

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik für Intensivmedizin

Direktor: Prof. Dr. med. S. Kluge

Inzidenz und klinisches Outcome bei Intensivpatienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock

Dissertation

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

vorgelegt von:

Linn Janike Ladewig
aus Henstedt-Ulzburg

Hamburg 2017

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 27.11.2017**

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

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Stefan Kluge

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Ulf Panzer

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
1. Arbeitshypothese und Fragestellung.....	5
2. Einleitung	6
2.1 Geschichte der Sepsis.....	6
2.2 Definition von SIRS und Sepsis.....	7
2.3 Epidemiologie und Ökonomie.....	11
2.4 Pathophysiologie der Sepsis	13
2.5 Erregerspektrum und Infektionsfokus	16
2.6 Scoring-Systeme in der Intensivmedizin.....	18
2.6.1 „Acute Physiology and Chronic Health Evaluation“ (APACHE-Score) ..	19
2.6.2 „Simplified Acute Physiology Score“ (SAPS)	19
2.6.3 „Sequential Organ Failure Assessment“(SOFA)	20
2.7 Immunmonitoring und Infektionsparameter	22
2.7.1 C-reaktives Protein (CRP).....	23
2.7.2 Procalcitonin (PCT).....	24
3. Material und Methoden	26
3.1 Studienprotokoll.....	26
3.2 Biometrie	27
3.3 Statistische Methoden:	27
4. Auswertung und Ergebnisse	29
4.1 Charakterisierung der Gesamtgruppe	29
4.2 Inzidenz und Prävalenz	34
4.3 Charakterisierung der Subgruppen.....	36
4.3.1 Patienten ohne schwere Sepsis im Beobachtungszeitraum	36
4.3.2 Patienten mit schwerer Sepsis im Beobachtungszeitraum	40
4.4 Vergleich der Subgruppen.....	53
4.4.1 Vergleich der Patienten mit und ohne schwere Sepsis im Beobachtungszeitraum	53

4.4.2	Vergleich der Patienten mit schwerer Sepsis bei Aufnahme und der Patienten mit Beginn der schweren Sepsis auf der ITS	62
4.4.3	Vergleich der Patienten mit schwerer Sepsis nach Entlassungsstatus von der Intensivstation	64
4.5	Vergleich unterschiedlicher Parameter für die Vorhersage der Mortalität....	64
5.	Diskussion.....	72
5.1	Inzidenz und Prävalenz im nationalen und internationalen Vergleich.....	72
5.2	Outcome im nationalen und internationalen Vergleich	76
5.3	Patientencharakteristika im nationalen und internationalen Vergleich.....	78
5.3.1	Geschlecht.....	78
5.3.2	Alter	78
5.3.3	Ursprung der Infektion und Infektionsfokus.....	79
5.3.4	Behandlungsdauer.....	80
5.3.5	Infektionsparameter	81
5.3.6	Simplified Acute Physiology-II -Score (SAPS-II-Score).....	82
5.3.7	Organdysfunktionen.....	83
5.4	Methodenkritik	84
5.5	Ausblick.....	85
6.	Zusammenfassung.....	86
7.	Anhang.....	89
7.1	SAPS-II-Score	89
7.2	Glasgow Coma Scale.....	91
7.3	Sequential Organ Failure Assessment	92
7.4	Vergleich INSEP.....	93
8.	Abkürzungsverzeichnis	101
9.	Abbildungsverzeichnis	103
10.	Tabellenverzeichnis	108
11.	Literaturverzeichnis.....	109
12.	Danksagung.....	126
13.	Lebenslauf	127
14.	Eidesstattliche Erklärung	128

1. Arbeitshypothese und Fragestellung

Die Sepsis gehört noch immer zu den größten Herausforderungen der Medizin [4, 47, 71] und stellt auch in entwickelten Ländern ein signifikantes Gesundheitsproblem dar. So erkranken jährlich in entwickelten Ländern mehr als einer von tausend Einwohnern an einer Sepsis, und ein Drittel dieser Fälle entwickelt sich zur schweren Sepsis mit Funktionseinschränkungen der Organe [70]. Die Sepsis ist nach der koronaren Herzkrankheit und dem akuten Myokardinfarkt die dritthäufigste Todesursache [24] und tritt nach einer US-amerikanischen Erhebung bei medizinischen Notfalleinsätzen häufiger auf als ein Herzinfarkt oder ein Schlaganfall [127]. Mehrere Studien konnten steigende Inzidenzen für die schwere Sepsis aufgrund von Immunsuppression, Antibiotikaresistenzen und demographischem Wandel zeigen [4, 21, 45, 70, 96]. Es handelt sich jedoch nicht nur um eine Erkrankung alter und schwerkranker Patienten, sie kann vielmehr auch junge und bis dato gesunde Menschen treffen. Die Sepsis ist einer der häufigsten Gründe für eine Aufnahme auf die Intensivstation und zählt dort auch weiterhin zu den Hauptursachen für ein Versterben [15, 74]. Es gibt viele internationale Studien zur Epidemiologie der Sepsis, allerdings fehlen aktuelle Zahlen aus Deutschland.

Ziel dieser hier durchgeführten prospektiven, longitudinalen, epidemiologischen Beobachtung ist es, die Inzidenz der schweren Sepsis einschließlich des septischen Schocks in der Klinik für Intensivmedizin des Universitätsklinikums Eppendorf (UKE) zu bestimmen. Die Untersuchung wurde im Rahmen der INSEP-Studie [124], einer multizentrischen Beobachtungsstudie zur Sepsishäufigkeit in Deutschland, durchgeführt. Am UKE wurden bei den 744 eingeschlossenen Patienten im November/Dezember 2013 zudem das Outcome, die Liegezeiten und die Bedeutung von infektionsbezogenen Parametern untersucht.

2. Einleitung

2.1 Geschichte der Sepsis

Bei dem Begriff Sepsis handelt es sich um einen sehr alten medizinischen Terminus, der auf Hippokrates (um 460 - 370 v. Chr.) zurückgeht und sich vom griechischen σήπω ("faul machen") ableitet. Hippokrates beschrieb diese Krankheitserscheinung als Wundfäule. Galen und Celsus beschrieben im ersten bzw. zweiten Jahrhundert n.Chr. die Zeichen einer Inflammation als periphere Vasodilatation (*rubor*), Fieber (*calor*), Schmerz (*dolor*), steigende Gefäßpermeabilität (*tumor*) und Organdysfunktion (*functio laesa*) [7, 148]. Eine moderne Definition der Sepsis entwickelte sich jedoch erst durch die Arbeit von Ignaz Semmelweis (1818- 1865), der eine Invasion von Keimen ins Blut vermutete. Er versuchte, durch die Einführung hygienischer und antiseptischer Maßnahmen die Wochenbettseptikämien einzudämmen [7]. Ein Nachweis der Erreger im Blut gelang dem Franzosen Louis Pasteur (1822 - 1895). Er identifizierte bei seinen Arbeiten sogenannte „Mikroben“, kleinste einzellige Mikroorganismen im Blut [7]. „Eine Sepsis liegt dann vor, wenn sich innerhalb des Körpers ein Herd gebildet hat, von dem konstant oder periodisch pathogene Bakterien in den Blutkreislauf gelangen und zwar derart, dass durch diese Invasion subjektive und objektive Krankheitserscheinungen ausgelöst werden.“ Mit dieser Beschreibung von Hugo Schottmüller (1867 - 1936) aus dem Jahre 1914 ist erstmalig eine Definition, die einen Infektionsort als wichtigen Bestandteil der Sepsis beschreibt, geschaffen worden [123]. Dass sich die Entstehung einer Sepsis nicht allein auf das Vorhandensein einer Infektion beschränkt, sondern die Reaktion des Immunsystems ebenfalls relevant ist, wurde von Roger C. Bone (1941 - 1997) in der bis heute gültigen Sepsisdefinition dargelegt. Er definierte die Sepsis als eine Invasion von Mikroorganismen und/oder ihrer Toxine in den Blutstrom zusammen mit der Reaktion des Organismus auf diese Invasion [18]. Damit änderte sich das Verständnis der Sepsis grundlegend und richtungsweisend: das Krankheitsbild wird nun als Ganzkörperentzündung mit entsprechenden pathologischen Veränderungen in nahezu allen Organen verstanden.

2.2 Definition von SIRS und Sepsis

Das systemische inflammatorische Responsesyndrom (SIRS), Sepsis, schwere Sepsis und septischer Schock wurden 1992 von der Konsensuskonferenz der American College of Chest Physicians (ACCP) und der Society of Critical Care Medicine (SCCM) neu definiert [19]. Diese Definition ist trotz einer Reevaluation aus dem Jahre 2001 nahezu unverändert gültig [89]. Im Jahre 2005 wurde zur Optimierung der Versorgung erstmals eine deutsche Leitlinie zur Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge der Sepsis entwickelt, die sich an den Diagnosekriterien der Konsensuskonferenz orientiert [61]. Sie wurde im Jahre 2010 überarbeitet [116].

Beim „Systemic Inflammatory Response Syndrom“ (SIRS) handelt es sich hiernach um ein klinisches Syndrom, das eine entzündliche Immunreaktion auf eine unspezifische Schädigung beschreibt. Traumata, Operationen, Verbrennungen sowie eine Pankreatitis können nicht-infektiöse Auslöser für ein SIRS sein. Eine systemische inflammatorische Wirtsreaktion liegt bei Vorhandensein von mindestens zwei der vier nachfolgenden Kriterien vor:

- Hyper- (≥ 38 °C) oder Hypothermie (≤ 36 °C)
- Tachykardie (Herzfrequenz ≥ 90 /Minute)
- Tachypnoe (Atemfrequenz ≥ 20 /min) und/oder arterieller $pCO_2 \leq 4,3$ kPa (33 mmHg) und/oder maschinelle Beatmung
- Leukozytose $\geq 12.000/\mu l$ oder Leukopenie $\leq 4.000/\mu l$ und/oder Linksverschiebung > 10 %

In Abgrenzung hierzu liegt bei einer Sepsis zusätzlich ein mikrobiologischer Erregernachweis oder eine klinisch vermutete Infektion vor. Eine Übersicht ist hierbei in Abbildung 1 dargestellt:

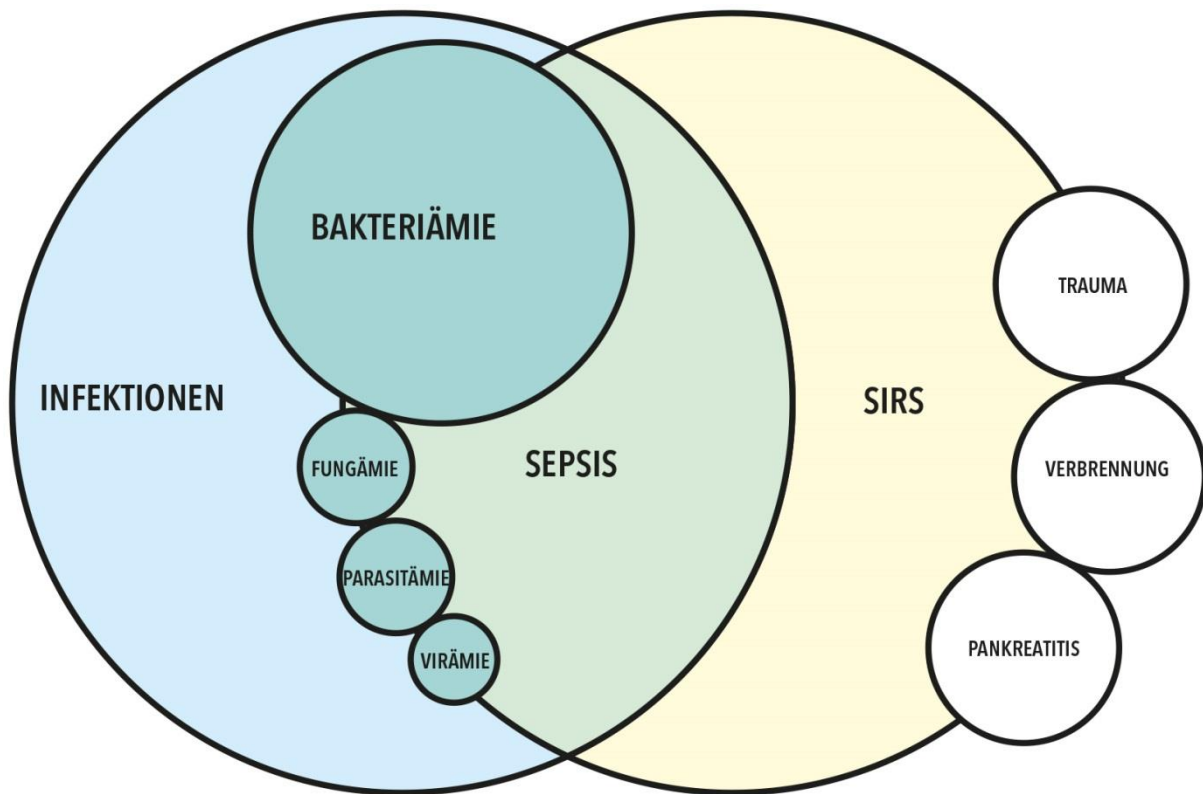


Abbildung 1: Zusammenhang zwischen systemischem inflammatorischen Response-Syndrom (SIRS), Sepsis und Infektion, modifiziert nach Bone et al. 1992 [18]

Mit Hilfe des klinischen Symptomkomplexes werden drei Schweregrade unterschieden: Sepsis, schwere Sepsis und septischer Schock. Es handelt sich hierbei um ein Krankheitskontinuum [115–117].

Bei Vorliegen mindestens einer akuten infektionsbezogenen Organdysfunktion handelt es sich um eine schwere Sepsis. Die Organdysfunktionen sind wie folgt definiert:

- akute Enzephalopathie (reduzierte Vigilanz, Unruhe, Desorientiertheit, Delir ohne Beeinflussung durch Psychotropika)
- reaktive oder absolute Thrombozytopenie (Thrombozyten $\leq 100.000/\mu\text{l}$ oder Thrombozytenabfall $\geq 30\%$ in 24 Std. ohne Blutverlust als Ursache)
- arterielle Hypoxämie ($\text{paO}_2 \leq 10 \text{ kPa}$ (75 mmHg) unter Raumluft, $\text{paO}_2/\text{FiO}_2 \leq 33 \text{ kPa}$ (250 mmHg) unter Sauerstoffapplikation ohne manifeste pulmonale oder kardiale Erkrankung als Ursache)
- renale Dysfunktion (Urinausscheidung $\leq 0,5 \text{ ml/kg/Std.}$ über mindestens eine Stunde trotz ausreichender Volumensubstitution und/oder Anstieg des Serum-Kreatinins $\geq 2\times$ über den Referenzbereich des jeweiligen Labors)

- metabolische Azidose (Basendefizit $\leq 5,0$ mEq/l oder eine Plasma-Laktat-Konzentration $\geq 1,5\times$ oberhalb des Referenzbereichs des jeweiligen Labors)

Von einem septischen Schock gemäß den deutschen S2-Leitlinien spricht man, wenn zusätzlich zu den genannten Kriterien der schweren Sepsis trotz entsprechender Maßnahmen weiterhin ein Kreislaufversagen besteht. Dieses ist definiert als Vorliegen eines systolischen arteriellen Blutdrucks von ≤ 90 mmHg über mindestens eine Stunde bzw. eines mittleren arteriellen Blutdrucks von ≤ 65 mmHg oder bei einem notwendigen Vasopressoreinsatz, um eine ausreichende Perfusion sicherzustellen. Die Hypotonie besteht hierbei weiterhin trotz adäquater Volumengabe und ist nicht durch andere Ursachen erklärbar [116]. Das Krankheitskontinuum ist in Abbildung 2 dargestellt.

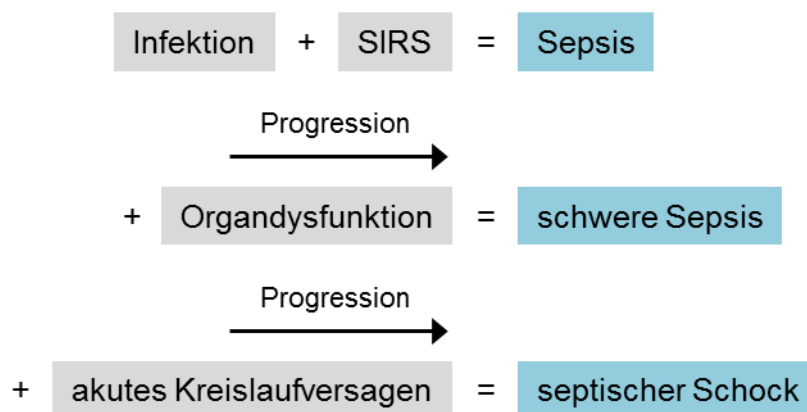


Abbildung 2: Stadien der Sepsis, modifiziert nach Jawad, 2012 [70]

Die Definition der internationalen Konsensuskonferenz wird seit 2011 in der International Classification of Disease (ICD-10) verwendet [27, 61].

Zusammenfassend handelt es sich bei der Sepsis um ein sehr heterogenes Krankheitsbild [122], das derzeit nicht über einen einzelnen Parameter diagnostiziert werden kann. Die oben genannte Definition der Sepsis vernachlässigt die multifaktorielle Genese der Erkrankung sowie neue Erkenntnisse zur Pathophysiologie. Schon auf der 2001 einberufenen internationalen Konferenz zur Überarbeitung der 1992 erstellten Sepsiskriterien wurde auf diese Limitierungen hingewiesen. Des Weiteren wurde in Anlehnung an das bewährte TNM-System der Onkologie ein Staging-Konzept für die Sepsis vorgestellt, das sich aus den Kriterien Prädisposition, Infektion, Immunantwort (Response) und Organdysfunktion

zusammensetzt (PIRO) [89]. Hierbei werden beispielsweise Faktoren wie Begleiterkrankungen, genetisch festgelegte Muster sowie Parameter zur Erfassung der Immunkompetenz einbezogen [98]. Obwohl dieses Modell noch nicht routinemäßig in der Praxis eingesetzt wird, zeigen Studien eine klinische Anwendbarkeit und einen potenziellen Nutzen [66, 103].

Im Jahre 2016 wurde nach zweijähriger Arbeit eine neue Sepsisdefinition („Sepsis-3“) von der ESICM (European Society of Intensive Care Medicine und der SCCM veröffentlicht. Diese wurde jedoch in der vorliegenden Arbeit nicht verwendet [125]. Die Sepsis wird nun als „lebensbedrohliche Organdysfunktion aufgrund einer fehlregulierten Körperantwort auf eine Infektion“ definiert [125]. Die neue „Sepsis-3“-Definition rückt nun also die Organdysfunktion stärker in den Fokus, da diese als prognoseentscheidend angesehen wird. Aufgrund der sehr geringen Spezifität der SIRS-Kriterien wird in der neuen Definition auf diese verzichtet, stattdessen wird der SOFA-Score als Diagnosekriterium verwendet. Eine Sepsis liegt nun vor, wenn sich der SOFA-Score akut um mindestens zwei Punkte verschlechtert. Als Screening-Methode wurde zudem der „Quick SOFA“ (qSOFA) vorgestellt, der auch im normalstationären bzw. ambulanten Bereich eine schnellere Diagnosestellung und Risikoeinschätzung ermöglichen soll. Er beinhaltet einen systolischen Blutdruckabfall auf ≤ 100 mmHg, eine Bewusstseinsveränderung und einen Anstieg der Atemfrequenz auf ≥ 22 /Minute. Es erfolgt keine Differenzierung mehr zwischen Sepsis und schwerer Sepsis, lediglich der septische Schock wird noch als Unterform unterschieden [125, 126, 128, 133]. Abbildung 3 zeigt eine Übersicht zur Diagnosefindung nach der neuen Definition:

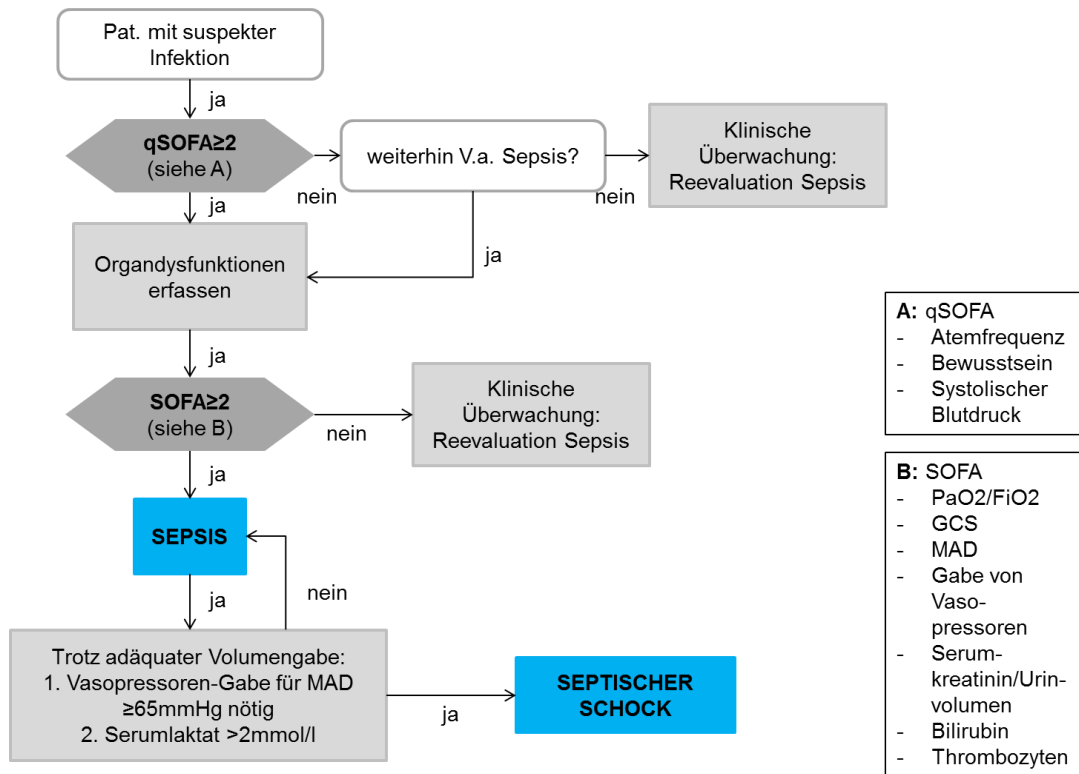


Abbildung 3: Algorithmus zur Diagnostik nach der Sepsis-3-Definition, modifiziert nach Singer et al., 2016 (MAD=mittlerer arterieller Druck, SOFA=Sequential Organ Failure Assessment, qSOFA=quick Sequential Organ Failure Assessment, GCS= Glasgow Coma Scale), [133]

2.3 Epidemiologie und Ökonomie

Die Sepsis stellt mit geschätzten 31,5 Mio. Erkrankungen pro Jahr weltweit und bis zu 5,3 Mio. Todesfällen [47] weiterhin auch in entwickelten Ländern ein relevantes Gesundheitsproblem dar. Eine systematische Erhebung zur weltweiten Epidemiologie der Sepsis beschreibt für die schwere Sepsis Inzidenzen von 13 bis 300/100.000 Einwohner und für den septischen Schock von 11/100.000 Einwohner [70]. Diese Daten decken sich mit denen zahlreicher europäischer Studien, die Neuerkrankungsraten zwischen 50-105/100.000 Einwohner angeben [21, 23, 41, 42, 45, 50, 63, 71, 78, 144, 162].

Die durchschnittliche Mortalität der schweren Sepsis weltweit wird auf ca. 30%-50% geschätzt [12, 134], wobei mehrere internationale epidemiologische Studien eine Reduktion der Letalität in den letzten zwei Jahrzehnten zeigen konnten. Durch eine Zunahme der Inzidenzen [47] kam es jedoch absolut zu einer steigenden Anzahl an Todesfällen [63, 74, 81, 96]. So berichtet beispielsweise eine retrospektive amerikanische Studie über eine Verdreifachung der Todesfälle in den Vereinigten Staaten von 1979 bis 2000 von ca. 43000 auf ca. 120.000 [96].

Im Rahmen einer prospektiven, multizentrischen Beobachtungsstudie des Kompetenznetzwerkes Sepsis (SepNet) wurden im Jahr 2005 erstmalig auch für Deutschland repräsentative Daten zur Prävalenz, Inzidenz und Letalität erhoben. Die Prävalenz der Sepsis lag in dieser Untersuchung bei 12,5%, eine schwere Sepsis oder einen septischen Schock wiesen 11% der Patienten auf [11, 41]. Auf Deutschland hochgerechnet bedeutet dies, dass pro Jahr 116/100.000 Einwohner an einer Sepsis und 110/100.000 Einwohner an einer schweren Sepsis bzw. einem septischem Schock erkranken [41]. In einer weiteren Studie aus dem Jahr 2011, die sich auf eine Abfrage von administrativen Daten des Statistischen Bundesamts bezieht, wurden über 175.000 Erkrankungsfälle mit Sepsis, schwerer Sepsis oder septischem Schock erfasst. [27]. Sie stellt zudem eine weiterhin alarmierende hohe Sterblichkeit für die schwere Sepsis (42,8%) und den septischen Schock (60,5%) heraus [27]. Die septischen Krankheitsbilder sind hierbei mit ca. 50.000 Todesfällen [27] hierzulande die dritthäufigste Todesursache [25]. Auch eine neuere Studie aus dem Jahre 2016, die deutschlandweit die fallbezogene Krankenhausstatistik von 2007 bis 2013 auswertete, zeigt weiterhin hohe Fallzahlen. Von 2007 bis 2013 ist ein jährlicher Anstieg von 5,7% von 200.535 auf 279.530 Fällen zu verzeichnen gewesen [48]. Die adjustierte Krankenhausrate für die Sepsis lag 2013 bei 335/100.000 Einwohner [48]. Der Anteil der schweren Sepsiserkrankungen ist in dieser Erhebung ebenfalls stark gestiegen und lag 2013 bei 41%. Die Sterblichkeit hat in dieser Untersuchung im Verlauf geringfügig abgenommen, sie ist aber nach wie vor mit 43,6% (2013) bei der schweren Sepsis und 58,8% (2013) erschreckend hoch. Im Jahr 2013 sind 67.849 Menschen in Deutschland an einer Sepsis gestorben [48].

Neben einer hohen Sterblichkeit verursacht die Sepsis auch volkswirtschaftlich hohe Ausgaben. So betragen die geschätzten direkten Kosten in Deutschland ca. 3,8 Mrd.€ pro Jahr, hinzu kommen indirekte Kosten bei vorzeitigem Tod in Höhe von 2,43 Mrd.€ [27]. Die Kosten für die Behandlung einer Sepsis machen damit 19-42% der gesamten intensivmedizinischen Ausgaben aus [100] und sind für diese Patienten sechsfach höher als für einen Patienten ohne Sepsis [134]. Insgesamt betragen die Kosten für eine Sepsis 2013 in Deutschland für den stationären Aufenthalt und die ambulante Weiterbehandlung 7,7 Mrd. € [48].

2.4 Pathophysiologie der Sepsis

Die Diagnose Sepsis beschreibt ein komplexes klinisches Syndrom mit einer überschießenden Reaktion des Immunsystems auf ein Pathogen. Für die Pathogenese spielt also das Zusammenwirken von Infektion und Immunantwort die entscheidende Rolle. Bone et al. entwickelten hierzu das Konzept eines auf die initiale inflammatorische Antwort des Körpers folgenden „compensatory antiinflammatory response syndrome“ (CARS)[20].

Prinzipiell sind alle Erreger in der Lage, eine septische Allgemeininfektion auszulösen, unabhängig davon, ob es sich um Bakterien, Viren, Pilze oder Parasiten handelt [11].

Durch Pathogene und ihre Produkte (sogenannte „pathogen-associated molecular patterns“, PAMP) wird hierbei eine systemische Wirtsantwort getriggert, die zu infektionsortfernen Organdysfunktionen bis hin zum Multiorganversagen (MODS) führen kann [11]. Die proinflammatorische Reaktion, das sogenannte „systemic inflammatory response syndrome“ (SIRS), ist gekennzeichnet durch eine Aktivierung immunkompetenter Zellen und der Ausschüttung von proinflammatorischen Mediatoren wie Tumor-Nekrose-Faktor-alpha (TNF- α) und Interleukin-1 (IL-1) [122]. Durch die Interaktion von erregerassoziierten Liganden („PAMP“), wie beispielsweise bakteriellen Membranbestandteilen, Exotoxinen und DNA-Fragmenten [7] mit korrespondierenden Rezeptoren auf Immunzellen („pattern recognition-receptors“, PRRs), folgt eine Hochregulierung der inflammatorischen Gentranskription und die Initiierung der angeborenen Immunantwort [5]. Zudem können diese Rezeptoren auch mit sogenannten „danger-associated molecular patterns (DAMPs)“ interagieren. Hierbei handelt es sich um endogene Alarmsignale, die von geschädigten Zellen freigesetzt werden [5]. Zellnekrose bedingt also ebenfalls eine unspezifische Immunstimulation [65]. Die primäre Immunantwort wird durch das Freisetzen einer Vielzahl von sekundären Mediatoren wie Interleukin-6, -8 und -10 oder HMGB-1 (high mobility group protein B1) weiter verstärkt [11]. Durch diese wird die Genexpression in der Leber moduliert und die Bildung von Akute-Phase-Proteinen, wie C-reaktivem Protein und α -2-Globulin, induziert [11]. Zusätzlich besitzt das Immunsystem humorale, neuronale und zelluläre Mechanismen, um schädliche Effekte der proinflammatorischen Antwort abzumildern [65]. Neben der Inflammation kommt es also kompensatorisch und nahezu

gleichzeitig zu einer antiinflammatorischen Reaktion. Dies geschieht durch die Bildung antiinflammatorischer Substanzen (z.B. lösliche TNF- α -Rezeptoren, IL-1-Rezeptorantagonisten, IL-4, IL-10) sowie durch programmierten Zelltod (Apoptose) immunkompetenter Zellen [65]. Zusätzlich spielt das cholinerge Nervensystem eine wichtige Rolle in der Limitierung der inflammatorischen Wirtsantwort. Die initiale Inflammation aktiviert afferente Signale, die an das Gehirn weitergeleitet werden und dort eine Aktivierung des N. vagus auslösen. Die Freisetzung von Acetylcholin führt zu einer Suppression der proinflammatorischen Zytokinproduktion und bildet so einen weiteren anti-inflammatorischen Immunmechanismus [143].

Bei der Sepsis kommt es zu überschießenden Reaktionen beider Systeme. Neben einer Hyperinflammation mit systemischer Entzündungsreaktion und Beeinträchtigung vieler Organsysteme kommt es häufig zu einer erworbenen Immunsuppression, durch die sekundäre Infektionen sowie eine systemische Bakteriämie begünstigt werden [11, 157].

Außer den beschriebenen Mechanismen können auch genetische Veränderungen das Niveau der physiologischen Aktivierung beeinflussen [34]. Hierzu zählen insbesondere Einzelnukleotid-Polymorphismen (single-nucleotide-polymorphisms, SNPs), also Variationen einzelner Basenpaare in Genen, die die Reaktion auf PAMPS und DAMPS kontrollieren [65].

Zu den gefürchteten Folgen der übermäßigen Immunreaktion zählen neben der endothelialen Dysfunktion und den Störungen im Gerinnungs- bzw. Komplementsystem die endokrine Dysfunktion und das irreversible Multiorganversagen im septischen Schock [11]. Durch Induktion stressinduzierter vasoaktiver Mediatoren wie Stickstoffmonoxid(NO), Kohlenmonoxid (CO) und Endothelin-1 kommt es zur Hypotension sowie einer Störung der Endothelfunktion und der Mikrostrombahn durch Bildung von Shunts. Es werden zugleich leukozytäre Adhäsionsmoleküle produziert, die eine Akkumulation aktivierter Leukozyten nach sich ziehen. Diese haben eine mechanische Flussbehinderung sowie eine Freisetzung zytotoxischer Mediatoren zur Folge, bewirken weitere Endothel- und Glykokalyxschäden und damit eine weitere Beeinträchtigung der Mikrozirkulation [11, 157, 158]. Aus der Störung der Zellintegrität des Endothels resultiert eine Schrankenstörung („capillary leak“) mit Umverteilung von Flüssigkeit ins Interstitium. Die massive Ödembildung begünstigt die Hypoxie des Gewebes aufgrund der verlängerten Diffusionsstrecke für Sauerstoff

[122]. Wie die Ödembildung stellt auch die Störung der physiologischen Balance im Gerinnungssystem mit der Induktion eines prokoagulatorischen Zustands ein weiteres Problem dar. Hierbei bildet die extrinsische Blutgerinnungskaskade den primären Mechanismus [108]. Die vermehrte Expression und Aktivierung von „tissue factor“ (Faktor III) durch Monozyten führt zu einer vermehrten Fibrindeposition und Thromboseneigung [87]. Parallel werden die drei zentralen antikoagulatorischen Proteine („tissue factor pathway inhibitor“, Antithrombin, aktiviertes Protein C) und die Fibrinolyse inhibiert. Bei Letzterer spielt der „plasminogen activator inhibitor type 1“ (PAI-1) die wichtigste Rolle [143]. Es kommt zudem zu einem Abfall der Thrombozytenzahl durch die schädigende Wirkung bakterieller Toxine. Durch Expression von Gerinnungsaktivierungskomplexen auf ihrer Oberfläche unter diesen Bedingungen können die Thrombozyten die Hämostaseaktivierung der Sepsis verstärken.

Als Vollbild der Dysregulation des plasmatischen und thrombozytären Gerinnungssystems, der Fibrinolyse sowie der endothelialen Schädigung kann sich die fulminante disseminierte intravasale Gerinnung (DIC) ergeben [11]. Zudem wird durch oxidativen Stress und Entzündungsmediatoren eine mitochondriale Dysfunktion bedingt, welche die Sauerstoffausnutzung des Gewebes zusätzlich einschränkt [5, 11, 54]. Die sich entwickelnden Störungen der Organperfusion und Gewebsoxygenierung spielen eine Schlüsselrolle bei der Entstehung der Organdysfunktionen [5]. Außerdem ist die Aktivierung des Komplementsystems für die Pathogenese der Sepsis relevant [143]. Durch eine überschießende Reaktion erfolgt hierbei eine unregulierte Produktion von weiteren pro- und antiinflammatorischen Mediatoren [120]. Eine besondere Rolle bei der Induktion der „Immunparalyse“ spielt das Anaphylatoxin C5a, das die Funktion der neutrophilen Granulozyten herabsetzt, einen Zytokinsturm durch die Aktivierung von Makrophagen hervorruft, zur Apoptose von Thymozyten führt sowie durch die Expression von Tissue factor zusätzlich zur Dysbalance in der Hämostase beiträgt [3, 31, 49, 59, 152].

Störungen der endokrinen Funktion zählen zu weiteren pathogenetischen Faktoren für die Entwicklung einer Organdysfunktion. Hierzu gehören Störungen in der Insulin-, Vasopressin- und Kortisolausschüttung. Letztere resultiert aus einer Dysfunktion der

hypothalamisch- hypophysär- adrenalen Achse mit der Gefahr einer relativen Nebennierenrindeninsuffizienz [11].

Eine Translokation von Pathogenen und Toxinen aus dem Gastrointestinaltrakt durch ischämische Schädigung der mukosalen Barrierefunktion wird als weiterer Pathomechanismus für die Entstehung eines Multiorganversagens bei septischen Patienten diskutiert [11, 94]. Eine Übersicht über die Vorgänge der Pathogenese zeigt Abbildung 4:

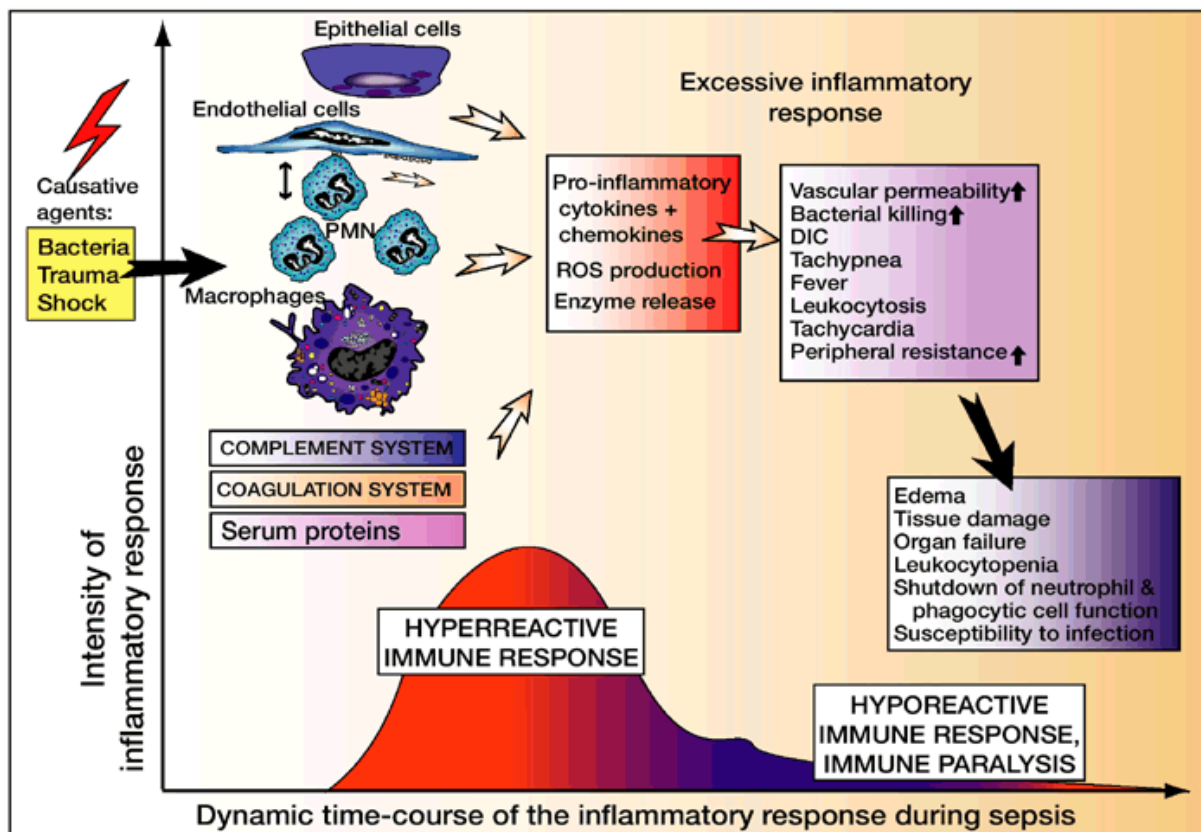


Abbildung 4: Übersicht über die Pathogenese der Sepsis. Aus: Riedemann N, Guo X et al., 2004

2.5 Erregerspektrum und Infektionsfokus

In übereinstimmenden epidemiologischen Studien aus mehreren Ländern sind Atemwegsinfektionen mit über 50% der Fälle der häufigste Fokus bei Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock [5], gefolgt von intraabdominellen und urogenitalen Infektionen [4, 44, 131, 150, 161]. Die Häufigkeit von Pneumonien und Bakteriämien ist in den letzten Jahren gestiegen, während der Anteil der gastrointestinalen Infektionen konstant geblieben ist und die urogenitalen Infektionen abgenommen haben [7, 67].

Der Fokus der Infektion scheint ein wichtiger Prognosefaktor für das Outcome zu sein. So konnte gezeigt werden, dass urogenitale Infektionen eine deutlich bessere Prognose haben als Pneumonien und gastrointestinale Foci, wie zum Beispiel Darmischämien und -perforationen [15, 85].

Während bis in die 1990er Jahre gramnegative Keime den größten Anteil als Auslöser der Sepsis ausmachten, sind heute grampositive Erreger und Pilzinfektionen zunehmend häufiger anzutreffen [11, 96, 150]. Eine große epidemiologische Studie aus den Vereinigten Staaten von Amerika zeigte, dass grampositive Erreger im Zeitraum von 1979 bis 2000 als führende Pathogene nachgewiesen werden konnten [96]. In einer neueren Studie aus dem Jahre 2009, an der sich mehr als 14.000 Intensivstationen aus 75 Ländern beteiligten, wurden in 62% der Fälle gramnegative Erreger bei Patienten mit schwerer Sepsis und positiver Blutkultur nachgewiesen, grampositive Erreger jedoch nur in 47% und Pilzinfektionen in 19% [149]. Insbesondere Pilzinfektionen weisen hierbei eine schlechte Prognose auf [143]. In Europa und Nordamerika sind die am häufigsten isolierten grampositiven Erreger *Staphylococcus aureus* und *Streptococcus pneumoniae*. Bei den gramnegativen Pathogenen handelt es sich vorwiegend um *Escherichia coli*, Klebsiellen und *Pseudomonas aeruginosa* [109, 149]. In ärmeren Ländern gehören Salmonellen und Pneumokokken zu den häufigsten Erregern [62]. Bei den Pilzinfektionen machen Candidainfektionen den größten Anteil aus [149]. *Candida* spp. stellen hierbei das vierthäufigste Pathogen bei nosokomialer Sepsis in den USA dar [111].

Sowohl das Erregerspektrum als auch die Prognose werden davon beeinflusst, ob es sich um eine ambulant oder nosokomial erworbene Infektion handelt [62, 86]. Es zeigte sich, dass Infektionen mit nosokomialen Erregern eine höhere Mortalität aufweisen als ambulant erworbene [95, 129].

Die weit verbreitete Meinung, dass eine nosokomial erworbene Infektion auf der Intensivstation der wesentliche Risikofaktor für die Entstehung einer Sepsis sei [145], wurde jedoch durch die deutsche SepNet-Prävalenzstudie aus dem Jahre 2007 widerlegt. Zwei Drittel der septischen Erkrankungen waren in dieser Studie auf eine Infektion außerhalb der Intensivstation zurückzuführen [41].

2.6 Scoring-Systeme in der Intensivmedizin

Scoring-Systeme werden in allen Bereichen der diagnostischen Medizin eingesetzt. Es handelt es sich hierbei um Punktsommensysteme, die jedem Parameter je nach Grad seines Abweichens vom Normalzustand und seiner Wertigkeit für die Vorhersage definierte Punktwerte zuordnen, um eine klinische Situation zu erfassen und einzuordnen.

Ziel eines Score-Modells ist es also, ein Instrument zur vergleichbaren, vereinfachten Objektivierung eines komplexen Zustandes zu schaffen [46].

