdominellen Infektionen die Isolierung von Pilzen ein prognostisch ungünstiges Zeichen ist. Die Letalität von intensivpflichtigen Patienten mit Peritonitis und Nachweis von *Candida* spp. überschreitet 50 % (12, 96,97).

In etwa einem Viertel der Fälle mit sekundärer Peritonitis wird der intraabdominelle Erreger auch im Blut gefunden (12). Derartige Bakteriämien erhöhen die Letalität signifikant (12, 17). Bei Bakteriämie besteht die unbedingte Indikation zur resistenzgerechten antimikrobiellen Therapie, da über diesen Ausbreitungsweg sekundäre nosokomiale Infekte (Harnwegsinfekte, Pneumonien) entstehen können. Derartige Sekundärinfekte sind dann auch mit erhöhter Wahrscheinlichkeit durch multiresistente Keime bedingt, wodurch sich Morbidität und Letalität weiter verschlechtern (7).

Die Auswahl der Medikamente zur empirischen antimikrobiellen Therapie bei Peritonitis in Verbindung mit schwerem Organversagen muss sich in der Regel am spezifischen Keimspektrum einer individuellen Klinik orientieren und kann nur in Zusammenarbeit mit den Mikrobiologen erfolgen. Beruhend auf den Beobachtungen in unserer eigenen Institution setzten wir während des Studienzeitraums eine empirische Antibiotika-Therapie auf der Basis eines Breit-Spektrum-Penizillins in Kombination mit einem Breit-Spektrum-Beta-Laktamase-Hemmer ein. Diese Therapie wies jedoch Lücken auf (ESBL-Bildner, *E. faecium*, *Candida*). Aufgrund des in unserer Institution in den 90er Jahren statistisch registrierten Keimspektrums erschienen diese Lücken jedoch akzeptabel und rechtfertigten nicht eine breitere empirische Therapie.

Bei unseren Auswertungen zeigte es sich jedoch, dass die empirische antibiotische Therapie bei ungefähr 32 % der Patienten nicht adäquat war (d.h. es gab Mikroorganismen in der Peritonealhöhle, die durch die empirische Therapie nicht abgedeckt waren). Diese Rate ist vergleichbar mit entsprechenden Zahlen in der Literatur (98, 99), wobei einige Autoren auch über eine geringere Häufigkeit berichten (100, 101). Bei unserer multivariaten Analyse war eine inadäquate empirische antibiotische Therapie ein wichtiger Prädiktor für eine erhöhte Letalität. Unsere Beobachtungen erlauben jedoch nicht die Schlussfolgerung, dass eine kausale Beziehung zwischen einer unzulänglichen empirischen antibiotischen Therapie und einer erhöhten Letalität bestehen muss. So konnte bisher nicht gezeigt werden, dass der sekundäre Wechsel der antimikrobiellen Therapie auf ein passendes Regime gemäß Antibiogramm das klinische Ergebnis verbessert (102, 103), und sogar der bereits initiale gezielte Einsatz einer erweiterten empirischen antimikrobiellen Therapie (z.B. gegen *Enterococcus* spp oder *Candida* spp) war ohne Auswirkung auf die Prognose (104).

Für die Assoziation zwischen unzulänglicher antimikrobieller Therapie (wie von uns definiert) und erhöhter Sterblichkeit gibt es zwei weitere alternative Erklärungen. Erstens kann der Nachweis eines für die anfängliche empirische Therapie nicht empfindlichen Mikroorganismus auch dahingehend interpretiert werden, dass dieser spezielle Mikroorganismus einfach nur für den Wirt besonders gefährliche Qualitäten besitzt. Dieser Mikroorganismus kann so eine Infektion verursachen, die gefährlicher ist als eine Infektion, welche durch Keime entsteht, die für die anfängliche empirische

antimikrobielle Therapie empfindlich sind. Zweitens kann die Isolierung von resistenten Mikroorganismen auch ein Epiphänomen sein. Der Nachweis derartig resistenter Keime wie *Candida* spp. mag u. U. nur einen schlechteren immunologischen Status anzeigen, der einerseits das Wachstum derartiger resistenter Mikroorganismen erlaubt, andererseits aber die wahre Ursache für die erhöhte Letalität darstellt (96, 105).

5.5. Die Bedeutung des Geschlechts

Es wird allgemein davon ausgegangen, dass Frauen, die an einer schweren Sepsis leiden, eine geringere Krankenhaus-Letalität aufweisen als Männer (106). Diese Assoziation scheint jedoch nicht für alle Krankheitsbilder zu gelten; speziell bei chirurgischen Patienten mit schwerer Sepsis scheint das Geschlecht die Prognose nicht zu beeinflussen (107). Einige Autoren berichten sogar, dass die Letalität bei Frauen, die wegen einer chirurgischen Infektion intensivmedizinisch behandelt werden müssen, höher ist als bei Männern (108). Wir und andere Autoren (29) konnten zeigen, dass ein weibliches Geschlecht die Letalität signifikant erhöht, wenn intensivpflichtige Patienten mit Peritonitis betrachtet werden. Die Gründe für diese spezifische Wechselwirkung zwischen Geschlecht und Prognose bei chirurgischen Patienten sind unklar. Es ist spekuliert worden, dass die Wahrscheinlichkeit, lebenserhaltende aggressive intensivmedizinische Therapien zu erhalten, bei intensivpflichtigen weiblichen Patienten geringer ist als bei Männern. Ferner mag es sein, dass die therapeutischen Präferenzen des Patienten oder seiner Angehörigen, aber auch die der behandelnden Ärzte, vom Geschlecht abhängig sind (109).