Gütekriterien sind hierbei die Reliabilität und Validität. Unter Reliabilität versteht man, dass unter gleichen Rahmenbedingungen für einen Score auch immer die gleichen stabilen Ergebnisse erzielt werden. Eine hohe Validität liegt vor, wenn der Score tatsächlich das misst, was erfasst werden soll. Zu den Zielen dieser Systeme zählt nicht nur, eine standardisierte Klassifizierung der Krankheitsschwere vorzunehmen, sondern ebenfalls die Möglichkeit, eine prognostische Aussage zu treffen. Sie dienen auch dazu, therapeutische Eingriffe bezüglich ihres Nutzens bzw. ihrer Wirkung zu prüfen, und somit der Qualitätskontrolle. Generell gilt, dass Scoring-Systeme immer nur im Umfeld ihrer jeweiligen Validierung gültig sind [140]. Bei der Anwendung von prognostischen Scoring-Systemen ist darauf zu achten, dass es sich immer um statistische Ergebnisse handelt, die keine individuellen Vorhersagen hinsichtlich des Verlaufs einer Erkrankung ermöglichen [46]. Bereits in den 1950er Jahren wurden erste Scoring-Systeme entwickelt. Von 1980 an folgten die ersten intensivmedizinischen Scores [46].

Zu den etablierten prognostischen Scoring-Systemen der Intensivmedizin zählen der „Acute Physiology and Chronic Health Evaluation- II“ (APACHE II)- Score und der „Simplified Acute Physiology Score II“ (SAPS-II). Sie weisen eine breite Anwendbarkeit im klinischen Alltag auf. Beide sind Aufnahmescores, was bedeutet, dass sie nur einmalig innerhalb den ersten 24 bis 32 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation erhoben werden. Sie erlauben eine Einschätzung von Prognose und Letalität.

Als weiterer relevanter intensivmedizinischer Score gilt der täglich zu erhebende „Sequential Organ Failure Assessment“ (SOFA), der insbesondere für Verlaufsbeurteilungen herangezogen werden kann, um Aussagen zur Dynamik eines

Erkrankungsverlaufes zu machen [43]. Bei der Entwicklung dieser Scoring-Systeme erfolgte die Auswahl der Variablen sowie die Bewertung der einzelnen Parameter nach subjektiven Expertenmeinungen [83].

2.6.1 „Acute Physiology and Chronic Health Evaluation“ (APACHE-Score)

Das erste relevante Scoring-Modell der Intensivmedizin stellte der 1981 von der Arbeitsgruppe um Knaus erarbeitete „Acute Physiology and Chronic Health Evaluation“- Score (APACHE) dar [77]. Es konnte eine signifikante Korrelation mit der Mortalität nachgewiesen werden [77]. Im Jahre 1985 erfolgte eine Modifizierung und Vereinfachung, um eine bessere klinische Anwendbarkeit zu erreichen. In den APACHE II-Score werden neben dem Alter zwölf pathophysiologisch-biochemische Parameter sowie das Vorhandensein chronischer Erkrankungen mit einbezogen. Zudem wird der operative Status des Patienten mit berücksichtigt (elektive OP, Notfall-OP oder keine OP) [75]. Der APACHE II-Score gehört aktuell zu den wichtigsten Scoring-Systemen der Intensivmedizin [83]. Mittlerweile gibt es Weiterentwicklungen zu APACHE III und IV [76, 166], die jedoch in der klinischen Anwendung weniger verbreitet sind [46].

2.6.2 „Simplified Acute Physiology Score“ (SAPS)

In der Veröffentlichung des „Simplified Acute Physiology Score“ (SAPS) von Le Gall und Mitarbeitern wurde ein Score mit einer Reduktion der Variablen von 34 auf 14 präsentiert. Die Intention dieses 1983 veröffentlichten Scores war es, eine vereinfachte und praktikablere Alternative zum APACHE-Score zu schaffen [53]. Auch der SAPS-Score wurde im Jahre 1993 in einer revidierten Fassung publiziert: der SAPS-II-Score umfasst 17 Variablen: zwölf physiologische Parameter, das Alter, die Aufnahmeart (elektiv chirurgisch, ungeplant chirurgisch oder medizinisch) sowie drei Grunderkrankungen (metastasierendes Karzinom, AIDS, hämatologisches Malignom) [82]. Für die Beurteilung der Bewusstseinslage wurde die „Glasgow Coma Scale“ (GCS) in den SAPS-II-Score integriert. Hierbei werden drei Reaktionsmöglichkeiten (Augen öffnen, verbale und motorische Antwort) berücksichtigt. Es fließt immer die bestmögliche Antwort des Patienten in die Wertung ein. Die maximal erreichbare Punktzahl liegt bei 15 Punkten [64]. Eine Tabelle der GCS ist im Anhang aufgeführt. Alle Parameter werden innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation bestimmt und die am

weitesten von der Norm abweichenden Werte in die Punktsumme mit einbezogen. Je nach Gewichtung der Parameter werden hierbei 0 bis 26 Punkte vergeben. Der SAPS-II-Score kann Werte zwischen 0 und 163 annehmen, wobei ansteigende Werte mit einer Abweichung vom physiologischen Normalzustand einhergehen. Eine Übersicht über den SAPS-II-Score findet sich im Anhang. In der Originalstudie wurden Patienten unter 18 Jahren, Patienten mit Verbrennungen, mit akutem Koronarsyndrom sowie kardiochirurgische Patienten ausgeschlossen. Der Score ist also für diese Patienten nicht validiert. Die Studie zeigte nicht nur eine Überlegenheit der Neuversion in Bezug auf die Diskriminationsfähigkeit hinsichtlich der Erkrankungsschwere, sondern präsentierte zudem eine Formel, mit der es möglich ist, jedem Score-Wert ein individuelles Letalitätsrisiko zuzuordnen (siehe Abbildung 5) [82]:

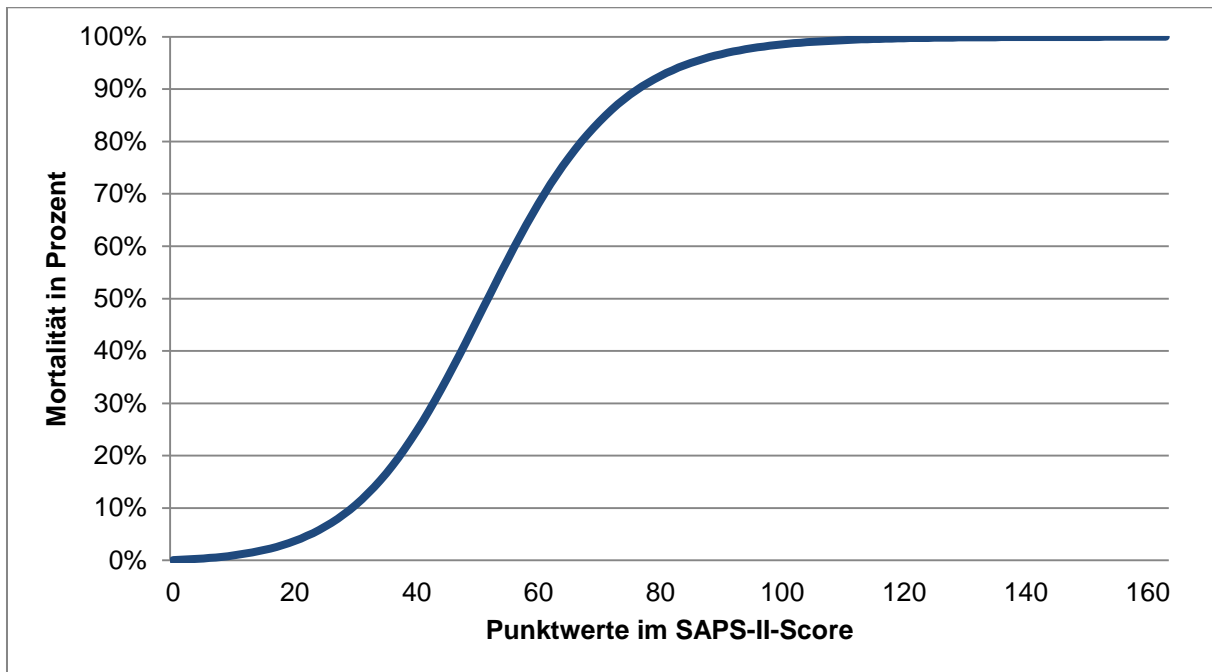


Abbildung 5: Mortalität in Abhängigkeit vom SAPS (Simplified Acute Physiology Score), Le Gall, 1993 [77]

Es gab noch zwei Weiterentwicklungen des Scores zum erweiterten SAPS-II-Score und zum SAPS-III-Score [84, 104].

2.6.3 „Sequential Organ Failure Assessment“ (SOFA)

Ursprünglich wurde der SOFA-Score als “Sepsis-Related Organ Failure-Assessment“ 1994 von einer Konsensuskonferenz in Paris entwickelt, um die Morbidität kritisch kranker Patienten besser abzuschätzen [147]. Es zeigte sich jedoch, dass er auch für

nicht-septische Patienten angewandt werden kann, so dass das Akronym in „Sequential Organ Failure Assessment“ umgewandelt wurde [99]. Dabei wurde hervorgehoben, dass es sich bei Organdysfunktionen um dynamische Prozesse handelt [147]. Mit diesem Scoring-System werden sechs Organsysteme erfasst (kardiovaskuläres System, Gerinnungssystem, Lunge, zentrales Nervensystem sowie Leber und Niere). Auch hierbei wird die „Glasgow Coma Scale“ zur Beurteilung des ZNS herangezogen. Für jedes Organsystem werden nach definierten Labor- und Funktionsparametern jeweils null bis vier Punkte vergeben, wobei der Wert 0 eine normale Organfunktion beschreibt. Je stärker die Werte ansteigen, desto höher ist die Einschränkung des jeweiligen Organs. Auch bei diesem Score-System wird der schlechteste Wert eines jeden Tages der Bewertung zu Grunde gelegt. Mehrere Studien konnten zeigen, dass hohe SOFA-Scores mit erhöhter Mortalität einhergehen [43, 99, 146]. Zudem zeigte die Arbeit von Ferreira et al. [43], dass eine Korrelation der Veränderung von SOFA-Score-Werten im zeitlichen Verlauf und der Mortalität besteht: In der Analyse der Differenz von SOFA-Werten ergab sich in den ersten 96 Stunden eine über 50%ige Mortalitätsrate bei einer steigenden Differenz, während sie bei fallenden Differenzen weniger als 27% betrug. Eine Übersicht der Studienergebnisse bietet die folgende Tabelle:

Tabelle 1: Vorhersage der Mortalität durch die Differenzen im SOFA-Score

Score-Trend in den ersten 96 Stunden	Mortalität
↑	> 50%
→	27-35%
↓	< 27%

Ein SOFA-Erhebungsbogen befindet sich im Anhang.

Im Jahr 2014 wurde zusätzlich ein neues Scoring-System, der „Sepsis Severity Score“ für Patienten mit schwerer Sepsis vorgestellt, der in der klinischen Praxis jedoch noch eine untergeordnete Rolle spielt [110].

2.7 Immunmonitoring und Infektionsparameter

Eine rasche Diagnosestellung sowie die frühzeitige Einleitung einer Herdsanierung durch Antibiotika und, falls möglich, operative Eingriffe sind für die Prognose bei Patienten mit Sepsis essenziell [79, 112, 116].

Die Kombination aus Vitalparametern, hämodynamischen Daten, laborchemischen Werten und klinischen Parametern der Organfunktionen stellen zurzeit noch immer die Grundlage für die Diagnosestellung einer schweren Sepsis bzw. eines septischen Schocks dar [116]. Abweichungen vom Normwert in Bezug auf die Körpertemperatur, die Leukozytenzahl und die Herzfrequenz sind bei kritisch kranken Patienten jedoch häufig und besitzen somit weder eine hohe Sensitivität noch eine hohe Spezifität für die Differenzierung zwischen SIRS und Sepsis [93].

Neben dem Goldstandard einer positiven Blutkultur als Nachweis einer Infektion gibt es bestimmte Laborparameter, die zur Differenzierung zwischen einer nichtinfektiösen Ursache und einem infektiösen septischen Geschehen beitragen können [116]. Hierbei ist zu beachten, dass im besten Fall ein positiver Blutkulturnachweis nur in ca. einem Drittel der Fälle gelingt, abhängig von der Vorbehandlung mit Antibiotika [35, 35, 151] und der benötigten Zeit zur Anzucht der Erreger [119]. Zudem ist auch jeder dritte mikrobiologische Nachweisversuch von Infektionsorten negativ [5].

Einen perfekten Sepsis-Marker gibt es (bisher) nicht, da eine Sepsis ein zu komplexes Krankheitssyndrom darstellt, um mit einer einzigen Messgröße beschreibbar zu sein [35, 101, 151]. Ein perfekter Marker sollte in der Lage sein, zu einer frühzeitigen Diagnosestellung beizutragen und zwischen infektiösen und nicht-infektiösen Ursachen zu differenzieren [93]. Neben Aussagen zur Prognose und Therapiesteuerung und -bewertung sollte er gut verfügbar und nicht zu kostenintensiv sein [35, 130, 142].

Im Alltag dienen neben der klinischen Einschätzung des Patienten die Bestimmung des Differenzialblutbildes (Leukozytenzahl, Linksverschiebung [106, 139]) und das C-reaktive Protein als Standardparameter für ein entzündliches Geschehen. Daneben hat sich vor allem das Procalcitonin als sensitiverer Marker für die Früherkennung einer Sepsis durchgesetzt. Als weitere Sepsismarker werden Interleukin 6 und das lipopolysaccharidbindende Protein (LBP) eingesetzt. Das Interleukin 6 gehört zu den

proinflammatorischen Zytokinen und zeichnet sich durch eine schnelle Induktion, aber eine geringe Spezifität aus und wird vorwiegend in der Neonatologie genutzt. Das LBP hingegen weist zwar eine hohe Sensitivität auf, ist jedoch auch durch eine geringe Spezifität gekennzeichnet und hat eine sehr lange Induktionszeit [26, 130]. Als weitere diagnostische Marker werden neben den klassischen Substanzen in den letzten Jahren unter anderem „soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1“ (sTREM-1), „soluble cluster of differentiation 14 subtype“ (sCD14-ST) und das „Cluster-of-differentiation-64“(CD64)-Antigen auf neutrophilen Granulozyten diskutiert [32, 130, 160]. Diese Marker wurden jedoch bisher nur in kleinen, stark selektierten Patientengruppen getestet [62], so dass zur Validierung ihrer diagnostischen Wertigkeit noch weitere Untersuchungen erforderlich sind [112]. Als Marker für die Beurteilung und Prognose einer schweren Sepsis bzw. eines septischen Schocks wird zudem die Laktatbestimmung als Parameter herangezogen. Ein erhöhtes Laktat ist ein Indikator für eine Hypoperfusion oder Gewebshypoxie [139]. Es zeigte sich, dass hohe Laktatwerte und eine niedrige Laktatclearance, also eine geringe Abbaugeschwindigkeit des Laktats im Blut, mit einem höheren Mortalitätsrisiko einhergehen [51, 105, 163]. All diesen Biomarkern ist allerdings gemeinsam, dass sie auch nach verschiedenen nicht-infektiösen inflammatorischen Stimulationen freigesetzt werden [16].

2.7.1 C-reaktives Protein (CRP)

Das C-reaktive Protein ist ein klassisches Akute-Phase-Protein. Die Synthese des CRPs erfolgt nach Stimulation durch IL-6 und anderen Zytokinen in den Hepatozyten [139]. Es zählt zu den am meisten genutzten und kostengünstigsten Markern für eine Entzündungsreaktion [90]. Während der Infektion hat das CRP sowohl inflammatorische als auch anti-inflammatorische Effekte als Mediator bei der Elimination von Pathogenen und durch die Hemmung von Interaktionen zwischen Leukozyten und Endothelzellen [16]. Die Sekretion von CRP beginnt ca. 6 Stunden nach der Stimulation und erreicht nach ca. 48 Stunden ihr Maximum (im Unterschied zu den schnelleren Markern IL-6 und Procalcitonin) [26]. Der Abfall der CRP-Werte dauert bis zu 48 Stunden nach erfolgreicher Antibiotikatherapie [16]. Es konnte gezeigt werden, dass die Höhe der CRP-Werte weder über die Schwere der Sepsis noch die Organdysfunktionen und über Intensivstationsmortalität verlässliche Daten

liefert und insofern dem PCT als Biomarker für die Sepsis unterlegen ist [28, 30, 93, 132, 142]. Eine Übersicht über die Akute-Phase-Proteine zeigt Abbildung 6:

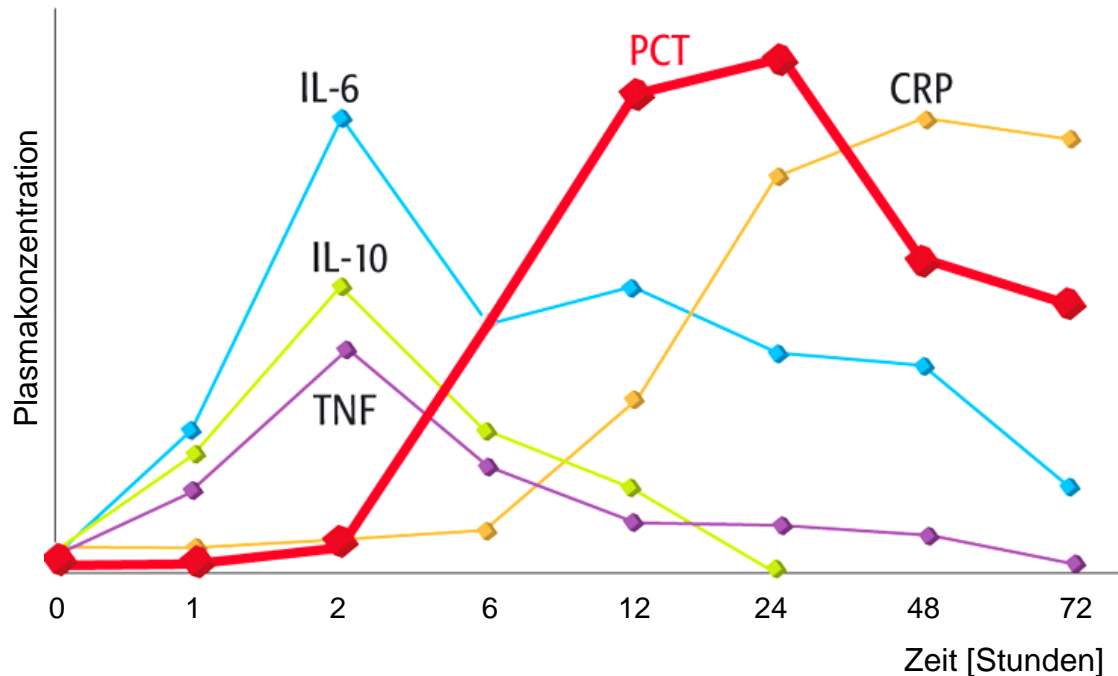


Abbildung 6: Übersicht über die Akute-Phase-Proteine im Zeitverlauf, modifiziert nach Meisner et al., 1991 (IL-6= Interleukin-6, IL-10= Interleukin-10, PCT= Procalcitonin, CRP= c-reaktives Protein, TNF= Tumornekrosefaktor)

2.7.2 Procalcitonin (PCT)

Das Procalcitonin wurde erstmals 1993 von Assicot und Mitarbeitern als Marker für Infektionen und Sepsis beschrieben [9, 142]. Es handelt sich hierbei um das Prohormon von Calcitonin, das normalerweise in den C-Zellen der Schilddrüse produziert wird. Bei gesunden Probanden sind nur sehr geringe PCT-Werte messbar (< 0.1 ng/ml) [16, 119]. Durch eine Infektion kommt es zu einer Veränderung der Regulation von PCT mit einer vermehrten Freisetzung ins Blut [16]. Durch bakterielle Toxine und durch körpereigene Zytokine wie IL-1 β , IL-6 und TNF- α kann eine PCT-Synthese in nahezu allen Körperzellen bei einem inflammatorischen Geschehen induziert werden [119, 139]. Schon etwa 4 bis 12 Stunden nach Beginn einer Infektion kommt es zu einem Anstieg des PCT-Wertes im Blut [16]. Es ist jedoch zu beachten, dass erhöhte PCT-Werte auch ohne das Vorliegen einer bakteriellen Infektion, beispielsweise nach einem schweren Trauma, einem chirurgischen Eingriff, nach einem Herzstillstand oder bei Autoimmunerkrankungen sowie bei unterschiedlichen Immuntherapien auftreten können [16]. Zwei große Meta-Analysen

zur Differenzierung von nicht-infektiösem SIRS und einer Sepsis führten zu unterschiedlichen Ergebnissen. Die Meta-Analyse von Uzzan et al. beschrieb Procalcitonin als einen guten biologischen Sepsismarker mit einer höheren Aussagekraft als das CRP und empfahl eine Aufnahme des Laborwertes in die Sepsis-Leitlinien [142]. Eine solche Empfehlung gibt es in den aktuellen deutschen Sepsis-Leitlinien [116]. Eine Meta-Analyse aus dem Jahr 2007 kam hingegen zu dem Schluss, dass Procalcitonin keine gute Differenzierungsfähigkeit zwischen SIRS und Sepsis besitzt [138]. Wacker und Mitarbeiter führten 2013 erneut eine Meta-Analyse durch, die zu dem Ergebnis kam, dass Procalcitonin zu den verlässlichsten Markern gehört und insofern bei der Diagnose der Sepsis hilfreich sein kann. Die Autoren betonen, dass PCT jedoch nur im Kontext mit klinischem Bild und mikrobiologischen Ergebnissen interpretiert werden sollte [151]. Eine Unterscheidung der Schwere der Sepsis ist durch das PCT nur bedingt möglich. Die Werte liegen beim septischen Schock tendenziell höher als bei der schweren Sepsis oder einer Sepsis ohne Organdysfunktion, zeigen allerdings eine erhebliche Überlappung [16, 93, 119]. Die folgende Tabelle zeigt die Cut-off-Werte, die für die Schweregrade der Sepsiseinteilung nach Bloos und Reinhart gefunden wurden:

Tabelle 2: Korrelation von Procalcitonin-Werten mit der Erkrankungsschwere, modifiziert nach Bloos und Reinhart [16]

< 0,5 ng/ml	normal
0,1 - 0,5 ng/mg	Hinweis auf leichte bakterielle Infektion
0,5 - 2 ng/ml	Verdacht auf Sepsis
> 2 ng/ml	schwere Sepsis, septischer Schock

Bei erfolgreicher Antibiotikatherapie sinken die PCT-Werte mit einer Halbwertszeit von 24 Std. [16]. Das PCT könnte somit in der Zukunft zusätzlich bei der Steuerung der Antibiotikatherapie helfen [17, 107] . Eine mögliche Reduktion der Dauer der Antibiotikatherapie könnte unter Zuhilfenahme der PCT-Werte zum Verhindern einer Resistenzbildung aufgrund der angepassten Behandlungsdauer beitragen [62] Clech'h und Mitarbeiter beschrieben zudem einen Zusammenhang von PCT-Werten mit der Mortalität [33].

3. Material und Methoden

3.1 Studienprotokoll

Diese Untersuchung wurde im Rahmen der INSEP-Studie, einer multizentrischen Studie des Kompetenznetzes „SepNet“ zur Schätzung der Inzidenz der schweren Sepsis auf Intensivstationen, durchgeführt [114, 124]. Es handelt sich hierbei um eine prospektive, longitudinale, epidemiologische Beobachtungsstudie. Nach Genehmigung durch die Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg (siehe Anhang) wurden über 31 Tage im November 2013 alle Patienten, die während des Beobachtungszeitraums in die Klinik für Intensivmedizin des Universitätsklinikums Eppendorf aufgenommen wurden, in diese Studie einbezogen.

Die Klinik für Intensivmedizin des Universitätsklinikums Eppendorf umfasste zum Zeitpunkt der Studie 10 Intensivstationen (internistisch, chirurgisch, interdisziplinär, neurologisch, neurochirurgisch, kardiologisch und kardiochirurgisch) mit insgesamt 120 Betten. Pro Jahr werden dort ca. 8000 Patienten versorgt [141].

Die Zahl der in die Studie eingeschlossenen Patienten beträgt 744. Es gab keine Ausschlusskriterien für diese Untersuchung. Die Studiendauer je Patient richtete sich nach dessen gesamten Aufenthalt auf der Intensivstation im Beobachtungszeitraum. Mithilfe eines Case-Report-Forms (siehe Anhang) wurden in standardisierter Form Basisdaten wie Geschlecht, Alter sowie die Dauer des ICU- und Krankenhausaufenthaltes für jeden Patienten erhoben. Zusätzlich wurde bei allen untersuchten Patienten der Grund der Aufnahme auf die Intensivstation (chirurgisch geplant, Not-OP, Trauma, medizinisch) sowie in den ersten 24 Stunden des Aufenthaltes der „Simplified Acute Physiology Score“ (SAPS- II-Score, siehe Tabelle 9, [53]) zur Beurteilung der Krankheitsschwere erfasst. Hierbei gilt eine Operation als elektiver Eingriff, wenn, wenn der Operationstermin mindestens 24 Stunden vorher geplant war, andernfalls handelt es sich um eine ungeplante OP. Eine medizinische Aufnahme liegt vor, wenn keine Operation innerhalb der letzten 7 Tage vor der ITS-Aufnahme erfolgte [38]. Neben der Krankenhausesentlassung wurde auch die Krankenhausletalität dokumentiert. Die Patienten wurden hierfür während ihres gesamten Aufenthalts im Universitätsklinikum Eppendorf in die Untersuchung einbezogen, eine weitere Nachbeobachtung fand jedoch nicht statt. Anhand der Sepsis-Kriterien der

ACCP/SCCM-Konsensuskonferenz [89] wurden die Patienten durch Hinzuziehen aller in der elektronischen Patientenakte vorhandenen Befunde auf das Vorliegen einer schweren Sepsis geprüft. Bei Erfüllung der Sepsis-Kriterien wurden diese Patienten mittels eines Fragebogens (siehe Anhang) hinsichtlich Daten zur Art der Infektion, eines Erregernachweises und bezüglich infektionsbezogener Laborwerte untersucht. Am Tag des Auftretens der schweren Sepsis sowie im Verlauf am siebten Tag nach dem Beginn der schweren Sepsis und schließlich bei Entlassung von der Intensivstation wurde zudem der „Sequential Organ Failure Assessment“ (SOFA-Score, siehe Tabelle 11, [147]) zur Beurteilung des Verlaufs der Organdysfunktion erhoben. Es wurden in der Erhebung jeweils die am weitesten von der Norm abweichenden Werte im Zeitraum von 24 Stunden benutzt. Im Follow-Up wurden Patienten mit schwerer Sepsis, die in eine andere Klinik verlegt wurden, hinsichtlich ihres Entlassungsstatus im Folgekrankenhaus nachverfolgt.

3.2 Biometrie

Die Gesamtpopulation der Patienten wurde für die Erhebung der Inzidenzrate sowie der Prävalenz in drei Gruppen unterteilt:

- a) Patienten, die weder bei Aufnahme noch im Verlauf die Sepsis-Kriterien erfüllen (= keine Sepsis)
- b) Patienten, die sich bei Aufnahme auf die Intensivstation im Zustand der schweren Sepsis oder des septischen Schocks befinden (= Sepsis bei Aufnahme). Diese werden für die Schätzung der Prävalenz betrachtet. Hierbei wird eine Periodenprävalenz über den gesamten Zeitraum sowie die Punktprävalenz am 4.11.2013 bestimmt.
- c) Patienten, die erst während der ITS-Aufenthaltes eine schwere Sepsis oder einen septischen Schock entwickeln (= Sepsisbeginn auf der ITS). Hierbei wird ein erstmaliges Erfüllen der Kriterien für eine schwere Sepsis zugrunde gelegt. Dies sind die inzidenten Fälle.

3.3 Statistische Methoden:

Die Datenerfassung erfolgte zunächst in Papierform auf den CRF-Bögen in pseudonymisierter Form. Die Erhebung und Berechnung der Scorewerte (SAPS II, SOFA) erfolgte per Hand unter Zuhilfenahme der in der elektronischen Patientenakte

dokumentierten Werte. Alle Daten wurden mit MS Excel 2010[®] (Microsoft Corp., USA) weiter verarbeitet. Die statistische Auswertung wurde mithilfe von IBM SPSS Statistics, Version 21 durchgeführt. Hierfür wurden jeweils der Mittelwert, der Median sowie die entsprechenden Streumaße der gemessenen Parameter in der Gesamtgruppe sowie in der Gruppe der Patienten mit schwerer Sepsis bzw. ohne schwere Sepsis im Beobachtungszeitraum berechnet [14, 153]. Des Weiteren erfolgte eine Darstellung der Häufigkeitsverteilungen der einzelnen Messgrößen. Zum Vergleich der oben genannten Subgruppen wurde der modifizierte t-Test für unabhängige Stichproben nach Welch für kontinuierliche Variablen (z.B. Alter, Liegedauer) durchgeführt [153]. Die Testung erfolgte jeweils auf dem 5%-Signifikanzniveau.

Für dichotome Parameter (wie zum Beispiel Geschlecht, Entlassungsstatus) erfolgte die Analyse der Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen mithilfe des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson bzw. dem exakten Fisher-Test. Da eine Testung mit zwei Freiheitsgraden erfolgte, gilt für $p < 0,05$ ein Testwert von 3,84 im Chi-Quadrat-Test als signifikant [55, 153]. Für die Analyse und den Vergleich der Überlebenszeit wurde das Kaplan-Meier-Verfahren herangezogen. Hierbei wurden die Patienten, die von der Intensivstation entlassen wurden, als zensierte Fälle gewertet. Dies bedeutet, dass sich die Fallzahl der unter Beobachtung stehenden Patienten am Folgetag um die Anzahl der Zensierungen reduziert hat. Die beobachtete Stichprobe wird somit im Verlauf kleiner. Mithilfe des Log-Rank-Tests erfolgte eine Testung auf Signifikanz. Die errechnete Testgröße ist chi-quadrat-verteilt, die kritische Schwelle liegt also ebenfalls bei 3,84 [55]. Des Weiteren erfolgte eine ROC-Analyse (Receiver-Operator-Characteristic) der Daten im Hinblick auf die Vorhersagekraft für die Intensivstations-Mortalität. In dieser graphischen Darstellung wird die Sensitivität gegen die Spezifität aufgetragen.

4. Auswertung und Ergebnisse

4.1 Charakterisierung der Gesamtgruppe

In die Studie wurden 744 Patienten einbezogen, davon waren 411 (55,2%) Männer und 333 (44,8%) Frauen. Das mittlere Alter aller eingeschlossenen Patienten (= Gesamtpopulation) lag bei 63,1 Jahren (Standardabweichung: 15,8 Jahre) bzw. einem medianen Alter von 66 Jahren. Der jüngste Patient in der Gruppe war 18 Jahre alt, der älteste 98 Jahre (siehe Abbildung 7):

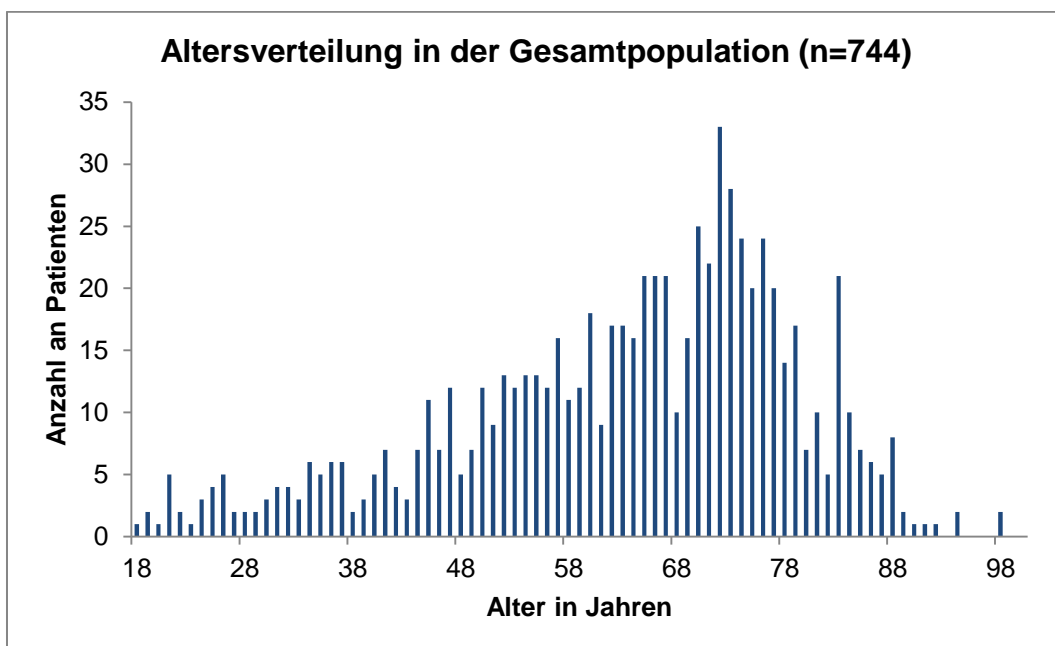


Abbildung 7: Altersverteilung in der Gesamtpopulation in Jahren (n = Patientenzahl)

61% dieser Patienten (n = 454) wurden chirurgisch geplant auf die Intensivstation aufgenommen. Des Weiteren erfolgte in 230 Fällen eine Aufnahme aus medizinischen Gründen. Dies entspricht 30,9% aller Aufnahmen in diesem Zeitraum. Bei nur 46 Fällen handelte es sich um ungeplante chirurgische Eingriffe (6,2%, siehe Abbildung 8):

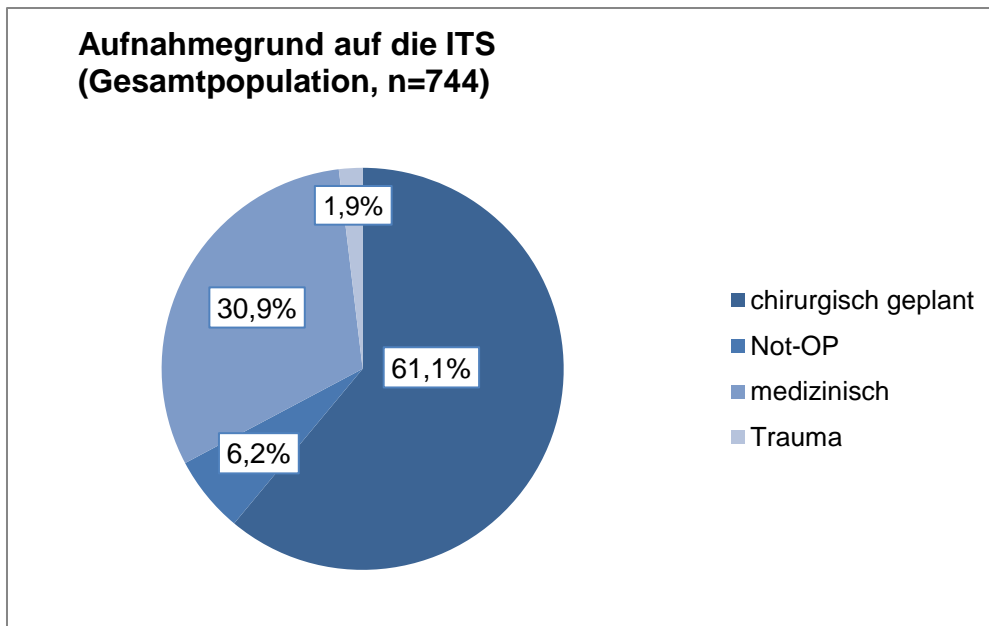


Abbildung 8: Aufnahmegrund auf die Intensivstation (ITS) aller beobachteten Patienten in Prozent (n= Patientenzahl)

Bei der Entlassung von der Intensivstation wurden knapp 90% der Patienten nach Hause entlassen, in eine Reha-Klinik oder auf eine periphere Station im Universitätsklinikum Eppendorf verlegt. Lediglich weitere 10 Patienten wurden direkt von der Intensivstation in ein anderes Akut-Krankenhaus überwiesen. 67 Patienten sind im Beobachtungszeitraum auf der Intensivstation verstorben (siehe Abbildung 9):

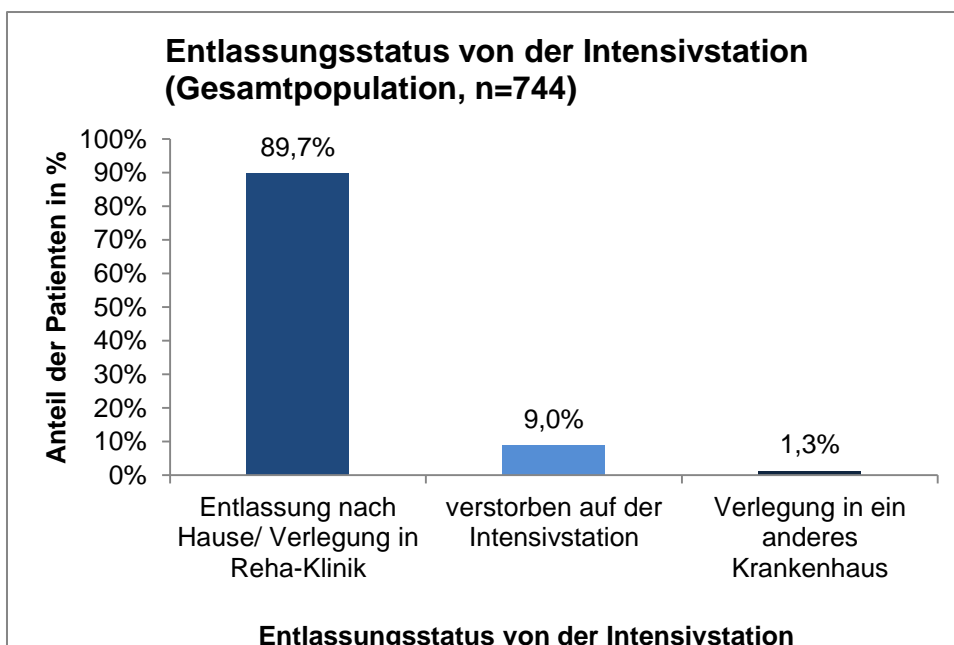


Abbildung 9: Status bei Entlassung von der Intensivstation der beobachteten Gesamtpopulation in Prozent (n= Patientenzahl)

Das untersuchte Gesamtpatientenkollektiv verblieb vor Entlassung von der Intensivstation im Mittel 5,7 Tage (SD: 9,1) in der Klinik für Intensivmedizin. Die Aufenthaltsdauer lag zwischen einem und 111 Tagen. In der Summe lagen die Patienten 4233 Tage auf der Intensivstation der Uniklinik (siehe Abbildung 10):

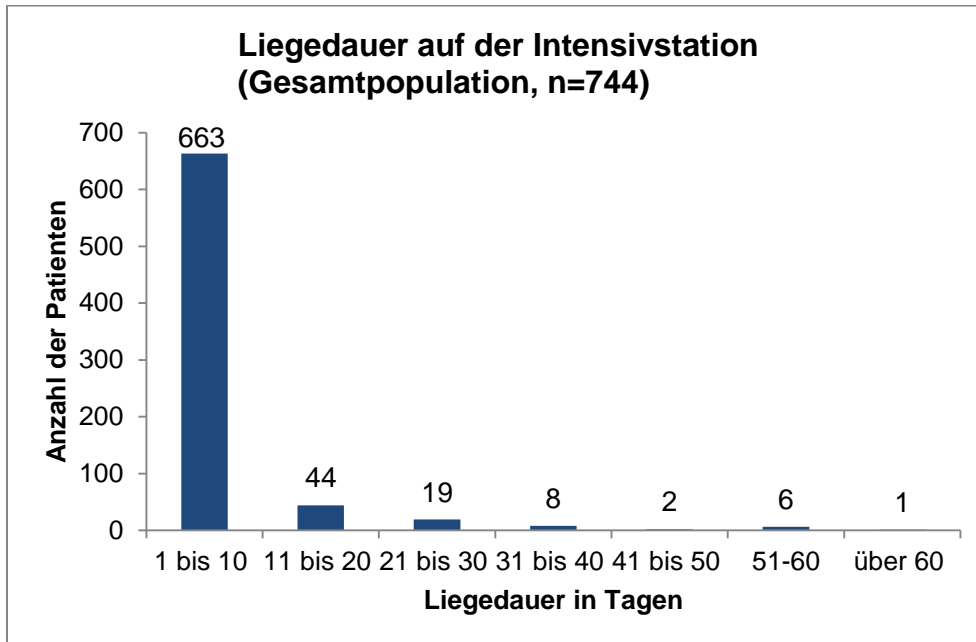


Abbildung 10: Liegedauer auf der Intensivstation aller beobachteten Patienten in Tagen (n= Patientenzahl)

Insgesamt verstarben von diesen Patienten im weiteren Verlauf des Krankenhausaufenthaltes noch 22 weitere Patienten im UKE. Dies entspricht einer Krankenhausmortalität in der Gesamtgruppe von 11,9% (n=89, siehe Abbildung 11):

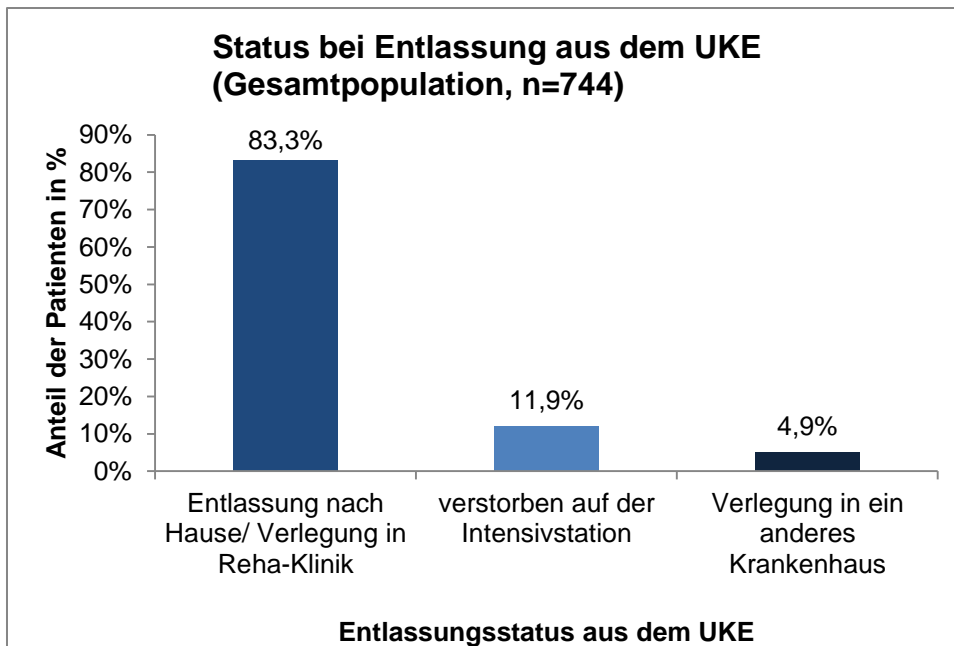


Abbildung 11: Status bei Entlassung aus dem Universitätsklinikum Eppendorf in Prozent (UKE= Universitätsklinikum Eppendorf, n= Patientenzahl)

Die Gesamtliegedauer (vor und nach dem Intensivstationsaufenthalt) im UKE betrug im Durchschnitt 23,8 Tage (SD: 36,0) Die kürzeste Liegedauer lag bei einem Tag, die längste erstreckte sich über eine Dauer von 559 Tagen (siehe Abbildung 12):

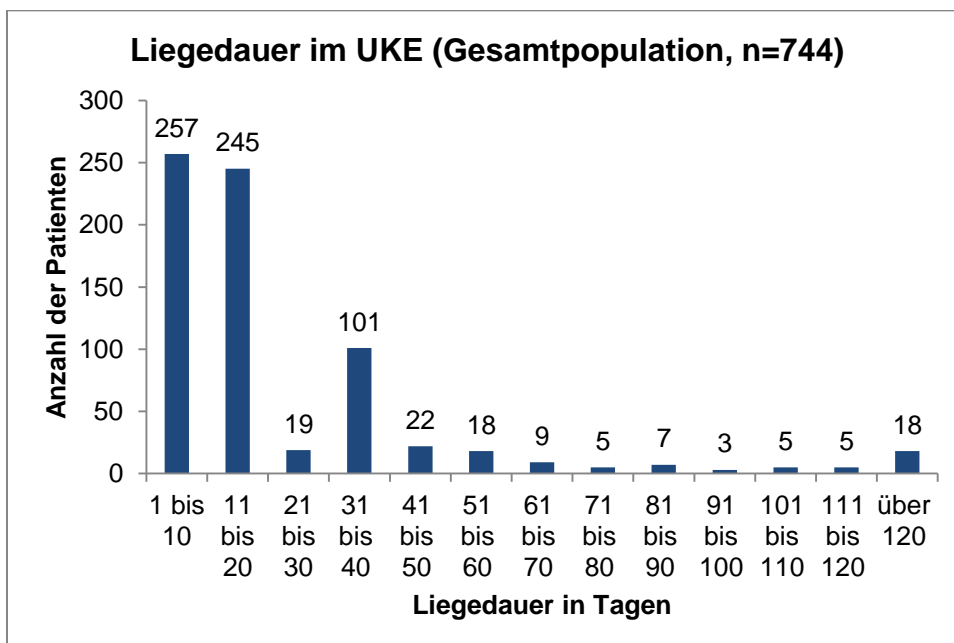


Abbildung 12: Liegedauer der Gesamtpopulation im UKE in Tagen (UKE= Universitätsklinikum Eppendorf, n= Patientenzahl)

Am Aufnahmetag wurde bei jedem Patienten der SAPS-II-Score erhoben.