5.6. Prädiktoren der Langzeitprognose

Unsere Analyse versuchte auch Faktoren zu identifizieren, die die Prognose der Patienten nach erfolgreicher chirurgischer und intensivmedizinischer Therapie bestimmten. Nach unseren Ergebnissen wird die Letalität bei Langzeit-Überlebenden ganz wesentlich durch die Grunderkrankung (malignes Grundleiden) verursacht. Variablen, die den Schweregrad der Erkrankung während des Aufenthalts auf der Intensivstation beschreiben, sind vermutlich für die Langzeitprognose von geringerer Wichtigkeit. Ähnliche Befunde ergaben sich kürzlich bei chronisch intensivpflichtigen chirurgischen Patienten, die die akute Phase überlebt hatten (42). Jedoch sollte angemerkt werden, dass bei unserer Analyse derartige Schlussfolgerungen nur mit äußerster Vorsicht gezogen werden dürfen, da die relativ kleine Zahl von Patienten, die eine Peritonitis langfristig überlebt haben, eine gründliche Untersuchung dieses Themas verhinderte.

5.7. Veränderungen der Prognose während des Beobachtungszeitraums

Ein weiteres Ziel unserer Studie war es, zu untersuchen, ob sich die Prognose intensivpflichtiger Patienten mit Peritonitis in unserer Klinik während des Beobachtungszeitraums veränderte. Wir fanden heraus, dass sich bei unseren Patienten die 120-Tages-Überlebenszeit und die entsprechende Letalität nach dem Jahr 2002 signifikant verbessert hatte, wobei diese Verbesserung auch nach Berücksichtigung von möglichen Konfoundern Bestand hatte. Die Behandlung nach März 2002 war eine signifikante unabhängige Determinante für eine längere Überlebenszeit und niedrigere Sterblichkeit. Die Erklärung für die bessere Prognose intensivpflichtiger Patienten mit Peritonitis in den letzten Jahren kann nur hypothetisch sein. Zwischen 1999 und 2002 führten wir eine Vielfalt von evidenzbasierten intensivmedizinischen Therapien (wie strenge Blutzucker-Kontrolle oder Verwendung von niedrigen Tidalvolumina bei der invasiven Beatmung) in die alltägliche Behandlung ein. Diese therapeutischen Empfehlungen entstanden ursprünglich aus Studien, die mit dem Ziel durchgeführt worden waren, einen akuten lebensbedrohenden Insult zu behandeln (4). Zielgröße war dabei meistens die 28-Tages-Letalität. Bei diesen Studien konnte für zahlreiche therapeutische Modifikationen eine Senkung der 28-Tages-Letalität nachgewiesen werden. Es ist möglich, dass diese vorteilhaften Akut-Effekte auch jenseits der 28-Tages-Grenze wirksam waren und speziell Intensivpatienten mit Peritonitis davon profitierten. Dieser Mechanismus ist jedoch rein hypothetisch und wurde bisher noch in keiner Therapiestudie untersucht (110). Außerdem ließ sich bei anderen Patientengruppen wie chronischen Intensivpatienten (42) oder Patienten mit einem schweren akuten Nierenversagen (41, 111) in den letzten Jahren keine Verbesserung der Letalität zeigen, so dass entsprechend vorteilhafte Langzeitwirkungen neuer Therapieformen nicht universal zu bestehen scheinen.

5.8. Einschränkungen der Studie

Die vorliegende Studie hat mehrere Limitierungen. Zuerst ist hierbei das Problem der Verallgemeinerung der Daten zu nennen, da diese aus einer einzigen Institution stammen, in der ein spezielles Patientengut behandelt wurde und in der spezifische Organisationsstrukturen und Konzepte zur Patientenversorgung vorhanden waren. Speziell die Standards bei der chirurgischen Therapie der Peritonitis sind dabei von besonderer Wichtigkeit und sehr stark institutionsabhängig (36). Diese Strukturen und Konzepte, die ja nicht direkt die spezifischen Aspekte der Intensivtherapie reflektieren, bestimmen - neben der Grunderkrankung des Patienten – ganz wesentlich die Prognose eines Intensivpatienten (112). Obwohl diese Variablen auf unserer Intensivstation während des zwölfjährigen Beobachtungszeitraums größtenteils unverändert blieben, können wir einen Einfluss dieser potentiellen Konfounder auf die Ergebnisse unserer Studie nicht völlig ausschließen. Um dem langen Beobachtungszeitraum Rechnung zu tragen, wurde deswegen das Behandlungsdatum in alle multivariaten Analysen miteinbezogen.

Ein weiteres Problem, das bei Letalitätsstudien in der Intensivmedizin zu beobachten ist, ergibt sich aus dem hohen Krankheitsschweregrad. Objektive Kriterien dafür, wie lange bei derartig kranken Patienten die Therapie fortzuführen ist bzw. wann eine intensivmedizinische Prognose als infaust anzusehen ist und damit einen Therapieabbruch rechtfertigt, existieren nicht. Diesbezügliche Entscheidungen sind hochgradig individuell und hängen sehr stark auch von der Persönlichkeit des behandelnden Arztes ab (113). Da in unserer Studie dieselben erfahrenen Intensivmediziner während des gesamten Beobachtungszeitraums für die Behandlung verantwortlich waren, war der Einfluss dieser subjektiven Variable vermutlich konstant und damit vernachlässigbar.