Der höchste SAPS-II-Wert lag in der Gesamtpatientengruppe bei 90, der geringste SAPS-II-Score bei 7. Der Mittelwert des SAPS-II-Scores betrug 35,9 (SD: 14,8, siehe Abbildung 13):

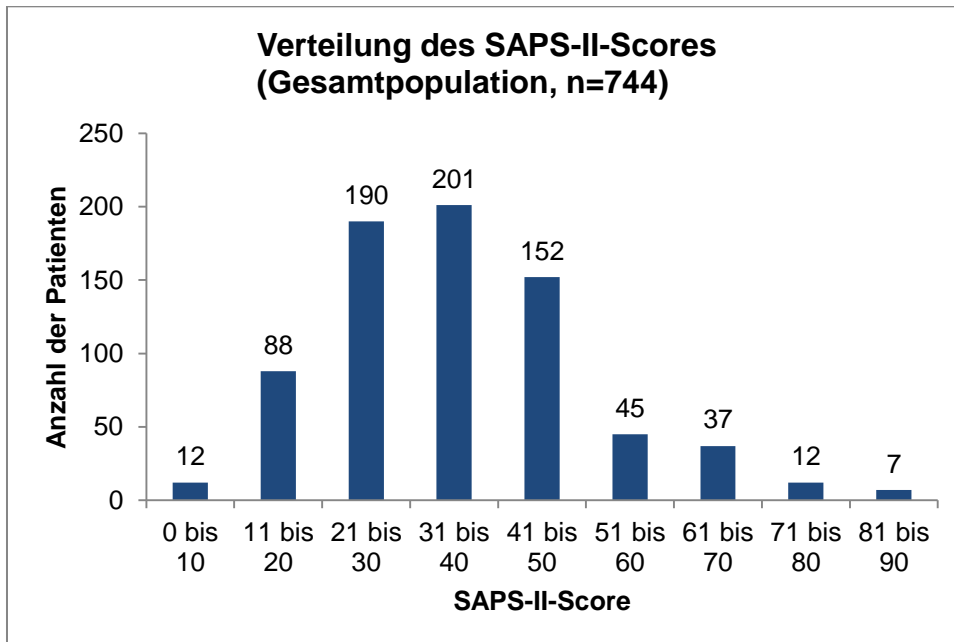


Abbildung 13: Verteilung des SAPS-II-Scores in der Gesamtpopulation (SAPS-II-Score= Simplified Acute Physiology Score II, n= Patientenzahl)

Die Höhe des SAPS-II-Scores hat eine hohe prognostische Relevanz, so steigt die Mortalität mit hohen SAPS-II-Werten stark an.

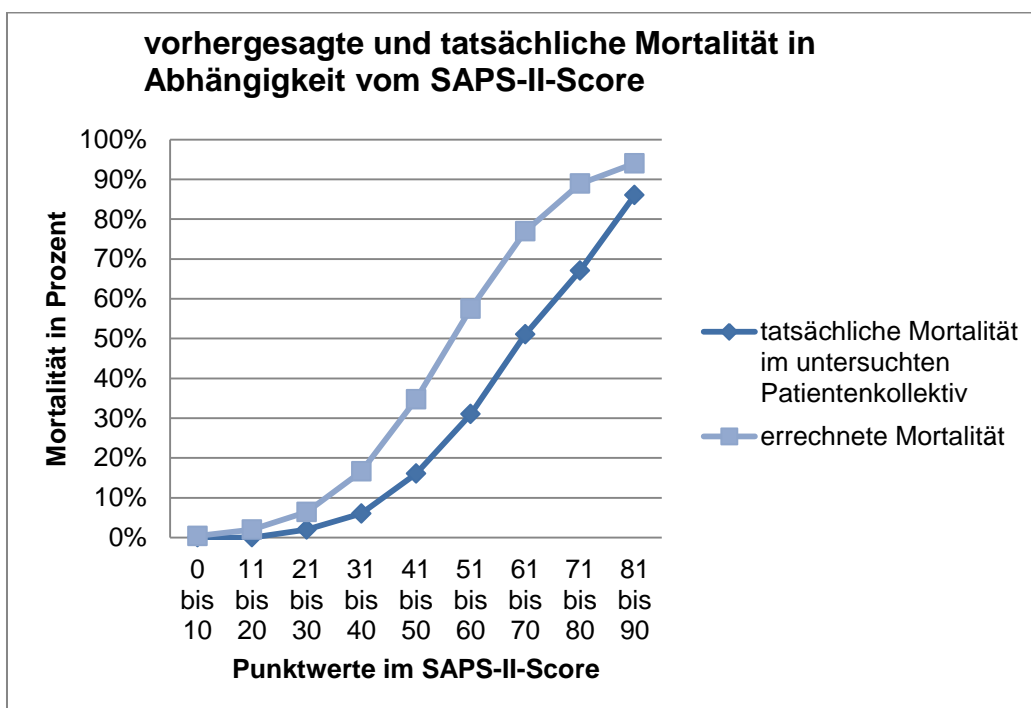


Abbildung 13: Vorhergesagte und tatsächliche Mortalität in Abhängigkeit vom SAPS-II-Score (SAPS-II-Score= Simplified Acute Physiology Score II)

4.2 Inzidenz und Prävalenz

Im Beobachtungszeitraum von 30 Tagen wurden insgesamt 744 Patienten in die Untersuchung eingeschlossen (siehe Abbildung 15).

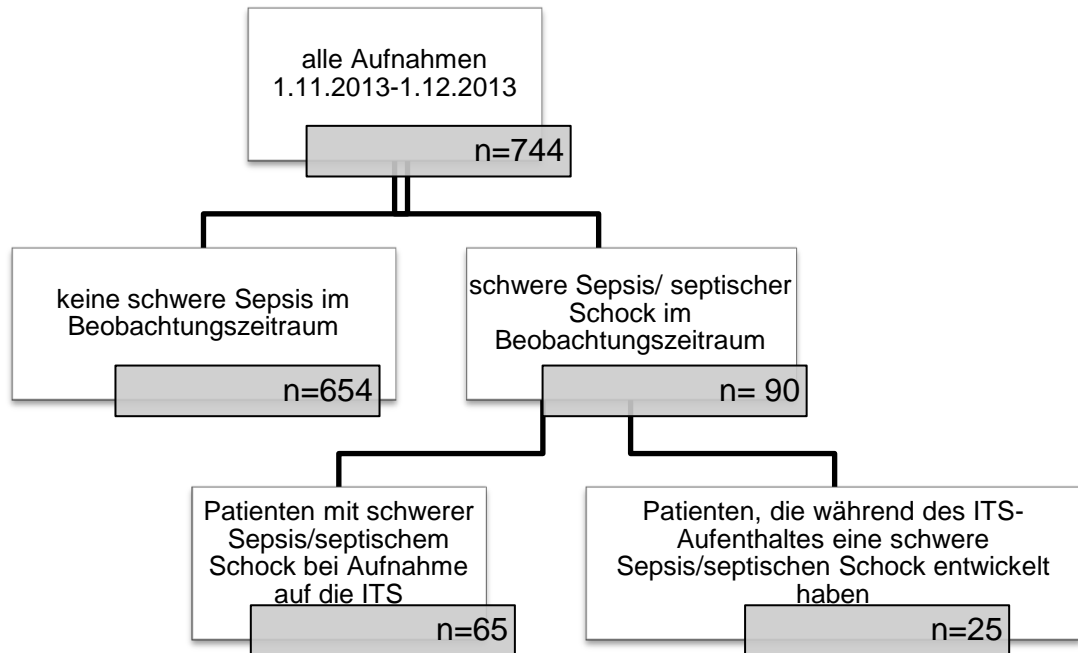


Abbildung 14: Übersicht über das untersuchte Patientenkollektiv (ITS= Intensivtherapiestation, n= Patientenzahl)

In diesem Zeitraum waren bei insgesamt 90 Patienten die Kriterien für eine schwere Sepsis nach der ACCP/SCCM-Konsensuskonferenz [89] nachweisbar.

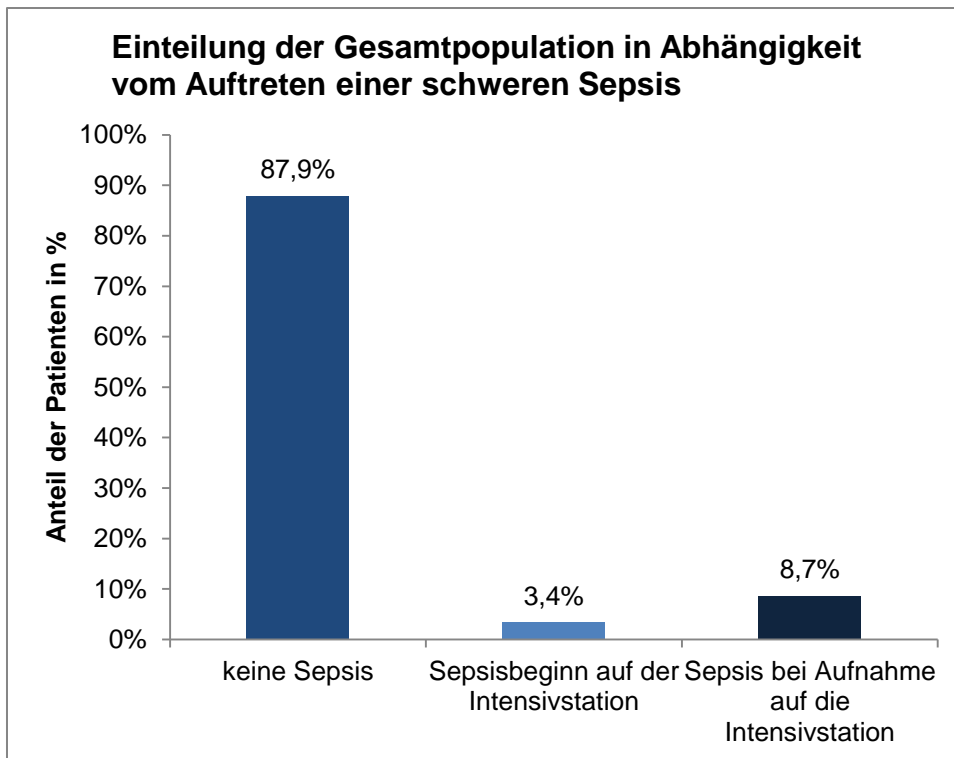


Abbildung 15: Einteilung der Gesamtpopulation in Abhängigkeit vom Auftreten einer schweren Sepsis während des Beobachtungszeitraums auf der Intensivstation in Prozent (ITS= Intensivtherapiestation)

Am 4.11.2013 wurde die Punktprävalenz für die schwere Sepsis einschließlich des septischen Schocks bestimmt. An diesem Tag befanden sich 72 Patienten auf den Intensivstationen des Universitätsklinikums Eppendorf, von denen 3 Symptome einer schweren Sepsis oder eines septischen Schocks aufwiesen. Dies entspricht einer Punktprävalenz von 4,2% mit einem 95%-Konfidenzintervall von [0,36; 0,47]. Zudem gab es im Untersuchungszeitraum auf der Intensivstation 25 Neuerkrankungen mit schwerer Sepsis oder septischem Schock. Die Gesamtzeit der Beobachtungsdauer lag bei 4233 Personentagen. Die Inzidenzrate der schweren Sepsis beträgt im Beobachtungszeitraum somit 5,91 pro 1000 Personentage mit dem 95%-CI: [0,40; 11,42].

Die kumulative Inzidenz (25 Neuerkrankungen bei 744 Patienten) liegt bei 3360/100.000 Personen.

4.3 Charakterisierung der Subgruppen

4.3.1 Patienten ohne schwere Sepsis im Beobachtungszeitraum

Im Beobachtungszeitraum trat bei 654 Patienten während des Intensivstationsaufenthaltes keine schwere Sepsis auf. Diese Patienten waren zu 54% (353 Patienten) männlichen und zu 46% (301 Patientinnen) weiblichen Geschlechtes. In der Population der Patienten ohne schwere Sepsis lag das Durchschnittsalter bei 63,2 Jahren (SD: 15,7, Minimum 18 Jahre, Maximum 98 Jahre, siehe Abbildung 16).

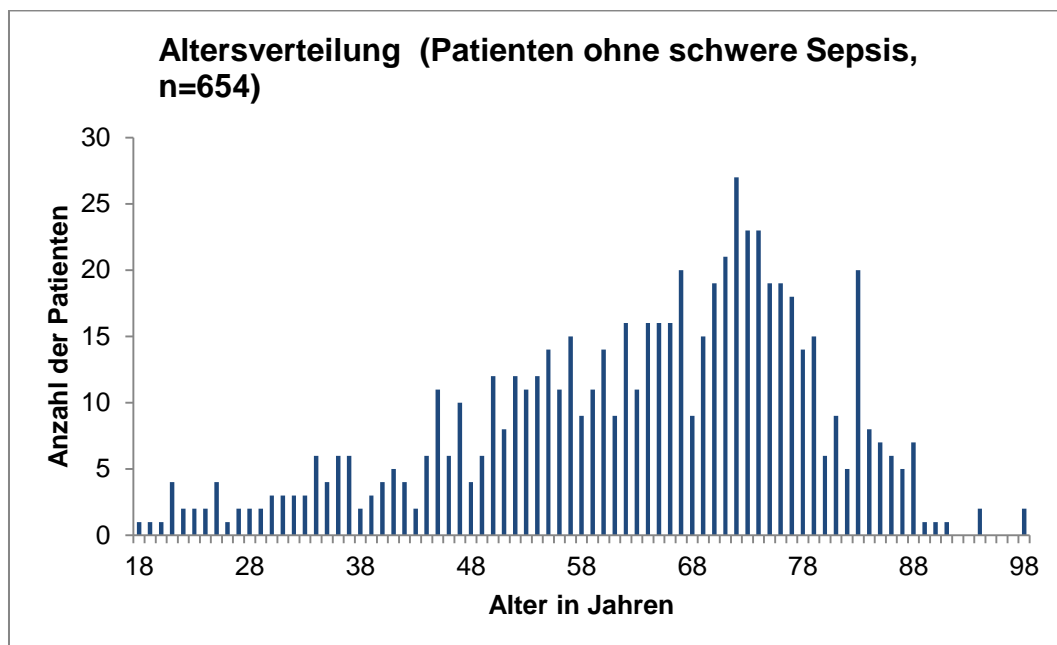


Abbildung 16: Altersverteilung in der Gruppe der Patienten ohne schwere Sepsis im Beobachtungszeitraum in Jahren (n= Patientenzahl)

Der Grund der Intensivstationsaufnahme war in diesem Patientenkollektiv zu 68% eine geplante Operation, gefolgt von 24,2% Aufnahmen aus medizinischen Gründen. Geringe Anteile an den Aufnahmegründen machten hierbei Traumata (2%) oder chirurgisch ungeplante Aufnahmen (5,8%) aus (siehe Abbildung 17).

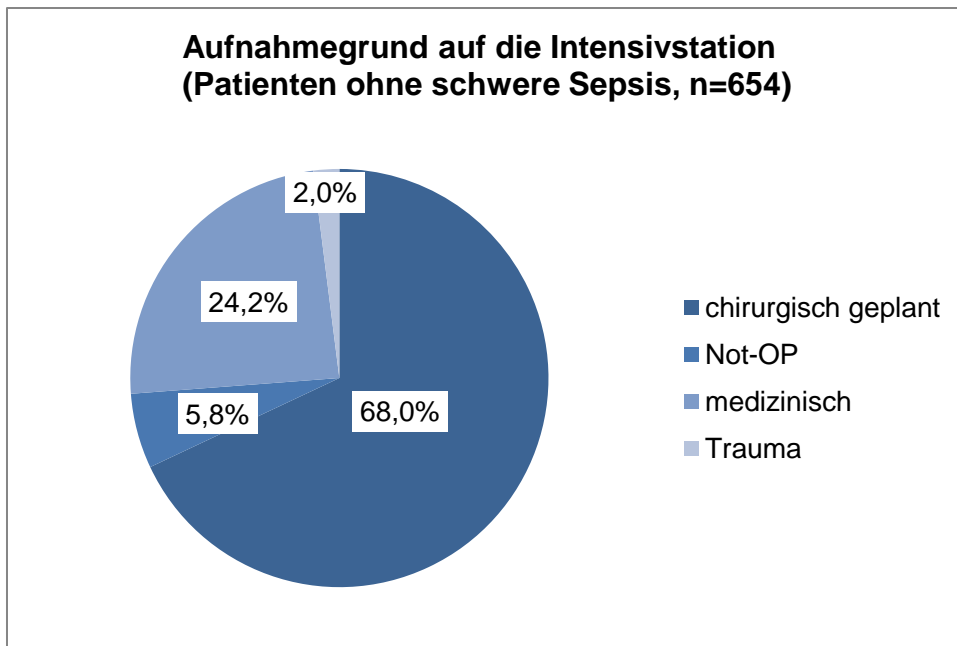


Abbildung 17: Aufnahmegrund auf die Intensivstation in der Gruppe der Patienten ohne schwere Sepsis im Beobachtungszeitraum in Prozent (Not-OP= Notfalloperation, n= Patientenzahl)

Von den 654 Patienten ohne schwere Sepsis wurden 614 Patienten von der Intensivstation nach Hause oder in eine Reha-Klinik entlassen oder im UKE auf eine Normalstation verlegt. Das entspricht einem Anteil von 93,9%. In dieser Subgruppe lag die Sterblichkeit auf der Intensivstation bei 4,7% (31 Patienten). Neun Patienten (1,4%) aus der Gruppe der Patienten ohne schwere Sepsis während des Studienzeitraumes wurden von der Intensivstation direkt in andere Akut-Krankenhäuser verlegt (siehe Abbildung 18).

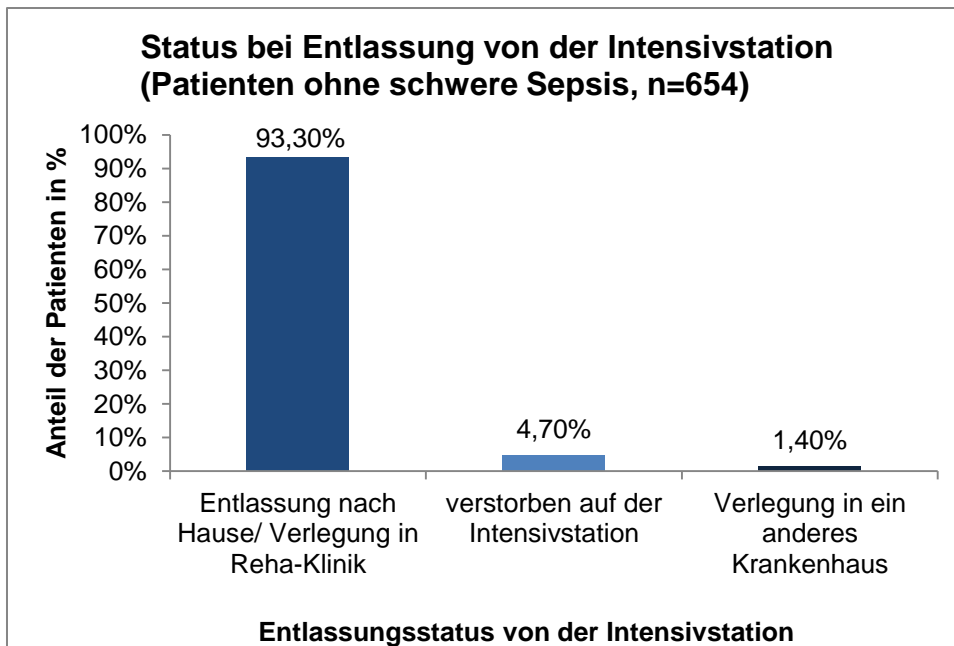


Abbildung 18: Status bei Entlassung von der Intensivstation der Patienten ohne schwere Sepsis im Beobachtungszeitraum in Prozent (n= Patientenzahl)

Die mittlere Aufenthaltsdauer dieser Patienten auf der Intensivstation betrug 4,3 Tage (SD: 6,9, Range: 1-111 Tage, siehe Abbildung 19).

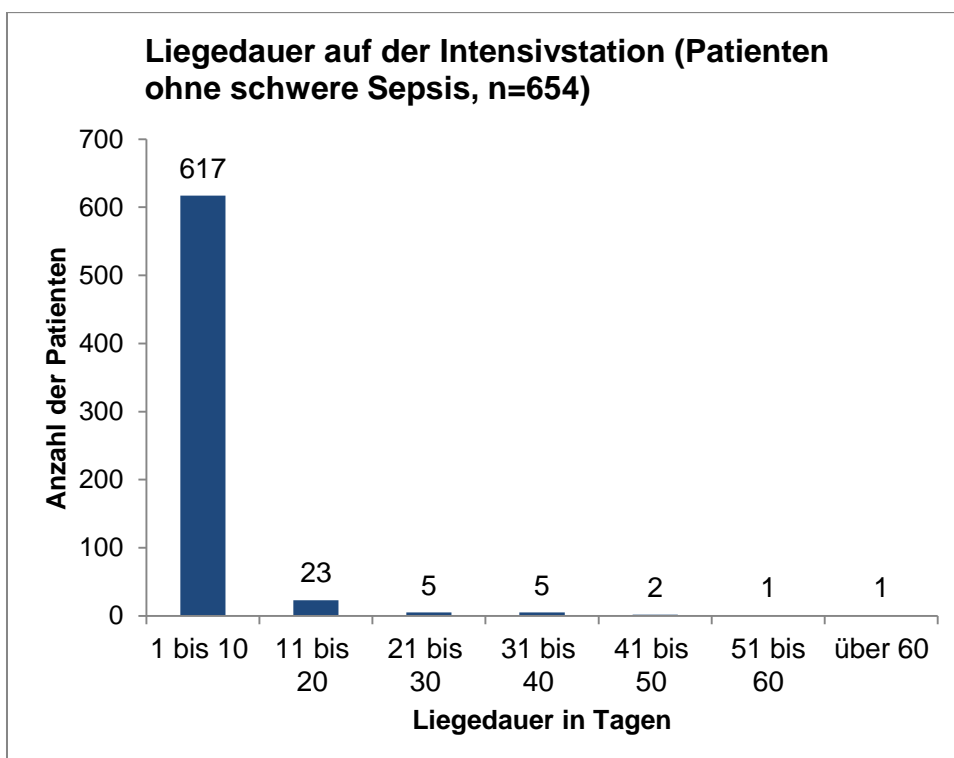


Abbildung 19: Liegedauer auf der Intensivstation der Patienten ohne schwere Sepsis im Beobachtungszeitraum in Tagen (n= Patientenzahl)

Während des weiteren Aufenthalts im UKE verstarben noch 20 weitere früheren Intensivstationspatienten. Die Krankenhaussterblichkeit lag somit insgesamt bei 7,8% (siehe Abbildung 20).

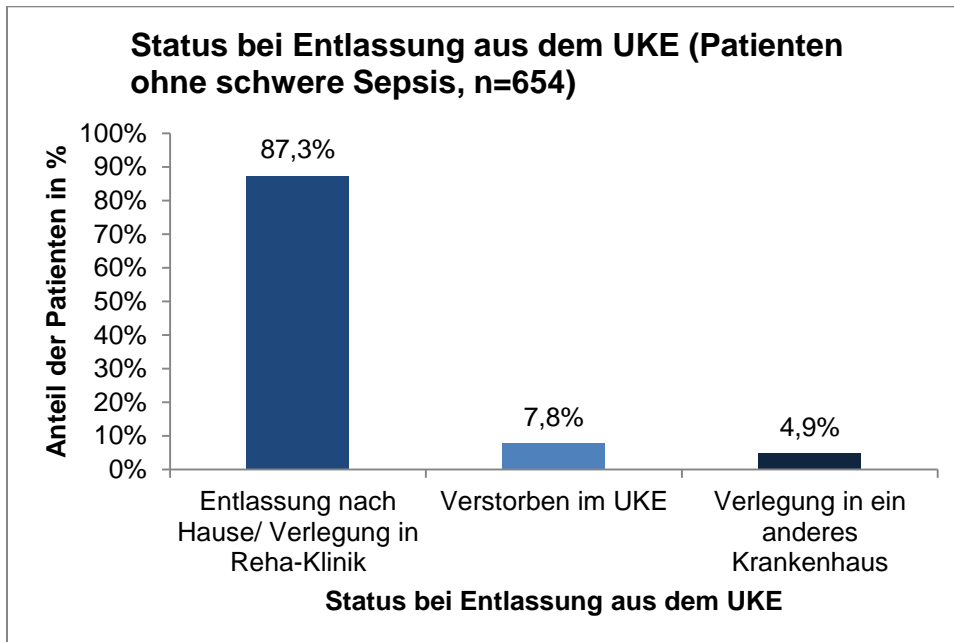


Abbildung 20: Status bei Entlassung aus dem UKE der Patienten ohne schwere Sepsis im Beobachtungszeitraum in Prozent (UKE= Universitätsklinikum Eppendorf, n= Patientenzahl)

Für die Gesamtliegedauer im UKE einschließlich des Intensivstationsaufenthalts ergab sich eine mittlere Liegedauer von 22,7 Tagen (SD: 36,8). Das Minimum lag bei einem Tag, das Maximum bei 559 Tagen (siehe Abbildung 21).

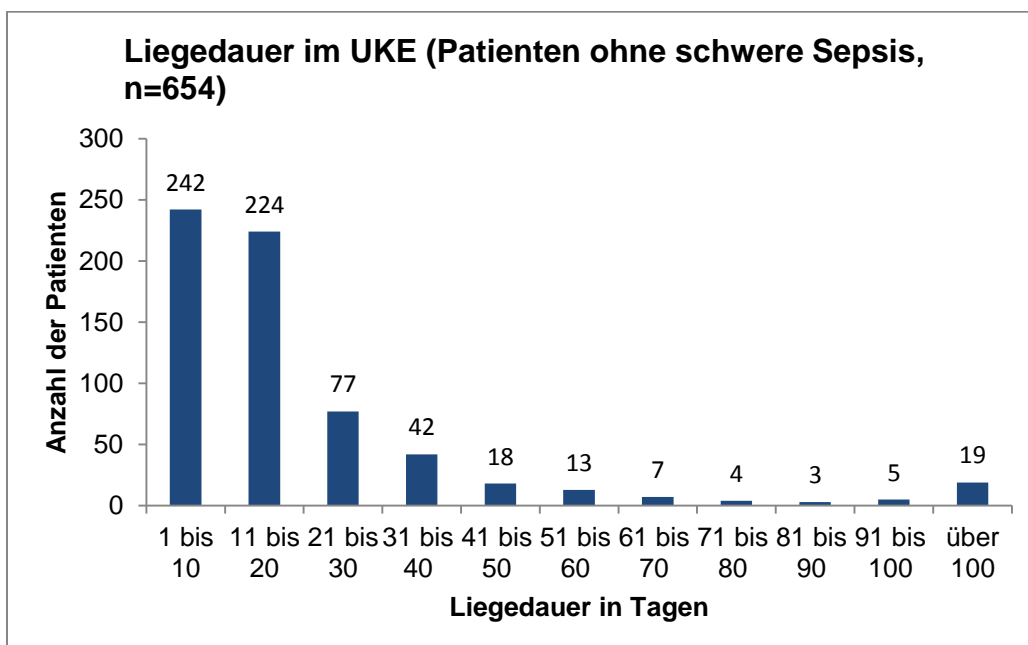


Abbildung 21: Übersicht über die Liegedauer im UKE der Patienten ohne schwere Sepsis im Beobachtungszeitraum (UKE= Universitätsklinikum Eppendorf, n= Patientenzahl)

In dieser Patientengruppe ergab sich ein mittlerer SAPS-II-Score von 33,8 (SD: 13,5, Minimum: 7, Maximum: 89, siehe Abbildung 22).

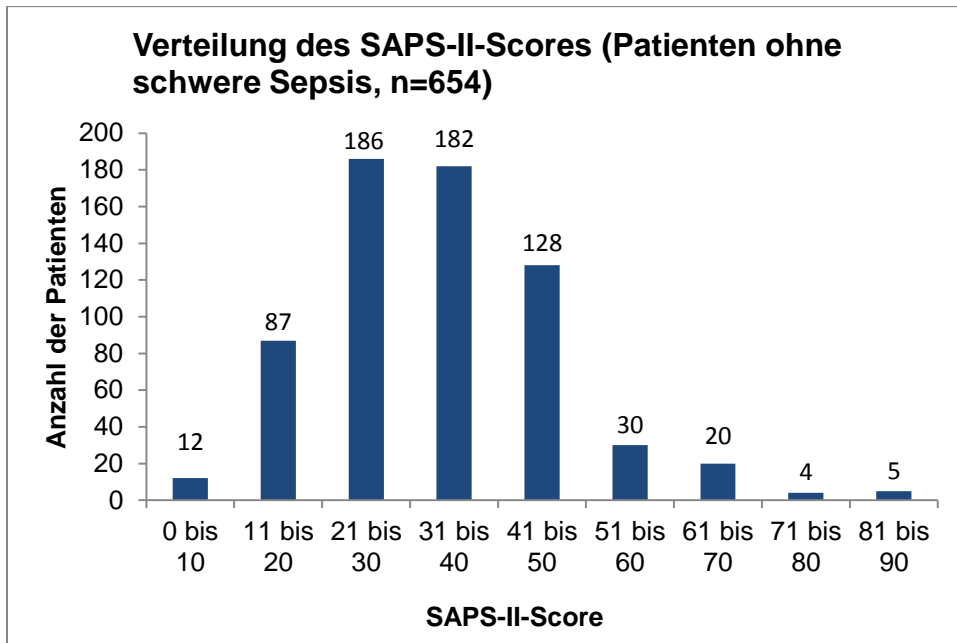


Abbildung 22: Verteilung des SAPS-II-Scores in der Gruppe der Patienten ohne schwere Sepsis im Beobachtungszeitraum (SAPS-II= Simplified Acute Physiology Score II)

4.3.2 Patienten mit schwerer Sepsis im Beobachtungszeitraum

Wie bereits erwähnt (siehe S. 34), trat im Beobachtungszeitraum bei 90 Patienten eine schwere Sepsis auf. Hiervon waren 58 männliche (64,4%) und 32 (35,6%) weibliche Patienten. Das durchschnittliche Alter der Patienten mit schwerer Sepsis lag bei 61,7 Jahren (SD: 16,7 Jahre) und das mediane Alter bei 66 Jahren (Range 19-92 Jahre, siehe Abbildung 23).

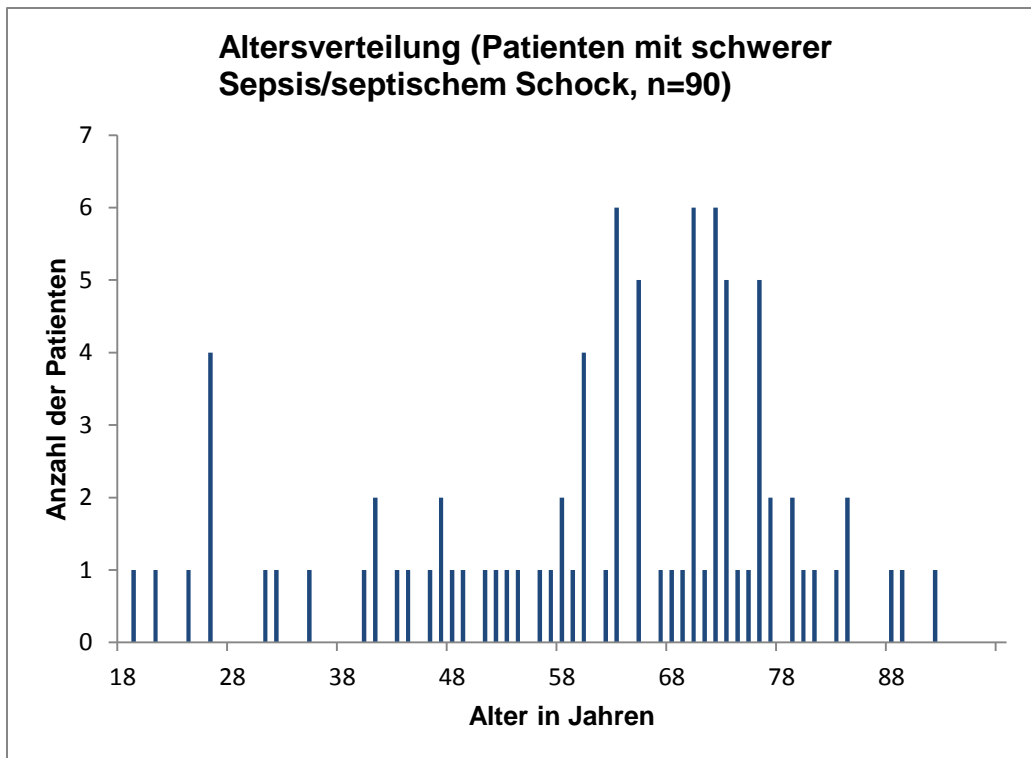


Abbildung 23: Altersverteilung in der Gruppe der Patienten mit schwerer Sepsis/septischem Schock im Beobachtungszeitraum (n = Patientenzahl)

Bei einem Großteil der Aufnahmen lag ein medizinischer Aufnahmegrund vor (80%). Die chirurgisch bedingten Aufnahmen waren nur zu 53% elektiv geplante operative Eingriffe, 47% der chirurgischen Aufnahmen erfolgten ungeplant (siehe Abbildung 24)

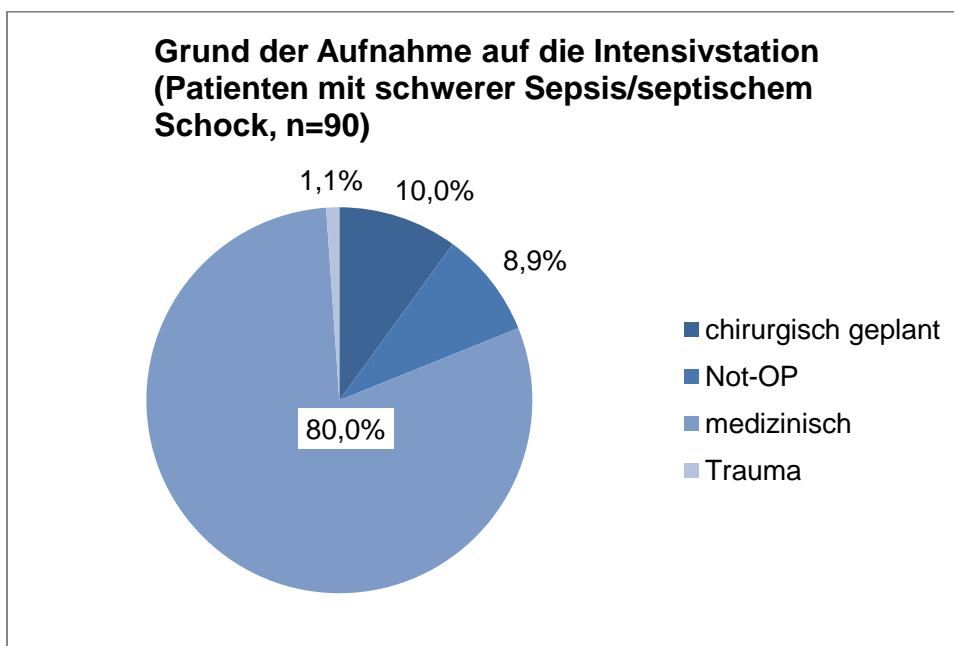


Abbildung 24: Übersicht über den Aufnahmegrund auf die Intensivstation der Patienten mit schwerer Sepsis/septischem Schock im Beobachtungszeitraum in Prozent (Not-OP= Notfall-Operation, n = Patientenzahl)

Die Intensivstationssterblichkeit betrug in der Gesamtgruppe der Patienten mit schwerer Sepsis 40% (36 Patienten). Lediglich 58,9% (53 Patienten) konnten von der Intensivstation nach Hause oder in eine Reha-Klinik entlassen oder im UKE auf die Peripherie verlegt werden (siehe Abbildung 25)

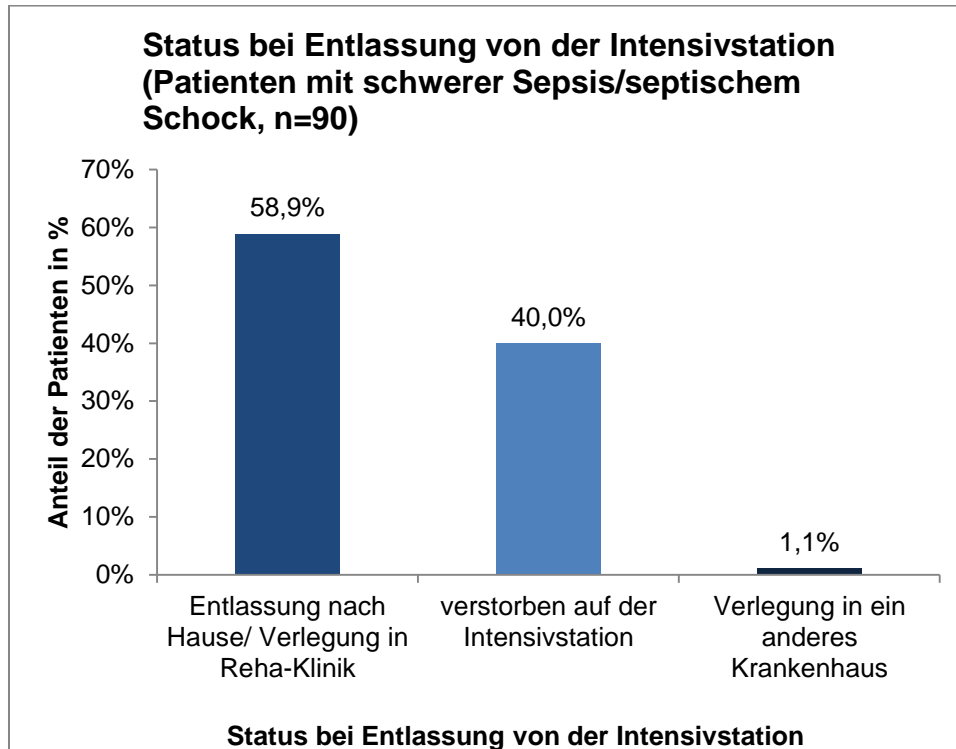


Abbildung 25: Status bei Entlassung von der Intensivstation der Patienten mit schwerer Sepsis im Beobachtungszeitraum in Prozent (n = Patientenzahl)

Während der weiteren Beobachtung im UKE verstarben noch 2 dieser Patienten. Somit betrug die Mortalität in der Gruppe der schweren Sepsis bei Entlassung aus dem Krankenhaus insgesamt 42,2 %. Des Weiteren wurden zusätzliche 3 Patienten in eine andere Akutklinik verlegt. In der Nachverfolgung dieser Patienten ergaben sich keine weiteren Todesfälle (siehe Abbildung 26).