Es war uns auch nicht möglich, den Einfluss therapeutischer oder organisatorischer Variablen zu berücksichtigen, die nach der Entlassung der Patienten von der Intensivstation einen Einfluss auf die Sterblichkeit gehabt haben könnten.

6. Zusammenfassung

Eine Vielzahl prognostischer Faktoren determiniert die Letalität von intensivpflichtigen Patienten mit Peritonitis. Bei sekundärer Peritonitis mit septischem Organversagen liegt derzeit die durchschnittliche Sterblichkeit bei etwa 30 %, falls gleichzeitig eine schwere Sepsis oder ein septischer Schock vorhanden sind. Zahlreiche Studien haben versucht, relevante Variablen zu identifizieren, die für die akute Prognose intensivpflichtiger Patienten mit sekundärer Peritonitis wichtig sind. Die hinsichtlich der Prognose wahrscheinlich wichtigste Variable ist die Fokuskontrolle. Bisher haben jedoch nur sehr wenige Studien die prognostische Wichtigkeit der Fokuskontrolle im Vergleich zu anderen Variablen, die ebenfalls als relevant für die Prognose angesehen werden, untersucht. Dabei diente fast immer die Krankenhaus-Letalität als Zielgröße. Die Verwendung dieser Zielgröße ist jedoch problematisch, da ein nicht unerheblicher Prozentsatz der Patienten erst nach der Entlassung bzw. Verlegung in andere Kliniken verstirbt. Darüber hinaus berücksichtigten die bisherigen Studien auch nicht die Schwere der Erkrankung während des Aufenthaltes auf der Intensivstation als potentielle Determinante der Letalität.

Die vorliegende retrospektive Kohortenstudie befasst sich mit dem Einfluss der chirurgischen Variablen auf die Akut- und Langzeitprognose chirurgischer Intensivpatienten mit Peritonitis. Besonderes Augenmerk galt dabei der Effizienz der Fokuskontrolle und der initialen empirischen antimikrobiellen Therapie. Analysiert wurden die Daten von 319 postoperativen chirurgischen Intensivpatienten mit Peritonitis. Über einen Zeitraum von zwölf Jahren (01.03.1993-28.02.2005) wurden verschiedene klinische und therapeutische Parameter prospektiv in einer Datenbank dokumentiert. Neben demographischen Variablen wie Geschlecht und Alter wurden beispielsweise auch Aufnahmedatum, Primärdiagnose, Aufnahmezustand, Apache-II-Score und therapeutische Maßnahmen (Notwendigkeit einer invasiven Beatmung, einer Katecholamintherapie oder einer Nierenersatztherapie) täglich festgehalten. Zusätzlich zu den Informationen aus der Datenbank der Intensivstation wurden folgende Informationen den Patientenakten entnommen: Ausgangspunkt der abdominalen Infektion, Anzahl der chirurgischen Revisionen, Effizienz der Fokussanierung, Vorliegen von Begleiterkrankungen, Art der Operation (Operation wegen gutartiger Erkrankung, kurative Operation wegen bösartiger Erkrankung, palliative Operation wegen bösartiger Erkrankung) und Adäquatheit der empirischen antimikrobiellen Therapie. Darüber

hinaus wurde für jeden Patienten der Überlebensstatus mindestens ein Jahr nach Aufnahme auf die Intensivstation (Stichtag 28.02.2006) erhoben.

Die Studie wurde auf der zwölf Planbetten umfassenden chirurgischen Intensivstation der Chirurgischen Klinik, Campus Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität München durchgeführt. Die chirurgische Therapie beruhte auf einem modifizierten Konzept der On-Demand-Relaparotomie. Die chirurgischen und antimikrobiellen Therapieprinzipien der sekundären Peritonitis waren während der Studiendauer identisch und standardisiert. Aufnahme- und Entlassungskriterien blieben während des gesamten Studienzeitraumes ebenfalls unverändert.

Anhand einer Analyse der Überlebenskurve konnten wir als Endpunkt der Akutphase den Tag 120 nach Aufnahme auf die Intensivstation identifizieren, da sich nach diesem Tag bei verschiedenen Determinanten eine deutliche Effektivitätsabschwächung einstellte. Am Tag 120 lebten noch 101 von anfangs 317 Patienten, also 31,7% des analysierten Kollektivs. Die 1-Jahresüberlebensrate betrug 27,6%. Zur multifaktoriellen Analyse verwendeten wir logistische Regressionsmodelle sowie Hazard-Regressions-Modelle vom Cox-Typ, um an Störfaktoren angepasste Effekte der chirurgischen Variablen auf das Überleben zu untersuchen. Die Hazard-Regressions-Modelle berücksichtigten dabei auch zeitvariierende Effekte. Ein weiteres Kernelement unserer Analyse war die mathematische Berücksichtigung von Konfoundern wie zum Beispiel Alter, Geschlecht, Tumorstadium oder Krankheitsschweregrad während der Behandlung auf der Intensivstation.

Anhand der vorliegenden Studie konnte zum einen gezeigt werden, dass grundsätzlich sowohl eine fehlende Fokuskontrolle als auch eine inadäquate empirische antimikrobielle Therapie die Akutprognose maßgeblich verschlechterten. Die Zahl der Revisionseingriffe war dabei ohne Bedeutung. Eine Behandlung nach 2002 war jedoch mit einer deutlich besseren Akutprognose verbunden. Im Gegensatz zur Fokuskontrolle sind die Mechanismen, durch die sich bei inadäquater empirischer antimikrobieller Therapie die Letalität erhöht, unklar. Zu diskutieren sind neben der zeitlichen Verzögerung einer adäquaten Therapie auch Epiphänomene wie der Nachweis von besonders pathogenen Keimen oder von Mikroorganismen, die als Indikatoren einer Immundysfunktion gesehen werden müssen (*Candida* spp). Bei Patienten, die die

Akutphase überleben, bestimmten vor allem das Alter und der onkologische Status die Langzeitprognose.