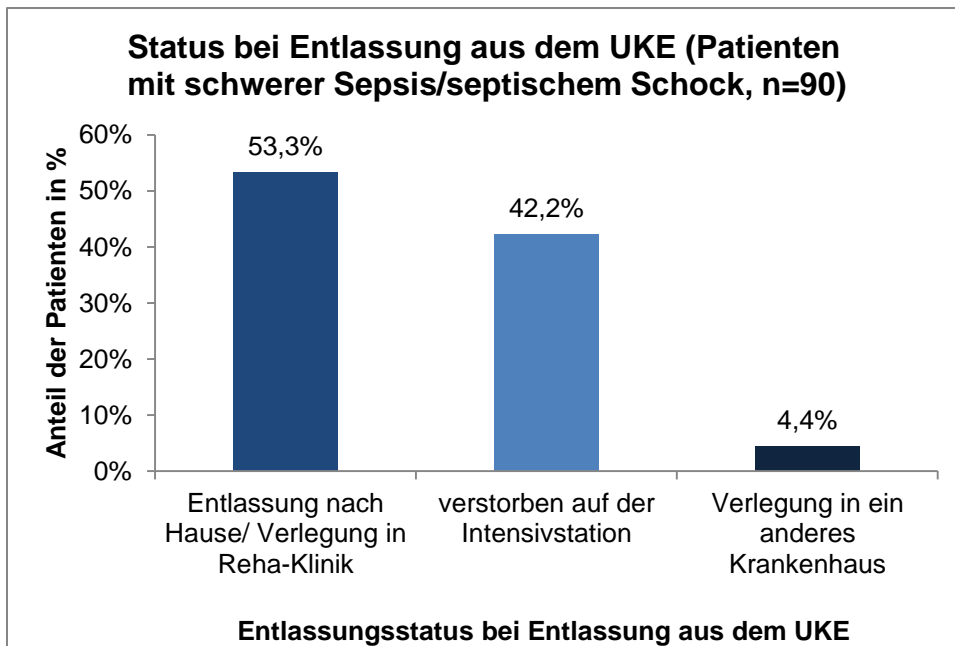


Abbildung 26: Status der Patienten mit schwerer Sepsis/ septischem Schock bei Entlassung aus dem Universitätsklinikum Eppendorf in Prozent (UKE= Universitätsklinikum Eppendorf, n = Patientenzahl)

Die Liegedauer der Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock reichte von einem Tag bis zu 69 Tagen auf der Intensivstation. Im Schnitt lagen die schwer septischen Patienten 15,6 Tage (SD: 14,9) in der Klinik für Intensivmedizin (siehe Abbildung 27).

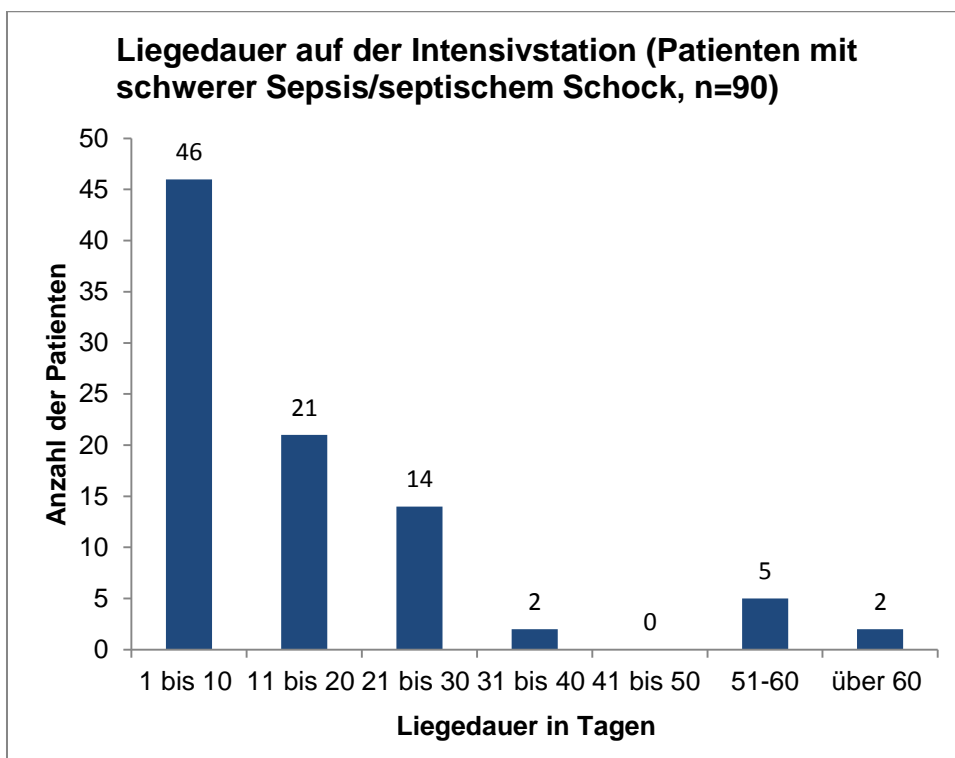


Abbildung 27: Liegedauer auf der Intensivstation der Patienten mit schwerer Sepsis/septischem Schock im Beobachtungszeitraum in Tagen (n = Patientenzahl)

Die Gesamtliegedauer im UKE betrug im Mittel 31,9 Tage (SD: 27,8, Minimum: 2 Tage, Maximum: 155 Tage; Abbildung 28).

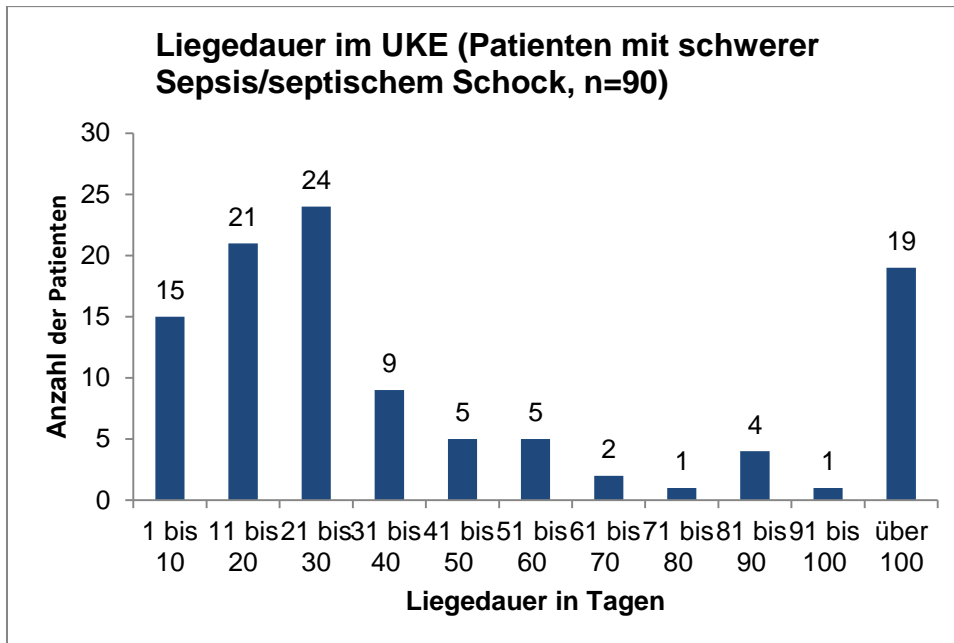


Abbildung 28: Liegedauer im UKE der Patienten mit schwerer Sepsis/septischem Schock im Beobachtungszeitraum in Tagen (UKE= Universitätsklinikum Eppendorf, n = Patientenzahl)

Der SAPS-II-Score wies in der Gruppe der Patienten mit schwerer Sepsis in den ersten 24 Stunden Werte zwischen 13 und 90 auf. Es ergab sich ein Mittelwert von 50,9 (SD: 15,1, siehe Abbildung 29).

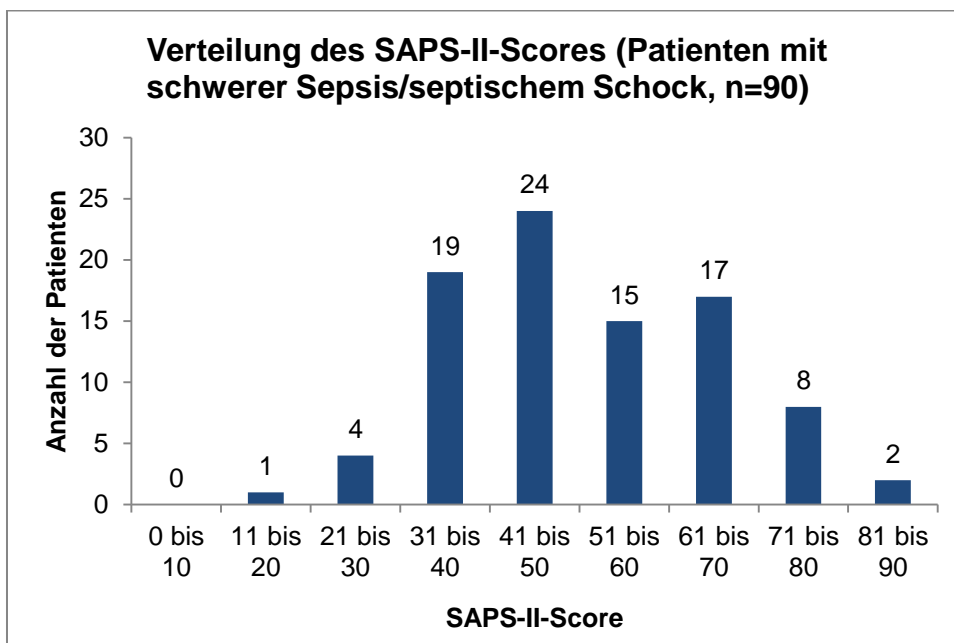


Abbildung 29: Verteilung des SAPS-II-Scores in der Gruppe der Patienten mit schwerer Sepsis im Beobachtungszeitraum (SAPS-II-Score= Simplified Acute Physiology Score II, n = Patientenzahl)

In der Sepsis-Subgruppe traten die Sepsis-Symptome erstmalig in 26 Fällen auf der Intensivstation (ein Fall auf einer externen Intensivstation mit Verlegung ins UKE) auf. Dies entspricht einem Anteil von 28,9%. Mit 41,1% (37 Patienten) machten die Erkrankungsfälle auf Normalstationen den größten Anteil aus. Über die Notaufnahme erfolgte die Aufnahme von zusätzlichen 24 Patienten (28,9%) mit Symptomen einer Sepsis. Bei einem einzigen Patienten trat die Sepsis im OP erstmalig auf (siehe Abbildung 30).

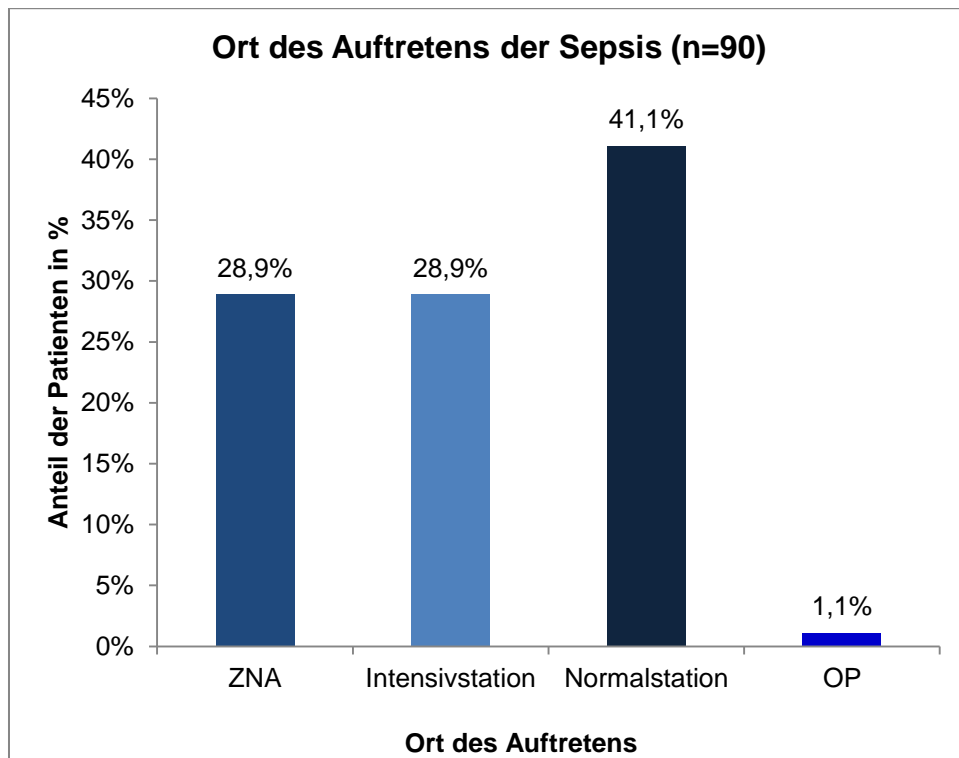


Abbildung 30: Ort des Auftretens der Sepsis-Symptome in Prozent (ITS= Intensivtherapiestation, OP= Operationsaal, ZNA=zentrale Notaufnahme, n = Patientenzahl)

Mit 44,4 % der Infektionen wurde der größte Teil nosokomial auf Normalstationen erworben, gefolgt von 40% ambulant erworbener Infektionen. Mit 11,1% war der Anteil der auf der Intensivstation erworbenen Infektionen deutlich geringer. In nur 4,4% kamen die Infektionen nosokomialen Ursprungs aus einer Pflegeeinrichtung (siehe Abbildung 31).

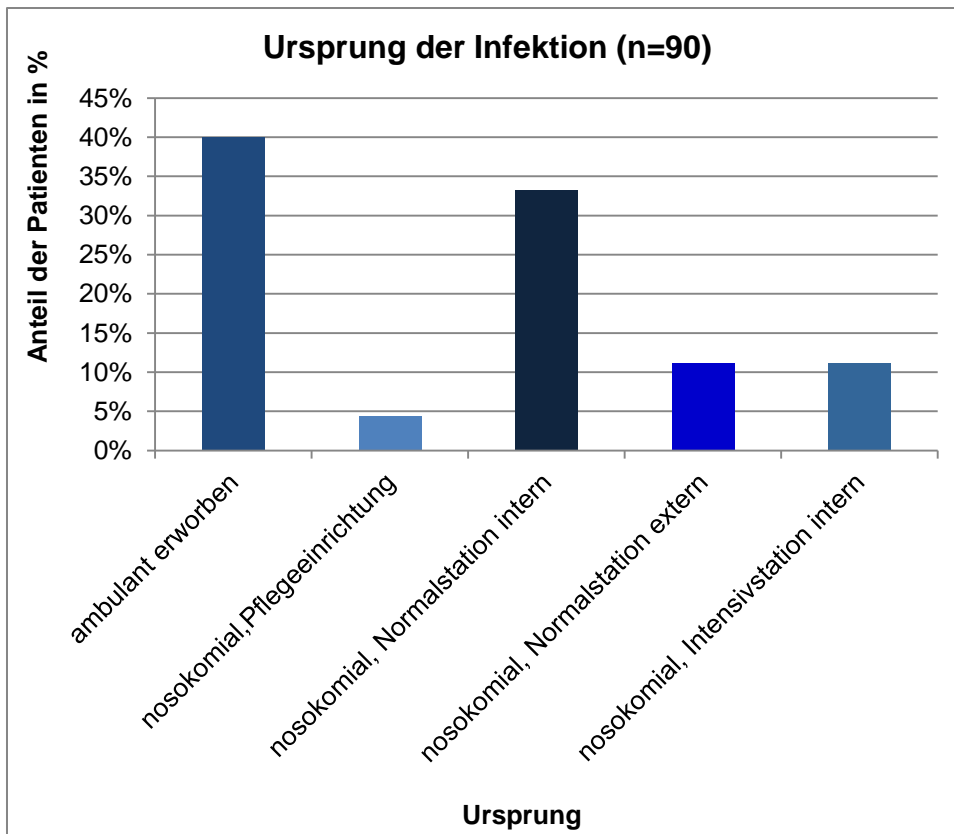


Abbildung 31: Ursprung der Sepsis-Infektion in Prozent (ITS= Intensivtherapiestation n=Patientenzahl)

Der Hauptanteil der Infektionen hatte seinen Fokus in der Lunge. In 53,3% war eine Pneumonie der Fokus der Infektion. Als nächst häufige Infektionsorte kamen intraabdominelle/gastrointestinale (12,2%), urogenitale (10%) Foci sowie Katheter-assoziierte Infektionen (4,4%) vor (siehe Abbildung 32):

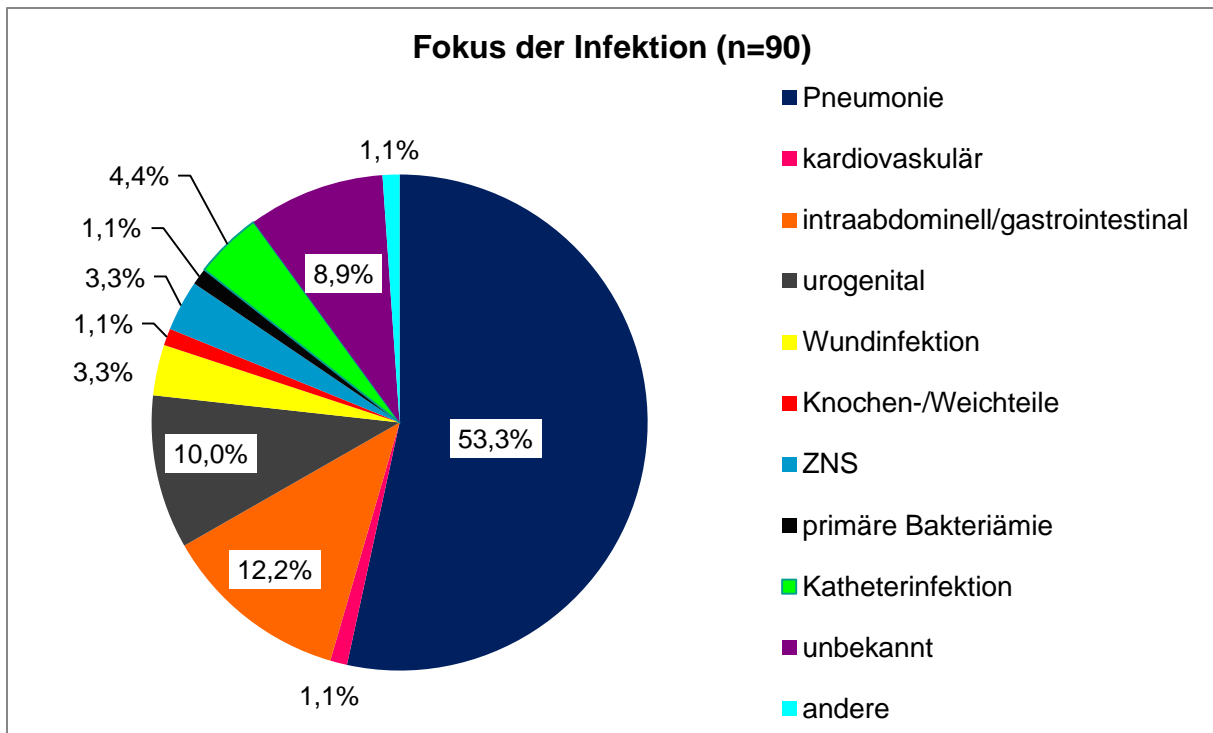


Abbildung 32: Fokus der Infektionen in Prozent (ZNS= Zentrales Nervensystem, n=Patientenzahl)

In den Erregernachweisen zeigten sich als größte Keimgruppen sowohl in den Blutkulturen als auch in den mikrobiologisch untersuchten Proben vom vermuteten Infektionsort grampositive Bakterien, und zwar mit einem Anteil von 17,8% (n=10) in der Blutkultur und von 27,8% (n=25) im Nachweis vom Infektionsort, sowie gramnegative Bakterien mit einem Anteil von 6,7% (n= 6) in der Blutkultur und 25,6% (n= 23) am Infektionsort. In den Proben vom vermuteten Infektionsort wurden zusätzlich in 5,6% (n=5) Pilze nachgewiesen. Mit einem hohen Anteil von über 60% (n=56) waren die abgenommenen Blutkulturen negativ, in den Proben vom mutmaßlichen Infektionsort konnte in 24,4% (n=22) kein Nachweis erfolgen. Zusätzlich wurden in 11,1% (n=10) der Sepsisfälle keine Blutkulturen abgenommen, auch wenn die SIRS-Kriterien erfüllt wurden, eine Organdysfunktion vorlag und eine Infektion angenommen wurde. Auch mikrobiologische Proben vom vermuteten Infektionsort wurden in 14,4% (n=13) der Fälle nicht ins Labor eingesandt (siehe Abbildung 34, Abbildung 34)

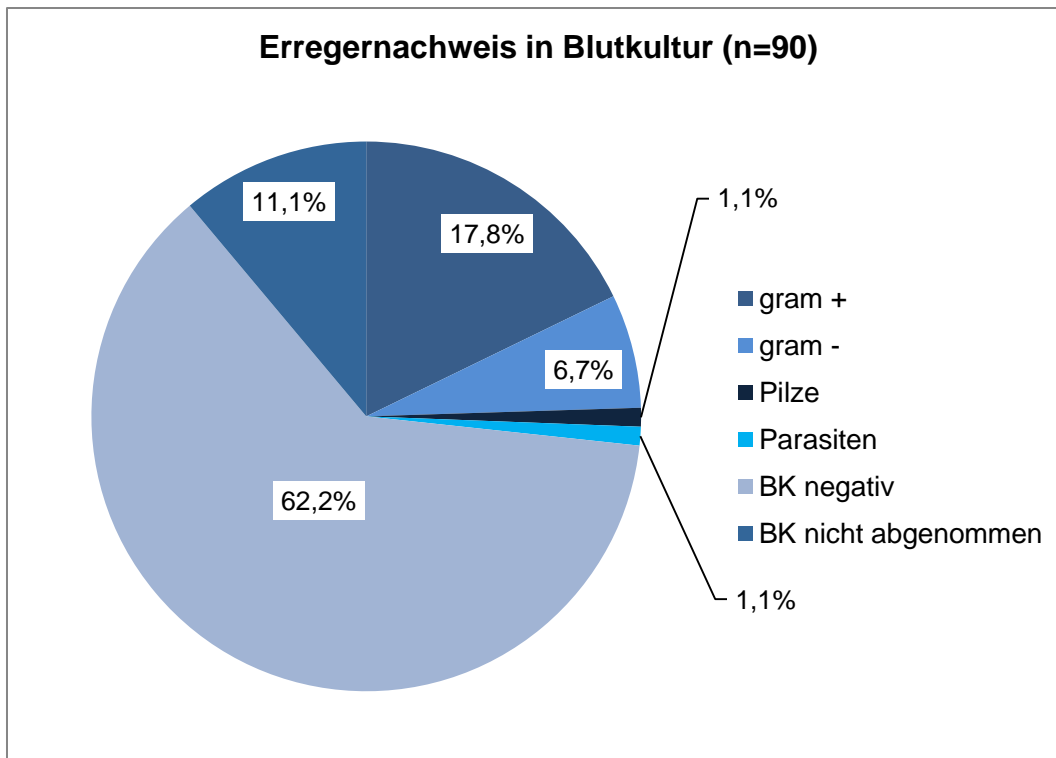


Abbildung 33: Erregernachweis aus der Blutkultur in Prozent (gram +/- = grampositiv/negativ, BK= Blutkultur, n = Patientenzahl)

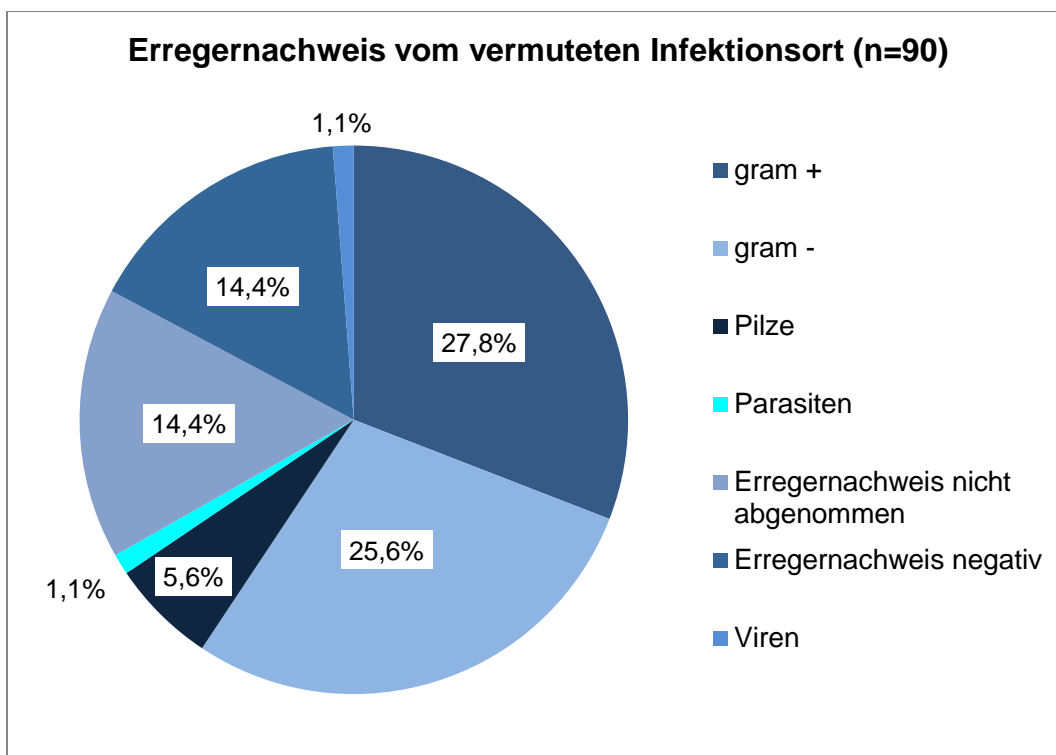


Abbildung 34: Mikrobiologischer Erregernachweis vom vermuteten Infektionsort in Prozent (gram +/- = grampositiv/negativ, n = Patientenzahl)

Zu den häufigsten neu aufgetretenen sepsisbedingten Organdysfunktionen (Definition der Organdysfunktion siehe 2.2) zählten Oxygenierungsstörungen und

Hypotonie. Eine Übersicht über die festgestellten Organdysfunktionen zeigt die folgende Tabelle:

Tabelle 3: Übersicht über die neuen sepsisbedingten Organdysfunktionen/die kreislaufunterstützende Medikation initial bei Aufnahme und nach 24 Std. in Prozent (n = Patientenzahl)

neue sepsisbedingte Organdysfunktion/ kreislaufunterstützende Medikation	initial bei Aufnahme/ Diagnose (n=90)	24 Std. nach Aufnahme/ Diagnose (n=89)
akute Enzephalopathie	24,4%	23,3%
Oxygenierungsstörung	71,1%	57,8%
Hypotonie	76,7%	71,1%
Vasopressor	68,9%	61,1%
Inotropika	14,4%	10,0%
Oligurie	35,6%	26,7%
akutes Nierenversagen	44,4%	36,7%
Thrombozytopenie	30,0%	32,2%
metabolische Azidose	54,4%	37,8%

Bei einem Großteil der Patienten lag mehr als eine Organdysfunktion vor. Eine Übersicht über die Anzahl der neu aufgetretenen Organdysfunktionen in den ersten 24 Stunden nach Beginn der schweren Sepsis gibt Tabelle 4:

Tabelle 4: Anzahl der neu aufgetretenen Organdysfunktionen in den ersten 24 Stunden nach Beginn der schweren Sepsis

Anzahl der neu aufgetretenen Organdysfunktionen	Anzahl der Patienten
1	7
2	8
3	20
4	20
5 und mehr	35

In Bezug auf die Vital- und Infektionsparameter wurden die am weitesten von der Norm abweichenden klinischen Daten Leukozytenzahl, Herzfrequenz, Atmungs-

parameter, die Temperatur sowie Werte von CRP und PCT in den ersten 24 Stunden und für Laktat jeweils am ersten und zweiten Tag der schweren Sepsis erhoben. Diese sind in folgender Tabelle ausgewiesen:

Tabelle 5: Übersicht über die erhobenen klinischen Daten (am weitesten von der Norm abweichend) innerhalb der ersten 24 Std., die Laktatwerte wurden zusätzlich auch nach weiteren 24 Std. erhoben (CRP= C-reaktives Protein, PCT=Procalcitonin, n = Patientenzahl)

Vital-/Infektionsparameter in den ersten 24h	Mittel- wert	Standard- abweichung	Median	Min.	Max.
Leukozytenzahl [Mrd/l]	16,6	17,2	13,9	0,2	144,7
Herzfrequenz [1/min]	113,8	30,2	112,5	40	212
Temperatur [°C]	36,9	1,8	37,3	32,2	40,3
CRP [mg/l] (n=88)	136,6	84,7	122	5	374
PCT [ng/ml] (n=48)	13,34	29,2	1,96	0,12	166
Laktat 24 Std. [mmol/l]	3,7	3,5	2,2	0,4	18
Laktat 48 Std. [mmol/l]	2,9	2,7	1,9	0,6	17

Von den Patienten wurden 61,1% (n=55) im BIPAP- oder CPAP-Modus beatmet. Bei der CPAP-Beatmung (Continuous Positive Airway Pressure) handelt es sich um ein Beatmungsverfahren, das die Spontanatmung des Patienten durch Überdruck während In- und Expiration unterstützt. Beim BIPAP-Verfahren (Biphasic Positive Airway Pressure) handelt es sich um ein Verfahren der druckkontrollierten mechanischen Beatmung, das eine Spontanatmung des Patienten zulässt. Weitere 20% (n=18) hatten einen P_{aO_2} von unter 75mmHg bei Raumluft oder einen Horowitz-Index von unter 250 mmHg unter Sauerstoff-Applikation. Der Horowitz-Index dient der Beurteilung der Oxygenierungsfunktion der Lunge. Es handelt sich hierbei um den Quotienten aus dem arteriellen Sauerstoffpartialdruck und der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration. Nur 3,3% (n=3) der schwer septischen Patienten hatten normale respiratorische Parameter (siehe Abbildung 35).

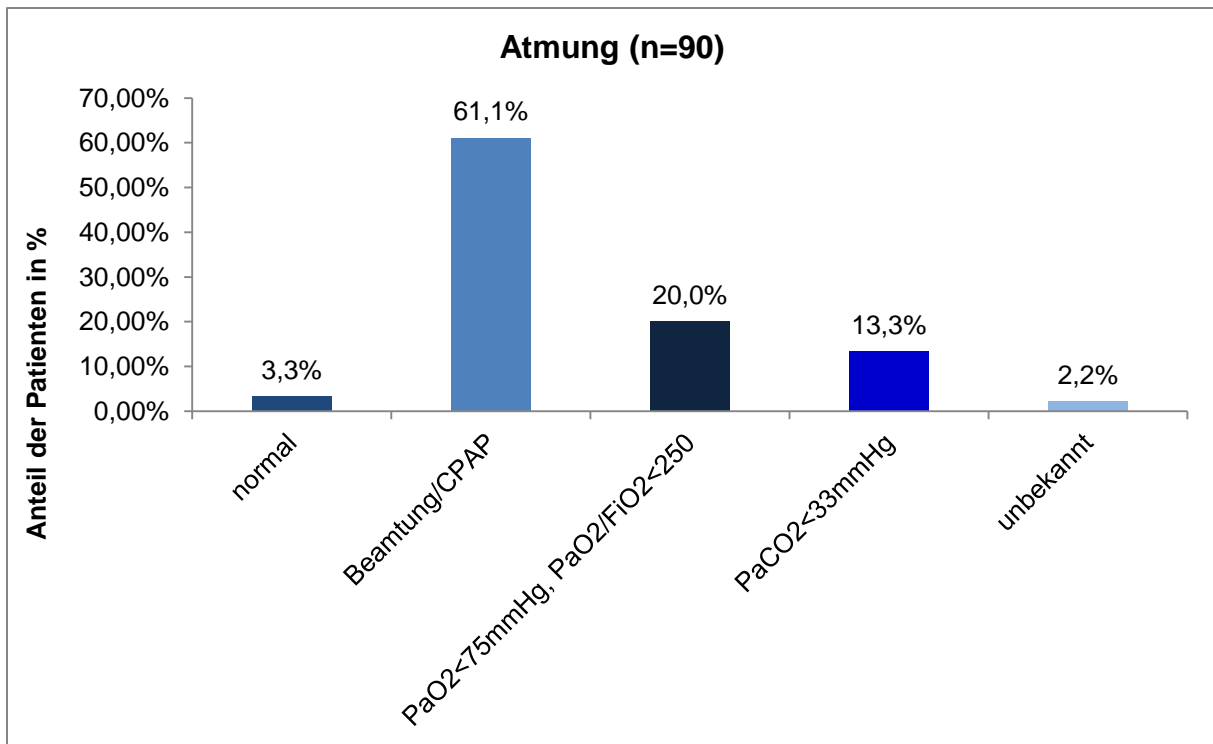


Abbildung 35: Übersicht über die Atmungsparameter der Patienten mit schwerer Sepsis in % (CPAP= continuous positive airway pressure, P_aO₂= Sauerstoffpartialdruck, P_aCO₂= Kohlendioxidpartialdruck, n = Patientenzahl)

Zusätzlich wurde bei den Patienten mit schwerer Sepsis der SOFA-Score bestimmt. Dieser lag im Mittel am Tag des Auftretens der schweren Sepsis bei 8,8 (SD: 3,6, siehe Abbildung 36).

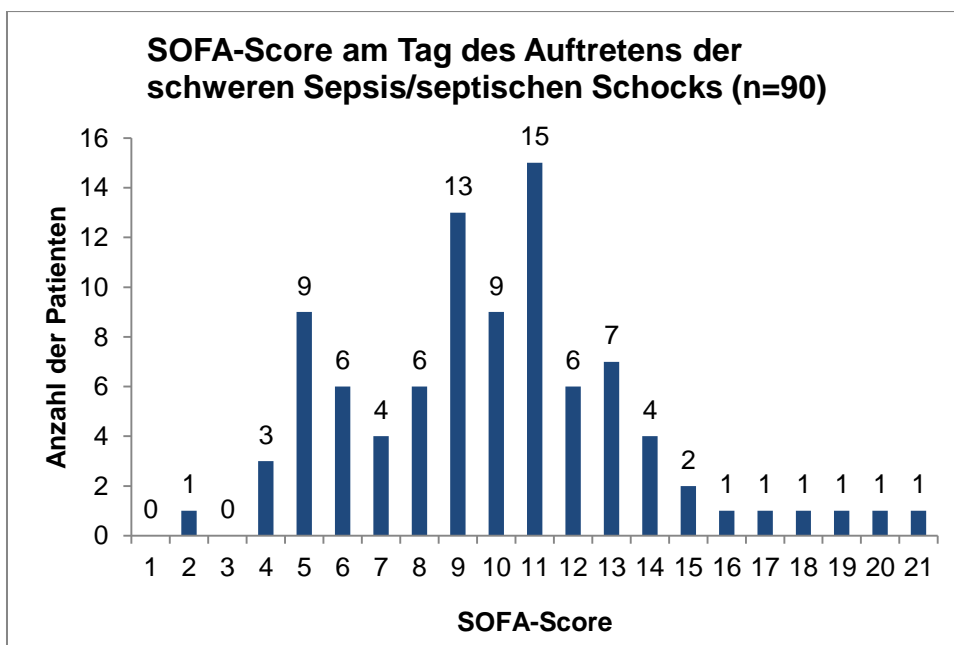


Abbildung 36: Verteilung des SOFA-Scores am Tag des Auftretens der schweren Sepsis (SOFA= Sequential Organ Failure Assessment, n= Patientenzahl)

Im weiteren Verlauf des Intensivstationsaufenthaltes wurde dieser Score auch noch sieben Tage nach erstmaligem Auftreten der Kriterien der schweren Sepsis sowie am Tag der Entlassung von der Intensivstation bestimmt. An Tag 7 nach Beginn der schweren Sepsis lagen nur noch 59 Patienten auf der Intensivstation. Im Mittel hatten diese einen SOFA-Score von 7,3 (SD: 3,8, siehe Abbildung 37).

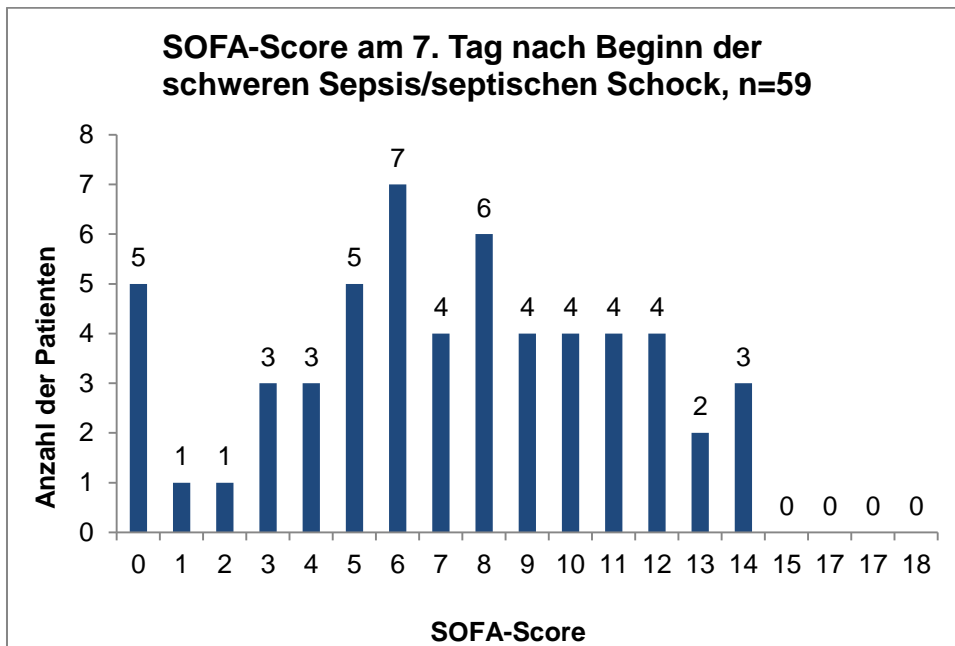


Abbildung 37: Verteilung des SOFA-Scores am 7.Tag nach dem Auftreten der schweren Sepsis (SOFA= Sequential Organ Failure Assessment, n= Patientenzahl)

Am Entlassungstag betrug der Mittelwert 7,27 (SD: 3,84, Median: 5, n=90). Hierbei wurden alle Patienten mit schwerer Sepsis berücksichtigt, d.h. sowohl die Patienten, die die Intensivstation lebend verließen, als auch die Patienten, die auf der Intensivstation verstarben (siehe Abbildung 38)

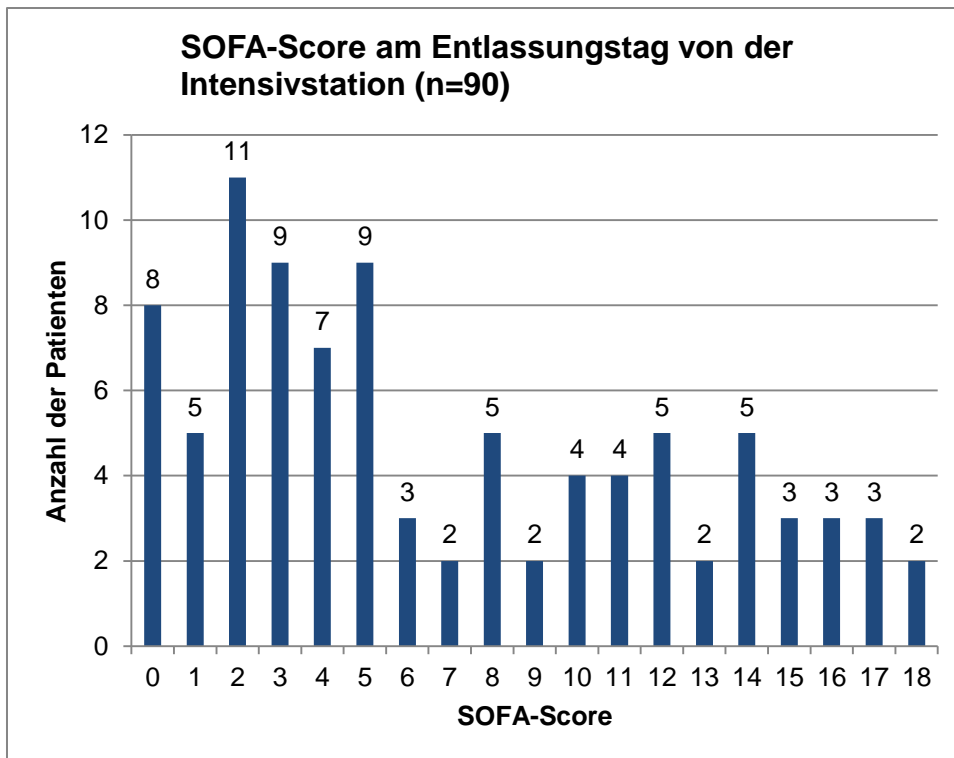


Abbildung 38: Verteilung des SOFA-Scores am Entlassungstag von der Intensivstation (SOFA= Sequential Organ Failure Assessment, n= Patientenzahl)

4.4 Vergleich der Subgruppen

4.4.1 Vergleich der Patienten mit und ohne schwere Sepsis im Beobachtungszeitraum

Der Vergleich erfolgte für die Parameter Alter, SAPS-II-Score sowie die Intensivstations- und Krankenhausliegedauer anhand des modifizierten t-Tests für unabhängige Stichproben nach Welch auf dem 5%-Signifikanzniveau. Es zeigten sich hierbei keine signifikanten Altersunterschiede zwischen den beiden Gruppen (zweiseitiger p-Wert= 0,43, 95%-CI der Differenz: [-5,2; 2,3]). So lag das Durchschnittsalter in der Gruppe der Patienten ohne schwere Sepsis bei 63,2 und in der Kohorte der Patienten mit schwerer Sepsis bei 61,8 Lebensjahren (siehe Abbildung 39).

Vergleich der Altersverteilung der Patienten ohne schwere Sepsis und mit schwerer Sepsis/septischem Schock im Beobachtungszeitraum (n=744)

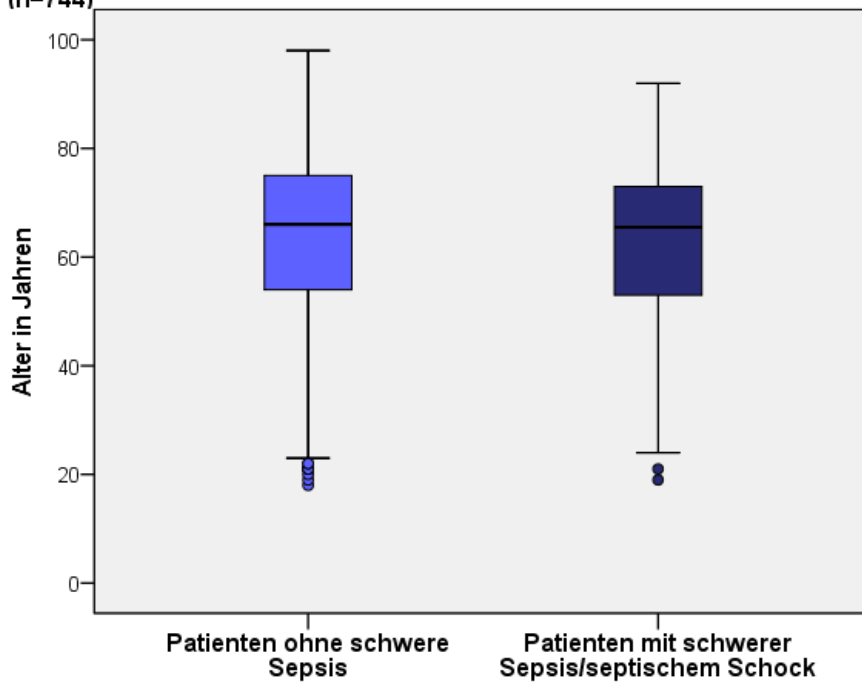


Abbildung 39: Vergleich der Altersverteilung der Patienten ohne schwere Sepsis bzw. mit schwerer Sepsis im Beobachtungszeitraum (n= Patientenzahl)

Ein signifikanter Unterschied im t-Test ließ sich hingegen für den SAPS-II-Score nachweisen (2-seitige Signifikanz: $p < 0,01$, 95%-CI der Differenz: [13,8; 20,5]). Der SAPS-II-Score lag in der Gruppe der Patienten ohne schwere Sepsis im Mittel bei 33,8, demgegenüber betrug er in der Gruppe der Patienten mit schwerer Sepsis 50,9 (siehe Abbildung 40).

Vergleich der SAPS-II-Scores der Patienten ohne schwere Sepsis und mit schwerer Sepsis/septischem Schock im Beobachtungszeitraum (n=744)

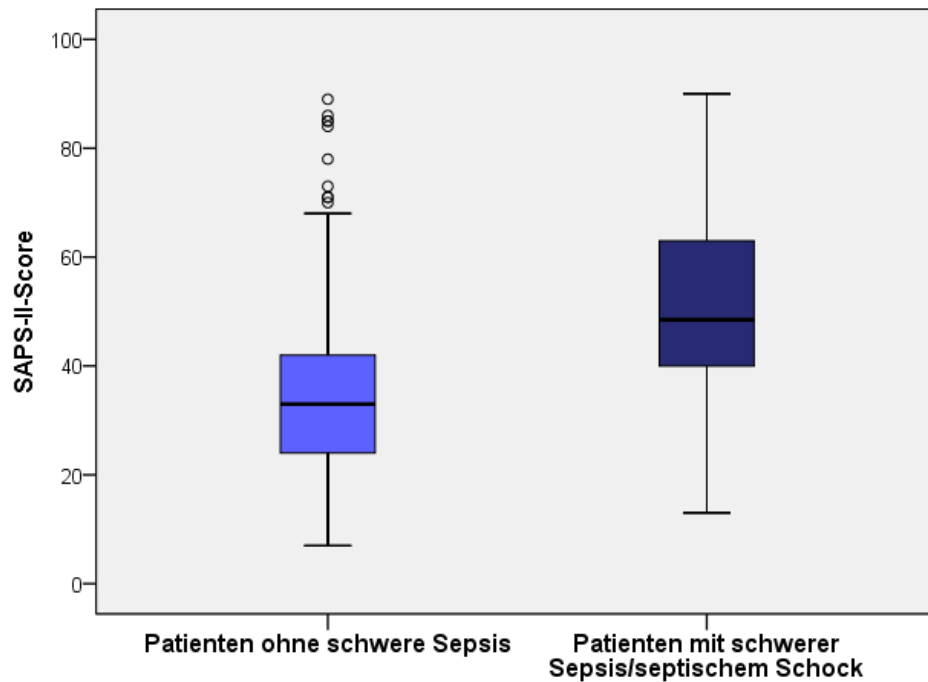


Abbildung 40: Vergleich des in den ersten 24 Stunden nach Aufnahme erfassten SAPS-II-Scores der Patienten ohne bzw. mit schwerer Sepsis im Beobachtungszeitraum (SAPS-II =Simplified Acute Physiology Score II, n= Patientenzahl)

Ebenfalls signifikant ($p < 0,01$, 95%-CI der Differenz: [8,2; 14,5]) waren die Abweichungen bezüglich der Liegedauer auf der Intensivstation (siehe Abbildung 41).

Vergleich der Liegedauer auf der Intensivstation von Patienten ohne schwere Sepsis und mit schwerer Sepsis/septischem Schock im Beobachtungszeitraum (n=744)

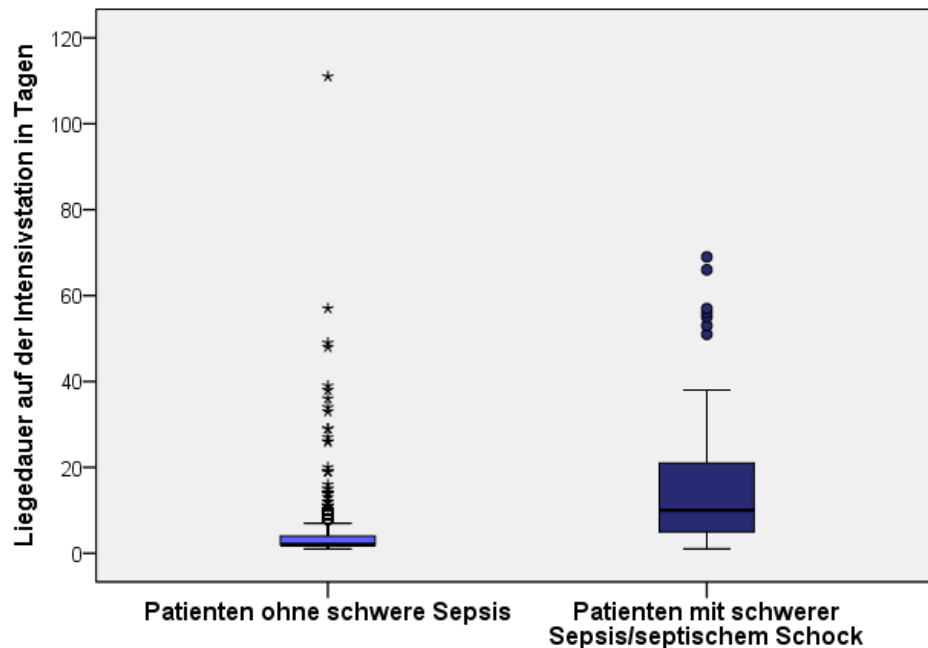


Abbildung 41: Vergleich der Liegedauer der Patienten auf der Intensivstation ohne bzw. mit schwerer Sepsis im Beobachtungszeitraum (ITS= Intensivtherapiestation, n= Patientenzahl)

Auch die Liegedauer im Krankenhaus war im Vergleich bei den Patienten mit schwerer Sepsis signifikant höher als bei den Patienten ohne schwere Sepsis ($p < 0,006$, 95%-CI der Differenz: [2,7; 15,6]). Die mittlere Liegedauer der Patienten mit schwerer Sepsis betrug 31,9 Tage, während die durchschnittliche Krankenhausliegedauer der Patienten ohne schwere Sepsis nur bei 22,7 Tagen lag (siehe Abbildung 42).

Vergleich der Liegedauer im UKE von Patienten ohne und mit schwerer Sepsis/septischem Schock im Beobachtungszeitraum (n=744)

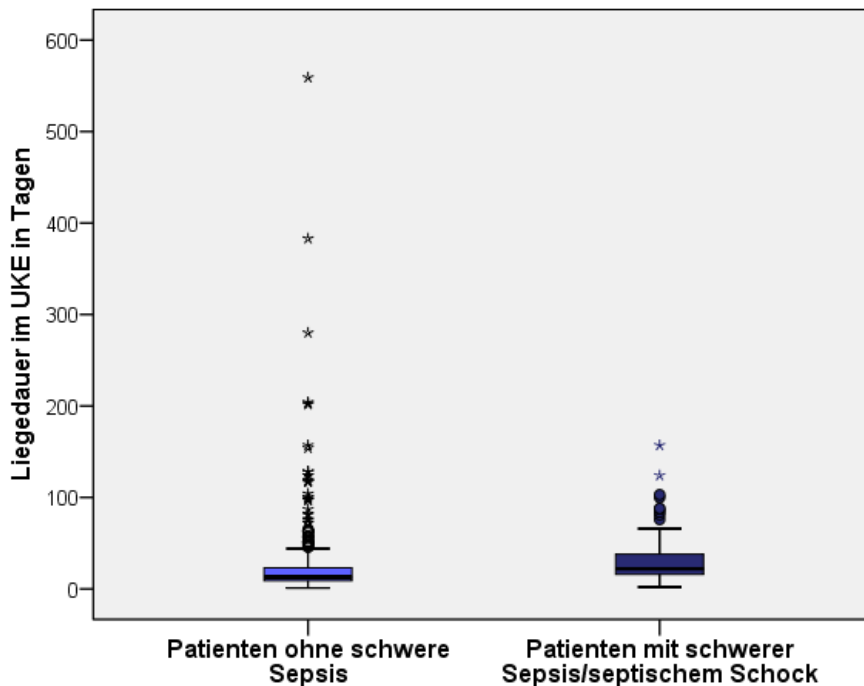


Abbildung 42: Vergleich der Gesamtliegedauer in Tagen im UKE der Patienten ohne bzw. mit schwerer Sepsis im Beobachtungszeitraum (UKE= Universitätsklinikum Eppendorf, n= Patientenzahl)

Mithilfe des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson und dem exakten Fisher-Test wurden die Geschlechtsverteilung sowie die Sterblichkeit verglichen. Hier erfolgte die Testung ebenfalls auf dem 5%-Niveau ($p < 0,05$). Chi-Quadrat-Werte von $> 3,84$ wurden als signifikant bewertet. Es gab keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Geschlechtsverteilung in den beiden zu vergleichenden Gruppen. Im Chi-Quadrat-Test zeigt sich mit einem Wert von 3,5 mit einer 2-seitigen asymptotischen Signifikanz von 0,61 kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern ($p < 0,05$). Beim exakten Fisher-Test ist der zweiseitige p-Wert mit 0,7 ebenfalls größer als das vorgegebene Signifikanzniveau von 5%. Von den 411 männlichen Patienten erkrankten im Beobachtungszeitraum 58 (=14,1%) an einer schweren Sepsis, von den 333 weiblichen Patienten hatten 32 (=9,6%) eine schwere Sepsis im Verlauf. Dies ist in der folgenden Tabelle zusammengefasst:

Tabelle 6: Übersicht über die Verteilung der schweren Sepsis nach Geschlecht

	keine schwere Sepsis	schwere Sepsis	gesamt
männlich ♂	353	58	411
weiblich ♀	301	32	90
gesamt	654	90	744

Das relative Risiko für eine schwere Sepsis ist in dieser Untersuchungsgruppe für männliche Patienten 1,47mal (95%CI: [0,98; 2,2] höher als für weibliche. Die Abweichungen in der Intensivstations-Mortalität waren in der Gruppe der Patienten mit schwerer Sepsis signifikant erhöht (Chi-Quadrat-Wert: 120, $p < 0,01$, exakter Fisher-Test: $p < 0,01$). Von den 90 Patienten mit schwerer Sepsis starben auf der Intensivstation 36 (=40%), während von den 654 Patienten ohne schwere Sepsis nur 31 (=4,7%) verstarben. Dies zeigen Abbildung 43 und Tabelle 7:

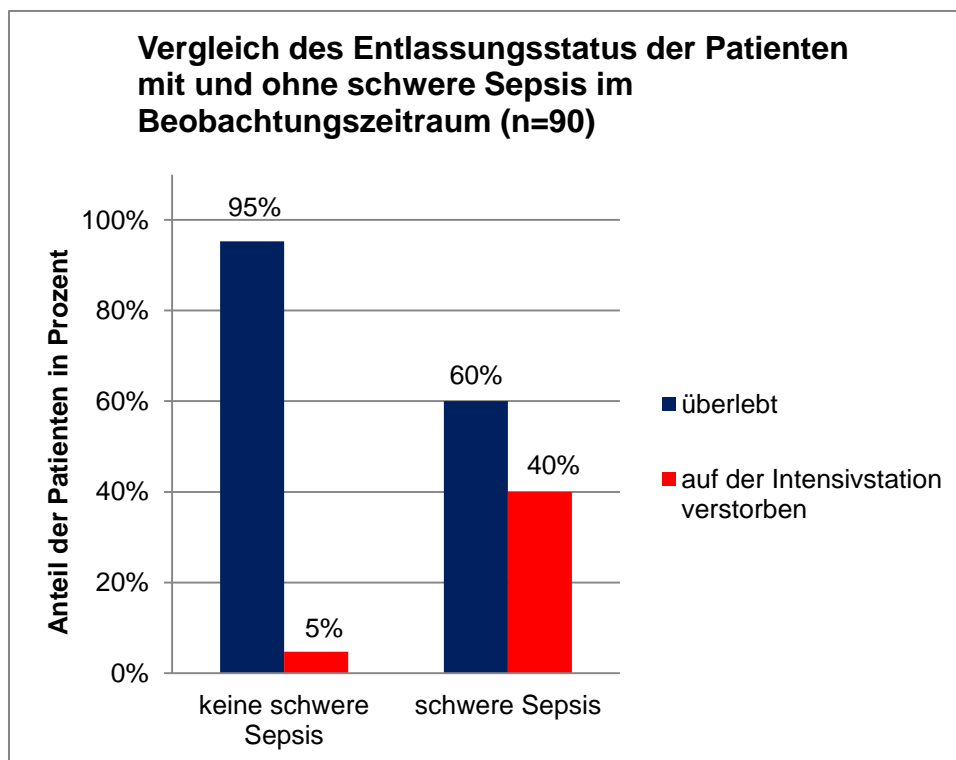


Abbildung 43: Vergleich des Entlassungsstatus von der Intensivstation der Patienten ohne bzw. mit schwerer Sepsis im Beobachtungszeitraum (n= Patientenzahl)

Tabelle 7: Übersicht über den Entlassungsstatus von der Intensivstation

	überlebt	verstorben	gesamt
keine schwere Sepsis	623	31	654
schwere Sepsis	54	36	90
gesamt	677	67	744

Das relative Risiko für die Patienten mit schwerer Sepsis zu versterben beträgt in dieser Untersuchungsgruppe 8,4 (95%-CI: [5,5; 12,9] im Vergleich zu den Patienten ohne schwere Sepsis. Bei der Analyse des Überlebens mit einer Kaplan-Meier-Kurve lag die geschätzte mittlere Überlebenszeit in der Gruppe der Patienten ohne schwere Sepsis bei 68,6 Tagen (95%-CI: [46,2; 91,1] und in der Gruppe der Patienten mit schwerer Sepsis bei 33,5 Tagen (95%-CI: [26,1; 40,9]). Um diese Überlebenszeiten statistisch miteinander zu vergleichen, wurde der Log-Rank-Test angewendet.

Der p-Wert des Log-Rank-Tests betrug im Vergleich der beiden Gruppen 0,01. Bei einem Signifikanzniveau von 5% ist der Unterschied zwischen den beiden Überlebenszeiten somit signifikant. Aufgrund der Entlassung von der Intensivstation wurden insgesamt 91,0% (n= 677) der Fälle im Laufe der Beobachtung zensiert. Dies bedeutet, dass sie infolge des Verlassens der Intensivstation aus der beobachteten Stichprobe ausschieden und somit nicht über einen weiteren Zeitraum beobachtet werden konnten. Dies betraf 95,3% (n=623) aller Patienten ohne schwere Sepsis, die auf eine Normalstation oder in eine Reha-Klinik verlegt wurden (siehe Abbildung 44).

Vergleich der Mortalität der Patienten mit und ohne schwere Sepsis im Beobachtungszeitraum (n=744) anhand einer Kaplan-Meier-Kurve

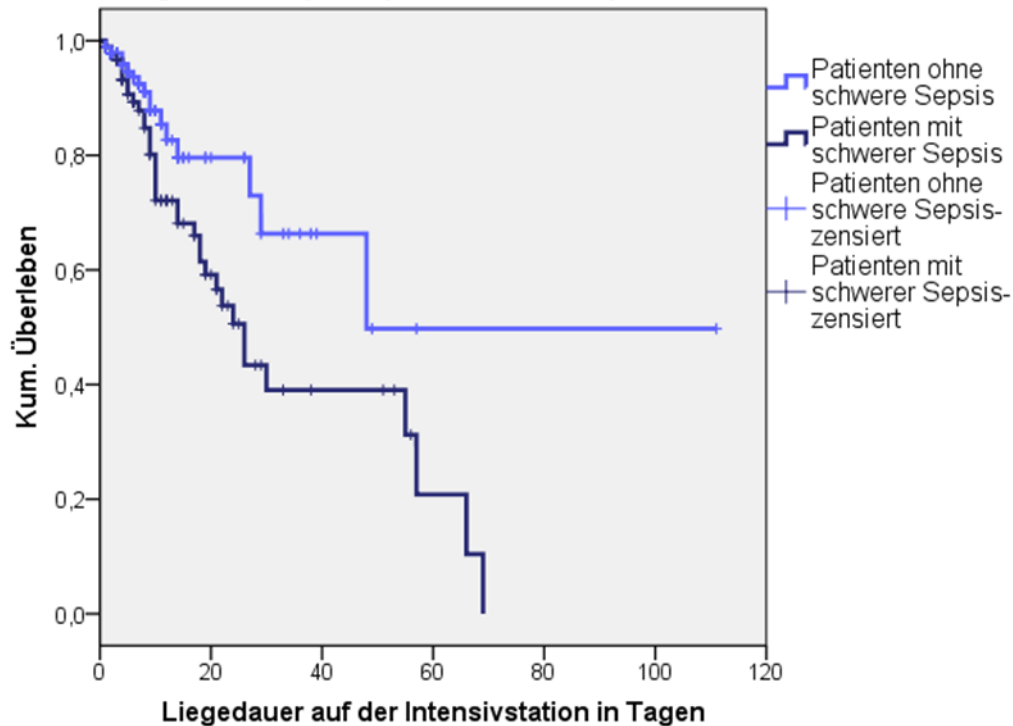


Abbildung 44: Vergleich der Mortalität der Patienten ohne und mit schwerer Sepsis im Beobachtungszeitraum anhand einer Kaplan-Meier-Kurve (ITS= Intensivtherapiestation, n= Patientenzahl)

Auch in Bezug auf die 28-Tage-Intensivstations-Mortalität zeigte sich im Chi-Quadrat-Test und im exakten Fisher-Test ein signifikanter Unterschied zwischen der

Subgruppe der Patienten ohne und der mit schwerer Sepsis ($p < 0,01$, Chi-Quadrat: 98,6). Die Überlebensrate der Patienten ohne schwere Sepsis im 28-Tage-Zeitraum betrug 95,7% ($n = 626$), während in der Patientengruppe mit schwerer Sepsis nach 28 Tagen Beobachtungszeit nur noch 65,6% ($n = 59$) lebten. Einen Überblick über die 28-Tage-Mortalität liefert Abbildung 45 und Tabelle 8:

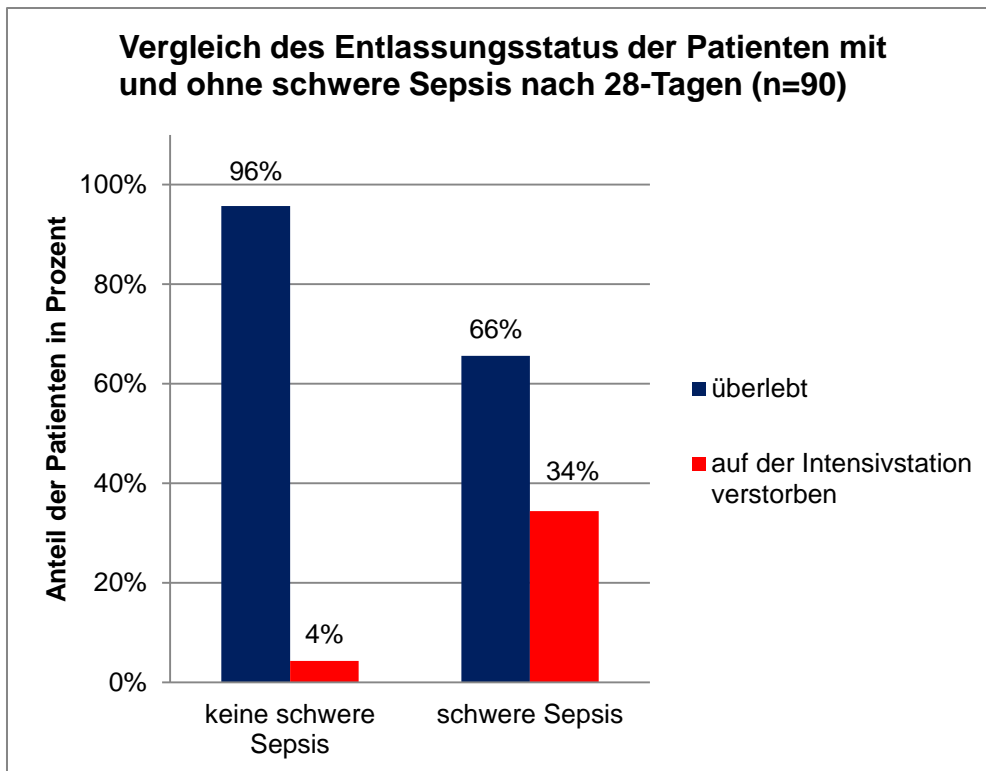


Abbildung 45: Vergleich der 28-Tage-Mortalität der Patienten ohne bzw. mit schwerer Sepsis (n= Patientenzahl)

Tabelle 8: Übersicht über das 28-Tage Überleben der Patienten ohne bzw. mit schwerer Sepsis auf der Intensivstation (Patienten, die lebend entlassen wurden, gelten als überlebende Patienten)

	keine schwere Sepsis	schwere Sepsis	gesamt
nach 28 Tagen überlebt	626	59	685
nach 28 Tagen verstorben	28	31	59
gesamt	654	90	744

Das relative Risiko für einen Patienten mit schwerer Sepsis, in den ersten 28 Tagen nach Aufnahme auf die Intensivstation zu versterben, ist in dieser Kohorte 8mal höher (95%-CI: [5,1; 12,8]) als für Patienten ohne schwere Sepsis im Beobachtungszeitraum.

Im Vergleich mittels Kaplan-Meier-Kurve war auch in der Überlebenszeitanalyse zwischen den beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied zu erkennen (p-Wert im Log-Rank-Test: 0,01, Chi-Quadrat: 6,52). In der Fallverarbeitung wurden hierbei insgesamt 92,1% (n= 685) der Fälle zensiert, da die Patienten die Intensivstation vor

dem Zeitablauf von 28 Tagen lebend verlassen hatten und deshalb nicht mehr in die Beobachtung mit einbezogen werden konnten. In der Gruppe der Patienten ohne schwere Sepsis lag dieser Anteil mit 95,7% (n=626) deutlich höher als in der Population der Patienten mit schwerer Sepsis (65,6%, n=59), siehe Abbildung 46).

Vergleich der Mortalität der Patienten mit und ohne schwere Sepsis im Beobachtungszeitraum (n=744) anhand einer Kaplan-Meier-Kurve

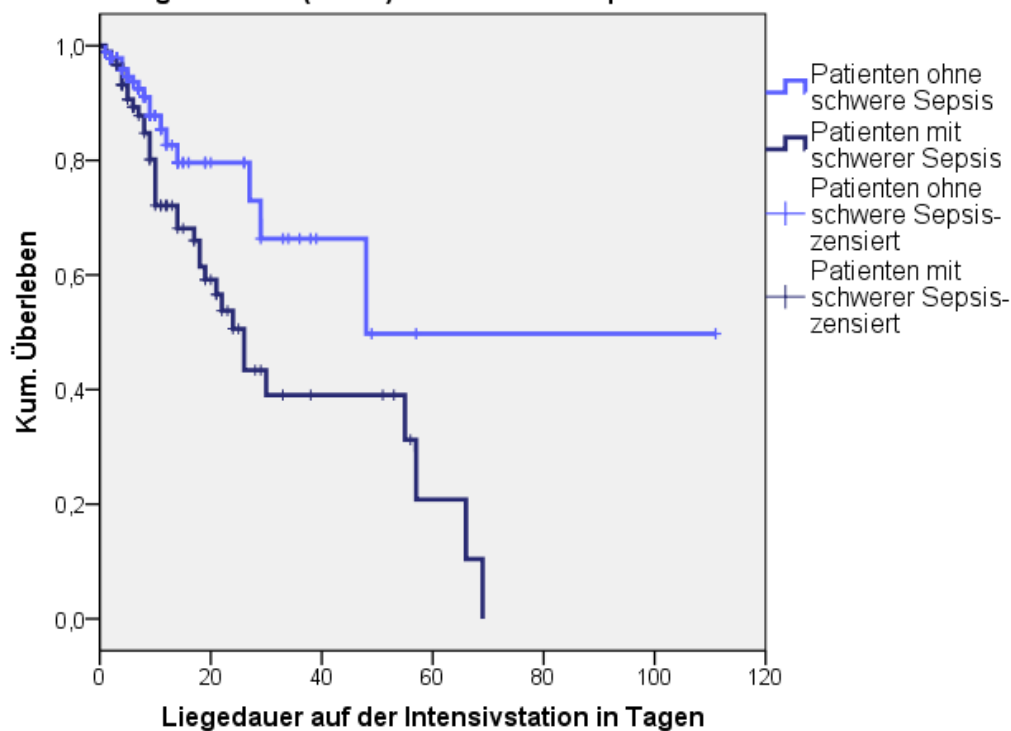


Abbildung 46: Vergleich des 28-Tage-Überlebens der Patienten ohne bzw. mit schwere Sepsis im Beobachtungszeitraum (ITS= Intensivtherapiestation)

4.4.2 Vergleich der Patienten mit schwerer Sepsis bei Aufnahme und der Patienten mit Beginn der schweren Sepsis auf der ITS

Des Weiteren erfolgte ein Vergleich der Patienten, die sich bei Aufnahme im Zustand der schweren Sepsis befanden mit den Patienten, die erst auf der Intensivstation eine schwere Sepsis entwickelten. Auch hierfür wurden der Chi-Quadrat- bzw. der exakte Fisher-Test sowie der modifizierte T-Test nach Welch angewendet. Die Geschlechtsverteilung sowie die Intensivstations- und Krankenhausmortalität wurde unter Zuhilfenahme des Chi-Quadrat-Tests bzw. des exakten Fisher-Tests verglichen. Es zeigten sich in der Geschlechtsverteilung keine signifikanten Unterschiede (Chi-Quadrat= 0,65, p =0,05 im Fisher-Test). Zwischen den beiden Subgruppen der Patienten mit schwerer Sepsis im Beobachtungszeitraum gab es zudem keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Intensivstations-Sterblichkeit

(Chi-Quadrat=0,23, $p = 0,064$ im Fisher-Test) und der Krankenhaussterblichkeit (Chi-Quadrat= 0,74, $p=0,63$ im Fisher-Test). Auch das relative Sterberisiko war für die getesteten Parameter gleich hoch. Mithilfe des T-Tests für unabhängige Stichproben wurden die beiden Gruppen in Bezug auf die Mittelwerte von Alter, SAPS-II-Score, Vital- und Infektionsparameter (Temperatur, Herzfrequenz, Leukozytenzahl, CRP, PCT) in den ersten 24 Stunden der schweren Sepsis sowie ihre Liegedauer auf der Intensivstation und die Gesamtliegedauer im Krankenhaus verglichen. Außer beim SAPS-II-Score zeigten sich hierbei keine signifikanten Unterschiede ($p < 0,05$) zwischen den beiden Gruppen. Der Mittelwert des SAPS-II-Scores in ersten 24 Stunden nach Aufnahme lag bei den Patienten mit schwerer Sepsis bei Aufnahme signifikant höher (53,6) als in der Gruppe der Patienten, die erst im Verlauf eine schwere Sepsis entwickelten (44) ($p=0,01$, 95%-CI der Differenz: [-15,2;-4,07], siehe Abbildung 47).

Vergleich des SAPS-II-Scores bei Patienten mit schwerer Sepsis (n=90)

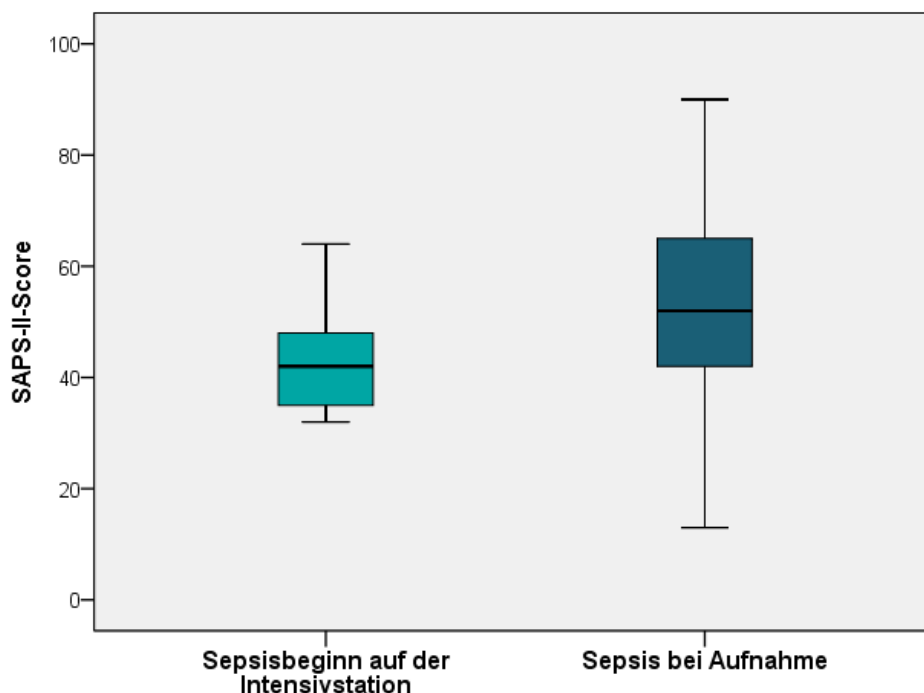


Abbildung 47: Vergleich des SAPS-II-Scores in der Gruppe der Patienten mit schwerer Sepsis im Beobachtungszeitraum nach Erkrankungszeitpunkt (ITS= Intensivtherapiestation, n=Patientenzahl)

4.4.3 Vergleich der Patienten mit schwerer Sepsis nach Entlassungsstatus von der Intensivstation

Hierbei wurden die Patienten mit schwerer Sepsis in die Gruppe der Überlebenden und in die Gruppe der Verstorbenen eingeteilt. Diese Gruppen wurden in gleicher Weise wie oben beschrieben mit dem T-Test und dem Chi-Quadrat-Test/Fisher-Test verglichen.

Es zeigten sich bei der Testung nach Welch signifikante Unterschiede in den Mittelwerten des SAPS-II. Er betrug bei den Patienten, die den Intensivstationsaufenthalt überlebt haben, 45,1. Der Durchschnittswert des SAPS-II bei den verstorbenen Patienten war mit 59,7 signifikant höher ($p < 0,001$, 95%-CI der Differenz: [-20,2; -8,9]). Auch die Laktatwerte waren im Durchschnitt in der Gruppe der Verstorbenen signifikant höher ($p = 0,02$) als in der Gruppe der Überlebenden. Die PCT-Werte waren hingegen im Mittel in der Gruppe der Patienten, die überlebt haben, signifikant höher ($p = 0,009$, 95%-CI der Differenz: [4,4; 28,6]). Die Mittelwerte der anderen Vital- und Infektionsparameter, des Alters sowie der Liegedauer wiesen keine signifikanten Unterschiede auf. In Bezug auf die Geschlechtsverteilung ließ sich auch in dieser Untersuchung keine Differenz nachweisen (Chi-Quadrat= 0,655, $p = 0,5$ im exakten Fisher-Test).

4.5 Vergleich unterschiedlicher Parameter für die Vorhersage der Mortalität

Mithilfe der ROC-Analyse wird in diesem Abschnitt der Vorhersagewert verschiedener Parameter für die Mortalität untersucht. Hierbei ließ sich sowohl für das Alter, die Liegedauer auf der Intensivstation sowie für den SAPS-II-Score zeigen, dass diese Parameter in der Gesamtpopulation der Patienten Vorhersagewert für die Mortalität besitzen. Die größte Vorhersagekraft hat nach dieser Analyse der SAPS-II, da hier die AUC mit 0,89 (95%-CI: [0,85; 0,93]) am größten ist. Die AUC für die Liegedauer beträgt 0,70 (95%-CI: [0,62; 0,78]) und für das Alter 0,64 (95%-CI: [0,58; 0,71], siehe Abbildung 48).

ROC-Kurve bezüglich der Vorhersage der Mortalität in der Gesamtgruppe (n=744)

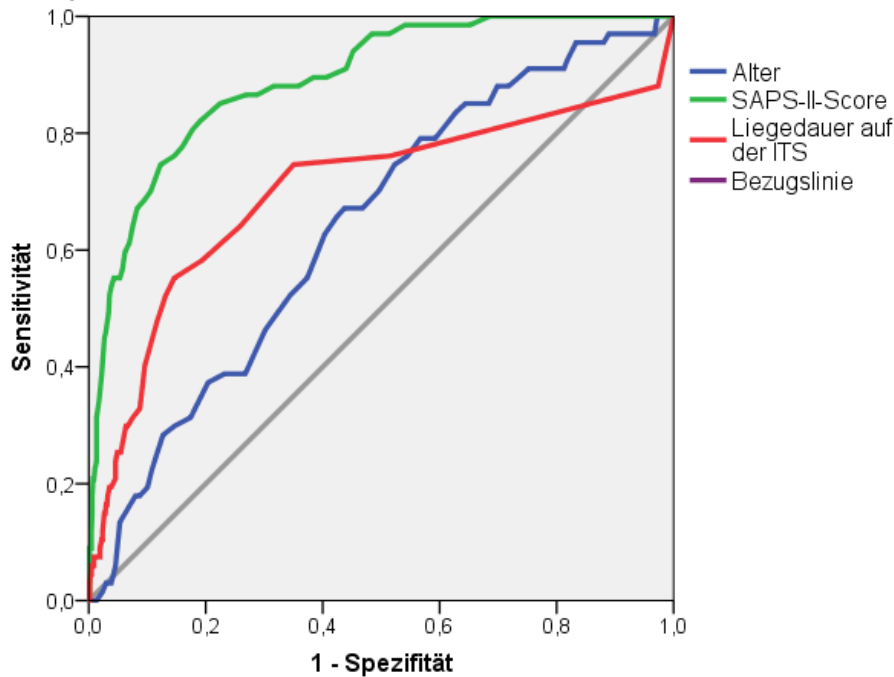


Abbildung 48: ROC-Kurve bezüglich der Vorhersage der Mortalität in der Gesamtgruppe (ROC=Receiver Operating Characteristic, SAPS-II-Score= Simplified Acute Physiology Score, ITS= Intensivtherapiestation)

Bei der Analyse der Vorhersage der Mortalität für die Gruppe der Patienten mit schwerer Sepsis unter Zuhilfenahme von ROC-Analysen zeigt sich, dass der SAPS-II auch hier eine Vorhersagekraft für die Mortalität besitzt. Diese ist aber geringer als in der Gesamtgruppe (AUC: 0,78, 95%-CI: [0,68; 0,88]). Auch die Vorsagekraft des Alters und der Liegedauer nahm in dieser Subgruppe ab (AUC des Alters: 0,68, 95%-CI: [0,57;0,79], AUC der Liegedauer auf der ITS: 0,53, 95%-CI: [0,41; 0,66], siehe Abbildung 49).

ROC-Kurve bezüglich der Mortalität in der Gruppe der Patienten mit schwerer Sepsis (n=90)

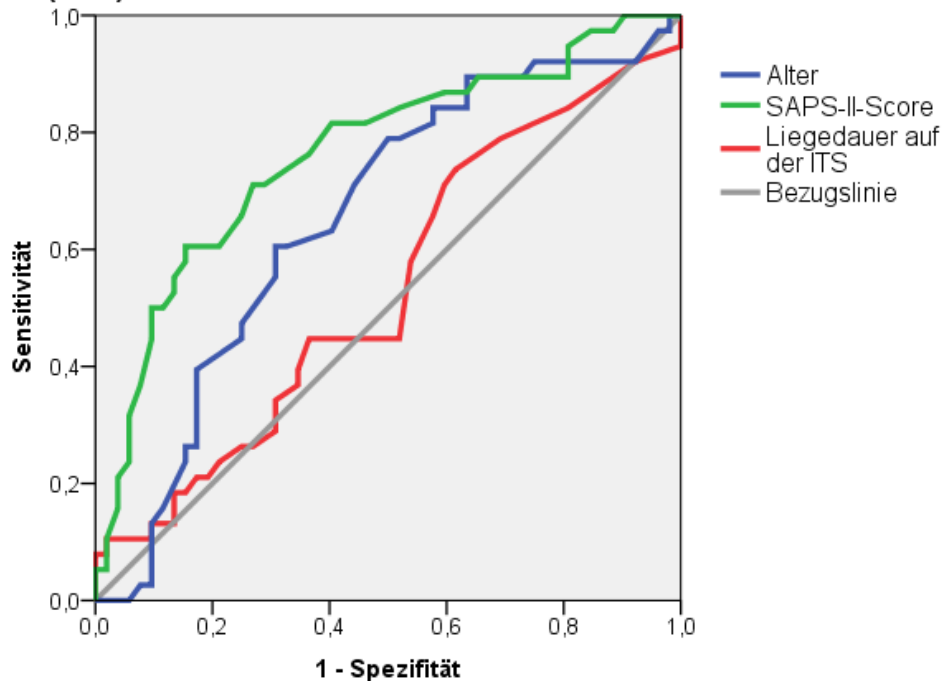
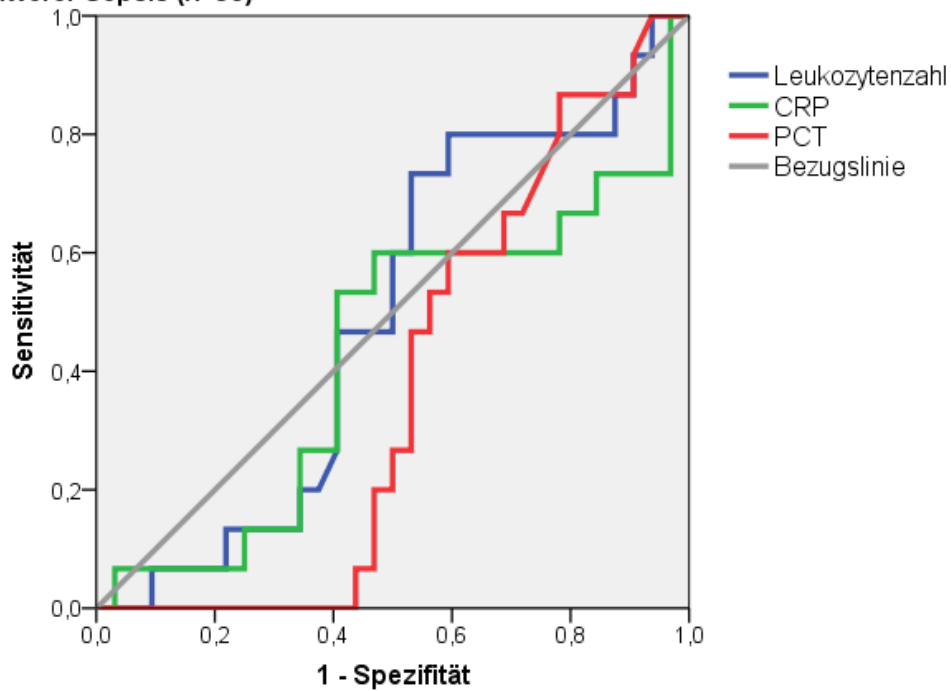


Abbildung 49: ROC-Kurve bezüglich der Vorhersage der Mortalität in der Gruppe der Patienten mit schwerer Sepsis (ROC=Receiver Operating Characteristic, SAPS-II = Simplified Acute Physiology Score, ITS= Intensivtherapiestation)

Bei der Analyse der infektionsbezogenen Parameter in den ersten 24 Stunden der schweren Sepsis zeigte sich weder für die Leukozytenzahl (AUC: 0,49, 95%-CI: [0,39; 0,66]), den CRP-Wert (AUC: 0,43, 95%-CI: [0,25; 0,62] noch für den PCT-Wert (AUC: 0,37, 95%-CI: [0,22; 0,53] in dieser Subgruppe eine gute Vorhersagekraft für die Mortalität (siehe Abbildung 50).

ROC-Kurve bezüglich der Vorhersage der Mortalität in der Gruppe Patienten mit schwerer Sepsis (n=90)



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

Abbildung 50: ROC-Kurve bezüglich der Vorhersage der Mortalität durch die Infektionsparameter CRP, Leukozytenzahl und PCT in der Gruppe der Patienten mit schwerer Sepsis (ROC=Receiver Operating Characteristic, CRP= C-reaktives Protein, PCT= Procalcitonin)

Auch die in den ersten 24 Stunden am weitesten von der Norm abweichende Temperatur (AUC: 0,32, 95%-CI: [0,21; 0,44]) und Herzfrequenz (AUC: 0,54, 95%-CI: [0,42; 0,66]) ließen nach der ROC-Analyse keinen Aufschluss auf die Vorhersage der Mortalität zu (siehe Abbildung 51).