Als klinische Konsequenz ergeben sich aus unseren Ergebnissen drei wichtige Schlussfolgerungen: 1. Die Fokuskontrolle ist die wichtigste Determinante der Akutletalität und muss deswegen in der klinisch-therapeutischen Hierarchie an erster Stelle stehen. 2. Die Zahl der zur Fokuskontrolle nötigen Revisionseingriffe kann nicht als Entscheidungshilfe bzgl. Fortführung oder Abbruch der Therapie herangezogen werden. 3. Die Verbesserung der Prognose in den letzten Jahren bestätigt die Effizienz neuer intensivmedizinischer Therapien bei diesem Hochrisikokollektiv auch im klinischen Alltag.

7. Anhang

7.1. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Acute Physiology Score (APS).....	12
Tabelle 2: Bewertung des Patientenalters für den Apache-II-Score	13
Tabelle 3: Chronic Health Evaluation (CHE), Definition der schweren Organdysfunktion	13
Tabelle 4: Child-Turcotte-Pugh-Score	15
Tabelle 5: Einteilung in die Child-Turcotte-Pugh-Stadien A – C	15
Tabelle 6: Demographische Variablen, klinische Variablen und Variablen der Intensivtherapie (Durchschnittswert ± Standardabweichung).....	19
Tabelle 7: Endmodell der multivariaten Überlebenszeit-Analyse bis Tag 120 nach Aufnahme auf die Intensivstation (unabhängige Risikofaktoren entsprechend dem Cox-Modell, n=319).	30
Tabelle 8: Endmodell bzgl. der multivariaten Analyse der Letalität bis zum Tag 120 nach Aufnahme auf die Intensivstation (n=319).	31

7.2. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Variablen, die in multivariaten Modellen hinsichtlich ihres prognostischen Wertes untersucht wurden	16
Abbildung 2: 1-Jahres-Überlebensrate (nach Aufnahme auf die Intensivstation) bei 316 Patienten mit Peritonitis und Organversagen	23
Abbildung 3: Kaplan-Meier Kurve für die Langzeit-Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Alter (kategorialisiert nach Median).	24
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für die Langzeit-Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Vorliegen einer palliativen Tumorerkrankung.	25
Abbildung 5: 120-Tages-Überlebenszeit (nach Aufnahme auf die Intensivstation) geordnet nach Behandlungsdatum bei Patienten mit Peritonitis und Organversagen (n=319), die zwischen 1993 und 2005 therapiert wurden (Kaplan-Meier-Plot, $p = 0,018$, log-rank test).....	27
Abbildung 6: 120-Tages-Letalität (nach Aufnahme auf die Intensivstation) geordnet nach Behandlungsdatum bei Patienten mit Peritonitis und Organversagen (n=319), die zwischen 1993 und 2005 therapiert wurden (*: $p < 0,05$, chi square test)	28

8. Literaturnachweis

1. Anaya DA, Nathens AB. Risk factors for severe sepsis in secondary peritonitis. *Surg Infect (Larchmt)*. 2003; 4: 355-62.
2. Pieracci FM, Barie PS. Management of severe sepsis of abdominal origin. *Scand J Surg*. 2007; 96: 184-96.
3. Barie PS, Hydo LJ, Eachempati SR. Longitudinal outcomes of intra-abdominal infection complicated by critical illness. *Surg Infect (Larchmt)*. 2004; 5: 365-73.
4. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2004; 32: 858-73
5. Calandra T, Cohen J: The international sepsis forum consensus conference on definitions of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2005; 33: 1538–1548
6. Solomkin JS, Hemsell DI, Sweet R, et al: Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of intraabdominal infections. Infectious Diseases Society of America and the food and Drug Administration. *Clin Infect Dis* 1992; 15 Suppl 1: S33–42
7. Merlino JI, Yowler CJ, Malangoni MA: Nosocomial infections adversely affect the outcomes of patients with serious intraabdominal infections. *Surg Infect* 2004; 5: 21–27
8. Nathens AB, Rotstein OD, Marshall JC: Tertiary peritonitis: clinical features of a complex nosocomial infection. *World J Surg* 1998; 22: 158–163
9. Van Ruler O, Lamme B, Gouma DJ, et al: variables associated with positive findings at relaparotomy in patients with secondary peritonitis. *Critical Care Medicine* 2007; 35: 468–476
10. Pacelli F, Doglietto GB, Alfieri S, et al: Prognosis in intraabdominal infections. Multivariate analysis on 604 patients. *Arch Surg* 1996; 131: 641–645
11. Mosdell DM, Morris DM, Voltura A, et al: Antibiotic treatment for surgical peritonitis. *Ann Surg* 1991; 214: 543–549
12. Montravers P, Chalfine A, Gauzit R, et al: Clinical and therapeutic features of nonpostoperative nosocomial intra-abdominal infections. *Ann Surg* 2004; 239: 409–416