ROC-Kurve bezüglich der Vorhersage der Mortalität in der Gruppe der Patienten mit schwerer Sepsis (n=90)

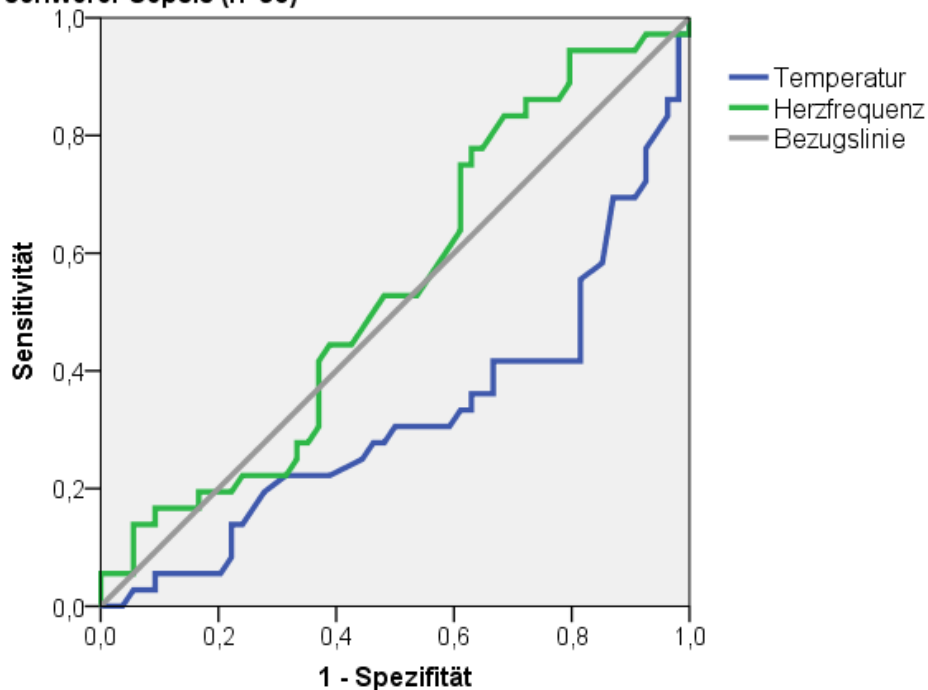
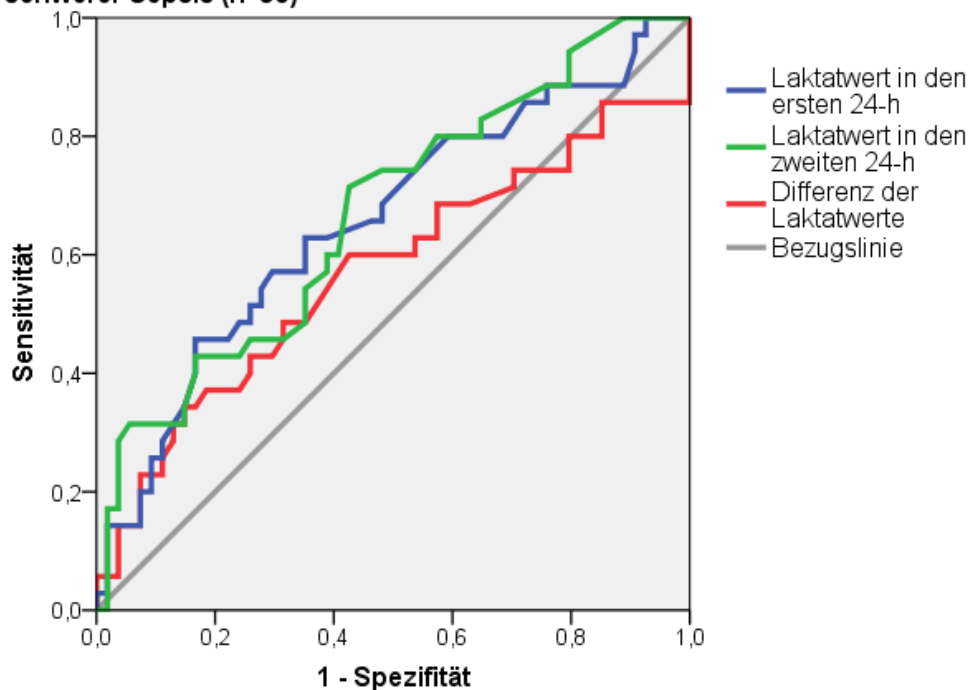


Abbildung 51: ROC-Kurve bezüglich der Vorhersage der Mortalität durch die Vitalparameter Temperatur und Herzfrequenz in der Gruppe der Patienten mit schwerer Sepsis (ROC=Receiver Operating Characteristic)

Eine etwas bessere Vorhersage in dieser Untersuchungsgruppe ist durch die Laktatwerte in den ersten 24 Stunden und in den zweiten 24 Stunden der schweren Sepsis möglich. Hierbei beträgt die AUC für die Laktatwerte in den ersten 24 Stunden 0,66 (95%-CI: [0,54; 0,78]) und in den zweiten 24 Stunden 0,67 (95%-CI: 0,56; 0,79)]. Die Laktatdifferenz zwischen den beiden Tageswerten hingegen eignet sich weniger gut für die Prognose (AUC: 0,57, 95%-CI: [0,44; 0,7], siehe Abbildung 52).

ROC-Kurve bezüglich der Vorhersage der Mortalität in der Gruppe der Patienten mit schwerer Sepsis (n=90)



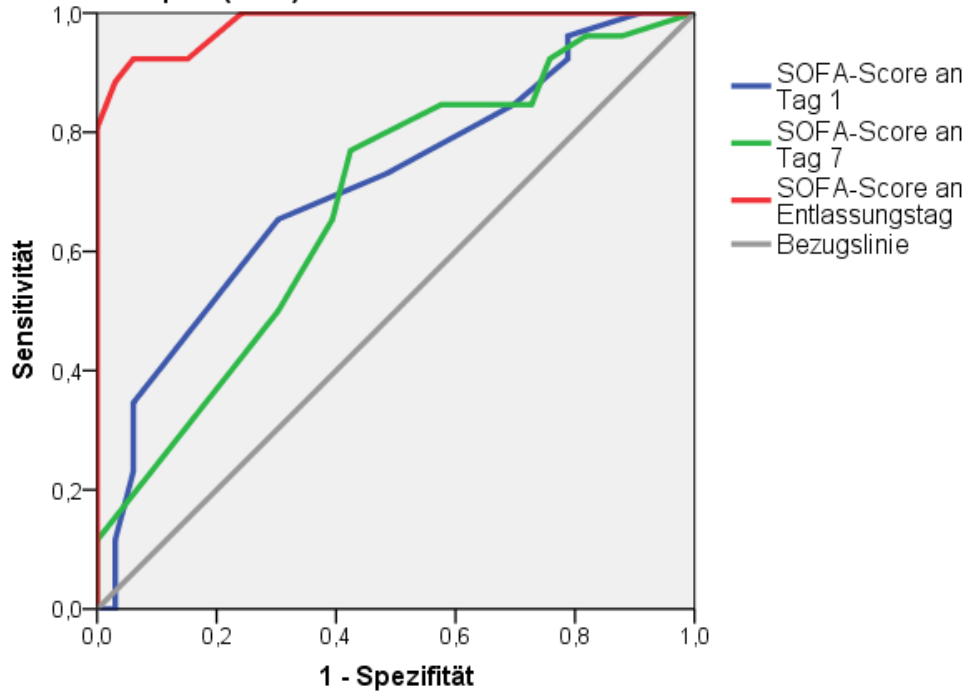
Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

Abbildung 52: ROC-Kurve bezüglich der Vorhersage der Mortalität durch die Laktatwerte und deren Verlauf in der Gruppe der Patienten mit schwerer Sepsis (ROC=Receiver Operating Characteristic)

Durch den SOFA-Score lässt sich nach der ROC-Analyse eine Vorhersagekraft für Mortalität ableiten. Für den SOFA-Score am ersten Tag der schweren Sepsis ergibt sich für die AUC 0,71 (95%-CI: [0,58; 0,85]) und am siebten Tag eine AUC von 0,68 (95%-CI: [0,54; 0,85]).

Eine nahezu perfekte Vorhersage liefert der SOFA-Score am Entlassungstag mit einer AUC von 0,98 (95%-CI: [0,96; 1,00]). Die Differenzwerte zwischen den SOFA-Scores sind dagegen nicht gut für eine Vorhersage geeignet (AUC der Differenz zwischen Tag 1 und 7: 0,49, 95%-CI: [0,36; 0,62] und AUC der Differenz zwischen Tag 7 und dem Entlassungstag: 0,22, 95%-CI: [0,12; 0,31], siehe Abbildung 54, Abbildung 54).

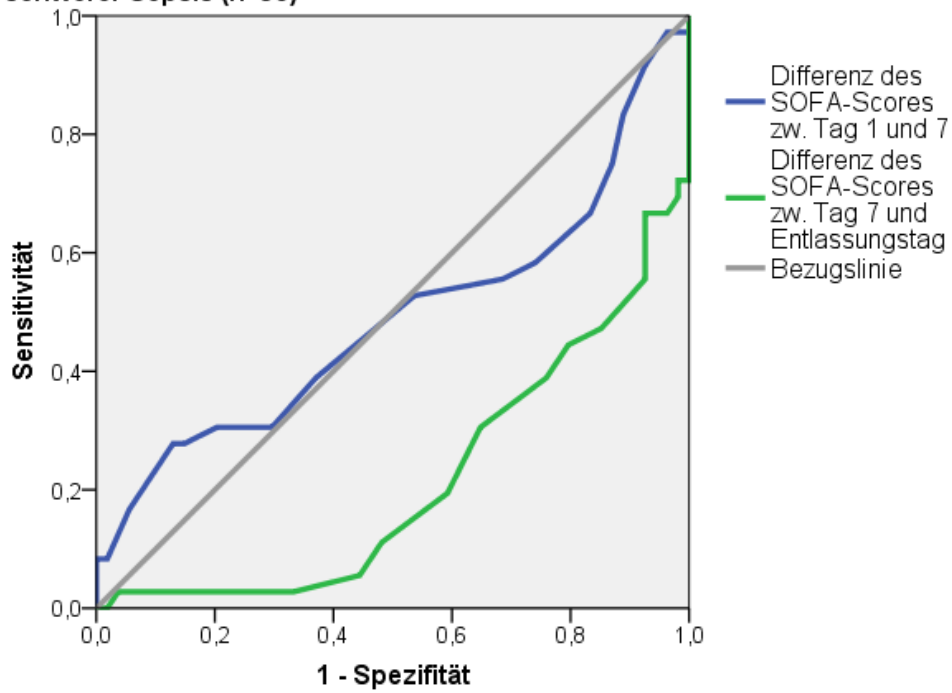
ROC-Kurve bezüglich der Vorhersage der Mortalität in der Gruppe der Patienten mit schwerer Sepsis (n=90)



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

Abbildung 53: ROC-Kurve bezüglich der Vorhersage der Mortalität durch die SOFA-Scores in der Gruppe der Patienten mit schwerer Sepsis (ROC=Receiver Operating Characteristic, SOFA-Score= Sequential Organ Failure Assessment)

ROC-Kurve bezüglich der Vorhersage der Mortalität in der Gruppe der Patienten mit schwerer Sepsis (n=90)



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

Abbildung 54: ROC-Kurve bezüglich der Vorhersage der Mortalität durch den Verlauf der SOFA-Scores in der Gruppe der Patienten mit schwerer Sepsis (ROC=Receiver Operating Characteristic, SOFA-Score= Sequential Organ Failure Assessment)

5. Diskussion

5.1 Inzidenz und Prävalenz im nationalen und internationalen Vergleich

In der vorliegenden Erhebung wurden 744 Patienten eingeschlossen und auf das Vorliegen einer schweren Sepsis oder eines septischen Schocks untersucht. Von diesen Patienten hatten 90 (12,1%) eine schwere Sepsis oder einen septischen Schock im Beobachtungszeitraum. Dies entspricht sehr genau dem Anteil in der nationalen INSEP-Studie von 12,6% [124].

Für die auf der Intensivstation neu erkrankten Patienten ergab die Untersuchung eine Inzidenzrate für die schwere Sepsis einschließlich des septischen Schocks von 5,91/1000 Personentagen und eine kumulative Inzidenz von 3360/100.000 Patienten auf den Erwachsenen-Intensivstationen des Universitätsklinikums Eppendorf. Aufgrund der nicht-repräsentativen Patientenauswahl war es jedoch nicht möglich, aus diesen Daten eine populationsbezogene Inzidenzrate für die schwere Sepsis in Deutschland zu bestimmen.

Die Inzidenzrate auf den Intensivstationen am UKE ist im Vergleich nur halb so hoch wie die der gesamten multizentrischen INSEP-Studie mit 11,64/1000 Personentage. In dieser liegt zudem die Inzidenzrate mit 12,2/1000 Personentage im Durchschnitt in den teilnehmenden Universitätskliniken noch etwas höher als im Gesamtdurchschnitt aller Kliniken. Bei der INSEP-Studie handelt es sich hierbei um die erste echte Erhebung der Inzidenzrate in einer großen longitudinalen Studie in Deutschland [124]. Eine Tabelle mit Vergleich der Daten befindet sich im Anhang (Tabelle 12, Tabelle 13).

Im Rahmen einer prospektiven, querschnittlichen, multizentrischen, epidemiologischen Beobachtungsstudie auf 129 Intensivstationen in 95 Krankenhäusern wurden im Jahre 2003 erstmalig für Deutschland repräsentative Daten zur Prävalenz und Mortalität erhoben. In dieser Studie des Sepsis-Kompetenznetzwerkes „SepNet“ wurde die Inzidenzrate jedoch nur aus der ermittelten Prävalenz und der durchschnittlichen Krankheitsdauer nach der Methode von Freemann geschätzt [41, 50]. Die geschätzte Inzidenzrate in dieser Studie betrug 10,05/1000 Patiententage (95%-CI-Intervall: [9,45-11,64]). Bei einer zugrunde gelegten Einwohnerzahl von 68 Mio. Erwachsenen wurde für die schwere Sepsis einschließlich des septischen

Schocks eine Inzidenz von 76/100.000 Einwohner errechnet. Für eine genauere Aussage ist jedoch ein longitudinales Studiendesign unverzichtbar. Dieses wurde in einer Subgruppenstudie mit 371 Patienten mit denselben diagnostischen Kriterien angewendet. Hier ergab sich eine höhere Inzidenzrate mit 110/100.000 Einwohner für die schwere Sepsis. Aufgrund der großen Anzahl von intensivmedizinischen Betten in Deutschland wurde unterstellt, dass nur wenige Patienten mit Organdysfunktionen nicht auf einer Intensivstation behandelt werden [41]. Diese Einschätzung wird in der Studie von Karlsson et al. aus Finnland geteilt, wonach nur 1% der Patienten mit schwerer Sepsis außerhalb der Intensivstation behandelt wurden [72]. Die Zahlen aus einer weiteren Studie aus Deutschland, die administrative Daten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahre 2011 auswertete, entsprechen mit einer Inzidenzrate von 101/100.000 Einwohner für die schwere Sepsis und 28/100.000 für den septischen Schock [27] den Zahlen der Prävalenzstudie [41]. Die Zahl der Erkrankungen im Jahr 2011 in Deutschland lag in dieser Datenerhebung bei über 69.000 Fällen für die schwere Sepsis und über 18.000 Fällen für den septischen Schock. Es wurden jedoch nur 37,8 % aller septischen Erkrankungsbilder und nur 50,7% der schweren septischen Erkrankungen intensivmedizinisch behandelt [27]. Dies ist eine deutliche Abweichung von der Einschätzung von Engel et al. [41], deckt sich jedoch mit einer Untersuchung aus Spanien, in der nur 32% der schweren septischen Erkrankungen intensivmedizinisch behandelt wurden [42], und mit Studien aus den USA, die eine intensivmedizinische Behandlung in nur rund 50% aller Fälle mit schwerer Sepsis beschreiben [5, 121].

Auf internationaler Basis gibt es diverse Publikationen zur Sepsis-Epidemiologie. Diese Arbeiten sind aufgrund der großen Unterschiede im Studiendesign (prospektive Kohortenstudien versus retrospektive Analysen auf Grundlage von codierten Krankenhausentlassungsdaten und Datenbanken), verschiedenen Ein- und Ausschlusskriterien und ungleichen Definitionen von Sepsis und Organdysfunktionen nur schwer vergleichbar [1, 2, 6, 47, 52, 80, 91]. Gerade bei Studien, die auf ICD-Codierungen basieren, kommt es durch teilweise unvollständige Dokumentierung [155] je nach Codierung zu sehr unterschiedlichen Inzidenzraten [156]. Zudem zeigten sich in einer amerikanischen Studie bei Bestimmung der Inzidenz Unterschiede um das 3,5fache, abhängig von der angewandten Methode [52]. Des Weiteren umfassen die Studien häufig nur einen kurzen Beobachtungszeitraum, so dass saisonale Unterschiede keine Berücksichtigung finden [4, 37, 63]. Auch im

Universitätsklinikum Eppendorf wurden die Daten nur in einem Wintermonat (November 2013) erhoben. In jenen Arbeiten wurden im europäischen Raum für die Niederlande eine Inzidenz von 54/100.000, für England, Wales und Nordirland von 66/100.000 [63] und für Spanien von 105/100.000 [21, 42] für die schwere Sepsis angegeben. In Frankreich betrug die Inzidenzrate in einer Studie aus dem Jahre 2001 95/100.000 [23]. Publikationen aus Osteuropa berichteten von einer Inzidenz von 80-90/100.000 in der Slowakei [162] und von einer geschätzten Inzidenzrate von 53/100.000 in Polen [78]. In den skandinavischen Ländern ist die angegebene Inzidenzrate mit 13 bis 43/100.000 in Schweden [156], 38/100.000 in Finnland [72] und 50/100.000 in Norwegen [45] etwas geringer als in anderen europäischen Ländern. Dies könnte in einer niedrigeren Rate von multiresistenten Keimen, weniger HIV-Infektionen und einer schnellen Behandlung von Infektionen begründet sein [72]. Im weltweiten Vergleich liegen die Inzidenzen für die Sepsis in den USA abhängig vom Studiendesign zwischen 144 und 300/100.000 Einwohner [6, 52, 96]. Etwas geringer ist sie in den publizierten Daten aus Australien/Neuseeland mit 77/100.000 Einwohner [44]. In einer prospektiven Studie aus Brasilien liegt die Inzidenz mit 35,6/1000 Personentage [131] deutlich höher als in einer Studie aus Japan, in der sie mit 3,98/1000 Personentage angegeben wurde [136]. Die Daten aus Japan wurden jedoch nicht prospektiv, sondern retrospektiv auf Grundlage eines Registers nosokomialer Infektionen erhoben. Eine Schätzung der weltweiten Inzidenz ist aufgrund der sehr unterschiedlichen Ergebnisse zur Inzidenz kaum möglich. Eine Studie, die in mehreren europäischen Ländern durchgeführt wurde, zeigte deutliche Unterschiede in den Häufigkeiten zwischen den europäischen Ländern [150]. Zudem gibt es nur wenige Studien aus dem asiatischen Raum und keine Studien aus Entwicklungsländern zur Epidemiologie der Sepsis [47, 70, 91, 136].. Schätzungen auf Grundlage von Hochrechnungen amerikanischer Daten gehen von über 31,5 Mio. Erkrankungen jährlich weltweit aus, diese Zahl könnte jedoch noch deutlich unterschätzt sein, da die Prävalenzraten für Infektionserkrankungen mit einem höheren Anteil an Todesfällen durch tropische Erkrankungen wie Malaria und Dengue-Fieber nicht berücksichtigt werden. Zudem gibt es in diesen Ländern einen höheren Anteil HIV-Erkrankter, was einen zusätzlichen Risikofaktor für die Entwicklung einer Sepsis darstellt [47].

Die Periodenprävalenz für die schwere Sepsis einschließlich des septischen Schocks beträgt für den gesamten Zeitraum der Untersuchung im Universitätsklinikum

Eppendorf 8,7% (95%-CI:[0,87; 0,88]). Die Punktprävalenz am 4.11.2013 betrug 4,2% (95%-CI: [0,36; 0,47]). Dies ist deutlich geringer als die Punktprävalenz der INSEP-Gesamtstudie von 17,9% (95%-CI: [15,6%-22,9%]) und der deutschen Prävalenzstudie aus dem Jahre 2003 mit 11% (95%-CI: [9,7%-12,2%]). Bezogen auf die Punktprävalenz an Universitätskliniken ergab sich in der INSEP-Studie 16,0%, was also unter dem Gesamtdurchschnitt aller teilnehmenden Kliniken liegt [124]. Da es sich hierbei jedoch nur um eine Momentaufnahme an einem bestimmten Tag handelt, sind die Daten nur bedingt repräsentativ.

In allen internationalen Publikationen zu den Trends der Epidemiologie zeigt sich eine Zunahme der Häufigkeit der Sepsis sowie ein steigender Anteil von schweren Sepsisfällen [6, 21, 39, 58, 63, 67, 74, 80, 96, 156]. Die Zunahme wird auf Werte 1,5 bis 16,5% pro Jahr geschätzt [6, 80, 96]. Um Aussagen zur Entwicklung der Epidemiologie in Deutschland zu machen, wären weitere Vergleichsstudien über einen längeren Zeitraum nötig. Als mögliche Ursachen für die Zunahme der weltweit steigenden Fälle werden Immunsuppression, Mangelernährung im Krankenhaus, Alkoholismus, Krebs und Diabetes mellitus angeführt. Auch ist eine Zunahme von Antibiotikaresistenzen zu verzeichnen. Der demographische Wandel spielt ebenfalls eine nicht unerhebliche Rolle [6, 15, 96], da die Häufigkeit der Sepsis mit zunehmendem Alter steigt [10, 22, 41, 97].

Zusammenfassend ist ein Vergleich der internationalen Daten nur eingeschränkt möglich, da sehr unterschiedliche Erhebungsdesigns die Vergleichbarkeit erschweren. Es ist zu diskutieren, ob die Rate diagnostizierter septischer Erkrankungen eine Abhängigkeit von der länderspezifischen Verteilung der intensivmedizinischen Betten besitzt und möglicherweise in Ländern mit einer geringeren Zahl an Intensivbetten weniger Diagnosen gestellt werden [91]. Hinzu kommt, dass es in Studien aus ein und demselben Land ebenfalls große Unterschiede gibt. Hier zählen unterschiedliche geographische und soziale Verhältnisse zu den Gründen für die Abweichungen [15, 42]. Studienübergreifend zeigt sich jedenfalls eine Zunahme der septischen Erkrankungsfälle. Es wird vermutet, dass die Steigerung der diagnostizierten Sepsisfälle durch eine erhöhte Aufmerksamkeit gegenüber der Erkrankung bedingt sein könnte. Dieser Zusammenhang wird in einer Publikation von Iwashyna und Angus als sogenanntes „Will-Rogers-Phänomen“ beschrieben [68].

5.2 Outcome im nationalen und internationalen Vergleich

Die Intensivstationssterblichkeit der Patienten mit schwerer Sepsis einschließlich septischem Schock lag in der Erhebung am Universitätsklinikum Eppendorf bei 40%. Die Krankenhaussterblichkeit betrug 42,2%.

In der INSEP-Gesamtstudie entsprach die Krankenhausmortalität mit 40,4% in etwa der Mortalität am UKE [124]. Die am UKE erhobene Krankenhausmortalität deckt sich zudem mit der Mortalität einer retrospektiven, computerbasierten Studie zur Kostenabschätzung, die eine Krankenhausmortalität von 42,6% [100] angibt, und der Analyse des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2011, die eine Krankenhausmortalität von 42,8% bei schwerer Sepsis und sogar von 60,5% beim septischen Schock dokumentiert [27]. In der zehn Jahre alten deutschen Prävalenzstudie von Engel et al. ergab sich eine Intensivstationsmortalität von 48,4% und eine Krankenhaussterblichkeit von 55,2% für die schwere Sepsis und den septischen Schock [41]. Im Vergleich zu dieser Studie zeigt sich also eine Abnahme der Sterblichkeitsrate im Zeitverlauf. Dies ist ebenfalls in anderen internationalen Studien festgestellt worden [10, 23, 52, 63, 73, 74, 80, 96, 135, 165].

Die beobachtete Mortalität ist vergleichbar mit Ergebnissen anderer europäischer Studien, die auf den Intensivstationen zwischen 15,5 und 48,2% [15, 72] und im gesamten Krankenhausaufenthalt zwischen 27 und 55% angegeben werden [15, 21, 23, 45, 63, 67, 72, 78, 88, 162]. Aktuelle Kontrollgruppenstudien zu Interventionen der Sepsis-Forschung zeigen für die schwere Sepsis ebenfalls Mortalitätsraten von ca. 43% [8, 29]. Es fallen große Unterschiede zwischen den einzelnen Ländern auf [150]. Die Intensivstationsmortalität ist hierbei in den skandinavischen Ländern vergleichsweise gering [45, 72, 150]. Dies, sowie auch die niedrigeren Inzidenzraten könnte durch weniger multiresistente Keime und eine geringere Anzahl HIV-Erkrankter erklärbar sein [72]. In osteuropäischen Ländern hingegen ist die Mortalitätsrate relativ hoch [78, 150, 162]. Im Vergleich mit den USA zeigte sich in einer nicht-randomisierten Studie der Surviving Sepsis Campaign in einer Datenerhebung von 2005 bis 2010 ein deutlicher Unterschied in der Mortalität der schweren Sepsis zwischen den Vereinigten Staaten und Europa (28,3% vs. 41,1%). Dies ist darin begründet, dass die Patienten in Europa kränker waren. Nach einer Adjustierung der Erkrankungsschwere waren keine signifikanten Unterschiede mehr nachweisbar [88]. In unterschiedlichen aktuellen Studien aus den USA wurden für die

schwere Sepsis Mortalitätsraten zwischen 22,6% und 36,9% bestimmt [52, 80, 155]. Diese Zahlen entsprechen ungefähr den Studienergebnissen aus Australien/ Neuseeland, die Mortalitätsraten zwischen 18,4% und 37,5% angeben [44, 74, 137]. Auffällig ist hier vor allem der in der Publikation von Kaukonen et al. dokumentierte starke Rückgang der Mortalitätsraten in den Jahren 2000 bis 2012 mit einer Abnahme von 16,7% (35% auf 18,4%), was einer Reduktion von 1,3% pro Jahr entspricht. Zwar ist eine deutliche Verminderung der Mortalitätsraten auch in anderen Studien dokumentiert worden, jedoch finden sich in keiner anderen Untersuchung ähnlich niedrige Werte wie in dieser australischen Studie.

Zusammenfassend ist die Mortalität der schweren Sepsis weiterhin sehr hoch, auch wenn es deutliche Unterschiede zwischen den verschiedenen Ländern gibt. Diese lassen sich neben Unterschieden in geographischen und sozialen Verhältnissen und den Versorgungssystemen auch mit Differenzen im Studiendesign der einzelnen Erhebungen begründen [42, 72, 91]. Eine amerikanische Studie aus dem Jahre 2014 konnte beispielsweise Abweichungen von über 10% bezüglich der Mortalität je nach Definition und Methodik zeigen [135]. Einen Konsens findet man in den verschiedenen Studien zur Abnahme der Mortalitätsraten über die Zeit [10, 23, 52, 63, 73, 74, 80, 96, 135, 165]. Dies war ein erklärtes Ziel der Barcelona Deklaration der Surviving Sepsis Campaign 2002, die eine Reduktion der Mortalität um 25% in fünf Jahren anstrebte [134], die jedoch nicht durch den Einsatz neuer Medikamente, sondern durch eine höhere Aufmerksamkeit gegenüber der Erkrankung mit schnellen Interventionen und verbesserten intensivmedizinischen Versorgungsmöglichkeiten zustande kam [35]. Trotz der Abnahme der relativen Mortalitätsraten kam es aufgrund der steigenden Inzidenzen für die schwere Sepsis jedoch zu einer jährlichen Zunahme der absoluten Anzahl an Todesfällen [23, 52, 74, 96]. Auch ist zu berücksichtigen, dass eine steigende Zahl von Patienten in die Pflegebedürftigkeit entlassen werden [80]. Es wurden eine nicht unerhebliche Mortalität in den Monaten und Jahren nach der Sepsis sowie eine beeinträchtigte Lebensqualität beschrieben [159]. Eine Studie von Iwashyna aus dem Jahre 2010 beispielsweise erfasste bei Patienten, die eine schwere Sepsis überlebt hatten, eine erhöhte Zahl kognitiver und funktionaler Einschränkungen mit einer 5-Jahres-Mortalität von 81,9% [69].

5.3 Patientencharakteristika im nationalen und internationalen Vergleich

5.3.1 Geschlecht

In der Erhebung am UKE waren 64,4% der Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock männlich. Das relative Risiko zu erkranken war in dieser Untersuchungsgruppe für Männer ca. 1,5mal höher als für Frauen. Es ließen sich keine signifikanten Unterschiede in der Mortalität nachweisen.

Der Prozentanteil männlicher Patienten an allen septischen Erkrankungen in der INSEP-Gesamtstudie entspricht in etwa dem Anteil am UKE (62,1%) [124]. Auch in vielen internationalen Studien wurde für Männer ein höheres Risiko an einer Sepsis zu erkranken, herausgestellt. Hierbei werden neben genetischen und hormonellen Faktoren auch der Lebensstil als Grund diskutiert [35, 48]. Der Anteil männlicher Patienten liegt je nach Studie zwischen 50,7 und 70,1% [1, 15, 21–23, 39, 40, 42, 63, 72, 74, 78, 80, 81, 150, 155, 162]. Nach den Ergebnissen mehrerer Studien hat das Geschlecht jedoch keinen Einfluss auf die Mortalität [23, 40, 162], nur bei über achtzigjährigen Frauen ließ sich eine erhöhte Mortalität im Geschlechtsvergleich feststellen [40].

5.3.2 Alter

In der Untersuchungsgruppe mit schwerer Sepsis und septischem Schock lag das Durchschnittsalter der Patienten bei 63,2 Jahren. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit ohne bzw. mit schwerer Sepsis im Beobachtungszeitraum.

Im Vergleich zur INSEP-Gesamtstudie sind die Patienten im UKE im Schnitt etwas jünger [124]. Im internationalen Vergleich liegt das Durchschnittsalter zwischen 57,9 und 70 Jahren [1, 15, 21, 45, 63, 72, 74, 78, 131, 144, 162].

Eine brasilianische Studie konnte ebenfalls keine signifikanten Altersdifferenzen zwischen den Patienten mit und ohne schwere Sepsis nachweisen [131], allerdings konnte eine amerikanische Studie im Zeitverlauf eine disproportionale Steigerung der Inzidenz bei älteren Patienten zeigen. In dieser war das Alter ein unabhängiger Risikofaktor für die Mortalität. Als mögliche Gründe wurden eine schlechtere Immunantwort, höhere Komorbiditätsraten sowie die Pneumonie als häufigste Infektion mit schlechterem Outcome benannt [97]. In den ROC-Analysen in der

Untersuchung am UKE zeigt sich in der Intensivstationspopulation nur eine mäßige Vorhersagekraft des Alters für die Mortalität bei Patienten mit schwerer Sepsis (AUC= 0,68).

5.3.3 *Ursprung der Infektion und Infektionsfokus*

Von den Erkrankungsfällen auf den Intensivstationen des UKE handelte es sich zu einem Großteil um nosokomiale Infektionen (55,5%). Den größten Teil an Infektionen machten hierbei mit 44,4% nosokomial auf der Normalstation erworbene Infektionen aus. Nur in 11,1% der Fälle wurde die Infektion auf der Intensivstation erworben. In 40% der Fälle hatte die Infektion einen ambulanten Ursprung.

Im Vergleich zur INSEP-Gesamtstudie ist der Gesamtanteil nosokomialer Infektionen vergleichbar hoch. Allerdings wurde in diesem Untersuchungskollektiv die Hälfte aller nosokomialen Infektionen auf der Intensivstation erworben [124]. Diese Zahlen entsprechen den Ergebnissen der Prävalenzstudie von Engel et al. [41]. In einer Analyse des deutschen Krankenhaus-Infektions-Surveillance-Systems, das Daten aus fast 590 Intensivstationen erfasst, wurde die Zahl nosokomialer Infektionen auf ca. 57.900 pro Jahr geschätzt. Zudem lässt sich eine Zunahme multiresistenter Erreger verzeichnen [56]. Diese fand sich auch in weiteren Studien [119].

In internationalen Untersuchungen zeigen sich diesbezüglich starke Unterschiede [12, 23, 42, 72, 162]. In der Vergleichsstudie von Europa und den USA gab es in Europa signifikant mehr nosokomiale Infektionen [88]. Eine prospektive kanadische Studie aus dem Jahre 2004 konnte zudem einen Zusammenhang der Mortalität mit dem Ort der Infektion sowie mit dem Zeitpunkt der auf der Intensivstation erworbenen Infektion nachweisen. Das Risiko zu versterben war bei nosokomialen Infektionen höher als bei ambulant erworbenen. Spät erworbene Infektionen gingen ebenfalls mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko einher [95]. Am UKE war in der Mehrheit der Fälle eine Pneumonie der Infektionsfokus (53,3%), gefolgt von intraabdominellen (12,2%) und urogenitalen Infektionen (10%). Dies deckt sich mit den Ergebnissen mehrerer internationaler Studien [5, 6, 12, 97, 131, 144, 150, 161, 162]. Es wird hierbei eine höhere Mortalität für intraabdominelle Infektionen und Pneumonien herausgestellt [6], während für urogenitale Infektionen in mehreren Studien ein besseres Outcome beschrieben wird [15, 22, 85]. In der durchgeführten Untersuchung wurden bei 88,1% der Patienten mit schwerer Sepsis Blutkulturen abgenommen. Hierbei konnten

jedoch in 62,2% keine Erreger nachgewiesen werden. In mikrobiologischen Proben vom vermuteten Infektionsort gelang in 75,6% ein Erregernachweis. Allerdings wurden in 14,4% der Fälle keine Proben zur mikrobiologischen Untersuchung ins Labor eingeschickt. Sowohl in den Blutkulturen (17,8%) als auch in den Proben vom vermuteten Infektionsort (25,6%) wurden am häufigsten grampositive Keime, gefolgt von gramnegativen Erregern und Pilzen identifiziert. Im Vergleich zur INSEP-Gesamtstudie wurden etwas mehr Blutkulturen (82,3%) abgenommen. Auch lag der Anteil nicht-gewonnener Proben in der INSEP-Studie mit 17,7% leicht über dem Anteil am UKE. Im Unterschied zum UKE wurden in den Kulturen vom vermuteten Infektionsort vor allem gramnegative Keime identifiziert [124]. Die Prozentanteile positiver Erregernachweise entsprechen den in der Literatur beschriebenen Werten. Nur ca. 30 bis 40% aller abgenommenen Blutkulturen bei der schweren Sepsis sind positiv [35]. In einer spanischen Studie betrug der Anteil positiver Blutkulturen sogar nur 12,5% [42]. Ein mikrobiologischer Nachweis gelang in 23,5 bis 40% der Fälle nicht [15, 22, 23, 35, 41, 42, 44, 78]. Tendenziell ist eine Verschiebung des Keimspektrums zu mehr grampositiven Erregern und Pilzinfektionen zu verzeichnen [11, 23, 41, 44, 67, 96, 150], dennoch werden in vielen Studien noch immer mehr gramnegative Keime nachgewiesen [10, 12, 15, 42, 78, 149].

Zusammenfassend zeigen diese Daten die Wichtigkeit der Umsetzung präventiver Strategien zur Vermeidung nosokomialer Infektionen, die weiterhin einen erheblichen Anteil der schweren Sepsiserkrankungen bedingen und mit einem schlechten Outcome korrelieren.

5.3.4 Behandlungsdauer

Am UKE wurden von den Patienten mit einer schweren Sepsis oder einem septischen Schock 80% aus internistischen/neurologischen Gründen aufgenommen. Bei den 18,9% chirurgischen Aufnahmen handelte es sich bei 47% um ungeplante chirurgische Eingriffe. Auch im Literaturvergleich erfolgte die Aufnahme in der Mehrzahl der Fälle aus internistischen Gründen [1, 12, 15, 23, 41, 42, 150, 162].

Die durchschnittliche Liegedauer auf der Intensivstation betrug bei den Patienten mit schwerer Sepsis im UKE 15,6 Tage. Die Verweildauer im Krankenhaus lag bei 31,9 Tagen. Damit sind die Liegedauern etwas länger als in der INSEP-Gesamtstudie [124]. Dies könnte darin begründet sein, dass es sich in einer Universitätsklinik um

ein Patientenkollektiv mit einem schlechteren vorausgehenden Gesundheitsstatus handelt. In anderen deutschen Studien wurden Intensivstationsverweildauern von 13,2 bis 16,6 Tagen angegeben [41, 100]. Es zeigten sich signifikant längere Liegedauern in Europa im Vergleich zu den Vereinigten Staaten von Amerika sowohl auf der Intensivstation als auch bezüglich der Gesamtliegedauer im Krankenhaus [88]. Es ist eine Abnahme der Liegedauer im Zeitverlauf [21, 80, 96] festzustellen. Zudem konnte ein Zusammenhang der Dauer der Liegezeit mit der Anzahl der Organdysfunktionen gezeigt werden [58]. Unterschiedliche Studienergebnisse gibt es zur Abhängigkeit der Liegedauer vom Entlassungsstatus. Während einige Studien zu dem Ergebnis kommen, dass Überlebende einen längeren Aufenthalt hatten als Verstorbene, kommen andere Studien zur gegenteiligen Auffassung [10, 22, 63, 80, 100, 162]. In der Erhebung am UKE konnte eine signifikant längere Verweildauer bei Patienten mit schwerer Sepsis oder septischen Schock als bei Patienten ohne Sepsis gezeigt werden. Dieser Befund durch die Ergebnisse mehrerer internationaler Studien bestätigt [67, 150]. In der Untersuchung am UKE ergab sich jedoch in der ROC-Analyse keine relevante Vorhersagekraft der Liegedauer auf der Intensivstation (AUC=0,53) für die Mortalität bei Patienten mit schwerer Sepsis.

5.3.5 Infektionsparameter

Die erhobenen Infektionsparameter entsprechen den Werten der INSEP-Studie [124]. Lediglich die gemessenen PCT- und Laktat-Konzentrationen waren in der Untersuchungspopulation am UKE höher als in der Gesamtstudie. In den ROC-Analysen für die Vorhersagefähigkeit für die Mortalität waren am UKE durch die Infektionsparameter keine guten Vorhersagen möglich (AUC=0,32-0,67). Die beste Vorhersage wurde durch die Laktatwerte in den ersten und zweiten 24 Stunden nach Sepsisbeginn erzielt (AUC= 0,66 und 0,67). Es zeigten sich jedoch zwischen Überlebenden und Verstorbenen deutliche Unterschiede in den Laborwerten. So waren die durchschnittlichen Laktatwerte in der Gruppe der verstorbenen Patienten mit Sepsis signifikant höher als die der überlebenden. Dies ist schlüssig, da die Laktatwerte eine Aussage über den Vitalstatus machen [33]. Anders als in der Literatur beschrieben hatte die Laktatclearance hingegen keinen hohen Einfluss auf die Mortalität [57, 60]. Die Procalcitonin-Werte in der Gruppe der Überlebenden waren signifikant höher.

Es besteht Konsens darin, dass es für die Sepsisdiagnose nicht nur einen einzigen diagnostischen Test gibt, sondern dass es sich vielmehr um ein klinisch definiertes Syndrom ohne „Goldstandard-Biomarker“ handelt [35]. In anderen Studien konnte eine gute Vorhersagekraft für Procalcitonin als Marker für die Mortalität gezeigt werden [33]. Für das C-reaktive Protein ergab sich hingegen keine gute Vorhersagekraft [33]. In einer großen Review-Studie aus dem Jahre 2010, in der 178 Biomarker aus 3370 Studien analysiert wurden, konnte keiner von ihnen eine Sensitivität oder Spezifität für die Sepsis von >90% bezogen auf das Outcome oder die Diagnosestellung erzielen [113]. Bezüglich der Vorhersagefähigkeit bei der Diagnosestellung fanden sich für Procalcitonin (PCT) durchweg höhere AUC und somit eine bessere Vorhersagekraft als für das C-reaktive Protein (CRP) [30, 33, 93, 142]. Die Werte für die Vorhersagekraft sind allerdings je nach Studie sehr unterschiedlich. So beträgt die AUC je nach Studie für PCT zwischen 0,78 und 0,93 [30, 93, 138, 151] und für das CRP zwischen 0,55 und 0,74 [30, 93, 132]. Es gibt jedoch auch Studien, die nur eine geringe Differenzierungsfähigkeit zwischen SIRS und Sepsis für PCT und CRP zeigen [28, 138]. Während für die CRP-Konzentrationen kein Zusammenhang mit der Schwere der Sepsis gezeigt werden konnte [30, 132], korrelierte die Höhe des Procalcitonins in mehreren Studien mit dem Schweregrad der Sepsis [28, 30].

Als Schlussfolgerung ergibt sich: Biomarker können für die Erkennung einer Sepsis hilfreich sein, jedoch eignet sich kein Biomarker als einziges Kriterium für die Sepsisdiagnose.

5.3.6 Simplified Acute Physiology-II -Score (SAPS-II-Score)

Der in den ersten 24 Stunden des Intensivstationsaufenthalts bestimmte SAPS-II-Score war in der Gruppe der Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock im UKE (50,9) durchschnittlich geringfügig höher als in der INSEP-Gesamtstudie (45)[124]. Hieraus lässt sich vermuten, dass die Patienten des UKE sich bei Aufnahme in einem etwas schlechteren Gesundheitszustand befanden. Diese Werte passen zu denen aus der Literaturrecherche, wo SAPS-II für Patienten mit schwerer Sepsis von 44 bis 56 beschrieben wurden [1, 22, 23, 41, 72]. In der Untersuchung am UKE fielen zudem signifikant höhere SAPS-II-Werte bei Patienten mit schwerer Sepsis im Vergleich zu den Patienten ohne Sepsis auf. Bei allen untersuchten Patienten hatte der SAPS-II eine sehr hohe Vorhersagekraft für die Mortalität

(AUC=0,89), die sich auch in anderen Studien zeigte [13, 23, 82, 92, 102]. Bei den Patienten mit schwerer Sepsis war die Vorhersagekraft für die Mortalität jedoch etwas geringer (AUC=0,78), was darin begründet sein könnte, dass eine Sepsis auch bei vorher gesunden Patienten eine hohe Mortalitätsrate hat. Wie zu erwarten, war der SAPS-II zudem in der Erhebung am UKE bei den Patienten, die an der Sepsis verstarben, signifikant höher als bei denen, die die schwere Sepsis überlebten.

Zusammenfassend lässt sich also festhalten, dass der SAPS-II ein guter Anhaltswert für die Vorhersage der Mortalität ist. Die vorhergesagte Mortalität entspricht zudem in etwa der tatsächlichen Mortalität. Sie liegt in der untersuchten Gruppe einige Prozentpunkte unter der errechneten Mortalität, der Verlauf der Kurven in Bezug auf die Mortalität in Abhängigkeit vom SAPS-II-Score ist jedoch nahezu gleich, wie Abbildung 13 zeigt [82, 84].

5.3.7 Organdysfunktionen

Zu Beginn der Sepsis war Hypotension (76,1%) mit der Notwendigkeit eines Vasopressoreneinsatzes (68,9%) die häufigste Organdysfunktion, gefolgt von respiratorischer Insuffizienz (71,1%). Dies deckt sich mit den Ergebnissen der INSEP-Gesamtstudie[124]. Auch in vielen internationalen Studien waren Herz-Kreislauf-Beeinträchtigungen und Oxygenierungsstörungen die am häufigsten dokumentierten Organdysfunktionen [12, 15, 21, 58, 78, 81, 88, 150]. Entsprechend mussten auch im UKE 61,1% der Patienten beatmet werden. In internationalen Publikationen waren 50 bis 87,3% beatmet worden. In der Vergleichsstudie der Surviving-Sepsis-Campaign zeigte sich, dass in Amerika signifikant weniger Patienten mechanisch beatmet wurden als in Europa. Diese Untersuchung zeigte bezüglich der Organdysfunktionen ebenfalls deutliche Unterschiede zwischen Europa und den USA. So hatten in Amerika die Mehrheit nur eine Organdysfunktion, während in Europa signifikant mehr Patienten an einem Multiorgandysfunktionssyndrom litten [88]. Insgesamt war sowohl in Europa als auch in Amerika eine Zunahme von Multiorgandysfunktionen zu verzeichnen [21, 80, 88, 96]. Es zeigte sich auch, dass die Anzahl an betroffenen Organen einen entscheidenden Einfluss auf die Prognose hat [67, 72, 78, 96, 150, 154]. In der Untersuchung am UKE hatte ein Großteil der Patienten ebenfalls mehr als eine Organdysfunktion. Der SOFA-Score lag im Schnitt am ersten Tag der schweren Sepsis bei 8,8. In anderen Studien sind mit SOFA-Score-Werten zwischen 6,5 und 9,6 ähnliche Ergebnisse beschrieben

worden [15, 23, 41, 131, 150]. In der ROC-Analyse für den SOFA-Score am ersten Tag der schweren Sepsis ergab sich eine AUC von 0,71. Am Tag der Entlassung (einschließlich Tod) war die AUC sogar 0,98. Dies zeigt den Zusammenhang der durch den SOFA-Score abgebildeten Organdysfunktionen mit der Prognose der Patienten. Die Patienten, die an der schweren Sepsis verstarben, hatten auch am Tag des Todes durch mehrere Organdysfunktionen einen sehr hohen SOFA-Score (im Mittel 11), während die Patienten, die lebend verlegt wurden im Durchschnitt nur einen SOFA-Score von 2 hatten. Die gute Vorhersagekraft zeigte sich auch in anderen Studien, die für den SOFA-Score AUC von 0,8 angaben [30, 132]. Anders als in der Publikation von Ferreira et al. war die Differenz der SOFA-Werte in der durchgeführten Untersuchung nicht gut für eine Mortalitätsprognose geeignet [43]. Da es sich bei den septischen Krankheitsbildern um ein klinisch definiertes Syndrom handelt und in mehreren Studien gezeigt wurde, dass die SIRS-Kriterien für die Diagnose einer Sepsis eine suboptimale Differenzierungsfähigkeit besitzen [35, 47, 148, 164], soll eine neue Sepsisdefinition geschaffen werden, die sich weniger auf Zeichen und Marker und mehr auf Organdysfunktionen stützt [35, 101]. Zudem ergab eine Untersuchung aus Australien, dass 1/8 aller klinisch imponierenden schweren septischen Erkrankungen durch die SIRS-Kriterien nicht erkannt werden. Hierbei spielen Medikamente, welche die Ausbildung der SIRS-Kriterien verhindern, eine entscheidende Rolle [73]. Bei der neuen Sepsis-Definition spielt der SOFA-Score dann eine größere Rolle.

5.4 Methodenkritik

Diese Erhebung fand nur über einen kurzen Zeitraum in einem Wintermonat statt. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass es saisonale Variationen mit höheren Inzidenzen für die Sepsis im Winter gibt [37]. Insbesondere Pneumonien, die eine erhöhte Mortalität aufweisen, traten nach einer finnischen Studie vor allem im Winter auf [118]. Um verallgemeinerungsfähige Aussagen zur Inzidenz in der Klinik für Intensivmedizin am UKE machen zu können und um Veränderungen über die Zeit zu dokumentieren, müsste man eine Beobachtung über einen längeren Zeitraum durchführen oder unterschiedliche Zeitintervalle miteinander vergleichen. Eine methodische Schwäche dieser Erhebung war zudem, dass bei Erfüllen der Kriterien für eine schwere Sepsis nach Aufnahme diese Fälle als inzidente Fälle gewertet wurden, obwohl der Patient die Infektion bereits vor der Aufnahme auf die

Intensivstation gehabt haben konnte und nur die Kriterien für die schwere Sepsis erst im Verlauf ausgebildet. Dies könnte zu einer Überschätzung der Inzidenzrate geführt haben. Da die Untersuchung anhand der Sepsis-Kriterien der ACCP/SCCM-Konsensuskonferenz durchgeführt wurde, wurden in dieser Erhebung zudem alle SIRS-negativen Sepsiserkrankungen nicht berücksichtigt. In Bezug auf die Auswertung der Infektionsparameter ist anzumerken, dass eine Abnahme der PCT-Werte nur bei etwas mehr als der Hälfte der Patienten stattfand. Auf die Schwierigkeiten der Vergleichbarkeit mit anderen Publikationen aufgrund der sehr unterschiedlichen Studiendesigns wurde bereits im Teil 5.1 hingewiesen.

5.5 Ausblick

Die Sepsis gehört zu den ältesten und dennoch bis heute am schlechtesten definierbaren Syndromen in der Medizin [5] und ist trotz zahlreicher Bemühungen weiterhin eine große Herausforderung mit steigenden Erkrankungsraten und einer hohen Sterblichkeit. Zur weiteren Forschung werden neue Sepsisdefinitionen benötigt, die in allen Studien angewandt werden können und sich auch in der klinischen Praxis bewähren [35]. Die Beschreibung des Internationalen Sepsis Forums im Rahmen des Merinoff-Symposiums, welche die Sepsis als einen lebensbedrohlichen Zustand beschreibt, der auftritt, wenn die Reaktion des Körpers auf eine Infektion das körpereigene Gewebe sowie Organe schädigt [36, 148], sollte hierbei als Grundlage für eine an Organdysfunktionen orientierte neue Sepsisdefinition dienen. Für eine höhere Aufmerksamkeit dieser wichtigen Erkrankung gegenüber sollte auch weiterhin eine Aufnahme in den „Global burden of disease report“ angestrebt werden, auf diese Weise neue Strategien zur Erkennung und Behandlung der Sepsis voranzutreiben [35].

6. Zusammenfassung

Weltweit erkranken pro Jahr ca. 31,5 Mio. Menschen an einer Sepsis, von denen 5,3 Mio. versterben. Die durchgeführte prospektive Studie konnte zeigen, dass die schwere Sepsis weiterhin eine häufige und lebensbedrohliche Erkrankung auch in der Klinik für Intensivmedizin am Universitätsklinikum Eppendorf darstellt. Anders als in anderen internationalen Studien konnte keine Zunahme der Inzidenz festgestellt werden. Im Vergleich zur deutschen Prävalenzstudie aus dem Jahre 2003 ist die Mortalität der schweren Sepsis zudem leicht gefallen, ist aber weiterhin alarmierend hoch. Bei der Mehrzahl der Erkrankungsfälle handelt es sich um nosokomiale Infektionen. Es ist also nötig, weitere Maßnahmen zur Vermeidung solcher Infektionen zu ergreifen. Auffällig ist, dass es auch in dieser Untersuchung nur einen geringen Anteil positiver Blutkulturen gab. Erhöhte Infektionsparameter waren nachweisbar, allerdings hatten die untersuchten Biomarker keine gute Vorhersagekraft für die Mortalität. Biomarker, wie insbesondere das Procalcitonin, können bei der Diagnosestellung hilfreich sein, eignen sich jedoch nicht als Goldstandard. Der intensivmedizinische „SAPS-II-Score“ war bei Patienten mit schwerer Sepsis im Vergleich zu nicht-septischen Patienten signifikant erhöht. Auch eine gute Vorhersagekraft für die Mortalität konnte gezeigt werden. Ebenfalls eine gute Prognosefähigkeit besitzt in dieser Erhebung der „SOFA-Score“. Ein Großteil der Patienten mit schwerer Sepsis litt an mehreren Organdysfunktionen, hierbei waren Oxygenierungsstörungen und Hypotension am häufigsten.

Im Vergleich zur nationalen INSEP-Studie war die Inzidenzrate für eine schwere Sepsis in der Untersuchungspopulation des Universitätsklinikum Eppendorfs deutlich geringer als in der Gesamtstudie. Ein weiterer relevanter Unterschied zeigte sich bei den nosokomialen Infektionen. In der Gesamtstudie wurde ein Großteil der Infektionen auf der Intensivstation erworben, während diese im Patientenkollektiv des UKEs nur einen geringen Anteil der nosokomialen Infektionen ausmachte. Im Hinblick auf die Laborparameter, die Prävalenz, die Mortalität sowie die Erregerdiagnostik ergaben sich keine größeren Unterschiede zwischen der Untersuchungsgruppe am UKE und der Population der INSEP-Studie.

Die Datenerhebung zeigt also, dass die Sepsis nach wie vor eine lebensbedrohliche Erkrankung darstellt, die einer größeren Aufmerksamkeit bedarf als bisher. Es sollten

deshalb weitere große epidemiologische Studien durchgeführt werden, um mögliche Veränderungen in der Inzidenz und Mortalität in den kommenden Jahren dokumentieren und entsprechend handeln zu können.

Abstract

On a world-wide scale there are about 31,5 Mio. cases of sepsis annually, out of which 5,3 Mio are fatal. This prospective study was able to show that severe sepsis is still a common and life-threatening illness in the intensive care unit at the University Medical Center Hamburg-Eppendorf. Contrary to the results of other international studies, no increase in cases was found. In comparison with the 2003 German study on prevalence, mortality of severe sepsis has slightly decreased. However, it is still alarmingly high. In the majority of the cases sepsis was caused by nosocomial infections. Accordingly, further measures to prevent such infections need to be taken. It is conspicuous that in this study there was again only a marginal number of positive blood cultures. Elevated infection parameters were detectable. However, the predictive power of the studied biomarkers was disappointingly low. Biomarkers, especially Procalcitonin, can be helpful for diagnosis, but they do not sufficiently characterize patients at risk for later mortality. The "SAPS-II-Score" was significantly elevated in patients with severe sepsis compared to non-septic patients. A good predictive capability for mortality could be demonstrated. In this study the "SOFA-Score" offered good indications. A large part of patients with severe sepsis was suffering from multiple organ dysfunctions, most frequently from oxygenation disorders and hypotension.

The incidence rate for severe sepsis in the UKE (University Medical Center Hamburg-Eppendorf) study group was much smaller than that reported in the national "INSEP-survey". Additionally, most of the nosocomial infections reported in the INSEP-survey were acquired in the intensive care unit (ICU). In the UKE only a small fraction of the nosocomial infections were acquired in the intensive care units. There are no relevant differences regarding the prevalence, mortality, and laboratory parameters between the two studies. The study shows that sepsis is still a life-threatening illness which demands great attention. Further big epidemiological studies should be conducted in order to document possible changes in incidence and mortality in the coming years.

7. Anhang

7.1 SAPS-II-Score

Maßgeblich sind die **schlechtesten Werte** in den **ersten 24 Stunden** seit dem zur Intensivstations-Aufnahme führenden Ereignis.

Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die Punktwerte:

Tabelle 9: Übersicht über den SAPS-II-Score, nach Le Gall, 1993 [82] (AIDS= Acquired Immune Deficiency Syndrome, GCS = Glasgow Coma Scale)

Alter	<i>(Jahren)</i>
<40	0
40-59	7
60-69	12
70-74	15
75-79	16
>80	18
Herzfrequenz (pro Min.)	
<40	11
40-69	2
70-119	0
120-159	4
>160	7
Blutdruck (syst.,mmHg)	
<70	13
70-99	5
100-199	0
>200	2
Temperatur (°C)	
<39,0	0
>39,0	3

bei Beatmung PaO₂(mmHg)/FiO₂	
<100	11
100-199	9
>200	6
Urinausscheidung (l/Tag)	
<0,5	11
0,5-0,99	4
>1,0	0
Harnstoff (mg/dl)	
<60	0
60-179	6
>180	10
oder	oder
Harnstoff-Stickstoff (mg/dl)	
<28	0
28-83	6
>84	10
Leukozyten (10³/mm³)	
<1,0	12
1,0-19,9	0
>20	3
Kalium (mmol/l)	
<3	3
3,0-4,9	0
>5	3
Natrium (mmol/l)	
<125	5
125-144	0
>145	1
Serum Bikarbonat (mEq/l)	
<15	6
15-19	3
>20	0

Bilirubin (mg/dl)	
<4,0	0
4,0-5,9	4
>6,0	9
GCS (vor Sedierung)	
>6	26
6-8	13
9-10	7
11-13	5
14-15	0
Vorerkrankungen	
metastasierendes Karzinom	9
maligne hämatol. Erkrankung	10
AIDS	17
Zuweisung auf die Intensivstation	
elektiv chirurgisch	0
medizinisch	6
ungeplant chirurgisch	8

7.2 Glasgow Coma Scale

Tabelle 10: Glasgow Coma Scale [114]

Punktzahl	Augen öffnen	verbale Reaktion	motorische Reaktion
6	-	-	auf Aufforderung
5	-	konversationsfähig und orientiert	auf Schmerzreize gezielt
4	spontan	desorientiert	normale Beugeabwehr
3	auf Aufforderung	inadäquate Äußerungen	Beugesynergysmen
2	auf Schmerzreiz	unverständliche Laute	Strecksynergysmen
1	keine Reaktion	keine Reaktion	keine Reaktion

7.3 Sequential Organ Failure Assessment

Grundlage für die Erhebung sind die jeweils schlechtesten Werte für jedes Organsystem.

Die Tabelle zeigt eine Übersicht über die einfließenden Parameter:

Tabelle 11: Übersicht über den SOFA-Score, nach Vincent, 1996 (GSC= Glasgow Coma Scale) [147]

Organ	Parameter	1	2	3	4
Lunge	PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	<400	<300	<200 mit Beatmung	<100 mit Beatmung
Niere	Kreatinin (mg/dl) Ausfuhrmenge (ml/Tag)	1,2-1,9	2,0-4,9	3,5-4,9 <500	>5,0 <200
Leber	Bilirubin (mg/dl)	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	>12,0
Herz/ Kreislauf	Blutdruck (mmHg) und Katecholamine	MAP <70	Dobutamin <5 oder Dobutamin (jede Dosis) für min. 1 Stunde	Dobutamin >5 oder Adrenalin/ Nor- adrenalin <0,1/µg/kg* min.	Dobutamin >15 oder Adrenalin/ Nor- adrenalin >0,1/µg/kg* min.
Blut	Thrombozyten (1000/mm ³)	<150	<100	<50	<20
ZNS	GCS	14-13	12-10	9-6	>6

7.4 Vergleich INSEP

Tabelle 12: Vergleich der Patientencharakteristika der INSEP-Studie und mit der Untersuchung am UKE (SAPS-II-Score= Simplified Acute Physiology Score) [124]

	INSEP			UKE		
	Gesamt	Sepsis	keine Sepsis	gesamt	Sepsis	keine Sepsis
Alter	69 [57-77]	71 [59-78]	69 [57-77]	66	66	
männlich	57,7%	62,1%	57,1%	55,2%	64,4%	54%
SAPS-II-Score	31 [22-43]	45 [35-58]	29 [21-40]	34	49	33
chirurgisch geplant	41%	13,8%	45%	61%	10%	68%
Not-OP	21%	34%	19,1%	6,18%	8,9%	5,8%
Trauma	3,9%	1,8%	4,2%	1,88%		2%
medizinisch	33%	49%	30,7%	30,91%	80%	24,2%
andere	1,0%	1,5%	1,%			
Liegedauer Intensivstation	2 [1-6]	11 [4-23]	2 [1-4]	3	10	2
Liegedauer Krankenhaus	14 [8-24]	24 [13-42]	13 [8-22]	14	22	13
Intensivstationsmortalität		34,3%	6%	9%	40%	4,7%
Krankenhausesmortalität	13,5%	40,8%	9,6%		42,2%	

Tabelle 13: Vergleich der Inzidenz, Prävalenz, Infektionsparameter und Organdysfunktionen von UKE und INSEP (GCS= Glasgow Coma Scale, NS= Normalstation, ITS= Intensivtherapiestation, SOFA= Sequential Organ Failure Assessment Score) [124]

	INSEP		UKE	
Inzidenz	11,64	pro 1000	5,91	pro 1000
	Personentage (95%-CI: [10,51-12,86])		Personentage (95%-CI: [0,4; 11,4])	
Prävalenz (Punktprävalenz)	17,9% (95%-CI: [16,3-19,7])		4,2% (95%-CI: [0,36; 0,47])	
Ort des Auftretens der Sepsis:				
1. Notaufnahme			28,9%	
2. ITS			28,9%	
3. Normalstation			41,1%	
4. OP			1,1%	
Ursprung der Infektion	42,6%			
1. Ambulant	4,6%		40%	
2. nosokomial			4,4%	
Pflegeheim	21,2%		44,4%	
3. nosokomial				
Normalstation	25,7%			
4. nosokomial ITS			11,1%	
Fokus der Infektion:				
1. Pneumonie	46,6%		53,3%	
2. Gastrointestinal	28,7%		12,2%	
3. urogenital	12,6%		10%	
Erregernachweis Blutkultur				
1. positiv	29,9%		26,7%	
2. negativ	52,4%		62,2%	
3. nicht abgenommen	17,7%		11,1%	
Erregernachweis				

	INSEP	UKE
Infektionsort		
1. positiv	64,6%	
2. negativ	18,6%	61,1%
3. nicht abgenommen	17,7%	24,4%
		14,4%
positiver Erregernachweis		
Blutkultur	grampositiv	> grampositiv >
	gramnegativ	> gramnegativ >
	Pilze/Parasiten	Pilze/Parasiten
positiver Erregernachweis	gramnegativ	> grampositiv >
Infektionsort	grampositiv > Pilze	gramnegativ > Pilze
akute Encephalopathie Tag1	43,9%	24,4%
akute Encephalopathie Tag2		23,3%
Oxygenierungsstörung Tag 1	66,1%	71,1%
Oxygenierungsstörung Tag 2		57,8%
Hypotonie Tag 1		76,7%
Hypotonie Tag 2		71,1%
Vasopressor Tag 1		68,9%
Vasopressor Tag 2		61,1%
Inotropika Tag 1		14,4%
Inotropika Tag 1		10%
Oligurie Tag 1	44,2%	35,6%
Oligurie Tag 2		26,7%
Akutes Nierenversagen Tag1		44,4%
Akutes Nierenversagen Tag2		36,7%
Thrombozytopenie Tag 1		30%
Thrombozytopenie Tag 2		32,2%
Metabolische Azidose Tag 1	43,44%	54,4%
Metabolische Azidose Tag 2	28,5%	37,8%
Temperatur (°C)	37,9 [36,2-38,7]	36,88

	INSEP	UKE
Leukozyten ($10^9/l$)	16,1 [10,8-23,0]	13,9
Herzfrequenz (/min)	112 [100-130]	113
Atmung		
1. Normal	4,7%	3,3%
2. Tachypnoe	15,5%	61,1%
3. Beatmung oder CPAP	53,5%	20%
4. $PaO_2 \leq 75\text{mmHg}$ / $PaO_2/FiO_2 \leq$ 250 mmHg	22,3%	10%
5. $PaCO_2 \leq 33\text{mmHg}$	3,6%	2,2%
6. unbekannt		
CRP [mg/l]	190 [103-287]	122
PCT [ng/ml]	4,2 [1,0-17,3]	2,0
Laktat [mmol/l] Tag 1	2,3 [1,4-4,3]	2,2
Laktat [mmol/l] Tag 2	1,8 [1,2-3,2]	1,9
SOFA Tag 1	9 [7-12]	9
SOFA Tag 7	7 [4-10]	8
SOFA Entlassungstag		5

1.2 Sepsis

Datum des Auftretens der Sepsis	__ / __ / ____ Tag / Monat / Jahr	<input type="checkbox"/> erstmalige Sepsis <input type="checkbox"/> rezurrenente Sepsis
SIRS-Kriterien (mind. 2 zutreffend)	<input type="checkbox"/> Hypo- ($\leq 36^\circ\text{C}$) oder Hyperthermie ($\geq 38^\circ\text{C}$) <input type="checkbox"/> Tachykardie ($\geq 90/\text{min}$) <input type="checkbox"/> Tachypnoe ($\geq 20/\text{min}$) und/oder arterieller $\text{pCO}_2 \leq 4,3 \text{ kPa}$ (33 mmHg) und/oder maschinelle Beatmung <input type="checkbox"/> Leukozytose $\geq 12.000/\mu\text{l}$ oder Leukopenie $\leq 4.000/\mu\text{l}$ und/oder Linksverschiebung $\geq 10\%$	
Ort des Auftretens der Sepsis	<input type="checkbox"/> Notaufnahme <input type="checkbox"/> ITS <input type="checkbox"/> IMC <input type="checkbox"/> OP <input type="checkbox"/> Normalstation	
Ursprung der Infektion	<input type="checkbox"/> ambulant erworben <input type="checkbox"/> nosokomial (Pflegeeinrichtung) nosokomial (Normalstation) <input type="checkbox"/> intern <input type="checkbox"/> extern nosokomial (ITS/IMC) <input type="checkbox"/> intern <input type="checkbox"/> extern	
Fokus der Infektion (Mehrfachauswahl möglich)	<input type="checkbox"/> Pneumonie <input type="checkbox"/> Atemwege, sonstige <input type="checkbox"/> kardiovaskulär <input type="checkbox"/> intraabdominell/gastrointestinal <input type="checkbox"/> urogenital <input type="checkbox"/> Wundinfektion <input type="checkbox"/> Knochen/Weichteile <input type="checkbox"/> ZNS <input type="checkbox"/> primäre Bakteriämie <input type="checkbox"/> Katheterinfektion <input type="checkbox"/> thorakal <input type="checkbox"/> andere <input type="checkbox"/> unbekannt	
Erregernachweis aus Blutkultur	<input type="checkbox"/> nicht abgenommen <input type="checkbox"/> Blutkultur negativ positiv: <input type="checkbox"/> Gram pos. <input type="checkbox"/> Gram neg. <input type="checkbox"/> Anaerobier <input type="checkbox"/> Pilze <input type="checkbox"/> Viren <input type="checkbox"/> Parasiten <input type="checkbox"/> andere	
Erregernachweis von vermuteten Infektionsort	<input type="checkbox"/> nicht abgenommen <input type="checkbox"/> Kultur negativ positiv: <input type="checkbox"/> Gram pos. <input type="checkbox"/> Gram neg. <input type="checkbox"/> Anaerobier <input type="checkbox"/> Pilze <input type="checkbox"/> Viren <input type="checkbox"/> Parasiten <input type="checkbox"/> andere	

1.3 Neue sepsisbedingte Organdysfunktion

	Initial bei Aufnahme/Diagnose	24 Std. nach Aufnahme/Diagnose
Akute Encephalopathie (reduzierte Vigilanz, Unruhe, Desorientiertheit, Delir ohne Beeinflussung durch Psychotropika)	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
Oxygenierungsstörung ($\text{paO}_2 < 10 \text{ kPa}$ (75 mmHg) unter Raumluft, $\text{paO}_2/\text{FIO}_2 \leq 33 \text{ kPa}$ (250 mmHg) ohne manifeste pulmonale o. kardiale Erkrankung als Ursache)	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
Hypotonie (systolischer arterieller Blutdruck $\leq 90 \text{ mmHg}$ oder mittlerer arterieller Blutdruck $\leq 70 \text{ mmHg}$ über mind. 1 Stunde trotz adäquater Volumenzufuhr bei Abwesenheit anderer Schockursachen)	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
Vasopressor (z.B. Noradrenalin in jeglicher Dosierung)	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
Inotropika (z.B. Dobutamin in jeglicher Dosierung)	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
Oligurie (Urinausscheidung $\leq 0,5 \text{ ml/kg/Std.}$ über mindestens eine Stunde trotz ausreichender Volumensubstitution)	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
Akutes Nierenversagen (Oligurie und/oder Anstieg des Serum-Kreatinins $\geq 2\times$ über den Referenzbereich des jeweiligen Labors.)	<input type="checkbox"/> ja (ohne Dialyse) <input type="checkbox"/> ja (mit Dialyse) <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja (ohne Dialyse) <input type="checkbox"/> ja (mit Dialyse) <input type="checkbox"/> nein
Thrombozytopenie (Thrombozyten $\leq 100.000/\mu\text{l}$ oder Thrombozytenabfall $>30\%$ in 24 Std. ohne Blutverlust als Ursache)	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
Metabolische Azidose (Basendefizit $\geq 5,0 \text{ mEq/l}$ oder eine Plasma-Laktat-Konzentration $\geq 1,5\times$ oberhalb des Referenzbereichs des jeweiligen Labors)	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein

1.4 Klinische Daten innerhalb der ersten 24h (am weitesten von der Norm abweichend)

Temperatur (°C) <small>Hypo- (≤36°C) oder Hyperthermie (≥38°C)</small>	---	<input type="radio"/> unbekannt
Leukozyten <small>Leukozytose ≥12.000/μl oder Leukopenie ≤4.000/μl</small>	----- <input type="radio"/> G/l; 1/nl; 1000/μl <input type="radio"/> 1/μl	<input type="radio"/> unbekannt
Herzfrequenz (1/min) <small>Tachykardie (≥90/min)</small>	---	<input type="radio"/> unbekannt
Atmung	<input type="radio"/> normal <input type="radio"/> Tachypnoe (≥20/min) <input type="radio"/> Beatmung/ CPAP <input type="radio"/> PaO ₂ ≤ 75 mmHg (≤ 10 kPa) bei Raumluft oder PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 250 mmHg (≤ 40 kPa) unter O ₂ -Applikation <input type="radio"/> PaCO ₂ ≤ 33mmHg (4,3kPa)	<input type="radio"/> unbekannt
Linksverschiebung im Differenzialblutbild ≥10 %	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> unbekannt
CRP	--- <input type="radio"/> mg/l <input type="radio"/> mg/dl <input type="radio"/> μmol/l	<input type="radio"/> unbekannt
Procalcitonin (ng/ml)	---	<input type="radio"/> unbekannt

1.5 Laktat

Maximum Tag 1 (Tag des Auftretens der Sepsis)	Maximum Tag 2
----- <input type="radio"/> mmol/l <input type="radio"/> mg/dl <input type="radio"/> unbekannt	----- <input type="radio"/> mmol/l <input type="radio"/> mg/dl <input type="radio"/> unbekannt

1.6 Verlauf-SOFA Subscores (Anleitung siehe Begleitblatt)

	Tag 1	Tag 7	Entlassung ITS
Kreislauf			
Pulmo			
Gerinnung			
Niere			
Leber			
ZNS			

1.7 Follow up: Bei Verlegung in ein anderes Krankenhaus:

Entlassungsdatum letztes Krankenhaus -- / -- / -- --
Tag / Monat / Jahr

Status bei KH- Entlassung überlebt verstorben



ETHIK-KOMMISSION DER
ÄRZTEKAMMER
HAMBURG

Körperschaft des öffentlichen Rechts

Ärzttekammer Hamburg · Postfach 76 01 09 · 22051 Hamburg

Herrn
Dr. med. Axel Nierhaus
Klinik für Intensivmedizin
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistraße 52
20246 Hamburg

20.11.2013

Bearb.-Nr.: MC-272/13 (bei Schriftwechsel bitte angeben)

Betr.: Ihr Schreiben vom 13.09.2013

Sehr geehrter Herr Dr. Nierhaus,

wir bestätigen den Eingang Ihres o.g. Schreibens und haben davon Kenntnis genommen, dass auf Grund eines positiven, für den koordinierenden Studienleiter erteilten Votums der Ethik-Kommission an der Medizinischen Fakultät der RWTH Aachen in Hamburg die Studie

Inzidenz der schweren Sepsis und des septischen Schocks auf Intensivstationen in Deutschland
Prüfplancode: INSEP-Studie

durchgeführt wird.

Wir schließen uns dem vorbezeichneten Votum an und stimmen dem Vorhaben zu. Bei der Nachbegutachtung der o.g. Studie wurden die von der federführenden Ethik-Kommission beratenen Dokumente berücksichtigt.

Zu Ihrer Information:

Nachbegutachtungen von Multicenterstudien finden bei der Ethik-Kommission der Ärztekammer Hamburg regelmäßig außerhalb der Sitzungen statt. Diese Prüfungen werden im Auftrag der Ethik-Kommission durchgeführt vom Vorsitzenden in Zusammenarbeit mit der Geschäftsführerin.

Die Ethik-Kommission arbeitet auf der Grundlage deutschen Rechts und Berufsrechts sowie in Anlehnung an die ICH-GCP-Richtlinien.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. Th. Weber
- Vorsitzender -

Anlage: Gebührenbescheid

i.A. ausgefertigt

Maike Habeck-Heyer, Dipl.-Dok.
Kommiss. Geschäftsführung der Kommission

P.S.: Wir bitten darum, für diese nachbegutachtete Studie ggfs. keine SAE Meldungen zu übersenden, es sei denn, das Nutzen-Risiko-Verhältnis hat sich verändert. In diesem Fall bitten wir, den Berichten eine Bewertung des Leiters der Klinischen Prüfung sowie der federführenden Ethik-Kommission beizufügen.

8. Abkürzungsverzeichnis

95%-CI	95%-Konfidenzintervall
ACCP	American College of Chest Physicians
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
APACHE	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
AUC	Area under the curve
BIPAP	Biphasic Positive Airway Pressure
BK	Blutkultur
CARS	compensatory anti-inflammatory response syndrome
CD64-Antigen	Cluster-of-differentiation-64-Antigen
CDC	Center of Disease Control
CO	Kohlenstoffmonoxid
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
CRF	Case-Report-Forms
CRP	C-reaktives Protein
DAMPS	damage-associated molecular patterns
DIC	disseminierte intravasale Gerinnung
ESICM	European Society of intensive care medicine
gram -	grampositiv
gram +	gramnegativ
GCS	Glasgow Coma Scale
HIV	Human immunodeficiency virus
HMGB1	High mobility group protein B1
ICD	International Classification of disease
IL-1,-4,-6,-8,-10	Interleukin 1, -4, -6, -8, -10
ITS	Intensivtherapiestation
LBP	lipopolysaccharidbindendes Protein
MAD	mittlerer arterieller Druck
MODS	Multi Organ Dysfunction Syndrome
n	Patientenzahl
NO	Stickstoffmonoxid
Not-OP	Notfall-Operation
OP	Operation

p	Wahrscheinlichkeit
paCO ₂ /FiO ₂	Horowitz-Index
PAMPS	pathogen-associated molecular patterns
PaO ₂	arterieller Sauerstoff-Partialdruck
PAR1	plasminogen activator inhibitor type 1
pCO ₂	Kohlendioxid-Partialdruck
PCT	Procalcitonin
PIRO	Prädisposition, Infektion, Response, Organdysfunktion
PRRs	pattern recognition-receptors
ROC	Receiver Operating Characteristic
SAPS	Simplified Acute Physiology Score
SCCM	Society of Critical Care Medicine
sCD14-ST	soluble cluster of differentiation 14 subtype
SD= Std-Abw.	Standard-Abweichung
SepNet	Kompetenznetzwerk Sepsis
SIRS	Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom
SNPs	single-nucleotide-polymorphisms
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment Score
sTREM-1	soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
UKE	Universitätsklinikum Eppendorf
ZNS	Zentrales Nervensystem

9. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Zusammenhang zwischen systemischem inflammatorischen Response-Syndrom (SIRS), Sepsis und Infektion, modifiziert nach Bone et al. 1992 [18].....	8
Abbildung 2: Stadien der Sepsis, modifiziert nach Jawad, 2012 [70]	9
Abbildung 3: Algorithmus zur Diagnostik nach der Sepsis-3-Definition, modifiziert nach Singer et al., 2016 (MAD=mittlerer arterieller Druck, SOFA=Sequential Organ Failure Assessment, qSOFA=quick Sequential Organ Failure Assessment, GCS= Glasgow Coma Scale), [133].....	11
Abbildung 4: Übersicht über die Pathogenese der Sepsis. Aus: Riedemann N, Guo X et al., 2004.....	16
Abbildung 5: Mortalität in Abhängigkeit vom SAPS (Simplified Acute Physiology Score), Le Gall, 1993 [77].....	20
Abbildung 6: Übersicht über die Akute-Phase-Proteine im Zeitverlauf, modifiziert nach Meisner et al., 1991 IL-6= Interleukin-6, IL-10= Interleukin-10, PCT= Procalcitonin, CRP= c-reaktives Protein, TNF= Tumornekrosefaktor)	24
Abbildung 7: Altersverteilung in der Gesamtpopulation in Jahren (n = Patientenzahl)	29
Abbildung 8: Aufnahmegrund auf die Intensivstation (ITS) aller beobachteten Patienten in Prozent (n= Patientenzahl)	30
Abbildung 9: Status bei Entlassung von der Intensivstation der beobachteten Gesamtpopulation in Prozent (n= Patientenzahl)	30
Abbildung 10: Liegedauer auf der Intensivstation aller beobachteten Patienten in Tagen (n= Patientenzahl)	31
Abbildung 11: Status bei Entlassung aus dem Universitätsklinikum Eppendorf in Prozent (UKE= Universitätsklinikum Eppendorf, n= Patientenzahl)....	32
Abbildung 12: Liegedauer der Gesamtpopulation im UKE in Tagen (UKE= Universitätsklinikum Eppendorf, n= Patientenzahl).....	32
Abbildung 13: Verteilung des SAPS-II-Scores in der Gesamtpopulation (SAPS-II-Score=Simplified Acute Physiology Score II, n= Patientenzahl)	33

Abbildung 14: Übersicht über das untersuchte Patientenkollektiv (ITS= Intensivtherapiestation, n= Patientenzahl)	34
Abbildung 15: Einteilung der Gesamtpopulation in Abhängigkeit vom Auftreten einer schweren Sepsis während des Beobachtungszeitraums auf der Intensivstation in Prozent (ITS= Intensivtherapiestation)	35
Abbildung 16: Altersverteilung in der Gruppe der Patienten ohne schwere Sepsis im Beobachtungszeitraum in Jahren (n= Patientenzahl)	36
Abbildung 17: Aufnahmegrund auf die Intensivstation in der Gruppe der Patienten ohne schwere Sepsis im Beobachtungszeitraum in Prozent (Not-OP= Notfalloperation, n= Patientenzahl).....	37
Abbildung 18: Status bei Entlassung von der Intensivstation der Patienten ohne schwere Sepsis im Beobachtungszeitraum in Prozent (n= Patientenzahl).....	38
Abbildung 19: Liegedauer auf der Intensivstation der Patienten ohne schwere Sepsis im Beobachtungszeitraum in Tagen (n= Patientenzahl)	38
Abbildung 20: Status bei Entlassung aus dem UKE der Patienten ohne schwere Sepsis im Beobachtungszeitraum in Prozent (UKE= Universitätsklinikum Eppendorf, n= Patientenzahl).....	39
Abbildung 21: Übersicht über die Liegedauer im UKE der Patienten ohne schwere Sepsis im Beobachtungszeitraum (UKE= Universitätsklinikum Eppendorf, n= Patientenzahl)	39
Abbildung 22: Verteilung des SAPS-II-Scores in der Gruppe der Patienten ohne schwere Sepsis im Beobachtungszeitraum (SAPS-II= Simplified Acute Physiology Score II).....	40
Abbildung 23: Altersverteilung in der Gruppe der Patienten mit schwerer Sepsis/septischem Schock im Beobachtungszeitraum (n = Patientenzahl).....	41
Abbildung 24: Übersicht über den Aufnahmegrund auf die Intensivstation der Patienten mit schwerer Sepsis/septischem Schock im Beobachtungszeitraum in Prozent (Not-OP= Notfall-Operation, n = Patientenzahl).....	41
Abbildung 25: Status bei Entlassung von der Intensivstation der Patienten mit schwerer Sepsis im Beobachtungszeitraum in Prozent (n = Patientenzahl).....	42

Abbildung 26: Status der Patienten mit schwerer Sepsis/ septischem Schock bei Entlassung aus dem Universitätsklinikum Eppendorf in Prozent (UKE= Universitätsklinikum Eppendorf, n = Patientenzahl).....	43
Abbildung 27: Liegedauer auf der Intensivstation der Patienten mit schwerer Sepsis/septischem Schock im Beobachtungszeitraum in Tagen (n = Patientenzahl).....	43
Abbildung 28: Liegedauer im UKE der Patienten mit schwerer Sepsis/septischem Schock im Beobachtungszeitraum in Tagen (UKE= Universitätsklinikum Eppendorf, n = Patientenzahl)	44
Abbildung 29: Verteilung des SAPS-II-Scores in der Gruppe der Patienten mit schwerer Sepsis im Beobachtungszeitraum (SAPS-II-Score= Simplified Acute Physiology Score II, n = Patientenzahl)	44
Abbildung 30: Ort des Auftretens der Sepsis-Symptome in Prozent (ITS= Intensivtherapiestation, OP= Operationsaal, ZNA=zentrale Notaufnahme, n = Patientenzahl)	45
Abbildung 31: Ursprung der Sepsis-Infektion in Prozent (ITS= Intensivtherapiestation n=Patientenzahl).....	46
Abbildung 32: Fokus der Infektionen in Prozent (ZNS= Zentrales Nervensystem, n=Patientenzahl).....	47
Abbildung 33: Erregernachweis aus der Blutkultur in Prozent (gram +/- = grampositiv/negativ, BK= Blutkultur, n = Patientenzahl)	48
Abbildung 34: Mikrobiologischer Erregernachweis vom vermuteten Infektionsort in Prozent (gram +/- = grampositiv/negativ, n = Patientenzahl)	48
Abbildung 35: Übersicht über die Atmungsparameter der Patienten mit schwerer Sepsis in % (CPAP= continuous positive airway pressure, P _a O ₂ = Sauerstoffpartialdruck, P _a CO ₂ = Kohlendioxidpartialdruck, n = Patientenzahl).....	51
Abbildung 36: Verteilung des SOFA-Scores am Tag des Auftretens der schweren Sepsis (SOFA= Sequential Organ Failure Assessment, n= Patientenzahl).....	51
Abbildung 37: Verteilung des SOFA-Scores am 7.Tag nach dem Auftreten der schweren Sepsis (SOFA= Sequential Organ Failure Assessment, n= Patientenzahl).....	52

Abbildung 38: Verteilung des SOFA-Scores am Entlassungstag von der Intensivstation (SOFA= Sequential Organ Failure Assessment, n= Patientenzahl).....	53
Abbildung 39: Vergleich der Altersverteilung der Patienten ohne schwere Sepsis bzw. mit schwerer Sepsis im Beobachtungszeitraum (n= Patientenzahl) ...	54
Abbildung 40: Vergleich des in den ersten 24 Stunden nach Aufnahme erfassten SAPS-II-Scores der Patienten ohne bzw. mit schwerer Sepsis im Beobachtungszeitraum (SAPS-II =Simplified Acute Physiology Score II, n= Patientenzahl).....	55
Abbildung 41: Vergleich der Liegedauer der Patienten auf der Intensivstation ohne bzw. mit schwere Sepsis im Beobachtungszeitraum (ITS= Intensivtherapiestation, n= Patientenzahl)	56
Abbildung 42: Vergleich der Gesamtliegedauer in Tagen im UKE der Patienten ohne bzw. mit schwerer Sepsis im Beobachtungszeitraum (UKE= Universitätsklinikum Eppendorf, n= Patientenzahl).....	57
Abbildung 43: Vergleich des Entlassungsstatus von der Intensivstation der Patienten ohne bzw. mit schwerer Sepsis im Beobachtungszeitraum (n= Patientenzahl).....	58
Abbildung 44: Vergleich der Mortalität der Patienten ohne und mit schwerer Sepsis im Beobachtungszeitraum anhand einer Kaplan-Meier-Kurve (ITS= Intensivtherapiestation, n= Patientenzahl)	60
Abbildung 45: Vergleich der 28-Tage-Mortalität der Patienten ohne bzw. mit schwerer Sepsis (n= Patientenzahl).....	61
Abbildung 46: Vergleich des 28-Tage-Überlebens der Patienten ohne bzw. mit schwere Sepsis im Beobachtungszeitraum (ITS= Intensivtherapiestation).....	62
Abbildung 47: Vergleich des SAPS-II-Scores in der Gruppe der Patienten mit schwerer Sepsis im Beobachtungszeitraum nach Erkrankungszeitpunkt (ITS= Intensivtherapiestation, n=Patientenzahl)	63
Abbildung 48: ROC-Kurve bezüglich der Vorhersage der Mortalität in der Gesamtgruppe (ROC=Receiver Operating Characteristic, SAPS-II-Score= Simplified Acute Physiology Score, ITS= Intensivtherapiestation).....	65

Abbildung 49: ROC-Kurve bezüglich der Vorhersage der Mortalität in der Gruppe der Patienten mit schwerer Sepsis (ROC=Receiver Operating Characteristic, SAPS-II = Simplified Acute Physiology Score, ITS= Intensivtherapiestation).....	66
Abbildung 50: ROC-Kurve bezüglich der Vorhersage der Mortalität durch die Infektionsparameter CRP, Leukozytenzahl und PCT in der Gruppe der Patienten mit schwerer Sepsis (ROC=Receiver Operating Characteristic, CRP= C-reaktives Protein, PCT= Procalcitonin).....	67
Abbildung 51: ROC-Kurve bezüglich der Vorhersage der Mortalität durch die Vitalparameter Temperatur und Herzfrequenz in der Gruppe der Patienten mit schwerer Sepsis (ROC=Receiver Operating Characteristic)	68
Abbildung 52: ROC-Kurve bezüglich der Vorhersage der Mortalität durch die Laktatwerte und deren Verlauf in der Gruppe der Patienten mit schwerer Sepsis (ROC=Receiver Operating Characteristic)	69
Abbildung 53: ROC-Kurve bezüglich der Vorhersage der Mortalität durch die SOFA-Scores in der Gruppe der Patienten mit schwerer Sepsis (ROC=Receiver Operating Characteristic, SOFA-Score= Sequential Organ Failure Assessment).....	70
Abbildung 54: ROC-Kurve bezüglich der Vorhersage der Mortalität durch den Verlauf der SOFA-Scores in der Gruppe der Patienten mit schwerer Sepsis (ROC=Receiver Operating Characteristic, SOFA-Score= Sequential Organ Failure Assessment).....	71

10. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Vorhersage der Mortalität durch die Differenzen im SOFA-Score.....	21
Tabelle 2: Korrelation von Procalcitonin-Werten mit der Erkrankungsschwere, modifiziert nach Bloos und Reinhart [16].....	25
Tabelle 3: Übersicht über die neuen sepsisbedingten Organdysfunktionen/die kreislaufunterstützende Medikation initial bei Aufnahme und nach 24 Std. in Prozent (n = Patientenzahl)	49
Tabelle 4: Anzahl der neu aufgetretenen Organdysfunktionen in den ersten 24 Stunden nach Beginn der schweren Sepsis	49
Tabelle 5: Übersicht über die erhobenen klinischen Daten (am weitesten von der Norm abweichend) innerhalb der ersten 24 Std., die Laktatwerte wurden zusätzlich auch nach weiteren 24 Std. erhoben (CRP= C-reaktives Protein, PCT=Procalcitonin, n = Patientenzahl)	50
Tabelle 6: Übersicht über die Verteilung der schweren Sepsis nach Geschlecht	58
Tabelle 7: Übersicht über den Entlassungsstatus von der Intensivstation	59
Tabelle 8: Übersicht über das 28-Tage Überleben der Patienten ohne bzw. mit schwerer Sepsis auf der Intensivstation (Patienten, die lebend entlassen wurden, gelten als überlebende Patienten)	61
Tabelle 9: Übersicht über den SAPS-II-Score, nach Le Gall, 1993 [82] (AIDS= Acquired Immune Deficiency Syndrome, GCS = Glasgow Coma Scale)	89
Tabelle 10: Glasgow Coma Scale [114]	91
Tabelle 11: Übersicht über den SOFA-Score, nach Vincent, 1996 (GSC= Glasgow Coma Scale) [147]	92
Tabelle 12: Vergleich der Patientencharakteristika der INSEP-Studie und mit der Untersuchung am UKE (SAPS-II-Score= Simplified Acute Physiology Score) [124].....	93
Tabelle 13: Vergleich der Inzidenz, Prävalenz, Infektionsparameter und Organdysfunktionen von UKE und INSEP (GCS= Glasgow Coma Scale, NS= Normalstation, ITS= Intensivtherapiestation, SOFA= Sequential Organ Failure Assessment Score) [124]	94

11. Literaturverzeichnis

- [1] Adrie, C., Alberti, C., Chaix-Couturier, C., Azoulay, É., Lassence, A. de, Cohen, Y., Meshaka, P., Cheval, C., Thuong, M., Troché, G., Garrouste-Orgeas, M., and Timsit, J.-F. 2005. Epidemiology and economic evaluation of severe sepsis in France: age, severity, infection site, and place of acquisition (community, hospital, or intensive care unit) as determinants of workload and cost. *J Crit Care* 20, 1, 46–58.
- [2] Alberti, C., Brun-Buisson, C., Burchardi, H., Martin, C., Goodman, S., Artigas, A., Sicignano, A., Palazzo, M., Moreno, R., Boulme, R., Lepage, E., and Le Gall, R. 2002. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive care medicine* 28, 2, 108–121.
- [3] Allen, K. S., Sawheny, E., and Kinasewitz, G. T. 2015. Anticoagulant modulation of inflammation in severe sepsis. *World journal of critical care medicine* 4, 2, 105–115.
- [4] Angus, D. C., Linde-Zwirble, W. T., Lidicker, J., Clermont, G., Carcillo, J., and Pinsky, M. R. 2001. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Critical care medicine* 29, 7, 1303–1310.
- [5] Angus, D. C. and van der Poll, Tom. 2013. Severe sepsis and septic shock. *The New England journal of medicine* 369, 9, 840–851.
- [6] Angus, D. C. et al. 2001. Epidemiology of sepsis- an update. *Critical care medicine*, 109–116.
- [7] Annane, D., Bellissant, E., and Cavillon, J.-M. 2005. Septic shock. *The Lancet* 365, 9453, 63–78.
- [8] Asfar, P., Meziani, F., Hamel, J.-F., Grelon, F., Megarbane, B., Anguel, N., Mira, J.-P., Dequin, P.-F., Gergaud, S., Weiss, N., Legay, F., Le Tulzo, Y., Conrad, M., Robert, R., Gonzalez, F., Guitton, C., Tamion, F., Tonnelier, J.-M., Guezenec, P., Van Der Linden, Thierry, Vieillard-Baron, A., Mariotte, E., Pradel, G., Lesieur, O., Ricard, J.-D., Hervé, F., Du Cheyron, D., Guerin, C., Mercat, A., Teboul, J.-L., and Radermacher, P. 2014. High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *The New England journal of medicine* 370, 17, 1583–1593.