13. Thompson SK, Chang EY, Jobe BA: Clinical review: Healing in gastrointestinal anastomoses, part I. *Microsurgery* 2006; 26:131–136
14. Vignali A, Fazio vW, Lavery IC, et al: factors associated with the occurrence of leaks in stapled rectal anastomoses: a review of 1,014 patients. *J Am Coll Surg* 1997; 185: 105–113
15. Alves A, Panis Y, Trancart D, et al: factors associated with clinically significant anastomotic leakage after large bowel resection: multivariate analysis of 707 patients. *World J Surg* 2002; 26: 499–502
16. Roehrborn A, Thomas I, Potreck O, et al: The microbiology of postoperative peritonitis. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1513– 1519
17. Montravers P, Gauzit R, Muller C, et al: Emergence of antibiotic-resistant bacteria in cases of peritonitis after intraabdominal surgery affects the efficacy of empirical antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 486–494
18. Gajic O, Urrutia IE, Sewani H, et al: Acute abdomen in the medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2002; 30: 1187–1190
19. Barie PS, Vogel SB, Dellinger EP, et al. A randomized, doubleblind clinical trial comparing cefepime plus metronidazole with imipenem-cilastatin in the treatment of complicated intra-abdominal infections. Cefepime Intra-abdominal Infection Study Group. *Arch Surg* 1997; 132: 1294–1302
20. Farthmann EH, Schoffel U. Principles and limitations of operative management of intraabdominal infections. *World J Surg* 1990; 14: 210–217
21. Wacha H, Hau T, Dittmer R, Ohmann C. Risk factors associated with intraabdominal infections: a prospective multicenter study. Peritonitis Study Group. *Langenbecks Arch Surg.* 1999; 384: 24-32.
22. Schoeffel U, Jacobs E, Ruf G, et al: Intraperitoneal micro-organisms and the severity of peritonitis. *Eur J Surg* 1995; 161: 501–508
23. Adkins AI, Robbins J, Villalba M, et al: Open abdomen management of intra-abdominal sepsis. *Am Surg* 2004; 70: 137–140; discussion 140
24. Bohnen J, Boulanger M, Meakins JI, Mclean AP: Prognosis in generalized peritonitis. Relation to cause and risk factors. *Arch Surg* 1983; 118: 285–290
25. Christou Nv, Barie PS, Dellinger EP, et al: Surgical Infection Society intra-abdominal infection study. Prospective evaluation of management

- techniques and outcome. *Arch Surg* 1993; 128: 193–198; discussion 198–199
26. Mulier S, Penninckx F, Verwaest C, Filez L, Aerts R, Fieuws S, Lauwers P. Factors affecting mortality in generalized postoperative peritonitis: multivariate analysis in 96 patients. *World J Surg*. 2003; 27: 379-84.
 27. Sotto A, Iefrant JY, Fabbro-Peray P, et al: Evaluation of antimicrobial therapy management of 120 consecutive patients with secondary peritonitis. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50: 569–576
 28. Mosdell DM, Morris DM, Voltura A, et al: Antibiotic treatment for surgical peritonitis. *Ann Surg* 1991; 214: 543–549
 29. McLauchlan GJ, Anderson ID, Grant IS, Fearon KC. Outcome of patients with abdominal sepsis treated in an intensive care unit. *Br J Surg*. 1995; 82: 524-9.
 30. Kahn JM, Kramer AA, Rubenfeld GD. Transferring critically ill patients out of hospital improves the standardized mortality ratio: a simulation study. *Chest*. 2007; 131: 68-75.
 31. Ochiai T, Hiranuma S, Takiguchi N, Ito K, Kawaguchi A, Iwai T, Arii S. SOFA score predicts postoperative outcome of patients with colorectal perforation. *Hepatogastroenterology*. 2004; 51: 1007-10.
 32. Williams TA, Dobb GJ, Finn JC, Webb SA. Long-term survival from intensive care: a review. *Intensive Care Med*. 2005; 31:1306-15
 33. Barie PS, Williams MD, McCollam JS, Bates BM, Qualy RL, Lowry SF, Fry DE; PROWESS Surgical Evaluation Committee. Benefit/risk profile of drotrecogin alfa (activated) in surgical patients with severe sepsis. *Am J Surg*. 2004; 188: 212-20.
 34. Laterre PF, Levy H, Clermont G, Ball DE, Garg R, Nelson DR, Dhainaut JF, Angus DC. Hospital mortality and resource use in subgroups of the Recombinant Human Activated Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) trial. *Crit Care Med*. 2004; 32: 2207-18.
 35. Vincent JL, Bernard GR, Beale R, Doig C, Putensen C, Dhainaut JF, Artigas A, Fumagalli R, Macias W, Wright T, Wong K, Sundin DP, Turlo MA, Janes J. Drotrecogin alfa (activated) treatment in severe sepsis from the global open-label trial ENHANCE: further evidence for survival and safety and implications for early treatment. *Crit Care Med*. 2005; 33: 2266-77.

36. Billing A, Fröhlich D, Mialkowskyj O, Stokstad P, Schildberg FW. [Treatment of peritonitis with staged lavage: prognostic criteria and course of treatment] *Langenbecks Arch Chir.* 1992; 377: 305-13.
37. Rüttinger D, Wolf H, Küchenhoff H, Jauch KW, Hartl WH. Red cell transfusion: an essential factor for patient prognosis in surgical critical illness? *Shock.* 2007; 28: 165-71.
38. Müller M, Moubarak P, Wolf H, Küchenhoff H, Jauch KW, Hartl WH. Independent determinants of early death in critically ill surgical patients. *Shock* 2008; 30(1): 11-6
39. Hartl WH, Wolf H, Schneider CP, Küchenhoff H, Jauch KW. Secular trends in mortality associated with new therapeutic strategies in surgical critical illness. *Am J Surg* 2007; 194: 535-41.
40. Schneider CP, Wolf H, Küchenhoff H, Jauch KW, Hartl WH. Trends in der chirurgischen Intensivmedizin. 12 Jahre Erfahrung an einer einzelnen Institution. *Chirurg.* 2006; 77: 700-8.
41. Fertmann J, Wolf H, Küchenhoff H, Hofner B, Jauch KW, Hartl WH. Prognostic factors in critically ill, surgical patients requiring continuous renal replacement therapy. *J Nephrol* 2008; 21(6): 909-18
42. Hartl WH, Wolf H, Schneider CP, Küchenhoff H, Jauch KW. Acute and long-term survival in chronically critically ill surgical patients: a retrospective observational study. *Critical Care* 2007; 11: R55.
43. Wolf H. Akut- und Langzeitprognose des chirurgischen Intensivpatienten - Veränderungen über mehr als eine Dekade. Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin an der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München. München 2007
44. Zilker S. Aktivitätsgesteuerte Therapie der schweren chirurgischen Sepsis mit Antithrombin III: Wirksamkeit und Risiken entsprechend einer retrospektiven Datenanalyse. Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin an der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München. München 2009
45. Nathens AB, Rotstein OD. Therapeutic options in peritonitis. *Surg Clin North Am.* 1994; 74: 677-92
46. Lowenkron SE, Niederman MS. Definition and evaluation of the resolution of nosocomial pneumonia. *Semin Respir Infect.* 1992; 7: 271-81

47. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmermann JE. Apache II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985; 13: 818-829
48. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. In: *The liver and portal hypertension.* Edited by CG Child. Philadelphia: Saunders 1964: 50-64.
49. Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the esophagus in bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973; 60: 648-52.
50. Wolfe RA, Strawderman RL Logical and statistical fallacies in the use of Cox regression models. *Am J Kidney Dis.* 1996; 27: 124-9.
51. Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied survival analysis.* Wiley, New York, 1999, pp 158
52. Therneau TM, Grambsch PM. *Modeling survival data: Extending the Cox model.* Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2000, pp127
53. Klein JP, Moeschberger, ML. *Survival analysis. Techniques for censored and truncated data.* Springer, New York, 2003, pp 295.
54. Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied logistic regression.* Wiley, New York, 1989, pp 84
55. Scheingraber S, Kurz T, Dralle H. Short- and long-term outcome and health-related quality of life after severe peritonitis. *World J Surg.* 2002; 26: 667-71.
56. Hynninen M, Wennervirta J, Leppäniemi A, Pettilä V. Organ dysfunction and long term outcome in secondary peritonitis. *Langenbecks Arch Surg.* 2008; 393: 81-6
57. Lamme B, Boermeester MA, Belt EJ, van Till JW, Gouma DJ, Obertop H. Mortality and morbidity of planned relaparotomy versus relaparotomy on demand for secondary peritonitis. *Br J Surg.*2004; 91: 1046-54.
58. Van Ruler O, Mahler CW, Boer KR, Reuland EA, Gooszen HG, Opmeer BC, de Graaf PW, Lamme B, Gerhards MF, Steller EP, van Till JW, de Borgie CJ, Gouma DJ, Reitsma JB, Boermeester MA; Dutch Peritonitis Study Group. Comparison of on-demand vs planned relaparotomy strategy in patients with severe peritonitis: a randomized trial. *JAMA.* 2007; 298: 865-72.

59. Haraldsen P, Andersson R. Quality of life, morbidity, and mortality after surgical intensive care: a follow-up study of patients treated for abdominal sepsis in the surgical intensive care unit. *Eur J Surg Suppl.* 2003; 588: 23-7.
60. Bosscha K, Reijnders K, Jacobs MH, Post MW, Algra A, van der Werken C. Quality of life after severe bacterial peritonitis and infected necrotizing pancreatitis treated with open management of the abdomen and planned re-operations. *Crit Care Med* 2001; 29: 1539-43.
61. Stone HH, Mullins RJ, Dunlop WE, Strom PR: Extraperitoneal versus transperitoneal drainage of the intra-abdominal abscess. *Surg Gynecol Obstet* 1984; 159: 549–552
62. Olak J, Christou Nv, Stein IA, et al: Operative vs percutaneous drainage of intra-abdominal abscesses. Comparison of morbidity and mortality. *Arch Surg* 1986; 121: 141–146
63. Hemming A, Davis NI, Robins RE: Surgical versus percutaneous drainage of intra-abdominal abscesses. *Am J Surg* 1991; 161: 593–595
64. Bufalari A, Giustozzi G, Moggi I: Postoperative intraabdominal abscesses: percutaneous versus surgical treatment. *Acta Chir Belg* 1996; 96: 197–200
65. Kok KY, Yapp SK: laparoscopic drainage of postoperative complicated intra-abdominal abscesses. *Surg laparosc Endosc Percutan Tech* 2000; 10: 311–313
66. Koperna T, Schulz f: Relaparotomy in peritonitis: prognosis and treatment of patients with persisting intraabdominal infection. *World J Surg* 2000; 24: 32–37
67. Garcia-Sabrido JL, Tallado JM, Christou NV, et al. Treatment of severe intra-abdominal sepsis and / or necrotic foci by an “open-abdomen” approach. Zipper and zipper-mesh techniques. *Arch Surg* 1988; 123: 152-156
68. Wittmann DH, Aprahamian C, Bergstein JM: Etappenlavage: advanced diffuse peritonitis managed by planned multiple laparotomies utilizing zippers, slide fastener, and Velcro analogue for temporary abdominal closure. *World J Surg* 1990; 14: 218–226
69. Hinck D, Struve R, Gatzka f, Schurmann G: vacuum-assisted fascial closure in the management of diffuse peritonitis. *Zentralbl Chir* 2006; 131 Suppl 1: S108–110

70. Mughal MM, Bancewicz J, Irving MH: 'laparostomy': a technique for the management of intractable intra-abdominal sepsis. *Br J Surg* 1986; 73: 253–259
71. Cheatham MI, Safcsak K, Brzezinski SJ, Iube MW: Nitrogen balance, protein loss, and the open abdomen. *Crit Care Med* 2007; 35: 127–131
72. van Goor H, Hulsebos RG, Bleichrodt RP: Complications of planned relaparotomy in patients with severe general peritonitis. *Eur J Surg* 1997; 163: 61–66
73. Sautner T, Gotzinger P, Redl-Wenzl EM, et al: Does reoperation for abdominal sepsis enhance the inflammatory host response? *Arch Surg* 1997; 132: 250–255
74. Bunt TJ: Urgent relaparotomy: the high-risk, no-choice operation. *Surgery* 1985; 98: 555–560
75. Bunt TJ: Non-directed relaparotomy for intra-abdominal sepsis. A futile procedure. *Am Surg* 1986; 52: 294–298
76. Hinsdale JG, Jaffe BM: Re-operation for intra-abdominal sepsis. Indications and results in modern critical care setting. *Ann Surg* 1984; 199: 31–36
77. Schein M: Planned reoperations and open management in critical intra-abdominal infections: prospective experience in 52 cases. *World J Surg* 1991; 15: 537–545
78. Rakic M, Popovic D, Rakic M, et al: Comparison of on-demand vs planned relaparotomy for treatment of severe intraabdominal infections. *Croat Med J* 2005; 46: 957–963
79. Hau T, Ohmann C, Wolmershauser A, et al: Planned relaparotomy vs relaparotomy on demand in the treatment of intraabdominal infections. The Peritonitis Study Group of the Surgical Infection Society-Europe. *Arch Surg* 1995; 130: 1193–1196; discussion 1196–1197
80. Engel C, Brunkhorst FM, Bone HG, Brunkhorst R, Gerlach H, Grond S, Gruendling M, Huhle G, Jaschinski U, John S, Mayer K, Oppert M, Olthoff D, Quintel M, Ragaller M, Rossaint R, Stuber F, Weiler N, Welte T, Bogatsch H, Hartog C, Loeffler M, Reinhart K. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Med.* 2007 Apr;33(4):606-18.

81. Sakr Y, Reinhart K, Vincent JL, Sprung CL, Moreno R, Ranieri VM, De Backer D, Payen D. Does dopamine administration in shock influence outcome? Results of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) Study. *Crit Care Med*. 2006 Mar;34(3):589-97
82. Demetriades D, Constantinou C, Salim A, Velmahos G, Rhee P, Chan L. Liver cirrhosis in patients undergoing laparotomy for trauma: effect on outcomes. *J Am Coll Surg*. 2004; 199: 538-42.
83. Farnsworth N, Fagan SP, Berger DH, Awad SS. Child-Turcotte-Pugh versus MELD score as a predictor of outcome after elective and emergent surgery in cirrhotic patients. *Am J Surg*. 2004; 188: 580-3.
84. Besselink MG, van Santvoort HC, Witteman BJ, Gooszen HG: Management of severe acute pancreatitis: it's all about timing. *Curr Opin Crit Care* 2007; 13: 200–206
85. Mier J, Leon EI, Castillo A, et al: Early versus late necrosectomy in severe necrotizing pancreatitis. *Am J Surg* 1997; 173: 71–75
86. Rau B, Pralle U, Mayer JM, Beger HG: Role of ultrasonographically guided fine-needle aspiration cytology in the diagnosis of infected pancreatic necrosis. *Br J Surg* 1998; 85: 179–184
87. Berger D, Buttenschoen K: Management of abdominal sepsis. *Langenbecks Arch Surg* 1998; 383: 35–43
88. Brooks G, Butel J, Morse S: Jawetz, Melnick & Adelberg's Medical Microbiology. Stamford: Appleton & Lange, 1998
89. Tellado JM: The need for new antimicrobials for intra-abdominal infections (IAI): defining the forthcoming scenario. *Surg Infect* 2006; 7: 1–4
90. Dela Pena AS, Asperger W, Kockerling F, et al: Efficacy and safety of ertapenem versus piperacillin-tazobactam for the treatment of intra-abdominal infections requiring surgical intervention. *J Gastrointest Surg* 2006; 10: 567–574
91. Thadepalli H, Gorbach SI, Broido PW, et al: Abdominal trauma, anaerobes, and antibiotics. *Surg Gynecol Obstet* 1973; 137: 270–276
92. Berne TV, Yellin AE, Appleman MD, et al: Surgically treated gangrenous or perforated appendicitis. A comparison of aztreonam and clindamycin versus gentamicin and clindamycin. *Ann Surg* 1987; 205: 133–137

93. Sitges-Serra A, Lopez MJ, Girvent M, et al: Postoperative enterococcal infection after treatment of complicated intraabdominal sepsis. *Br J Surg* 2002; 89: 361–367
94. Peoples JB. Candida and perforated peptic ulcers. *Surgery* 1986; 100: 758-764
95. Dupont H, Bourichon A, Paugam-Burtz C, et al: Can yeast isolation in peritoneal fluid be predicted in intensive care unit patients with peritonitis? *Crit Care Med* 2003; 31: 752–757
96. Montravers P, Dupont H, Gauzit R, Veber B, Auboyer C, Blin P, Hennequin C, Martin C. Candida as a risk factor for mortality in peritonitis. *Crit Care Med* 2006; 34: 646-52
97. Dupont H, Paugam-Burtz C, Muller-Serieys C, et al: Predictive factors of mortality due to polymicrobial peritonitis with Candida isolation in peritoneal fluid in critically ill patients. *Arch Surg* 2002; 137: 1341–1346; discussion 1347
98. Micek ST, Roubinian N, Heuring T, Bode M, Williams J, Harrison C, Murphy T, Prentice D, Ruoff BE, Kollef MH. Before-after study of a standardized hospital order set for the management of septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34: 2707-13.
99. Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest*.1999; 115: 462-74.
100. Krobot K, Yin D, Zhang Q, Sen S, Altendorf-Hofmann A, Scheele J, Sendt W. Effect of inappropriate initial empiric antibiotic therapy on outcome of patients with community-acquired intra-abdominal infections requiring surgery. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004; 23: 682-7.
101. Sturkenboom MC, Goettsch WG, Picelli G, in 't Veld B, Yin DD, de Jong RB, Go PM, Herings RM. Inappropriate initial treatment of secondary intra-abdominal infections leads to increased risk of clinical failure and costs. *Br J Clin Pharmacol*.2005; 60: 438-43.
102. Kollef MH, Ward S. The influence of mini-BAL cultures on patient outcomes: implications for the antibiotic management of ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 1998; 113: 412-20.

103. Rello J, Gallego M, Mariscal D, Soñora R, Valles J. The value of routine microbial investigation in ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997; 156: 196-200.
104. Marshall JC, Innes M. Intensive care unit management of intra-abdominal infection. *Crit Care Med* 2003; 31: 2228-37.
105. Boos C, Kujath P, Bruch HP. [Intra-abdominal mycoses] *Mycoses.* 2005; 48 Suppl 1: 22-6.
106. Adrie C, Azoulay E, Francois A, Clec'h C, Darques L, Schwebel C, Nakache D, Jamali S, Goldgran-Toledano D, Garrouste-Orgeas M, Timsit JF; for the OutcomeRea Study Group. Influence of gender on the outcome of severe sepsis: a reappraisal. *Chest.* 2007; 132: 1786-93.
107. Wichmann MW, Inthorn D, Andress HJ, Schildberg FW. Incidence and mortality of severe sepsis in surgical intensive care patients: the influence of patient gender on disease process and outcome. *Intensive Care Med.* 2000; 26: 167-72
108. Eachempati SR, Hydo L, Barie PS. Gender-based differences in outcome in patients with sepsis. *Arch Surg.* 1999; 134: 1342-7.
109. Fowler RA, Sabur N, Li P, Juurlink DN, Pinto R, Hladunewich MA, Adhikari NK, Sibbald WJ, Martin CM. Sex-and age-based differences in the delivery and outcomes of critical care. *CMAJ.* 2007; 177: 1513-9.
110. Angus DC, Laterre PF, Helterbrand J, Ely EW, Ball DE, Garg R, Weissfeld LA, Bernard GR; PROWESS Investigators. The effect of drotrecogin alfa (activated) on long-term survival after severe sepsis. *Crit Care Med.* 2004; 32: 2199-206
111. Ympa YP, Sakr Y, Reinhart K, Vincent JL. Has mortality from acute renal failure decreased? A systematic review of the literature. *Am J Med.* 2005; 118: 827-32.
112. Garland A. Improving the ICU: part 2. *Chest* 2005; 127: 2165-79
113. Kelly WF, Eliasson AH, Stocker DJ, Hnatiuk OW. Do specialists differ on do-not-resuscitate decisions? *Chest.* 2002; 121: 957-63

9. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. W.H. Hartl, dem Referenten meiner Arbeit, für die Aufgabenstellung und für seine äußerst engagierte Betreuung und die unermüdliche Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit.

Besonders danken möchte ich auch Frau Dr. med. C. Seyboth für die außergewöhnlich gute und konstruktive Zusammenarbeit bei der Erhebung der Daten.

Dem Direktor der Chirurgischen Klinik der LMU, Campus Großhadern, Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. K.-W. Jauch, danke ich für die Überlassung des Themas und für die Annahme der Arbeit.

Herrn Prof. Dr. H. Küchenhoff und seinem Team vom Institut für Statistik der LMU München danke ich für die Beratung bei der statistischen Auswertung unserer Daten.

10. Lebenslauf

Name: Markus Sebastian Vilsmaier
geboren: 23.04.1983 in Altötting
Eltern: Markus und Rosa Ursula Vilsmaier
Familienstand: ledig

1989-1993: Grundschule Erlbach
1993-2002: König-Karlmann-Gymnasium Altötting
2002-2003: Zivildienst als Rettungsdiensthelfer beim Bayerischen Roten Kreuz in der Rettungswache Altötting
2003-2009: Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München
2008-2009: Praktisches Jahr
 Kreisklinik Altötting (Chirurgie)
 Kreisklinik Altötting (Innere Medizin)
 Klinikum Traunstein (Anästhesie)