- [9] Assicot, M., Gendrel, D., Carsin, H., Raymond, J., Guilbaud, J., and Bohuon, C. 1993. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 341, 8844, 515–518.
- [10] Banta, J. E., Joshi, K. P., Beeson, L., and Nguyen, H. B. 2012. Patient and hospital characteristics associated with inpatient severe sepsis mortality in California, 2005-2010. *Critical care medicine* 40, 11, 2960–2966.
- [11] Bauer, M., Brunkhorst, F., Welte, T., Gerlach, H., and Reinhart, K. 2006. Sepsis. Aktuelle Aspekte zu Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. *Der Anaesthesist* 55, 8, 835–845.
- [12] Beale, R., Reinhart, K., Brunkhorst, F. M., Dobb, G., Levy, M., Martin, G., Martin, C., Ramsey, G., Silva, E., Vallet, B., Vincent, J.-L., Janes, J. M., Sarwat, S., and Williams, M. D. 2009. Promoting Global Research Excellence in Severe Sepsis (PROGRESS): lessons from an international sepsis registry. *Infection* 37, 3, 222–232.
- [13] Beck, D. H., Smith, G. B., Pappachan, J. V., and Millar, B. 2003. External validation of the SAPS II, APACHE II and APACHE III prognostic models in South England: a multicentre study. *Intensive care medicine* 29, 2, 249–256.
- [14] Bender, R. and Lange, S. 2007. Was ist ein Konfidenzintervall? *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 132 Suppl 1, 8.
- [15] Blanco, J., Muriel-Bombín, A., Sagredo, V., Taboada, F., Gandía, F., Tamayo, L., Collado, J., García-Labattut, A., Carriedo, D., Valledor, M., Frutos, M. de, López, M.-J., Caballero, A., Guerra, J., Alvarez, B., Mayo, A., and Villar, J. 2008. Incidence, organ dysfunction and mortality in severe sepsis: a Spanish multicentre study. *Critical care (London, England)* 12, 6, R158.
- [16] Bloos, F. and Reinhart, K. 2014. Rapid diagnosis of sepsis. *Virulence* 5, 1, 154–160.
- [17] Bloos, F., Trips, E., Nierhaus, A., Briegel, J., Heyland, D. K., Jaschinski, U., Moerer, O., Weyland, A., Marx, G., Gründling, M., Kluge, S., Kaufmann, I., Ott, K., Quintel, M., Jelschen, F., Meybohm, P., Rademacher, S., Meier-Hellmann, A., Utzolino, S., Kaisers, U. X., Putensen, C., Elke, G., Ragaller, M., Gerlach, H., Ludewig, K., Kiehntopf, M., Bogatsch, H., Engel, C., Brunkhorst, F. M., Loeffler, M., and Reinhart, K. 2016. Effect of Sodium Selenite Administration and Procalcitonin-Guided Therapy on Mortality in Patients With Severe Sepsis

- or Septic Shock: A Randomized Clinical Trial. *JAMA internal medicine* 176, 9, 1266–1276.
- [18] Bone, R. C. 1991. Let's agree on terminology: definitions of sepsis. *Critical care medicine* 19, 7, 973–976.
- [19] Bone, R. C. 1992. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *CHEST* 101, 6, 1644.
- [20] Bone, R. C. 1997. Sepsis: A New Hypothesis for Pathogenesis of the Disease Process. *CHEST* 112, 1, 235.
- [21] Bouza, C., López-Cuadrado, T., Saz-Parkinson, Z., and Amate-Blanco, J. M. 2014. Epidemiology and recent trends of severe sepsis in Spain: a nationwide population-based analysis (2006-2011). *BMC Infect. Dis.* 14, 3863.
- [22] Brun-Buisson, C. 1995. Incidence, Risk Factors, and Outcome of Severe Sepsis and Septic Shock in Adults. *JAMA* 274, 12, 968.
- [23] Brun-Buisson, C., Meshaka, P., Pinton, P., and Vallet, B. 2004. EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. *Intensive care medicine* 30, 4, 580–588.
- [24] Brunkhorst, F. M. 2006. Epidemiologie, Ökonomie und Praxis -- Ergebnisse der deutschen Prävalenzstudie des Kompetenznetzwerkes Sepsis (SepNet). *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 41, 1, 43–44.
- [25] Brunkhorst, F. M. 2006. Epidemiology, Economy and Practice - Results of the German Study on Prevalence by the Competence Network Sepsis (SepNet). *Anesthesiol Intensivmed Notfall* 41, 01, 43–44.
- [26] Brunkhorst, F. M. 2008. Sepsismarker--was ist sinnvoll? *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 133, 48, 2512–2515.
- [27] Brunkhorst, F. M. 2013. Epidemiologie der Sepsis in deutschen Krankenhäusern – eine Analyse administrativer Daten. *Intensiv-News, Forum für Intensiv-und Notfallmedizin* 17, 4, 1–3.
- [28] Brunkhorst, F. M., Wegscheider, K., Forycki, Z. F., and Brunkhorst, R. 2000. Procalcitonin for early diagnosis and differentiation of SIRS, sepsis, severe sepsis, and septic shock. *Intensive care medicine* 26 Suppl 2, 52.
- [29] Caironi, P., Tognoni, G., Masson, S., Fumagalli, R., Pesenti, A., Romero, M., Fanizza, C., Caspani, L., Faenza, S., Grasselli, G., Iapichino, G., Antonelli, M.,

- Parrini, V., Fiore, G., Latini, R., and Gattinoni, L. 2014. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *The New England journal of medicine* 370, 15, 1412–1421.
- [30] Castelli, G. P., Pognani, C., Cita, M., Stuani, A., Sgarbi, L., and Paladini, R. 2006. Procalcitonin, C-reactive protein, white blood cells and SOFA score in ICU: diagnosis and monitoring of sepsis. *Minerva Anesthesiol* 72, 1-2, 69–80.
- [31] Charchafli, J., Wei, J., Labaze, G., Hou, Y. J., Babarsh, B., Stutz, H., Lee, H., Worah, S., and Zhang, M. 2012. The role of complement system in septic shock. *Clin. Dev. Immunol.* 2012, 407324.
- [32] Cid, J., Aguinaco, R., Sánchez, R., García-Pardo, G., and Llorente, A. 2010. Neutrophil CD64 expression as marker of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *J. Infect.* 60, 5, 313–319.
- [33] Clec'h, C., Ferriere, F., Karoubi, P., Fosse, J. P., Cupa, M., Hoang, P., and Cohen, Y. 2004. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in patients with septic shock. *Critical care medicine* 32, 5, 1166–1169.
- [34] Cohen, J. 2002. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature* 420, 6917, 885–891.
- [35] Cohen, J., Vincent, J.-L., Adhikari, Neill K J, Machado, F. R., Angus, D. C., Calandra, T., Jaton, K., Giulieri, S., Delaloye, J., Opal, S., Tracey, K., van der Poll, Tom, and Pelfrene, E. 2015. Sepsis: a roadmap for future research. *The Lancet infectious diseases* 15, 5, 581–614.
- [36] Czura, C. J. 2011. "Merinoff symposium 2010: sepsis"-speaking with one voice. *Molecular medicine (Cambridge, Mass.)* 17, 1-2, 2–3.
- [37] Danai, P. A., Sinha, S., Moss, M., Haber, M. J., and Martin, G. S. 2007. Seasonal variation in the epidemiology of sepsis. *Critical care medicine* 35, 2, 410–415.
- [38] Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information. Dokumentationsvorschriften zur Erfassung der intensivmedizinischen Komplexbehandlung.
- [39] Dombrovskiy, V. Y., Martin, A. A., Sunderram, J., and Paz, H. L. 2007. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: a trend analysis from 1993 to 2003. *Critical care medicine* 35, 5, 1244–1250.

- [40] Eachempati, S. R. 1999. Gender-Based Differences in Outcome in Patients With Sepsis. *Arch Surg* 134, 12, 1342.
- [41] Engel, C., Brunkhorst, F. M., Bone, H.-G., 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., and Reinhart, K. 2007. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive care medicine* 33, 4, 606–618.
- [42] Esteban, A., Frutos-Vivar, F., Ferguson, N. D., Peñuelas, O., Lorente, J. A., Gordo, F., Honrubia, T., Algora, A., Bustos, A., García, G., Diaz-Regañón, I. R., and de Luna, Rafael Ruiz. 2007. Sepsis incidence and outcome: contrasting the intensive care unit with the hospital ward. *Critical care medicine* 35, 5, 1284–1289.
- [43] Ferreira, F. L. 2001. Serial Evaluation of the SOFA Score to Predict Outcome in Critically Ill Patients. *JAMA* 286, 14, 1754.
- [44] Finfer, S., Bellomo, R., Lipman, J., French, C., Dobb, G., and Myburgh, J. 2004. Adult-population incidence of severe sepsis in Australian and New Zealand intensive care units. *Intensive care medicine* 30, 4, 589–596.
- [45] Flaatten, H. 2004. Epidemiology of sepsis in Norway in 1999. *Critical care (London, England)* 8, 4, 4.
- [46] Fleig, V., Brenck, F., Wolff, M., and Weigand, M. A. 2011. Scoring-Systeme in der Intensivmedizin. Grundlagen, Modelle, Anwendung und Grenzen. *Der Anaesthetist* 60, 10, 963–974.
- [47] Fleischmann, C., Scherag, A., Adhikari, N. K., Hartog, C. S., Tsaganos, T., Schlattmann, P., Angus, D. C., and Reinhart, K. 2015. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis - Current Estimates and Limitations. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*
- [48] Fleischmann, C., Thomas-Rueddel, D. O., Hartmann, M., Hartog, C. S., Welte, T., Heublein, S., Dennler, U., and Reinhart, K. 2016. Hospital Incidence and Mortality Rates of Sepsis. *Deutsches Arzteblatt international* 113, 10, 159–166.
- [49] Flierl, M. A., Schreiber, H., and Huber-Lang, M. S. 2006. The role of complement, C5a and its receptors in sepsis and multiorgan dysfunction

- syndrome. *Journal of investigative surgery : the official journal of the Academy of Surgical Research* 19, 4, 255–265.
- [50] Freeman, J. and Hutchison, G. B. 1980. Prevalence, incidence and duration. *American journal of epidemiology* 112, 5, 707–723.
- [51] Friesecke, S., Stecher, S.-S., Gross, S., Felix, S. B., and Nierhaus, A. Extracorporeal cytokine elimination as rescue therapy in refractory septic shock. A prospective single-center study. *J Artif Organs*, 1–8. DOI=10.1007/s10047-017-0967-4.
- [52] Gaieski, D. F., Edwards, J. M., Kallan, M. J., and Carr, B. G. 2013. Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the United States. *Critical care medicine* 41, 5, 1167–1174.
- [53] GALL, J. 1983. SIMPLIFIED ACUTE PHYSIOLOGICAL SCORE FOR INTENSIVE CARE PATIENTS. *The Lancet* 322, 8352, 741.
- [54] Galley, H. F. 2011. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in sepsis. *British journal of anaesthesia* 107, 1, 57–64.
- [55] Gaus, W. and Muche, R. 2014. *Medizinische Statistik. Angewandte Biometrie für Ärzte und Gesundheitsberufe*. Schattauer, Stuttgart.
- [56] Geffers, C. and Gastmeier, P. 2011. Nosocomial infections and multidrug-resistant organisms in Germany: epidemiological data from KISS (the Hospital Infection Surveillance System). *Deutsches Ärzteblatt international* 108, 6, 87–93.
- [57] Gu, W.-J., Zhang, Z., and Bakker, J. 2015. Early lactate clearance-guided therapy in patients with sepsis: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Intensive care medicine* 41, 10, 1862–1863.
- [58] Guidet, B., Aegerter, P., Gauzit, R., Meshaka, P., and Dreyfuss, D. 2005. Incidence and impact of organ dysfunctions associated with sepsis. *Chest* 127, 3, 942–951.
- [59] Guo, R.-F., Riedemann, N. C., and Ward, P. A. 2004. Role of C5a-C5aR interaction in sepsis. *Shock (Augusta, Ga.)* 21, 1, 1–7.
- [60] Haas, S. A., Lange, T., Saugel, B., Petzoldt, M., Fuhrmann, V., Metschke, M., and Kluge, S. 2015. Severe hyperlactatemia, lactate clearance and mortality in unselected critically ill patients. *Intensive Care Med* 42, 2, 202–210.
- [61] Hagel, S. and Brunkhorst, F. 2011. Sepsis. *Intensivmed* 48, 1, 57–73.

- [62] Hagel, S., Pletz, M. W., Brunkhorst, F. M., Seifert, H., and Kern, W. V. 2013. Bakteriämie und Sepsis. *Der Internist* 54, 4, 399–407.
- [63] Harrison, D. A., Welch, C. A., and Eddleston, J. M. 2006. The epidemiology of severe sepsis in England, Wales and Northern Ireland, 1996 to 2004: secondary analysis of a high quality clinical database, the ICNARC Case Mix Programme Database. *Critical care (London, England)* 10, 2, R42.
- [64] Herold, G. 2012. *Innere Medizin. Eine vorlesungsorientierte Darstellung*. Herold, Köln.
- [65] Hotchkiss, R. S. and Karl, I. E. 2003. The pathophysiology and treatment of sepsis. *The New England journal of medicine* 348, 2, 138–150.
- [66] Howell, M. D., Talmor, D., Schuetz, P., Hunziker, S., Jones, A. E., and Shapiro, N. I. 2011. Proof of principle: the predisposition, infection, response, organ failure sepsis staging system. *Critical care medicine* 39, 2, 322–327.
- [67] Hugonnet, S., Harbarth, S., Ferrière, K., Ricou, B., Suter, P., and Pittet, D. 2003. Bacteremic sepsis in intensive care: temporal trends in incidence, organ dysfunction, and prognosis. *Critical care medicine* 31, 2, 390–394.
- [68] Iwashyna, T. J. and Angus, D. C. 2014. Declining case fatality rates for severe sepsis: good data bring good news with ambiguous implications. *JAMA* 311, 13, 1295–1297.
- [69] Iwashyna, T. J., Ely, E. W., Smith, D. M., and Langa, K. M. 2010. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. *JAMA* 304, 16, 1787–1794.
- [70] Jawad, I., Lukšić, I., and Rafnsson, S. B. 2012. Assessing available information on the burden of sepsis: global estimates of incidence, prevalence and mortality. *Journal of global health* 2, 1, 10404.
- [71] Joannidis, M. and Kluge, S. 2014. Sepsis im Jahr 2014. *Medizinische Klinik, Intensivmedizin und Notfallmedizin* 109, 8, 566–567.
- [72] Karlsson, S., Varpula, M., Ruokonen, E., Pettilä, V., Parviainen, I., Ala-Kokko, T. I., Kolho, E., and Rintala, E. M. 2007. Incidence, treatment, and outcome of severe sepsis in ICU-treated adults in Finland: the Finnsepsis study. *Intensive care medicine* 33, 3, 435–443.
- [73] Kaukonen, K.-M., Bailey, M., Pilcher, D., Cooper, D. J., and Bellomo, R. 2015. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *The New England journal of medicine* 372, 17, 1629–1638.

- [74] Kaukonen, K.-M., Bailey, M., Suzuki, S., Pilcher, D., and Bellomo, R. 2014. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 311, 13, 1308–1316.
- [75] Knaus, W. A., Draper, E. A., Wagner, D. P., and Zimmerman, J. E. 1985. APACHE II: a severity of disease classification system. *Critical care medicine* 13, 10, 818–829.
- [76] Knaus, W. A., Wagner, D. P., Draper, E. A., Zimmerman, J. E., Bergner, M., Bastos, P. G., Sirio, C. A., Murphy, D. J., Lotring, T., and Damiano, A. 1991. The APACHE III prognostic system. Risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. *Chest* 100, 6, 1619–1636.
- [77] Knaus, W. A., Zimmerman, J. E., Wagner, D. P., Draper, E. A., and Lawrence, D. E. 1981. APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Critical care medicine* 9, 8, 591–597.
- [78] Kubler, A., Durek, G., Zamirowska, A., Duszynska, W., Palysinska, B., Gaszynski, W., and Pluta, A. 2004. Severe sepsis in Poland--results of internet surveillance of 1043 cases. *Med Sci Monit* 10, 11, 41.
- [79] Kumar, A., Roberts, D., Wood, K. E., Light, B., Parrillo, J. E., Sharma, S., Suppes, R., Feinstein, D., Zanotti, S., Taiberg, L., Gurka, D., Kumar, A., and Cheang, M. 2006. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Critical care medicine* 34, 6, 1589–1596.
- [80] Kumar, G., Kumar, N., Taneja, A., Kaleekal, T., Tarima, S., McGinley, E., Jimenez, E., Mohan, A., Khan, R. A., Whittle, J., Jacobs, E., and Nanchal, R. 2011. Nationwide trends of severe sepsis in the 21st century (2000-2007). *Chest* 140, 5, 1223–1231.
- [81] Lagu, T., Rothberg, M. B., Shieh, M.-S., Pekow, P. S., Steingrub, J. S., and Lindenauer, P. K. 2012. Hospitalizations, costs, and outcomes of severe sepsis in the United States 2003 to 2007. *Critical care medicine* 40, 3, 754–761.
- [82] Le Gall, J.-R. 1993. A New Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) Based on a European/North American Multicenter Study. *JAMA* 270, 24, 2957.

- [83] Le Gall, J.-R. 2005. The use of severity scores in the intensive care unit. *Intensive care medicine* 31, 12, 1618–1623.
- [84] Le Gall, Jean Roger, Neumann, A., Hemery, F., Bleriot, J. P., Fulgencio, J. P., Garrigues, B., Gouzes, C., Lepage, E., Moine, P., and Villers, D. 2005. Mortality prediction using SAPS II: an update for French intensive care units. *Critical care (London, England)* 9, 6, 52.
- [85] Leligdowicz, A., Dodek, P. M., Norena, M., Wong, H., Kumar, A., and Kumar, A. 2014. Association between source of infection and hospital mortality in patients who have septic shock. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 189, 10, 1204–1213.
- [86] Lenz, R., Leal, J. R., Church, D. L., Gregson, D. B., Ross, T., and Laupland, K. B. 2012. The distinct category of healthcare associated bloodstream infections. *BMC Infect. Dis.* 12, 85.
- [87] Levi, M. and van der Poll, Tom. 2010. Inflammation and coagulation. *Critical care medicine* 38, 2 Suppl, 34.
- [88] Levy, M. M., Artigas, A., Phillips, G. S., Rhodes, A., Beale, R., Osborn, T., Vincent, J.-L., Townsend, S., Lemeshow, S., and Dellinger, R. P. 2012. Outcomes of the Surviving Sepsis Campaign in intensive care units in the USA and Europe: a prospective cohort study. *The Lancet infectious diseases* 12, 12, 919–924.
- [89] Levy, M. M., Fink, M. P., Marshall, J. C., Abraham, E., Angus, D., Cook, D., Cohen, J., Opal, S. M., Vincent, J.-L., and Ramsay, G. 2003. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Critical care medicine* 31, 4, 1250–1256.
- [90] Lichtenstern, C., Brenner, T., Bardenheuer, H. J., and Weigand, M. A. 2012. Predictors of survival in sepsis: what is the best inflammatory marker to measure? *Curr. Opin. Infect. Dis.* 25, 3, 328–336.
- [91] Linde-Zwirble, W. T. and Angus, D. C. 2004. Severe sepsis epidemiology: sampling, selection, and society. *Critical care (London, England)* 8, 4, 222–226.
- [92] Livingston, B. M., MacKirdy, F. N., Howie, J. C., Jones, R., and Norrie, J. D. 2000. Assessment of the performance of five intensive care scoring models within a large Scottish database. *Critical care medicine* 28, 6, 1820–1827.

- [93] Luzzani, A., Polati, E., Dorizzi, R., Rungatscher, A., Pavan, R., and Merlini, A. 2003. Comparison of procalcitonin and C-reactive protein as markers of sepsis. *Critical care medicine* 31, 6, 1737–1741.
- [94] Marshall, J. C., Christou, N. V., and Meakins, J. L. 1993. The gastrointestinal tract. The "undrained abscess" of multiple organ failure. *Ann Surg* 218, 2, 111–119.
- [95] Martin, C. M., Priestap, F., Fisher, H., Fowler, R. A., Heyland, D. K., Keenan, S. P., Longo, C. J., Morrison, T., Bentley, D., and Antman, N. 2009. A prospective, observational registry of patients with severe sepsis: the Canadian Sepsis Treatment and Response Registry. *Critical care medicine* 37, 1, 81–88.
- [96] Martin, G. S., Mannino, D. M., Eaton, S., and Moss, M. 2003. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *The New England journal of medicine* 348, 16, 1546–1554.
- [97] Martin, G. S., Mannino, D. M., and Moss, M. 2006. The effect of age on the development and outcome of adult sepsis*. *Critical care medicine* 34, 1, 15–21.
- [98] Meisel, C., Höflich, C., and Volk, H.-D. 2008. Immunmonitoring bei SIRS und Sepsis auf Grundlage des PIRO-Modells. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 133, 45, 2332–2336.
- [99] Minne, L., Abu-Hanna, A., and Jonge, E. de. 2008. Evaluation of SOFA-based models for predicting mortality in the ICU: A systematic review. *Critical care (London, England)* 12, 6, R161.
- [100] Moerer, O., Schmid, A., Hofmann, M., Herklotz, A., Reinhart, K., Werdan, K., Schneider, H., and Burchardi, H. 2002. Direct costs of severe sepsis in three German intensive care units based on retrospective electronic patient record analysis of resource use. *Intensive care medicine* 28, 10, 1440–1446.
- [101] Molnár, Z., Giamarellos-Bourboulis, E. J., Kumar, A., and Nierhaus, A. 2016. Sepsis: Diagnostic and Therapeutic Challenges. *BioMed research international* 2016, 5786182.
- [102] Moreno, R. and Morais, P. 1997. Outcome prediction in intensive care: results of a prospective, multicentre, Portuguese study. *Intensive care medicine* 23, 2, 177–186.

- [103] Moreno, R. P., Metnitz, B., Adler, L., Hoechtl, A., Bauer, P., and Metnitz, Philipp G H. 2008. Sepsis mortality prediction based on predisposition, infection and response. *Intensive care medicine* 34, 3, 496–504.
- [104] Moreno, R. P., Metnitz, Philipp G H, Almeida, E., Jordan, B., Bauer, P., Campos, R. A., Iapichino, G., Edbrooke, D., Capuzzo, M., and Le Gall, J.-R. 2005. SAPS 3--From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: Development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission. *Intensive care medicine* 31, 10, 1345–1355.
- [105] Nguyen, H. B. 2011. Lactate in the critically ill patients: an outcome marker with the times. *Critical care (London, England)* 15, 6, 1016.
- [106] Nierhaus, A., Klatter, S., Linssen, J., Eismann, N. M., Wichmann, D., Hedke, J., Braune, S. A., and Kluge, S. 2013. Revisiting the white blood cell count: immature granulocytes count as a diagnostic marker to discriminate between SIRS and sepsis--a prospective, observational study. *BMC Immunol.* 14, 8.
- [107] Nobre, V., Harbarth, S., Graf, J.-D., Rohner, P., and Pugin, J. 2008. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 177, 5, 498–505.
- [108] Opal, S. M. and Esmon, C. T. 2003. Bench-to-bedside review: functional relationships between coagulation and the innate immune response and their respective roles in the pathogenesis of sepsis. *Critical care (London, England)* 7, 1, 23–38.
- [109] Opal, S. M., Garber, G. E., LaRosa, S. P., Maki, D. G., Freebairn, R. C., Kinasewitz, G. T., Dhainaut, J.-F., Yan, S. B., Williams, M. D., Graham, D. E., Nelson, D. R., Levy, H., and Bernard, G. R. 2003. Systemic host responses in severe sepsis analyzed by causative microorganism and treatment effects of drotrecogin alfa (activated). *Clin. Infect. Dis.* 37, 1, 50–58.
- [110] Osborn, T. M., Phillips, G., Lemeshow, S., Townsend, S., Schorr, C. A., Levy, M. M., and Dellinger, R. P. 2014. Sepsis severity score: an internationally derived scoring system from the surviving sepsis campaign database*. *Critical care medicine* 42, 9, 1969–1976.
- [111] Pfaller, M. A. and Diekema, D. J. 2007. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin. Microbiol. Rev.* 20, 1, 133–163.
- [112] Pierrakos, C. and Vincent, J.-L. 2010. Sepsis biomarkers: a review. *Critical care (London, England)* 14, 1, R15.

- [113] Pierrakos, C. and Vincent, J.-L. 2010. Sepsis biomarkers: a review. *Critical care (London, England)* 14, 1, R15.
- [114] Prof. Dr. med. Gernot Marx. Studienprotokoll: Inzidenz der schweren Sepsis und des septischen Schocks auf Intensivstationen in Deutschland. INSEP-Studie. Version 22.03.2013 (Final).
- [115] Rangel-Frausto, M. S., Pittet, D., Costigan, M., Hwang, T., Davis, C. S., and Wenzel, R. P. 1995. The Natural History of the Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS). *JAMA* 273, 2, 117.
- [116] Reinhart, K. 2010. Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge der Sepsis. 1. Revision der S2k-Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG) und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI). *S2-Leitlinie*.
- [117] Reinhart, K., Brunkhorst, F., Bone, H., Gerlach, H., Gründling, M., Kreymann, G., Kujath, P., Marggraf, G., Mayer, K., Meier-Hellmann, A., Peckelsen, C., Putensen, C., Quintel, M., Ragaller, M., Rossaint, R., Stüber, F., Weiler, N., Welte, T., and Werdan, K. 2006. Diagnose und Therapie der Sepsis. S2-Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG) und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI). *Der Internist* 47, 4, 356.
- [118] Reinikainen, M., Uusaro, A., Ruokonen, E., and Niskanen, M. 2006. Excess mortality in winter in Finnish intensive care. *Acta Anaesthesiol Scand* 50, 6, 706–711.
- [119] Riedel, S. 2012. Procalcitonin and the role of biomarkers in the diagnosis and management of sepsis. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 73, 3, 221–227.
- [120] Riedemann, N. C., Guo, R.-F., and Ward, P. A. 2003. Novel strategies for the treatment of sepsis. *Nature medicine* 9, 5, 517–524.
- [121] Sands, K. E. 1997. Epidemiology of Sepsis Syndrome in 8 Academic Medical Centers. *JAMA* 278, 3, 234.
- [122] Schlegel, N., Flemming, S., Meir, M., and Germer, C.-T. 2014. Sepsis: neue Erkenntnisse, andere Perspektiven - neue Therapieoptionen? *Chirurg* 85, 8, 714–719.
- [123] Schottmüller, H. 1914. Wesen und Behandlung der Sepsis. *Verhandlungen Deutscher Kongress für Innere Medizin* 31, 257–280.

- [124] SepNet Critical Care Trials Group. 2016. Incidence of severe sepsis and septic shock in German intensive care units: the prospective, multicentre INSEP study. *Intensive care medicine*.
- [125] 2016. *Sepsis-3: Neue Definition stellt Organversagen in den Mittelpunkt*. http://www.aerzteblatt.de/nachrichten/65831/Sepsis-3-Neue-Definition-stellt-Organversagen-in-den-Mittelpunkt?utm_source=feedburner&utm_medium=feed&utm_campaign=Feed%3A+aerzteblatt%2Fmedizin+%28%EF%BB%BFDeutsches+C3%84rzteblatt++Medizin%29. Accessed 10 July 2016.
- [126] Seymour, C. W., Liu, V. X., Iwashyna, T. J., Brunkhorst, F. M., Rea, T. D., Scherag, A., Rubenfeld, G., Kahn, J. M., Shankar-Hari, M., Singer, M., Deutschman, C. S., Escobar, G. J., and Angus, D. C. 2016. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 315, 8, 762–774.
- [127] Seymour, C. W., Rea, T. D., Kahn, J. M., Walkey, A. J., Yealy, D. M., and Angus, D. C. 2012. Severe sepsis in pre-hospital emergency care: analysis of incidence, care, and outcome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 186, 12, 1264–1271.
- [128] Shankar-Hari, M., Phillips, G. S., Levy, M. L., Seymour, C. W., Liu, V. X., Deutschman, C. S., Angus, D. C., Rubenfeld, G. D., and Singer, M. 2016. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 315, 8, 775–787.
- [129] Shorr, A. F., Tabak, Y. P., Killian, A. D., Gupta, V., Liu, L. Z., and Kollef, M. H. 2006. Healthcare-associated bloodstream infection: A distinct entity? Insights from a large U.S. database. *Critical care medicine* 34, 10, 2588–2595.
- [130] Siegler, B. H., Weiterer, S., Lichtenstern, C., Stumpp, D., Brenner, T., Hofer, S., Weigand, M. A., and Uhle, F. 2014. Use of biomarkers in sepsis. Update and perspectives. *Der Anaesthetist*.
- [131] Silva, E. et al. 2004. Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES study). *Critical care medicine*, 251–260.
- [132] Silvestre, J., Póvoa, P., Coelho, L., Almeida, E., Moreira, P., Fernandes, A., Mealha, R., and Sabino, H. 2009. Is C-reactive protein a good prognostic marker in septic patients? *Intensive care medicine* 35, 5, 909–913.

- [133] Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C. W., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., Bellomo, R., Bernard, G. R., Chiche, J.-D., Coopersmith, C. M., Hotchkiss, R. S., Levy, M. M., Marshall, J. C., Martin, G. S., Opal, S. M., Rubenfeld, G. D., van der Poll, Tom, Vincent, J.-L., and Angus, D. C. 2016. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 315, 8, 801–810.
- [134] Slade, E., Tamber, P. S., and Vincent, J.-L. 2003. The Surviving Sepsis Campaign: raising awareness to reduce mortality. *Critical care (London, England)* 7, 1, 1–2.
- [135] Stevenson, E. K., Rubenstein, A. R., Radin, G. T., Wiener, R. S., and Walkey, A. J. 2014. Two decades of mortality trends among patients with severe sepsis: a comparative meta-analysis*. *Critical care medicine* 42, 3, 625–631.
- [136] Suka, M., Yoshida, K., and Takezawa, J. 2006. Incidence and outcome of sepsis in Japanese intensive care units: The Japanese nosocomial infection surveillance system. *Environ Health Prev Med* 11, 6, 298–303.
- [137] Sundararajan, V., Maclsaac, C. M., Presneill, J. J., Cade, J. F., and Visvanathan, K. 2005. Epidemiology of sepsis in Victoria, Australia. *Critical care medicine* 33, 1, 71–80.
- [138] Tang, B. M. P., Eslick, G. D., Craig, J. C., and McLean, A. S. 2007. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *The Lancet infectious diseases* 7, 3, 210–217.
- [139] Thomas, L., Ed. 2008. *Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik*. TH-Books-Verl.-Ges., Frankfurt, M.
- [140] Unertl, K. and Kottler, B. M. 1997. Prognostische Scores in der Intensivmedizin. *Der Anaesthetist*, 6, 471–480.
- [141] Universitätsklinikum Eppendorf. *Aufbau der Klinik für Intensivmedizin*. <http://www.uke.de/kliniken/intensivmedizin>. Accessed 10 February 2014.
- [142] Uzzan, B., Cohen, R., Nicolas, P., Cucherat, M., and Perret, G.-Y. 2006. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. *Critical care medicine* 34, 7, 1996–2003.
- [143] van der Poll, Tom and Opal, S. M. 2008. Host–pathogen interactions in sepsis. *The Lancet infectious diseases* 8, 1, 32–43.

- [144] van Gestel, A., Bakker, J., Veraart, Christiaan P W M, and van Hout, Ben A. 2004. Prevalence and incidence of severe sepsis in Dutch intensive care units. *Critical care (London, England)* 8, 4, 62.
- [145] Vincent, J. L., Bihari, D. J., Suter, P. M., Bruining, H. A., White, J., Nicolas-Chanoin, M. H., Wolff, M., Spencer, R. C., and Hemmer, M. 1995. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA* 274, 8, 639–644.
- [146] Vincent, J. L., Mendonca, A. de, Cantraine, F., Moreno, R., Takala, J., Suter, P. M., Sprung, C. L., Colardyn, F., and Blecher, S. 1998. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Critical care medicine* 26, 11, 1793–1800.
- [147] Vincent, J. L., Moreno, R., Takala, J., Willatts, S., Mendonca, A. de, Bruining, H., Reinhart, C. K., Suter, P. M., and Thijs, L. G. 1996. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive care medicine* 22, 7, 707–710.
- [148] Vincent, J.-L., Opal, S. M., Marshall, J. C., and Tracey, K. J. 2013. Sepsis definitions: time for change. *The Lancet* 381, 9868, 774–775.
- [149] Vincent, J.-L., Rello, J., Marshall, J., Silva, E., Anzueto, A., Martin, C. D., Moreno, R., Lipman, J., Gomersall, C., Sakr, Y., and Reinhart, K. 2009. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 302, 21, 2323–2329.
- [150] Vincent, J.-L., Sakr, Y., Sprung, C. L., Ranieri, V. M., Reinhart, K., Gerlach, H., Moreno, R., Carlet, J., Le Gall, J.-R., and Payen, D. 2006. Sepsis in European intensive care units: Results of the SOAP study*. *Critical care medicine* 34, 2, 344–353.
- [151] Wacker, C., Prkno, A., Brunkhorst, F. M., and Schlattmann, P. 2013. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet infectious diseases* 13, 5, 426–435.

- [152] Ward, P. A. 2004. The dark side of C5a in sepsis. *Nature reviews. Immunology* 4, 2, 133–142.
- [153] Weiß, C. 2013. *Basiswissen Medizinische Statistik*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg.
- [154] Weycker, D., Akhras, K. S., Edelsberg, J., Angus, D. C., and Oster, G. 2003. Long-term mortality and medical care charges in patients with severe sepsis. *Critical care medicine* 31, 9, 2316–2323.
- [155] Whittaker, S.-A., Mikkelsen, M. E., Gaieski, D. F., Koshy, S., Kean, C., and Fuchs, B. D. 2013. Severe sepsis cohorts derived from claims-based strategies appear to be biased toward a more severely ill patient population. *Critical care medicine* 41, 4, 945–953.
- [156] Wilhelms, S. B., Huss, F. R., Granath, G., and Sjöberg, F. 2010. Assessment of incidence of severe sepsis in Sweden using different ways of abstracting International Classification of Diseases codes: difficulties with methods and interpretation of results. *Critical care medicine* 38, 6, 1442–1449.
- [157] Winkler, M. S., Nierhaus, A., Holzmann, M., Mudersbach, E., Bauer, A., Robbe, L., Zahrt, C., Geffken, M., Peine, S., Schwedhelm, E., Daum, G., Kluge, S., and Zoellner, C. 2015. Decreased serum concentrations of sphingosine-1-phosphate in sepsis. *Critical care (London, England)* 19, 372.
- [158] Winkler, M. S., Nierhaus, A., Poppe, A., Greiwe, G., Gräler, M. H., and Daum, G. 2017. Sphingosine-1-Phosphate: A Potential Biomarker and Therapeutic Target for Endothelial Dysfunction and Sepsis? *Shock (Augusta, Ga.)* 47, 6, 666–672.
- [159] Winters, B. D., Eberlein, M., Leung, J., Needham, D. M., Pronovost, P. J., and Sevransky, J. E. 2010. Long-term mortality and quality of life in sepsis: a systematic review. *Critical care medicine* 38, 5, 1276–1283.
- [160] Wu, Y., Wang, F., Fan, X., Bao, R., Bo, L., Li, J., and Deng, X. 2012. Accuracy of plasma sTREM-1 for sepsis diagnosis in systemic inflammatory patients: a systematic review and meta-analysis. *Critical care (London, England)* 16, R229.
- [161] Yealy, D. M., Kellum, J. A., Huang, D. T., Barnato, A. E., Weissfeld, L. A., Pike, F., Terndrup, T., Wang, H. E., Hou, P. C., LoVecchio, F., Filbin, M. R., Shapiro, N. I., and Angus, D. C. 2014. A randomized trial of protocol-based

- care for early septic shock. *The New England journal of medicine* 370, 18, 1683–1693.
- [162] Záhorec, R., Firment, J., Straková, J., Mikula, J., Malík, P., Novák, I., Zeman, J., and Chlebo, P. 2005. Epidemiology of severe sepsis in intensive care units in the Slovak Republic. *Infection* 33, 3, 122–128.
- [163] Zhang, Z., Xu, X., and Chen, K. 2014. Lactate clearance as a useful biomarker for the prediction of all-cause mortality in critically ill patients: a systematic review study protocol. *BMJ Open* 4, 5, e004752.
- [164] Zhao, H., Heard, S. O., Mullen, M. T., Crawford, S., Goldberg, R. J., Frenzl, G., and Lilly, C. M. 2012. An evaluation of the diagnostic accuracy of the 1991 American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine and the 2001 Society of Critical Care Medicine/European Society of Intensive Care Medicine/American College of Chest Physicians/American Thoracic Society/Surgical Infection Society sepsis definition. *Critical care medicine* 40, 6, 1700–1706.
- [165] Zimmerman, J. E., Kramer, A. A., and Knaus, W. A. 2013. Changes in hospital mortality for United States intensive care unit admissions from 1988 to 2012. *Critical care (London, England)* 17, 2, R81.
- [166] Zimmerman, J. E., Kramer, A. A., McNair, D. S., and Malila, F. M. 2006. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) IV: hospital mortality assessment for today's critically ill patients. *Critical care medicine* 34, 5, 1297–1310.

12. Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Stefan Kluge für die freundliche Überlassung des Themas und die Unterstützung bedanken.

Mein besonderer Dank gilt zudem Herrn Dr. med. Axel Nierhaus für seine zuverlässige Betreuung, seine wertschätzende kritische Durchsicht meiner Arbeit sowie seinen hilfreichen, konstruktiven Kommentierungen.

Ebenso bedanken möchte ich mich bei Herrn Dipl.-Math. oec. Eik Vettorazzi für die Unterstützung bezüglich der statistischen Auswertung.

Für ihre umfassende Hilfe und stützende Begleitung danke ich zudem herzlichst Birgit Füllekrug und Brigitte Singer, die mir jederzeit bei Fragen während der Datenerhebung zur Verfügung standen.

13. Lebenslauf

Entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen.

14. Eidesstattliche Erklärung

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

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

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

Unterschrift: