

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik für Intensivmedizin

Direktor: Prof. Dr. med. Stefan Kluge

Clostridium-non-difficile-Infektionen in der Intensivmedizin

Dissertation

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

vorgelegt von:

Sophie Marieke Walther
Aus Amersfoort, Niederlande

Hamburg 2018

**Angenommen von der Medizinischen Fakultät der Universität
Hamburg am: 27.11.2018**

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

**Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende:
PD Dr. Valentin Fuhrmann**

**Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in:
Prof. Dr. Johannes Knobloch**

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	10
1.1 Problemstellung	17
1.2 Relevanz	18
1.3 Einflussfaktoren	19
1.4 Sepsis, schwere Sepsis und septischer Schock	22
1.4.1 Sepsis	22
1.4.1.1 Alte Definition	22
1.4.1.2 Neue Definition	25
1.4.2 Schwere Sepsis.....	27
1.4.2.1 Alte Definition	27
1.4.2.2 Neue Definition	28
1.4.3 Septischer Schock.....	29
1.4.3.1 Alte Definition	29
1.4.3.2 Neue Definition	29
1.4.4 Diagnostik.....	30
1.4.6 Ätiologie	33
1.4.5 Epidemiologie.....	32
1.4.7 Pathogenese	34
1.4.8 Komplikationen.....	35
1.4.9 Therapie	35
1.4.10 Mortalität.....	43
1.4.11 Prognose	44
1.5 Clostridien Infektionen	45
1.5.1 Clostridium difficile	45
1.5.1.1 Definition	45
1.5.1.2 Diagnostik	45
1.5.1.3 Epidemiologie	47
1.5.1.4 Ätiologie	47
1.5.1.5 Pathogenese.....	47
1.5.1.6 Komplikationen	48
1.5.1.7 Therapie.....	48

1.5.1.8 Mortalität	49
1.5.1.9 Prognose.....	50
1.5.2 Clostridium difficile auf Intensivstationen.....	50
1.5.3 Clostridium-non-difficile	51
1.5.3.1 Definition	51
1.5.3.2 Diagnostik	54
1.5.3.3 Epidemiologie	54
1.5.3.4 Ätiologie	55
1.5.3.5 Pathogenese.....	55
1.5.3.6 Komplikationen	56
1.5.3.7 Therapie.....	57
1.5.3.8 Mortalität	58
1.5.3.9 Prognose.....	59
1.5.4 Clostridium-non-difficile auf Intensivstation	59
1.6 Zielsetzung	59
2. Material und Methoden	61
2.1 Studiendesign	61
2.2 Datenerhebung und Auswertung	61
2.3 Erhobene Parameter und Definitionen.....	62
2.3.1 Allgemeine Parameter.....	62
2.3.2 Spezielle Parameter bei intensivmedizinischen Patienten	62
2.3.3 Definitionen	63
2.3.4 Ethikvotum.....	65
3. Auswertung	66
3.1 Patientencharakteristika.....	66
3.2 Aufnahmegrund	67
3.3 Erregernachweis	69
3.3.1 Clostridiennachweis	69
3.3.2 Polimikrobielle Infektionen	71
3.3.3 Erregerort.....	74
3.4 Laborparameter	76

3.5 Auswertung bei Intensivpatienten	78
3.5.1 Charakteristika bei ICU Patienten	78
3.5.2 Labor-, Vitalparameter und arterielle Blutgasanalyse bei ICU Patienten	79
3.5.3 Therapiemaßnahmen bei ICU Patienten	84
3.5.4 Überleben ICU versus Nicht-ICU Patienten.	85
3.6 Prädiktoren für das Überleben von Patienten mit Clostridium-non-difficile Infektion	86
3.7 Therapeutische Maßnahmen und Auswirkungen auf die Mortalität bei Clostridium-non-difficile Bakteriämie	91
4. Diskussion.....	93
4.1 Interpretation und Auswertung.....	93
4.1.1 Patientencharakteristika und Risikofaktoren für eine ICU-Aufnahme.....	93
4.1.2 Erregernachweis und Eigenschaften von Clostridium-non-difficile species	95
4.1.3 Therapie und Outcome.....	98
4.2 Limitationen der Arbeit.....	100
5. Zusammenfassung.....	102
6. Abkürzungsverzeichnis	104
7. Literaturverzeichnis	110
8. Tabellenverzeichnis	176
9. Abbildungsverzeichnis	177
10. Danksagung	178
11. Lebenslauf.....	179
12. Eidesstattliche Erklärung.....	181

1. Einleitung

Eine Infektion ist definiert als ein pathologischer Prozess durch eine Kontamination eines normal sterilen Gewebes, beziehungsweise einer Flüssigkeit oder einer Körperhöhle, mit einem potentiell pathologischen Mikroorganismus. Diese Definition weist in Bezug auf bestimmte Erreger und Krankheitsbilder noch Lücken auf. Manche Mikroorganismen besiedeln physiologisch die Flora bestimmter Körperregionen. Zudem wird im klinischen Alltag eine Infektion häufig auch ohne mikrobiologischen Nachweis, anhand der klinischen Symptomatik diagnostiziert (Levy et al., 2003).

Infektionen können in ambulante, und nosokomial erworbene Krankheitsbilder unterteilt werden.

Eine ambulante Infektion (im Englischen: community-acquired infection, „CAI“) ist als eine im häuslichen, oder beruflichen Umfeld erworbene, ohne Zusammenhang mit einer Einrichtung der Gesundheitspflege entstandene Infektion, definiert (American Thoracic Society, 2005).

Eine nosokomiale Infektion (im Englischen: hospital-acquired infection, „HAI“) ist definiert als Infektion, die zum Zeitpunkt der Aufnahme in ein Krankenhaus, oder eine ähnliche Pflegeeinrichtung, noch nicht existent war.

Als Indiz für eine nosokomiale Infektion gilt ein Auftreten erster Symptome innerhalb von 48-72h nach Aufnahme. Dennoch ist zu beachten, dass die Inkubationszeit immer abhängig vom spezifischen Erreger ist und somit kein generell gültiger Zeitpunkt zur Definition einer nosokomialen Infektion festgelegt werden kann.

Nosokomiale Infektionen können in jeder Einrichtung der Gesundheitspflege, wie zum Beispiel auch Rehabilitations-, oder Pflegeeinrichtungen erworben werden (Garner et al., 1988). Zudem gilt es zu berücksichtigen, dass Infektionen bedingt durch ambulante Versorgungsdienste von wachsender Bedeutung sind. Diese gesundheitspflegeassoziierten Infektionen (im Englischen: healthcare-acquired infections, „HCAI“), sind im Feld der nosokomialen Infektionen nicht

außer Acht zu lassen (Friedman et al., 2002). Cardoso et al. haben 2015 eine Metanalyse zu nosokomialen, ambulanten und gesundheitspflegeassoziierten Infektionen publiziert. Einen Überblick über die häufigsten Infektionen und deren Erregerspektren, die darin analysiert wurden, gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Nosokomiale versus ambulante Infektionen (angelehnt an Cardoso et al., 2015).

Pneumonie			
Anzahl der Studien	13		
Patienten, n (%)	HCAI	CAI	HAI
6154	1814(1051-58%)	4264(2355-55%)	(147121-82%)
Erreger, n (%)			
Streptococcus pneumoniae	394(37)	1389(59)	18(15)
Klebsiella pneumoniae	114(11)	70(3)	6(5)
Staphylococcus aureus	124(12)	106(4)	31(26)
MRSA (Anteil an Staphylococcus aureus)	75(60)	31(29)	19(61)
Pseudomonas aeruginosa	102(10)	69(3)	27(22)
Haemophilus influenzae	56(5)	179(8)	1(1)
Atypische Erreger	38(4)	349(15)	
E. coli	18(2)	6(0,3)	7(6)
PDR Erreger², p-Wert¹	235(22)	119(5), p<0,0001	56(46), p<0,0001

Harnwegsinfekte			
Anzahl der Studien	2		
Patienten, n (%)	HCAI	CAI	HAI
595	199(189-95%)	228(205-90%)	168(163-97%)
Erreger, n (%)			
E. coli	120(63)	147(72)	61(37)
Klebsiella spp.	17(9)	12(6)	17(10)
ESBL	18(10)	4(2)	9(6)
Pseudomonas aeruginosa	10(5)	5(2)	19(12)
Proteus spp.	8(4)	14(7)	12(7)
Andere gram-negative Erreger	7(4)	11(5)	17(10)
Enterococcus spp.	8(4)	7(3)	12(7)
PDR Erreger², p-Wert¹	29(15)	11(5), p=0,001	32(20), p=0,353

Endokarditis			
Anzahl der Studien	2		
Patienten, n (%)	HCAI	CAI	HAI
1814	284(100%)	1213(100%)	325(100%)
Erreger, n (%)			
Staphylokokken	164(59)	285(24)	124(38)
MRSA (Anteil an Staphylokokken)	89(54)	39(14)	58(47)
Enterokokken	45(16)	97(8)	43(13)
Koagulase negative Staphylokokken	38(14)	71(6)	39(12)
Streptococcus viridans	36(13)	328(27)	14(4)
Gram-negative bacillii	0(0)	2(0,2)	1(0,3)
PDR Erreger², p-Wert¹	89(32)	40(3), p<0,0001	58(18), p<0,0001

Infektionen der Blutbahn			
Anzahl der Studien	6		
Patienten, n (%)	HCAI	CAI	HAI
3320	1176	994	1337
Erreger, n (%)			
E. coli	231(20)	353(35)	263(20)
Staphylococcus aureus	117(10)	85(9)	286(21)
MRSA (Anteil an Staphylococcus aureus)	42(36)	10(12)	186(65)
Klebsiella pneumoniae	85(7)	48(5)	180(13)
ESBL	21(2)	14(1)	61(5)
Pseudomonas aeruginosa	58(5)	20(2)	121(9)
Streptococcus pneumoniae	21(2)	132(13)	15(1)
PDR Erreger², p-Wert¹	132(11)	49(5), p<0,0001	423(32), p>0,0001

Daten in n, Anzahl (%). CAI, community-acquired infection (ambulante Infektion); ESBL, Extended-Spectrum-Betalaktamase; HAI, hospital-acquired infection (nosokomiale Infektion); HCAI, healthcare-acquired infection (gesundheitspflegeassoziierte Infektion); MRSA, Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus; PDR, pandrug resistance; spp, species pluralis.

¹HCAI versus HAI und HCAI versus CAI

²PDR Erreger= ESBL, MRSA, Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter spp., Stenotrophomonas maltophilia

Gerade in der Intensivmedizin sind Infektionen von großer Bedeutung. Zum einen sind kritisch kranke Patienten aufgrund ihrer lebensbedrohlichen Erkrankung häufig von Infektionen betroffen (Vincent et al., 2009). Zum anderen können Infektionen die Entstehung eines schweren Krankheitsbildes, das intensivmedizinischer Betreuung bedarf, verursachen (Marshall et al. 2008).

Mehrere Einflussfaktoren haben positive, beziehungsweise negative Auswirkungen auf die Entstehung, den Verlauf und die Therapie von Infektionen. Wichtige Ansatzpunkte sind dabei das individuelle Erkrankungsrisiko des jeweiligen Patienten, die Beeinflussung durch bestimmte therapeutische Behandlungsmaßnahmen, erregerspezifische Besonderheiten und die grundsätzliche Qualität der Versorgung (Cohen et al., 2015).

Für die intensivmedizinische Betreuung spielt eine Differenzierung des Schweregrads einer Infektion eine große Rolle. In diesem Zusammenhang ist eine Unterscheidung einer Keimbeseidlung von einer lokalen Infektion bis hin zur Sepsis und dem septischen Schock von großer Bedeutung. Im Vergleich zur lokalen Infektion sind bei systemischen Manifestationen intensivere therapeutische Maßnahmen zu ergreifen. Außerdem besteht ein höheres Risiko für Komplikationen, Langzeitschäden und erhöhte Mortalität (Moerer und Quintel, 2009).

Das Erregerspektrum intensivmedizinischer Infektionen ist vielseitig. Unter den gram-positiven Erregern finden sich am häufigsten Infektionen mit *Staphylococcus aureus* (Garrouste-Orgeas et al., 2006; Laupland et al., 2014; Lim et al., 2014). Unter den gram-negativen finden sich vermehrt *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* und *Pseudomonas aeruginosa* (Vincent et al., 2009; De Waele et al., 2014). Auch Infektionen mit *Candida species* treten vielfach auf (Prowle et al., 2011; Tabah et al. 2012; Kett et al., 2011). Einen bislang wenig beachteten Erreger stellen Clostridien dar. Während *Clostridium difficile* Infektionen häufig Fokus wissenschaftlicher Beobachtungen sind und dazu bereits gefestigte, empirisch gewonnene Definitionen und Therapien festgelegt wurden (Ricciardi et al., 2007, Cohen et al., 2010), ist Vertretern der *Clostridium non-difficile* Infektionen bislang wenig Beachtung geschenkt worden.

Clostridium-non-difficile Infektionen gewinnen allerdings durch ihre wachsende Häufigkeit, ihre teils fulminanten Verläufe, als auch ihre vielfältigen klinischen Manifestationen und somit auch unterschiedlichen Therapieansätze an Bedeutung (Rechner et al., 2001).

Die dieser Arbeit zugrunde liegende retrospektive Studie befasst sich mit dieser Problematik und dient dem Zweck klinisch relevante Häufigkeiten und Zusammenhänge bezüglich Clostridium-non-difficile-Infektionen zu untersuchen.

1.1 Problemstellung

Infektionen stellen ein alltägliches Problem auf Intensivstationen (ICUs) dar. Der reduzierte körperliche Zustand des Patienten, die oft auch invasiven Behandlungsmethoden, die bei kritisch Kranken notwendig werden, sowie das allgemeine Übertragungsrisiko von Mikroorganismen in Einrichtungen der Gesundheitspflege, bringen ein immens erhöhtes Risiko für Infektionen mit sich.

Die Entwicklungen der Medizin ermöglichen bei immer komplexeren und schwerwiegenderen Krankheitsbildern eine erfolgreiche Behandlung. Dies ist automatisch mit einer verlängerten intensivmedizinischen Therapie und dem damit verbundenen erhöhten Infektionsrisiko vergesellschaftet.

Insbesondere nosokomiale Erreger verursachen häufig besonders schwere Infektionsverläufe. Dies ist mitunter auch durch teilweise noch ausbaufähige Therapieansätze und Resistenzen bedingt.

Im Rahmen von Analysen bezüglich Infektionen auf Intensivstationen werden isolierte, seltene Erreger nur wenig untersucht. Es ist allerdings zu beachten, dass viele dieser Erreger vermehrt bei polymikrobiellen Infektionen auftreten und dadurch an Relevanz gewinnen. Ihrer spezifischen Therapie sollte ebenfalls Aufmerksamkeit geschenkt werden, um in Zukunft noch effizienter Therapieren zu können.

Ein Beispiel für bislang nur gering beachtete Mikroorganismen sind Clostridium-non-difficile-Infektionen. Diese haben durch ihr vermehrtes

Vorkommen in Form von Wund- und Weichteilinfektionen einen spezifischen pathogenetischen Verlauf und verdienen aufgrund ihres hohen Komplikationsrisikos, beispielsweise in Form von Sepsis, besondere Aufmerksamkeit.

Deshalb ist es von Bedeutung, Clostridium-non-difficile-Infektionen bezüglich ihrer klinischen Relevanz genauer zu analysieren und ihren Stellenwert im klinischen Alltag der intensivmedizinischen Behandlung besser zu verstehen.

1.2 Relevanz

Eine prospektive Ein-Tages Punkt Prävalenzstudie aus dem Jahr 2009 hat 13.796 Patienten aus 1265 internationalen Intensivstationen bezüglich des Vorhandenseins einer Infektion untersucht.

51% dieser Patienten wiesen zum Untersuchungszeitpunkt eine Infektion auf. 71% erhielten eine antimikrobielle Therapie. Von den Patienten mit diagnostizierter Infektion konnte bei 70% ein positiver mikrobiologischer Erregernachweis erzielt werden. Davon waren 62% der isolierten Erreger gram-negativ, 47% gram-positiv und 19% Pilze.

Die Mortalität infizierter Patienten lag mit 25% mehr als doppelt so hoch wie bei kritisch Kranken ohne Infektion (Vincent et al., 2009).

Lange Verweildauern auf Intensivstation sind mit einem erhöhten Risiko für Infektionen assoziiert, insbesondere mit multiresistenten Erregern (Vincent et al., 2009, Angus et al., 2001)

Insgesamt können Infektionen bei kritisch kranken Patienten sowohl als Ursache als auch als Folge einer schweren Erkrankung bestehen (Marshall et al., 2008).

1.3 Einflussfaktoren

Es gibt mehrere Faktoren, die die Entstehung, Verbreitung und Therapie von Infektionen auf Intensivstationen beeinflussen. Dabei spielen das individuelle Risiko des Patienten, Behandlungsmaßnahmen, Erregereigenschaften und Einflüsse in der Versorgungseinrichtung eine Rolle.

Der individuelle Lifestyle des Patienten kann Auswirkungen auf die Entstehung von Infektionen haben. Einflussgrößen sind zum Beispiel Rauchen, Alkoholabusus, Sport, et cetera. (Bello et al., 2014, Huttunen et al., 2011, Chen et al., 2007, Lira et al., 2010).

Auch ein höheres Alter ist mit einem größeren Infektionsrisiko assoziiert (Kollef, 1993).

Faktoren, wie die individuelle Immunantwort bei Bakteriämie und das individuelle Therapieansprechen des Patienten, sind als nur gering manipulierbare Einflussgrößen zu nennen (Cohen, 2002).

Ein weiterer Einflussfaktor ist das Vorhandensein, sowie gegebenenfalls die Therapie von chronischen Erkrankungen. Hier sind insbesondere Krankheiten relevant, die mit einer Immunsuppression einhergehen (z.B. HIV, Malignome, Autoimmunerkrankungen, etc.) (Danai et al., 2006, Galbois et al., 2014, Mrus et al., 2005).

Ein vorangegangener operativer Eingriff, Traumata und Verbrennungen stellen ein hohes Risiko für die Entstehung von Infektionen dar (Appelgren et al., 2001, Wallace et al., 1999, Cook et al., 1998, Vincent et al., 1995, Vincent et al., 2006). Insbesondere abdominelle Operationen gehen häufig mit einer verhältnismäßig langen Aufenthaltsdauer auf Intensivstation einher und haben ein höheres Mortalitätsrisiko (Volakli et al., 2010).

Eine weitere Einflussgröße auf die Entstehung von Infektionen sind Fremdkörper (Richards et al., 2000). Als Beispiel sind hier Dauerkatheter-assoziierte Harnwegsinfekte, als eine der weltweit am häufigsten, durch Maßnahmen des Gesundheitswesens bedingte Infektion, zu nennen (Hooton et al., 2010). Aber auch intravenöse Katheter (CDC, 2000), sowie

nasogastrale Sonden (Green et al., 1995) sind vielfach an der Infektionsentstehung beteiligt.

Ein weiteres wichtiges Infektionsrisiko auf Intensivstationen stellt die Beatmung von Patienten dar (American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America, 2005).

Auch parenteral ernährte Patienten sind gefährdeter an einer Infektion zu erkranken (Me'an et al, 2008). Dies gilt insbesondere für *Clostridium difficile* bedingte Durchfallerkrankungen, die auch in Folge einer vorangegangenen Antibiotikatherapie auftreten können (Schneidewind et al., 2009).

Generell spielt die Art der Antibiose eine große Rolle für die Entstehung, Verbreitung und Therapie von Infektionen. Um alle negativen Einflüsse so gering wie möglich zu halten, empfiehlt es sich mit einer kalkulierten Antibiose, anhand des individuellen, mikrobiologischen Resistogramms zu therapieren. Abweichungen davon können bereits einen massiven Einfluss auf den weiteren Krankheitsverlauf haben (Zilberberg et al., 2008, Kuti et al., 2008, Micek et al., 2006).

Grundsätzlich ist es im Rahmen der medikamentösen Therapie eines Patienten notwendig die veränderte Pharmakokinetik des kritisch Kranken zu berücksichtigen. Zum einen gilt es, bei der meist hohen Anzahl verabreichter Pharmakotherapeutika potentielle Wechselwirkungen zu bedenken. Zum anderen haben Faktoren wie parenterale Ernährung, Organinsuffizienzen, Verabreichungsmechanismen, et cetera oftmals großen Einfluss auf die individuelle Verstoffwechslung der einzelnen Metaboliten im Organismus des Patienten und somit auch auf die Wirksamkeit (Boucher et al., 2006).

Eigenschaften des Erregers, wie Resistenzen, oder besondere Mutationen, sowie das Verteilungsmuster der Erreger im Falle einer polymikrobiellen Infektion, können ebenfalls auf die Krankheitsentwicklung Einfluss haben und sollten deshalb therapeutisch mitberücksichtigt werden (Cohen et al., 2015).

Prognostisch ist auch eine Differenzierung zwischen nosokomialer oder ambulant erworbener Infektion relevant, da sich die Erregerspektren und somit Therapieverfahren, sowie Krankheitsverläufe dahingehend unterscheiden. (Toubes et al., 2003, Tablan et al., 2004).

Auf den Verlauf und die Therapie hat das Vorhandensein, beziehungsweise die Ausstattung der jeweiligen Intensivstation Auswirkungen. Dabei ist das Zeitmanagement in der Therapieeinleitung von großer Wichtigkeit (Wunsch et al., 2008).

Zudem spielt die Hygiene in der Versorgungseinrichtung eine Rolle, da Infektionen als Aerosole, oder Schmierinfektionen durch Kontakt mit dem Krankenhauspersonal, sowie durch Kontakt mit verwendeten Geräten und Gegenständen entstehen können (Riley et al., 1996, Harnett et al., 2001, Wang et al., 2001).

Abbildung 1: Risikofaktoren für das Neuauftreten von Infektionen auf ICU.



ICU, Intensive Care Unit (Intensivstation).

1.4 Sepsis, schwere Sepsis und septischer Schock

Am 23.02.2016 wurden die Ergebnisse der dritten internationalen Sepsis Consensus Conference veröffentlicht (Singer et al., 2016). Zum ersten Mal seit der Erweiterung 2001 kam es zu einer Änderung der bis dato ursprünglich 1994 entstandenen Sepsis Definition. Grund für diese Überarbeitungen sind Entwicklungen in der Sepsis Forschung (Vincent et al., 2013a). Die Society of Critical Care Medicine und die European Society of Intensive Care Medicine haben ein Expertenteam zusammengestellt, dass anhand von Meetings, Delphi Prozessen, Analysen elektronischer Patientenakten und Datenbanken, Abstimmungen, gefolgt von „Peer-Review“-Verfahren neue Definitionen generiert hat (Singer et al., 2016). Im Folgenden sollen sowohl die alte, als auch die neue Sepsis Definition analysiert werden und auf Diagnostik, Epidemiologie und Ätiologie, Pathophysiologie, Komplikationen Therapie, Mortalität und Prognose eingegangen werden.

1.4.1 Sepsis

1.4.1.1 Alte Definition

Eine Sepsis ist nach alter Definition eine Antwort eines Organismus auf eine sich systemisch manifestierende Infektion mit einem Mikroorganismus und beinhaltet multiple Symptome.

Sepsis ist definiert durch das Vorhandensein:

1. Eines mikrobiologischen oder klinischen Nachweises einer Infektion mit einem viralen, bakteriellen, parasitären, oder fungalen Erreger.
2. Dem klinischen Bild des SIRS: Das systemische inflammatorische Response-Syndrom (SIRS) beschreibt eine generalisierte Entzündungsreaktion eines Organismus auf einen äußeren Einfluss.

Dabei müssen mindestens zwei der folgenden klinischen Symptome vorhanden sein:

- Körpertemperatur von $\leq 36^{\circ}\text{C}$ bzw. $\geq 38^{\circ}\text{C}$.
- Tachykardie mit einer Herzfrequenz von $\geq 90/\text{min}$
- Tachypnoe, welche durch eine Atemfrequenz von $\geq 20/\text{min}$ definiert ist, oder Hyperventilation, mit einem $\text{PaCO}_2 \geq 32\text{mmHg}$.
- Leukozytopenie mit $\leq 4000/\text{mm}^3$, oder eine Leukozytose $\geq 12.000/\text{mm}^3$, oder das Vorhandensein von $\geq 10\%$ juveniler neutrophiler Granulozyten.
- Ein SIRS ist gekennzeichnet durch das Fehlen einer Infektion mit Erregernachweis.

Aufgrund der häufig vielseitigen und komplexen grundlegenden Krankheitsprozesse kann es insbesondere bei intensivmedizinischen Patienten herausfordernd sein, die Diagnose Sepsis zu stellen. Die Diagnose erfolgt anhand des Vorliegens bestimmter Symptome, die 2001 in der „Sepsis Definitions Conference“ zusammengefasst wurden (Levy et al., 2003).

Tabelle 2: Symptome der Sepsis nach alter Definition (angelehnt an Levy et. al., 2003).

Allgemeine Zeichen und Symptome

- Rigor, Fieber (eventuell. Hypothermie) (Kerntemperatur $>38^{\circ}\text{C}$)
- Tachypnoe ($>30/\text{min}$) / Respiratorische Alkalose
- Positive Flüssigkeitsbilanz/Ödeme ($>20\text{ml}/\text{kg}$ über 24h)
- Tachykardie ($>90/\text{min}$ oder $>2\text{SD}$ über der altersentsprechenden Norm)
- Hyperglykämie (Plasma Glucose $>110\text{mg}/\text{dl}$, oder $7.7\text{mmol}/\text{l}$ in Abwesenheit von Diabetes)
- Veränderter Geisteszustand

Inflammatorische Symptome

- Leukozytose ($>12,000/\mu\text{l}$)
- Leukozytopenie ($<4,000/\mu\text{l}$)
- Normale Leukozytenzahl mit 10% juvenilen neutrophilen Granulozyten
- Steigende Entzündungsmediatoren (C-reaktives Protein, Procalcitonin, Interleukin-6 je $>2\text{SD}$ des Normwertes)

Hämodynamische Veränderungen

- Arterielle Hypotonie (RR syst. $<90\text{mmHg}$, MAP <70 , oder ein syst. RR Abfall von $>40\text{mmHg}$ bei Erwachsenen oder $<2\text{SD}$ unter der altersentsprechenden Norm)
- Erhöhter kardialer Output / niedriger systemischer Gefäßwiderstand (Cardiac index $>3.5\text{l}/\text{min}/\text{m}^2$)
- Erhöhte SvO₂ ($>70\%$)

Anzeichen einer Organdysfunktion

- Oligurie (Harnausscheidung $<0.5\text{ml/kg/h}$ oder 45mmol/l für wenigstens 2h)
- Hypoxämie ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$)
- Kreatininanstieg ($\geq 0.5\text{mg/dl}$)
- Thrombozytopenie (Plättchenzahl $< 100,000/\mu\text{l}$)
- Disseminierte intravaskuläre Koagulation ($\text{INR} > 1.5$, oder $\text{aPTT} > 60\text{s}$)
- Hyperbilirubinämie (Plasma Gesamt Bilirubin $> 4\text{mg/dl}$, oder 70mmol/l)
- Intoleranz gegenüber Nahrung (Veränderte gastrointestinale Motilität, ggf. Ileus)

Parameter der Gewebedurchblutung

- Verminderte Rekapillarisierungszeit oder Marmorierung
- Hyperlaktämie ($> 3\text{mmol/l}$) / Erhöhter Base Excess

aPTT, aktivierte partielle Thromboplastinzeit; FiO₂, Inspiratorische Sauerstofffraktion; INR, International Normalized Ratio; MAP, mean arterial pressure (Mittlerer arterieller Druck); PaO₂, Sauerstoffpartialdruck; PaO₂/FiO₂, Oxygenierungsindex nach Horovitz; RR syst., systolischer Blutdruck; SD, Standardabweichung; SvO₂, gemischtvenöse Sauerstoffsättigung.

1.4.1.2 Neue Definition

Nach neuer Definition stellt Sepsis einen lebensbedrohlichen Zustand des Organversagens bedingt durch eine dysregulierte, systemische Antwort auf eine Infektion dar. In den Fokus der neuen Sepsis Definitionen sind das Organversagen, die dadurch drohende Letalität und die Notwendigkeit einer frühen klinischen Diagnose, gerückt. Von der ehemals mit SIRS in Verbindung gebrachten Pathogenese möchte man sich distanzieren.

Unspezifische SIRS-Kriterien wie Fieber oder Neutrophilie sollen weiterhin bei der grundlegenden Diagnose einer Infektion helfen. Sepsis allerdings stellt eine Organdysfunktion mit einer wesentlich komplexeren Pathogenese, als eine Infektion mit systemischer Inflammation, dar.

Besondere Rolle bei der Diagnosestellung spielen der SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) und qSOFA (Quick Sequential Organ Failure Assessment) Score. Dadurch sollen frühzeitig und einfach Organdysfunktionen, beziehungsweise Infektionen aufgedeckt und entsprechend therapiert werden können (Singer et al., 2016).

Eine amerikanische Untersuchung analysierte Scoring Systeme basierend auf einer Änderung ihrer Kriterien um zwei Punkte bei Patienten mit Verdacht auf Infektion. Bei einem SOFA-Score von ≥ 2 mit grundlegender Infektion lag eine durchschnittliche Mortalität von 10% vor. Diese variierte je nach Grundkondition des jeweiligen Patienten zwischen 2% und 25% (Seymour et al., 2016). Der SOFA-Score ist in diesem Zusammenhang ein Marker, um den septischen Patienten klinisch zu erfassen, beziehungsweise zu charakterisieren. Er erleichtert zudem epidemiologische Datenerfassungen. Die aktuelle Definition betont, dass er kein Werkzeug mit therapeutischen Konsequenzen darstellt und dafür gegebenenfalls überarbeitet, oder ersetzt werden müsste (Singer et al., 2016).

Studien ergaben ebenfalls, dass die Aussagekraft des SOFA-Scores auf Normalstation keinen Vorteil gegenüber der Diagnostik anhand der SIRS-Kriterien brachte. Um dennoch sensibler bezüglich drohender Sepsis zu werden und entsprechend frühzeitiger und effektiver therapieren zu können, etablierte sich der qSOFA-Score (Seymour et al., 2016).

Tabelle 3: Neue Sepsis Definition (angelehnt an Singer et al., 2016).

- Sepsis ist definiert als lebensbedrohliche Organdysfunktion durch eine dysregulierte, systemische Antwort auf eine Infektion.
- Organdysfunktion kann durch eine akute Veränderung des SOFA-Score ≥ 2 Punkten als Konsequenz einer Infektion definiert werden.
 - Der ursprüngliche SOFA-Score kann bei Patienten ohne vorbekannte Organdysfunktionen mit null Punkten festgelegt werden.
 - Ein SOFA-Score von ≥ 2 ist mit einem Mortalitätsrisiko von 10% bei hospitalisierten Patienten assoziiert.
- Einfach ausgedrückt ist Sepsis ein lebensbedrohlicher Zustand, der als körperliche Reaktion auf eine Infektion auftritt und Schäden an körpereigenen Geweben und Organen zur Folge hat.
- Patienten mit Verdacht auf eine Infektion, die ein höheres Risiko für eine längere intensivmedizinische Versorgung und eine erhöhte Krankenhausmortalität haben, können schnell und einfach am Bett mit dem qSOFA identifiziert werden. Messgrößen, die in den qSOFA einfließen, sind ein veränderter Bewusstseinszustand, ein syst. RR ≤ 100 mmHg, sowie eine Atemfrequenz von ≥ 22 /min.

SOFA-Score, Sequential Organ Failure Assessment Score; qSOFA-Score; Quick Sequential Organ Failure Assessment Score; syst. RR, systolischer Blutdruck.

1.4.2 Schwere Sepsis

1.4.2.1 Alte Definition

Das klinische Bild einer schweren Sepsis ist laut alter Definition gegeben, wenn zusätzlich zu den Symptomen einer Sepsis (Siehe 1.4.1.1 „Sepsis, Alte Definition“) eine Organdysfunktion besteht (Levy et al., 2003). Die

Organdysfunktion kann mit dem SOFA-Score berechnet werden (Vincent et al., 1998). Eine Organdysfunktion wird dabei wie folgt definiert:

Tabelle 4: Schwere Sepsis: Diagnose einer Organdysfunktion (angelehnt an ACCP/SCCM, 1992).

- Akute Enzephalopathie (eingeschränkte Vigilanz, Desorientiertheit, Unruhe, Delirium)
- Relative oder absolute Thrombozytopenie ($\leq 100.000/\text{mm}^3$, oder Thrombozyten Abfall $>30\%$ innerhalb 24h. Eine akute Blutung, oder immunologische Ursachen müssen ausgeschlossen sein)
- Arterielle Hypoxämie ($\text{PaO}_2 \leq 10\text{kPa}$ bzw. $\leq 75\text{mmHg}$ unter Raumluft, oder $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 33\text{kPa}$ bzw. $\leq 250\text{mmHg}$ unter Sauerstoffapplikation. Eine manifeste Herz-, oder Lungenerkrankung muss als Ursache ausgeschlossen sein)
- Renale Dysfunktion (Diurese $\leq 0,5\text{ml/kg/h}$ für mind. 2h, trotz ausreichender Volumensubstitution und/oder Serum Kreatinin >2 -facher lokaler Referenzbereich)
- Metabolische Azidose ($\text{BE} \leq -5\text{mmol/l}$, oder Laktat $>1,5$ -facher lokaler Referenzbereich)

BE, Base Excess; FiO₂, inspiratorische Sauerstofffraktion; PaO₂, Sauerstoffpartialdruck; PaO₂/FiO₂, Oxygenierungsindex nach Horovitz.

1.4.2.2 Neue Definition

Der Begriff „Schwere Sepsis“ findet in den neuen Definitionen keine Verwendung mehr. Der Unterschied zwischen einer Sepsis und einer schweren Sepsis war früher durch das Vorhandensein einer Organdysfunktion definiert. Da nun neuere pathogenetische Erkenntnisse dazu geführt haben Sepsis an sich als Organdysfunktion zu definieren, wird diese Unterteilung redundant. Zudem entspricht die Vorstellung eines

kontinuierlichen Prozesses von Sepsis, über schwere Sepsis zum septischen Schock nicht der Realität und kann zu risikobehafteten Fehleinschätzungen eines Krankheitsverlaufs führen (Singer et. al, 2016).

1.4.3 Septischer Schock

1.4.3.1 Alte Definition

Liegt eine Sepsis gemeinsam mit einer therapierefraktären Hypotension oder Hypoperfusion trotz ausreichender Volumensubstitution vor, spricht man nach der alten Definition von einem septischen Schock (Bone et al., 1997).

Die Hypotension, beziehungsweise -perfusion ist dabei wie folgt definiert:

Ein systolischer arterieller Blutdruck von ≤ 90 mmHg, beziehungsweise ein mittlerer arterieller Blutdruck von ≤ 65 mmHg für wenigstens eine Stunde, oder der Einsatz von Vasopressoren, um die Drücke oberhalb der angegebenen Grenzen zu halten (Gramm et al., 1995).

1.4.3.2 Neue Definition

Der Septische Schock stellt in den neuen Definitionen nicht mehr eine Steigerung, sondern vielmehr einen Teilaspekt der Sepsis dar. Zudem wird im Vergleich zu den Definitionen von 2001 nicht mehr nur das kardiovaskuläre Versagen, sondern auch das metabolische Versagen berücksichtigt, um eine klarere Abgrenzung zu nicht Sepsis-assoziierten Schockformen zu schaffen (Levy et al., 2003). Einfluss auf die Diagnose eines septischen Schocks haben ein Laktatwert ≥ 2 mmol/l, sowie eine

Hypotension, trotz Vasopressoren- und ausreichender Volumensubstitution mit einem mittleren arteriellen Druck ≥ 65 mmHg (Singer et al., 2016).

Ein erhöhtes Laktatlevel ist, wenn auch nicht nur durch Sepsis bedingte zelluläre Dysfunktion verändert, ein realistischer Marker für den Schweregrad einer Erkrankung und das damit verbundene Mortalitätsrisiko (Kraut und Madias, 2014; Casserly et al., 2015).

Eine Hypotension ist definitionsgemäß ein eindeutiger Parameter für einen Schock (Jayaprakash et al., 2016). Ob dabei ausreichende Flüssigkeitszufuhr gewährleistet wird, sowie ein Bedarf an Vasopressoren herrscht, ist klinisch nicht immer eindeutig nachvollziehbar und sollte in dem Zusammenhang keine Begründung gegen die Diagnose eines septischen Schocks darstellen (Cecconi et al., 2014).

Tabelle 5: Septischer Schock nach neuer Definition (angelehnt an Singer et al., 2016).

- Der septische Schock ist ein Teilaspekt der Sepsis, welcher mit metabolischen und zirkulatorischen Veränderungen einhergeht und das Mortalitätsrisiko erhöht.
- Patienten mit einem septischen Schock können anhand einiger Parameter identifiziert werden: Sepsis in Verbindung mit einer trotz Vasopressorengabe persistierenden Hypotension mit einem MAP von ≥ 65 mmHg und einem laborchemischen Laktatwert von > 2 mmol/l (18mg/dl) trotz adäquater Volumensubstitution. Werden diese Kriterien erfüllt, liegt die Krankenhausmortalität bei bis zu 40%.

MAP, mean arterial pressure (Mittlerer arterieller Druck).

1.4.4 Diagnostik

Der Goldstandard in der Sepsis Diagnostik ist die leitliniengerechte Abnahme von Blutkulturen. (Baron et al., 2013, O'Grady et al., 2011, Bates

et al., 1990, Leibovici et al., 1991, Smith-Elekes und Weinstein, 1993). Dabei sollen nach Möglichkeit am besten zwei oder mehr Kulturen abgenommen werden (Weinstein et al., 1983). In den neuen Empfehlungen der „Surviving Sepsis Campaign“ von Rhodes et al., 2017 wird im Allgemeinen die Durchführung mikrobieller Kulturen (inklusive Blutkulturen), vor Beginn einer antibiotischen Therapie, empfohlen. Dadurch soll eine kalkulierte Antibiose, als auch Deeskalation der antibiotischen Therapie erzielt werden. Mehrere Studien haben einen positiven Effekt für das Outcome, die Resistenzlage und die Kosten bei entsprechender Antibiotikatherapie feststellen können (Pollack et al., 2016, Cardoso et al., 2010, de Sousa et al., 2008, Garnacho-Montero et al., 2013, Weiss et al., 2012). Selbstverständlich muss dabei individuell abgewogen werden, ob diese Vorgehensweise im Einzelfall das Sterblichkeitsrisiko im Vergleich zu einer sofortigen Antibiotikagabe erhöhen würde (Ferrer et al., 2009, Kumar et al., 2006).

Es wird empfohlen je nach Ausgangssituation weitere diagnostische Maßnahmen zu ergreifen.

Liegt der Verdacht auf eine Katheter-, beziehungsweise fremdkörperassoziierte Infektion als Sepsis Quelle nahe, muss der Fremdkörper zur sicheren Diagnosestellung und vor allem als Therapiemaßnahme schnellstmöglich entfernt werden (Llewelyn und Cohen, 2001). Ferner sollten neben Blutkulturen gegebenenfalls Abstriche (z.B. von eitriger Sekretion) gemacht, sowie Katheterspitzen nach deren Entfernung an die Mikrobiologie gesandt werden (Dobbins et al., 1999, Sherertz, 1996, Raad et al., 1995).

Geht dem Sepsis Verdacht eine chirurgische Intervention voraus, ist eine sonographische, beziehungsweise computertomographische Suche nach dem Infekt Fokus, sowie die dadurch gesteuerte Punktion und Einsendung des gewonnenen Materials in die Mikrobiologie, indiziert (Llewelyn und Cohen, 2001, Marshall und Innes, 2003). Ebenso sind, soweit möglich, intraoperative Wundabstriche und Gewebeproben mikrobiologisch zu analysieren (Llewelyn und Cohen, 2001, Brook und Frazier, 1998, Nichols und Smith, 1993, Brook und Frazier, 1999).

Steht die Sepsis im Zusammenhang mit einer akuten Meningitis empfiehlt es sich zuerst eine kraniale Computertomographie zum Ausschluss eines erhöhten intrakraniellen Drucks und anschließend eine Lumbalpunktion durchzuführen, um den gewonnenen Liquor auf pathogene Keime zu untersuchen (Tunkel et al., 2004, Beckham und Tyler, 2006, Hasbun et al., 2001).

Trotz großer Wahrscheinlichkeit einer Infektion bei entsprechender klinischer Symptomatik ist es zu 30% nicht möglich, einen mikrobiologisch gesicherten Erregernachweis zu erzielen (Vincent et al., 1995, Alberti et al., 2002).

Um diese Schwierigkeit der Diagnosestellung zu reduzieren, benötigt man idealerweise einen Laborparameter zum Nachweis, der sensitiv genug ist eine Infektion zu detektieren auch wenn nur geringe oder sogar keine klinischen Symptome erkenntlich sind. Des Weiteren muss er spezifisch genug sein, um eine Infektion von nichtinfektiösen Auslösern eines SIRS zu differenzieren. Zudem sollte er bereits in einem frühen Krankheitsstadium unkompliziert messbar sein (Chan et al., 2004).

Bisher gibt es noch keinen gängigen, idealen Marker, der alle diese Eigenschaften erfüllt. Jedoch zeigen Studien, dass die Kombination mehrerer Marker bereits eine relativ sichere Prognosestellung erlaubt (Zakariah et al., 2008). Beispiele für diagnostisch relevante Laborparameter sind Leukozyten (Wheeler, 2007, Russel, 2006, Balk, 2000), akute Phase Proteine, wie CRP und Procalcitonin (Lobo et al., 2003, Ugarte et al., 1999), Zytokine, wie Il-6, Il-8, oder Il-10 (Damas et al., 1992, Casey et al. 1993, Pinsky et al., 1993), die Endotoxin Konzentration (Marshall et al. 2004), sowie die „Biphasic activated partialthromboplastin time waveform“ (Toh et al., 2003, Dempfle et al., 2004).

1.4.5 Epidemiologie

In Deutschland erkranken jährlich rund 79.000 Einwohner an einer Sepsis. Epidemiologisch stellt die Sepsis allerdings noch ein sehr lückenhaftes Feld

dar. Die Schwierigkeiten in der Diagnosestellung, als auch mangelnde Studienlage erschweren die Erfassung entsprechender Daten (Moerer und Quintel, 2009).

Eine Ein-Tages-Prävalenzstudie an 310 deutschen Krankenhäusern, mit 454 ICUs und insgesamt 3877 Patienten, die zusammen 22% der deutschen Intensivstationen ergeben, diagnostizierte 415 Patienten mit einer schweren Sepsis, oder einem septischen Schock (Reinhart et al., 2010).

Die SOAP Studie untersuchte 198 ICUs aus 24 verschiedenen europäischen Ländern bezüglich der Inzidenz von Sepsis und den Charakteristika kritisch kranker Patienten im Zeitraum vom 1.-15. Mai 2002. Von insgesamt 3147 Patienten mit einem mittleren Alter von 64 Jahren, waren 1177 (37,4%) an einer Sepsis erkrankt. Davon 777 (24,7%), mit Sepsis als Aufnahmegrund in das Krankenhaus (Vincent et al., 2006).

1.4.6 Ätiologie

Auslöser einer Sepsis ist eine Infektion, die sich über das Blut systemisch verbreitet. Nosokomiale Infektionsquellen stellen vor allem Katheter- und Wundinfektionen, Urogenitalinfektionen, sowie Pneumonien dar (Klompas und Yokoe, 2009, ICARE Surveillance Report, 1999). Der stetige Fortschritt in den intensivmedizinischen Versorgungsmöglichkeiten hat immer mehr neue, zeitlich intensive Behandlungsansätze für kritisch kranke Patienten zur Folge. Eine längere Verweildauer bringt ein höheres Risiko für nosokomiale Infektionen mit sich (Friedman et al., 1998). Des Weiteren sorgt die wachsende Präsenz von Antibiotikaresistenzen unter kritisch Kranken für längere Aufenthalte und birgt das Risiko eines schwereren Infektionsverlaufs (Reacher et al., 2000, Carlet et al., 2004, Peres-Bota et al., 2003, Gleason et al., 1999, García-Garmendia et al., 1999).

Ursachen einer ambulant erworbenen Sepsis sind vielfältig, jedoch liegt am Häufigsten eine Atemwegsinfektion zu Grunde (Engel et al., 2007). Begünstigt wird das Risiko an einer Sepsis zu erkranken unter anderem

durch chronische Erkrankungen, (Wang et al., 2012, Storgaard et al., 2013, Esper et al., 2006), Alkoholabusus (Moss, 2005), hohes Alter (Ginde et al., 2013) und Immunsuppression (Poutsika et al., 2009).

1.4.7 Pathogenese

Während man früher davon ausgegangen ist, dass die Pathogenese der Sepsis, der des SIRS plus Infektion mit einem Erreger entspricht (Siehe 1.4.1.1 „Sepsis, Alte Definition“) (Bone et al., 1992), sehen neuere Ansätze viel eher die Entstehung von Organinsuffizienzen im Vordergrund (Siehe 1.4.1.2 „Sepsis, Neue Definition“) (Singer et al., 2016).

Das angeborene Immunsystem ist eine Form der allgemeinen Abwehr eines Organismus gegen eine Infektion. Dieses Abwehrsystem wird durch die Erkennung von Bestandteilen eines mikrobiellen Metabolismus an kodierenden Rezeptoren aktiviert. Die Erkennung der körperfremden molekularen Bestandteile ermöglicht dem Immunsystem eine Abgrenzung zu seinen eigenen, kommunizierenden Komponenten der Infektabwehr. Eine Immunsuppression ist ein Kennzeichen einer Sepsis. In den frühen Stadien einer Sepsis kommt es zu einer Aktivierung des Komplementsystems mit einer Ausschüttung großer Mengen des Anaphylatoxins C5a. Das Komplementsystem, als auch TLR (Toll-like-Rezeptoren) sind zwei Hauptmechanismen des angeborenen Immunsystems, um die Ausbreitung einer Infektion zu detektieren und ihre Bekämpfung zu initiieren. Forschungen ergaben, dass TLR4 und das Komplementsystem die inflammatorische Antwort im Rahmen einer Sepsis beeinflussen. Studien zu einer TLR4-Blockade zeigten allerdings keine Vorteile im Krankheitsverlauf. TLR gehören zur Familie der PRR (Pattern Recognition Receptors). Sie sind ein entscheidender Faktor bei der Erkennung von DAMPs (Damage-associated molecular pattern molecules). Unlängst wurde die Rolle von microRNA bei der Sepsis Entstehung hervorgehoben. Die genauen Zusammenhänge sind allerdings noch Teil

aktueller Forschung. Relevante Ansatzpunkte sind ihr Einfluss auf Apoptose, Differenzierung und Zellzyklus (Pop-Began et al., 2014).

1.4.8 Komplikationen

Das klinische Bild der Sepsis an sich stellt bereits eine akute Komplikation einer vorausgegangenen Infektion dar. Klinische Konsequenzen, die aus diesem Symptomkomplex resultieren können sind: Organinsuffizienzen, Gerinnungsstörungen und der septische Schock. Allesamt gehen sie mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko einher (Singer et al., 2016).

1.4.9 Therapie

In den aktuellen Therapieempfehlungen der „Surviving Sepsis Campaign“ werden einige therapeutische Maßnahmen beim initialen Sepsis Management empfohlen (Rhodes et al., 2017):

Es sollte eine schnellstmögliche Initialtherapie eingeleitet werden, welche die nachfolgenden Maßnahmen umfasst. Einer Hypoperfusion soll mit mindestens 30ml/kg, oder circa zwei Litern kristalloider Flüssigkeit intravenös, in den ersten drei Stunden, entgegengewirkt werden. Zeichen einer Hypoperfusion können ein akutes Organversagen, erhöhte Laktatwerte, oder ein reduzierter Blutdruck sein. Zusätzliche Volumensubstitution soll anhand regelmäßiger Kontrollen des hämodynamischen Status reevaluiert werden. Dabei sollen verschiedene physiologische Funktionen herangezogen werden, wie zum Beispiel: Herzfrequenz, Blutdruck, arterielle Sauerstoffsättigung, Atemfrequenz, Temperatur, ausgeschiedenes Urinvolumen, et cetera. Zudem ist ein invasives, aber auch nicht-invasives Monitoring empfehlenswert. Sollte eine körperliche Untersuchung keine Schlussfolgerung bezüglich einer Schockursache liefern, sollen hämodynamische Parameter intensiver

untersucht werden. Hierbei empfiehlt sich auch eine Echokardiographie am Bett, um Rückschlüsse auf die Hämodynamik schließen zu können (Cecconi et al., 2014). Bei der Kontrolle der hämodynamischen Stabilisierung empfiehlt es sich dynamische vor statischen Parametern heranzuziehen. Eine Beurteilung des zentralvenösen Druckes (ZVD) zu diesem Zwecke wird nicht mehr empfohlen, da eine Veränderung des Flüssigkeitshaushaltes bei initial normwertigem ZVD oft nicht deutlich erkennbar ist (Eskesen et al., 2016). Ebenso sind statische Methoden um Links-/Rechtsherzdrücke, oder –Volumina zu messen nicht aussagekräftig. Die dynamischen Alternativen zielen allesamt auf eine Änderung des Schlagvolumens ab (Monnet et al., 2016). Bei einer Therapie mit Vasopressoren wird ein mittlerer arterieller Druck von 65mmHg empfohlen. Mehrere Studien haben die Auswirkungen von MAPs, welche mit Hilfe von Noradrenalin auf 85mmHg hochtitriert wurden untersucht. Insgesamt ist es erforderlich, die Zusammenhänge und Auswirkungen auf bestehende Grunderkrankungen noch spezifischer zu analysieren, um genauere Empfehlungen bezüglich der Vasopressorentherapie machen zu können (Bourgoin et al., 2005, Thooft et al., 2011, Asfar et al., 2014, Lamontagne et al., 2016).

Eine Verringerung der Laktatwerte ist anzustreben. Erhöhte Laktatwerte sind mit einem schlechteren Outcome assoziiert. Einige Studien konnten eine verringerte Mortalität beim septischen Schock mit Therapie unter Laktat Monitoring zeigen (Jansen et al., 2010, Jones et al., 2010, Lyu et al., 2015, Tian et al., 2012, Yu et al., 2013, Gu et al., 2015, Simpson et al., 2016).

Die ehemalige „Early Goal directed Therapie“ nach Rivers, konnte zu Letzt in einigen großen Studien keinen Vorteil in der Verringerung der Mortalität zeigen. Da aber dadurch auch kein therapeutischer Nachteil erwiesen werden konnte, ist eine Umsetzung in der Klinik nicht falsch und kann erwogen werden (Rivers et al., 2001, ARISE Investigators et al., 2014, ProCESS Investigators et al., 2014, Mouncey et al., 2015).

Die kausale Therapie einer Sepsis umfasst eine antimikrobielle Therapie und Ursachenkontrolle. Aber auch supportive Maßnahmen sollten erwogen werden.

Eine intravenöse (gegebenenfalls auch intraossäre) (Petitpas et al., 2016, Buck et al., 2007), oder intramuskuläre (Romanelli und Cravarezza, 1995, Cormio et al., 2002, Barbhuiya et al., 1990) Antibiose sollte innerhalb der ersten Stunde nach Diagnosestellung erfolgen (Rhodes et al., 2017). Jede weitere Stunde Verzögerung ging in Studien mit einer wachsenden Mortalität (Kumar et al., 2006, Ferrer et al., 2014) und einem höheren Risiko für Organdysfunktionen (Zhang et al., 2015, Bagshaw et al., 2009, Iscimen et al., 2008) einher. Dabei soll eine empirische Breitspektrumantibiose gewählt werden, die gegebenenfalls auch virale und fungale Erreger abdeckt. Sobald ein spezifisches Resistogramm verfügbar ist, wird eine entsprechende Eingrenzung der Antibiose empfohlen. Bei Patienten mit schwerwiegenden inflammatorischen Symptomen nichtinfektiöser Ursache wird von einer systemischen Antibiotikaprophylaxe abgeraten (Rhodes et al., 2017). Eine Optimierung von Dosierungsstrategien anhand pharmakodynamischer und –kinetischer Eigenschaften des spezifischen Antibiotikums entsprechend dem individuellen Ansprechen des kritisch Kranken, ist anzuraten (Chelluri und Jastremski, 1987, Pletz et al., 2010, Van Zanten et al., 2008). Zudem ist eine empirische Antibiose mit Kombination von mindestens zwei Antibiotikaklassen beim septischen Schock empfehlenswert (Kumar et al., 2010a, Kumar et al., 2010b). Die Kombination soll allerdings sobald ein spezifisches Resistogramm verfügbar ist reevaluiert und deeskaliert werden (Garnacho-Montero et al., 2013, Morel et al., 2010, Leone et al., 2014). Diese Empfehlung gilt nicht für Bakteriämien und Sepsis ohne Schock (Safdar et al., 2004, Paul et al., 2006). Insbesondere bei neutropenischer Sepsis ist von einer Kombination von Antibiotika abzuraten (Paul et al., 2003). Eine Dauer der Antibiotikagabe von sieben bis zehn Tagen ist anzustreben. Aber auch längere und kürzere Therapien können je nach Grunderkrankung, Erregerspektrum und individuellem Ansprechen des Patienten sinnvoll sein (Kalil et al., 2016, Pugh et al., 2015, Choudhury et al., 2011). Eine Deeskalation der antibiotischen Therapie sollte täglich überprüft werden (Weiss et al., 2012, Weiss et al., 2011). Procalcitoninwerte können bei Entscheidung über die Dauer der antibiotischen Therapie berücksichtigt werden (Prkno et al., 2013, Westwood et al., 2015, Wacker et al., 2013).

Eine anatomische Ursachensuche sollte zügig erfolgen und entsprechende Interventionen, die eine Ursachenkontrolle ermöglichen, sobald klinisch, als auch logistisch möglich, umgesetzt werden (Jimenez und Marshall, 2001, Azuhata et al., 2014, Bloos et al., 2014). Die Sanierung der septischen Infektionsquelle beinhaltet je nach grundlegender klinischer Symptomatik die Entfernung von Fremdkörpern, wie beispielsweise Kathetern (Byrnes und Coopersmith, 2007), Osteosynthesematerial (Zühlke, 2006), oder Prothesen (Arens und Hansis, 1998), sowie Wunddebridements und gegebenenfalls Amputationen, beziehungsweise Fasziotomien (Schneider, 2004). Zudem kann eine Eröffnung oder eventuell computertomographisch gesteuerte, Drainage von Abszessen erforderlich sein (Mehendiratta et al., 2007). Weiterhin ist im Fall von Peritonitis, Anastomoseninsuffizienz und Ileus nach viszeralchirurgischen Eingriffen eine Behandlung durch Peritoneallavage, Drainage, oder Enterostomie sinnvoll (Koperna und Schulz, 2000, van Ruler et al., 2007).

Es kann erforderlich werden diverse supportive Therapiemaßnahmen bei einer Sepsis, oder einem septischen Shock zu ergreifen.

Eine intravenöse Substitution von kristalloiden Flüssigkeiten bleibt auch nach der Initialtherapie Mittel der Wahl in der Flüssigkeitstherapie. Sollte eine Verabreichung großer Mengen kristalloider Flüssigkeit anfänglich oder im Verlauf notwendig sein, sollte eine zusätzliche Gabe von Albumin erwogen werden (Rochweg et al., 2015, Xu et al., 2014, Jiang et al., 2014). Die Gabe von HAES-Lösungen ist nicht empfehlenswert. Es gibt Hinweise auf eine Überlegenheit balancierter Kristalloide und Kochsalzlösungen (Rochweg et al., 2014). Eine Verabreichung von Gelatine kann in Betracht gezogen werden (Moeller et al., 2016).

Noradrenalin ist Vasopressor erster Wahl, wenn eine Therapie mit vasoaktiven Substanzen notwendig wird (De Backer et al., 2003, Martin et al., 2000, Zhou et al., 2002). Eine Erweiterung mit Vasopressin oder Adrenalin kann in Betracht gezogen werden um den Ziel-MAP zu erreichen oder gegebenenfalls die Dosis von Noradrenalin zu reduzieren (Avni et al., 2015, Myburgh et al., 2008, Malay et al., 1999). Dopamin als Alternative zum Noradrenalin sollte streng abgewogen und nur bei Patienten ohne Herzrhythmusstörungen in Erwägung gezogen werden (Avni et al., 2015,

Regnier et al., 1977, Beck et al., 2004). Niedrig dosierte Dopamingaben zur Nephroprotektion werden nicht mehr empfohlen (Avni et al., 2015, De Backer et al., 2010, Parker et al., 1984). Eine Verabreichung von Dobutamin kann bei Patienten, die trotz adäquater Flüssigkeits- und vasoaktiver Therapie weiterhin eine Hypoperfusion aufweisen sinnvoll sein (Rivers et al., 2001, Mouncey et al. 2015, ARISE Investigators et al., 2014). Dabei ist die Anlage eines arteriellen, intravasalen Zugangs, soweit möglich, empfehlenswert (Annane et al., 2007, Cohn, 1967).

Sollte mittels Flüssigkeits- und Vasopressorensubstitution keine ausreichende hämodynamische Stabilisierung gelingen, kann eine intravenöse Verabreichung von 200mg Glucocorticoiden pro Tag in Betracht gezogen werden (Annane et al., 2015, Volbeda et al., 2015, Briegel et al., 2009).

Einer Transfusion von Erythrozytenkonzentraten ist ab einem Hämoglobin von $<7\text{g/dl}$, ohne Vorhandensein mildernder Umstände (z.B. Myokardischämie, schwere Hypoxämie, akute Hämorrhagie) anzuraten (ProCESS Investigators et al., 2014, Holst et al., 2014). Eine Verabreichung von Erythropoetin im Rahmen einer Anämie bei Sepsis ist nicht empfehlenswert (Corwin et al., 2002, Corwin et al., 1999). Die Verwendung von Fresh Frozen Plasma bei einem Vorhandensein von Gerinnungsstörungen in Abwesenheit einer Blutung oder einem geplanten invasiven Eingriff erscheint nicht sinnvoll (Liumbruno et al., 2009). Eine prophylaktische Transfusion von Thrombozytenpräparaten ist bei Thrombozytenwerten $<10.000/\text{mm}^3$ bei Patienten ohne Blutung und bei Werten $<20.000/\text{mm}^3$ bei Patienten mit einem erhöhten Blutungsrisiko anzustreben. Sollten invasive Eingriffe, oder Operationen geplant sein, aber auch im Falle einer aktiven Blutung, sind Plättchenzahlen $\geq 50.000/\text{mm}^3$ empfehlenswert (Kaufman et al., 2015, Schiffer et al., 2001, Stanworth et al., 2014).

Eine Therapie mit intravenösen Immunglobulinen ist nicht anzuraten (Werdan et al., 2007, Alejandria et al., 2013, Soares et al., 2012).

Bezüglich Blutreinigungsverfahren gibt es in den Leitlinien keine Empfehlung. Die aktuelle Studienlage ist noch zu lückenhaft um einen Vorteil dieses Therapieverfahrens zu beweisen (Rhodes et al., 2017).

Einer Verabreichung von Antithrombin ist aufgrund erhöhter Blutungskomplikationen abzuraten (Allingstrup et al., 2016, Warren et al., 2001). Bezüglich Heparin und Thrombomodulin als Antikoagulanzen in der Therapie der Sepsis und des septischen Schocks gibt es aufgrund der bislang unzureichenden Studienlage keine Empfehlung (Rhodes et al., 2017). Einen potentiellen Vorteil konnten erste Studien allerdings bereits beweisen (Vincent et al., 2013b, Yamakawa et al., 2013, Zarychansky et al., 2015).

Im Falle einer mechanischen Ventilation bei einem Sepsis induzierten ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome) soll ein Zieltidalvolumen von 6ml/kg angestrebt werden (Amato et al., 1998, Brochard et al., 1998). Zudem sollen Plateaudrücke von ≤ 30 cmH₂O angestrebt werden. Studien zeigten eine verringerte Mortalität durch entsprechende Limitierung der Parameter (Burns et al., 2011, Putensen et al., 2009). Bei moderatem bis schwerem ARDS (Bernard et al., 1994) ist bevorzugt ein höherer PEEP (positive endexpiratory pressure) zu wählen (Meade et al., 2008, Briel et al., 2010, Goligher et al., 2014). Ein Therapieversuch mit Entfaltungsverfahren der Lunge (z.B. höher gewählter PEEP, zeitweise Erhöhung des transpulmonalen Drucks, CPAP-Verfahren) bei therapierefraktären Hypoxämien im Rahmen eines schweren, Sepsis induzierten ARDS, kann erwogen werden (Gattinoni et al., 2006, Pipeling und Fan, 2010, Fan et al., 2008). Bauchlagerungsverfahren scheinen der Rückenlage bei Sepsis induziertem ARDS und Oxygenierungsindex < 150 überlegen zu sein (Guerin et al., 2013, Beitler et al., 2014, Guerin et al., 2004). Von einer Hochfrequenz-Oszillationsventilation wird aufgrund zu Letzt negativer Studienergebnisse abgeraten (Ferguson et al., 2013, Young et al., 2013). Bezüglich nicht invasiver Beatmung gibt es keine Therapieempfehlungen (Rhodes et al., 2017). Bei einem Oxygenierungsindex von < 150 kann die Verwendung neuromuskulärer Blocker für ≤ 48 h in Erwägung gezogen werden (Murray et al., 2002, Hansen-Flaschen et al., 1991, Alhazzani et al., 2013a). Bei Patienten mit ARDS, ohne Anhalt für eine Gewebhypoperfusion wird eine konservative Flüssigkeitstherapie empfohlen (Martin et al., 2002, Mitchell et al., 1992, Wiedemann et al., 2006). Liegt keine Bronchokonstriktion vor, ist eine Verabreichung von β -2-

Sympathomimetika nutzlos und kann sogar zu einer Zustandsverschlechterung führen (Gao et al., 2012, Matthay et al., 2011, Perkins et al., 2006). Pulmonalarterielle Katheter zeigen keinen Überlebensvorteil bei routinemäßigem Einsatz (Richard et al., 2003, Wheeler et al., 2004, Harvey et al., 2005). Auch bei Patienten mit Sepsis induzierter respiratorischer Insuffizienz ohne ARDS sind niedrige Tidalvolumina hohen, aufgrund ihres positiven Einflusses auf Beatmungsdauer und das Risiko für die Entwicklung von Komplikationen, vorzuziehen (Futier et al., 2013, Pinheiro de Oliveira et al., 2010). Bei mechanisch beatmeten Sepsis Patienten ist eine Oberkörperhochlagerung zwischen 30° und 45° empfehlenswert, um ventilatorassoziierten Pneumonien und Aspiration vorzubeugen (Drakulovic et al., 1999). Bei Patienten, die für ein Weaning in Frage kommen, sollten regelmäßige Spontanatmungsversuche unternommen werden, um die Beatmungsdauer und das Weaning zu verkürzen (Blackwood et al., 2014, Ely et al., 1996, Kress et al., 2000). Die Verwendung von Weaning-Protokollen ist dabei sinnvoll (Blackwood et al., 2014, Sevransky et al., 2015).

Die Minimierung von kontinuierlicher und intermittierender Sedierung wirkt sich positiv auf die Aufenthalts-, ICU- und Beatmungsdauer, sowie Frühmobilisierung aus (Schweickert et al., 2009, Shehabi et al., 2012).

Ein Protokoll der Blutglukosewerte ist empfehlenswert. Sollten dabei in zwei aufeinanderfolgenden Messungen Werte >180mg/dl vorliegen ist eine Insulintherapie mit einem Zielwert von ≤ 180 mg/dl indiziert (Song et al., 2014, American Diabetes Association, 2014, Quaseem und Humphrey, 2014). Diese sollte in der Akutphase alle 1-2 Stunden kontrolliert werden bis die Glukose Werte und Insulinraten stabil sind. Danach sind vierstündige Kontrollintervalle, solange Insulin verabreicht wird, empfehlenswert (Wilson et al., 2007, Dortch et al., 2008, Newton et al., 2010). Arteriell Blut ist dabei Kapillarblutmessungen, welche störanfälliger sind, vorzuziehen (Hoedemaekers et al., 2008, Inoue et al., 2013, Kanji et al., 2005).

Sowohl kontinuierliche, als auch intermittierende Nierenersatzverfahren sind in der Sepsis Therapie bei akutem Nierenverfahren möglich (Kellum et al., 2002, Tonelli et al., 2002, Vinsonneau et al., 2006). Bei hämodynamisch instabilen Patienten empfiehlt sich ein kontinuierliches Verfahren, um eine

bessere Bilanzierung zu gewährleisten (John et al., 2001, Augustine et al., 2004, Mehta et al., 2001). Steigendes Kreatinin und Oligurie bei Patienten mit Sepsis und akutem Nierenversagen sollten ohne weitere Indikation für eine Dialyse nicht zwingend zu einer Nierenersatztherapie führen, da damit auch Schäden für den Patienten verbunden sein können (Gaudry et al., 2016, Zarbock et al., 2016).

Bei Patienten mit hypoperfusionsinduzierter Laktatazidose mit einem pH-Wert von $\geq 7,15$ wird von einer Natriumcarbonattherapie zur hämodynamischen Stabilisierung und Reduktion von Vasopressoren abgeraten (Cooper et al., 1990, Mathieu et al., 1991).

Eine Antikoagulation mit unfraktioniertem Heparin, oder niedermolekularem Heparin ist, soweit keine Kontraindikationen vorhanden sind, zur thromboembolischen Prophylaxe empfehlenswert. Dabei sind niedermolekulare Heparine nach Möglichkeit zu bevorzugen (Alhazzani et al., 2013b, Levi et al., 2007, Beitland et al., 2015). Zudem ist zusätzlich und insbesondere bei Kontraindikationen für eine pharmakologische Thromboseprophylaxe, so oft wie möglich eine mechanische durchzuführen (Kakkos et al., 2008, Falck-Ytter et al., 2012, Pavon et al., 2016).

Nur bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für gastrointestinale Blutungen sollte eine Stressulkusprophylaxe mit Protonenpumpeninhibitoren, oder Histamin-2-Rezeptorantagonisten, erfolgen (Cook et al., 1994, Krag et al., 2014, Krag et al., 2015).

Eine parenterale Ernährung sollte nicht erfolgen, solange eine enterale Ernährung beim Patienten möglich ist (Villet et al., 2005, Kudsk, 2002, McClave und Heyland, 2009). Ist eine enterale Ernährung nicht durchführbar, sollte dennoch in den ersten sieben Tagen beim kritisch Kranken von einer parenteralen Ernährung abgesehen werden (Doig et al., 2013, Sadique et al., 2015). Wird enterale Ernährung toleriert, ist diese immer Nahrungskarenz oder alleiniger intravenöser Glukosegabe vorzuziehen (Doig et al., 2011, Doig et al., 2009). Dabei kann hypokalorische, trophische Nahrung, als auch vollkalorische Nahrung, je nach Patiententoleranz gegeben werden (Arabi et al., 2015, Marik und Hooper, 2016). Eine Verabreichung von Omega-3-Fettsäuren zeigte keinen therapeutischen Vorteil (Manzanares et al., 2014, Zhu et al., 2014). Eine

standardisierte Messung gastrointestinaler Residualvolumen ist nicht empfehlenswert, sollte aber bei Patienten mit Aspirationsrisiko, oder Ernährungsintoleranz in Erwägung gezogen werden (Elke et al., 2015, Reignier et al., 2013, Poulard et al., 2010). Eine Verabreichung von Prokinetika kann bei Patienten mit Ernährungsintoleranz in Betracht gezogen werden (Lewis et al., 2016). Patienten mit Ernährungsintoleranz und hohem Aspirationsrisiko, sollte eine postpylorische, enterale Sonde gelegt werden (Fruhwald und Kainz, 2010, Mentec et al., 2001, Tiancha et al., 2015). Eine Verabreichung von Arginin (Bertolini et al., 2003, Suchner et al., 2000), Glutamin (Jiang et al., 2009, Avenell et al., 2009, Avenell et al. 2006) und intravenösem Selen (Bloos et al., 2016) wird nicht empfohlen. Zu einer Gabe von Carnitin gibt es aktuell, aufgrund der geringen Studienlage, keine Empfehlung (Rhodes et al., 2017).

Therapieziele und Krankheitsprognose sollten frühzeitig (innerhalb der ersten 72h auf ICU) mit Angehörigen und Patienten festgelegt werden. Diese sollten auch präfinale, beziehungsweise palliative Therapiepläne beinhalten (Sprung et al., 2014, Flanders und Strasen, 2014, Oczkowski et al., 2015).

1.4.10 Mortalität

Die SOAP Studie hat 2006 erfasst, dass die Mortalität von Intensivmedizinischen Patienten mit Sepsis bei 27% liegt (Vincent et al., 2006).

Generell ist über die letzten Jahre hinweg jedoch ein geringer Rückgang der Sepsis-assoziierten Mortalität zu beobachten, während die Inzidenz und damit die durch Sepsis bedingten Todesfälle steigen (Martin et al., 2003; Harrison et al., 2006).

Auf nicht kardiologischen, beziehungsweise nicht kardiochirurgischen Intensivstationen stellt Sepsis eine der Haupttodesursachen dar (Bone, 1991).

Eine frühe und vollständige Fokussanierung, als auch eine antimikrobielle Therapie, gehen mit einer geringeren Letalität einher (Weinstein et al., 1997, Wacha et al., 1999).

Zudem wurde statistisch erfasst, dass das höchste Mortalitätsrisiko bei Patienten mit abdominellem, pulmonalem, oder Haut- und Weichteil- Infekt Fokus besteht (Engel et al. 2007).

1.4.11 Prognose

Die Langzeitsterblichkeit von Sepsis Patienten wurde bisher wenig untersucht. Eine Studie mit 153 Sepsis Patienten ergab eine Krankenhausletalität von 51%. Nach sechs Monaten lag die Letalität bei 65% und nach einem Jahr bei 72%. 25% der untersuchten Patienten wiesen allerdings eine maligne Erkrankung oder eine HIV-Infektion (Humanes Immundefizienz-Virus) auf (Sasse et al., 1995).

In Deutschland beträgt die Letalität von Patienten mit septischen Schock auf Intensivstationen 56% (Engel et al., 2007).

Die Lebenserwartung ist nach einer Sepsis im Durchschnitt um vier Jahre verkürzt (Quartin et al., 1997). Zudem ist der physische Zustand der Patienten auch noch 16 Monate nach einer Sepsis deutlich reduziert und mit dem einer chronischen Erkrankung zu vergleichen (Perl et al., 1995, Heyland et al., 2000).

1.5 Clostridien Infektionen

1.5.1 Clostridium difficile

Aufgrund seiner klinischen Relevanz soll, trotz Ausschluss aus der Datenerhebung, auch Clostridium difficile im folgenden Kapitel genauer betrachtet werden.

1.5.1.1 Definition

Clostridium difficile ist ein gram-positives, anaerobes, sporenbildendes Stäbchenbakterium. Das Bakterium kommt physiologisch in der Darmflora des Menschen vor (Hall und O'Toole, 1935). Nur pathogene, toxinproduzierende Stämme sind krankheitsrelevant (Joost et al., 2009). Die Übertragung der Clostridiumsporen erfolgt fäkal-oral (Heeg et al., 2012).

1.5.1.2 Diagnostik

Eine physiologische Darmbesiedelung mit apathogenen Clostridien ist symptomlos.

Hiervon ist die Clostridium difficile Infektion mit toxinhaltigen Erregern abzugrenzen. Symptome sind süßlich-faulig riechende, wässrig-breiige Durchfälle, sowie Reizungen der Mukosa des betroffenen Darmabschnitts (Grünewaldt et al., 2010). Häufig kommt es zu subfebrilen Temperaturen, als auch erhöhter Stuhlfrequenz und bei langwierigen Infektionen zu Exikose, sowie gelegentlich Hypalbuminämie und enteralem Eiweißverlustsyndrom (Bauer et al., 2011; Dansinger et al., 1996). Schwere Verläufe zeigen das klinische Bild einer pseudomembranösen Kolitis (Bartlett et al., 1977).

Eine häufige Lokalisation von Clostridium difficile Infektionen ist der linke Unterbauch, wobei bei der klinischen Untersuchung eher selten ein starker Druckschmerz in dieser Region auftritt (Grünwald et al., 2010, Weis et al., 2014).

Mehr als zwei der folgenden Symptome gelten als Prädiktoren einer schweren Clostridium difficile Infektion (Hagel et al., 2015, Debast et al., 2014):

Tabelle 6: Prädiktoren einer fulminanten Clostridium difficile Infektion.

<ul style="list-style-type: none">• Fieber >38,5°C• Leukozytose >15000×10⁹/l• Linksverschiebung >20% stabkernige Granulozyten• Hypalbuminämie <30g/l• Kreatininanstieg >50% des Ausgangswertes• Laktaterhöhung ≥5mmol/l• Alter >65 Jahre• Signifikante Komorbidität (z.B. Niereninsuffizienz, Immunsuppression u.a.)
--

Grundlage für die Clostridium difficile Diagnostik sind Stuhlproben. In Sonderfällen, wie zu Beispiel beim Ileus auch Rektalabstriche. Ein Nachweis der Glutamat-Dehydrogenase, oder der direkten Toxine A/B, als Suchtest, sind ein schnelles und geeignetes Verfahren. Ein nachfolgender, mehrschrittiger Bestätigungstest mittels Stuhlkulturen kann in Erwägung gezogen werden (Hagel et al., 2015).

Eine pseudomembranöse Kolitis kann gegebenenfalls auch endoskopisch diagnostiziert werden (Berdichevski et al., 2013, Bartlett und Gerding, 2008).

1.5.1.3 Epidemiologie

Aufgrund der in Sachsen bestehenden Meldepflicht für *Clostridium difficile* Infektionen lässt sich anhand der dort gewonnenen Daten die epidemiologische Situation in ganz Deutschland mit 5-20 Fällen pro 100.000 Einwohner abschätzen (Burckhardt et al., 2008). Zudem ist ein signifikanter Anstieg an komplizierten, intensivpflichtigen Verläufen mit toxischem Megakolon, Ileus und Perforation zu beobachten (Weiss, 2013, Mock et al., 2013, Zaiss et al., 2007). Der hochvirulente Epidemie Stamm Ribotyp 027 kommt derzeit in Deutschland vermehrt vor (Zaiss et al., 2007).

1.5.1.4 Ätiologie

Clostridium difficile Infektionen gehen häufig Antibiotikatherapien voraus. Insbesondere die ersten zwölf Wochen nach Antibiotikatherapie scheinen relevant zu sein (Kelly und LaMont, 2008, Talpaert et al., 2011, Hensgens et al., 2012, Bauer et al., 2011). Immunsuppression (Collini et al., 2012, Weis et al., 2014), hohes Alter (Deshpande et al., 2013, Burckhardt et al., 2008), Multimorbidität, längere Krankenhausaufenthalte, oder Unterbringung in Alten-, beziehungsweise Pflegeheimen (Grünwald et al., 2010, Bauer et al., 2011, Garg et al., 2013), chronisch entzündliche Darmerkrankungen (Das et al., 2010), bereits stattgehabte *Clostridium difficile* Infektion, Lebensalter >65 Jahre (Hagel et al., 2015), als auch eine Therapie mit Protonenpumpeninhibitoren sind weitere Risikofaktoren für *Clostridium difficile* Infektionen (Dial et al., 2005, Lübbert et al., 2013).

1.5.1.5 Pathogenese

Clostridium difficile ist Bestandteil der physiologischen Darmflora des Menschen (Nagy, 2017). Pathogener Faktor von *Clostridium difficile* sind

die Toxine A und B. Sie verursachen eine Zerstörung gastrointestinaler Epithelien und eine Entzündungsreaktion (Rupnik und Janzic, 2016, Carter et al., 2012). CDT (Clostridium-difficile-Toxin) ist ein drittes Toxin, das aktuell aufgrund seiner Assoziation mit besonders fulminanten Verläufen klinisch relevant ist (Bacci et al., 2011). Aktuelle Studien lassen vermuten, dass noch weitaus mehr virulente Toxine existieren und klinisch symptomatisch werden (Rupnik und Janzic, 2016, Pituch et al., 2001, Jones et al., 2013). Des Weiteren scheinen Flagella Typ IV und einige Adhäsine als mutmaßliche Virulenzfaktoren im entzündungsbedingten Umbau des intestinalen Biofilms, eine Rolle zu spielen (Janoir, 2016).

1.5.1.6 Komplikationen

Komplikationen einer Clostridium difficile Infektion können ein Ileus, ein toxisches Megakolon, eine Darmperforation und Sepsis sein. Typische Symptome sind in diesem Fall hohes Fieber, starke Leukozytose, Verschwinden der Stuhlperistaltik und plötzlicher Stuhlverhalt (Grünewald et al., 2010, Bauer et al., 2011, Weis et al., 2014). Eine erweiterte Diagnostik mittels Computertomographie ist in solchen Fällen dringend erforderlich (Weis et al., 2014).

1.5.1.7 Therapie

Zu den supportiven Maßnahmen bei Clostridium difficile Infektion zählen die Substitution von Volumen und Elektrolyten, nach Möglichkeit das Absetzen der auslösenden Antibiotika, sowie gegebenenfalls Verzicht auf Motilitätshemmer und Opiate.

Bei leichten Verläufen kann der Spontanverlauf abgewartet werden. Ansonsten ist frühzeitig eine Antibiose mit Metronidazol einzuleiten. Bei schweren Verläufen sogar schon parallel zur Diagnostik. Hier empfiehlt sich

die Gabe von Vancomycin. Fidaxomycin kann bei hohem Rezidiv- und Komplikationsrisiko in Erwägung gezogen werden. Eine orale Verabreichung ist einer parenteralen immer vorzuziehen (Hagel et al., 2015).

Bezüglich des Hygienemanagements sind Kontaktisolierung der betroffenen Patienten in Einzelzimmern, Tragen von Schutzkitteln, Handschuhen und gegebenenfalls Mundschutz bei Kontaktpersonen, patientenbezogene Verwendung diagnostischer Werkzeuge, tägliche Flächendesinfektion mit sporoziden Desinfektionsmitteln und eine adäquate Händedesinfektion, sowie das Händewaschen mit Seife, empfehlenswert (Hagel et al., 2015).

Zudem gilt es die KRINKO-Empfehlungen für „Personelle und organisatorische Voraussetzungen zur Prävention nosokomialer Infektionen“ zu berücksichtigen (KRINKO, 2009). Antibiotic-Stewardship-Strategien scheinen ebenfalls erfolgsversprechend zu sein (Valiquette et al., 2007, Talpaert et al., 2011).

1.5.1.8 Mortalität

Nosokomiale Diarrhoen sind mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität vergesellschaftet. Clostridium difficile als häufigster Vertreter nosokomialer Infektionen entsprechend auch (Lima et al., 1990, Magill et al., 2014).

In einer europäischen Studie wurde eine 30-Tage Mortalität für Clostridium difficile Infektionen zwischen 2.8% und 29.8%, variierend je nach Ursprungslang und untersuchter Population, festgestellt (Wiegand et al., 2012).

1.5.1.9 Prognose

Eine Therapie nach Risikoprofil des jeweiligen Patienten hat meist eine klinische Besserung der Symptomatik innerhalb 48-72h zur Folge (Cohen et al., 2010).

Bei komplizierten, operationspflichtigen Verläufen liegt eine postoperative 30-Tage Letalität von 24-80% vor (Perera et al., 2010, Bhangu et al., 2012, Longo et al., 2004). Eine frühe Operation verringert das Letalitätsrisiko (Markelov et al., 2011, Drew und Boyle, 2009, Synnott et al., 1998). Nach erfolgreicher Operation liegt die 5-Jahresüberlebensrate bei <20% (Miller et al., 2009).

1.5.2 Clostridium difficile auf Intensivstationen

Die steigende Zahl an Clostridium difficile Neuerkrankungen spiegelt sich auch auf Intensivstationen wieder (Carrico et al., 2008, 2010, Zilberberg, 2009). Clostridium difficile Infektionen sind die häufigste Ursache für infektiöse Durchfallerkrankungen auf Intensivstationen (Lioloss et al., 1999).

Auch die Zahl schwer, beziehungsweise kompliziert verlaufender Clostridium difficile Infektionen, die eine intensivmedizinische Versorgung notwendig machen, steigt (Labbe et al., 2008).

Der Erregerstamm NAP1 geht aufgrund seiner besonders schweren Verläufe vermehrt mit einer intensivmedizinischen Behandlung einher (Warny et al 2005, McDonald et al, 2005, Loo et al, 2005).

Da intensivmedizinische Patienten zu 40-90% an Durchfällen erkranken, ist es wichtig, infektiöse von nicht infektiösen Ursachen zu unterscheiden, um im Falle einer pathogenen Genese frühzeitig die leitliniengerechte Therapie einleiten und schwere, oder komplizierte Verläufe abwenden zu können (Bobo und Dubberke, 2010, Bartlett, 2002).

Intensivpatienten haben mehr Risikofaktoren für Clostridium difficile Infektionen (siehe 1.5.1.4 Clostridium difficile, Ätiologie).

Auch Rezidive der Infektion finden vermehrt auf Intensivstationen statt. Etwa ein Drittel der Patienten entwickelt unabhängig der initialen Therapie eine erneute Infektion (Fekety et al., 1997).

Fall-Kontrollstudien lassen eine Mortalität von 6 % für Clostridium difficile Infektionen auf Intensivstationen schätzen (Kenneally et al, 2007).

1.5.3 Clostridium-non-difficile

1.5.3.1 Definition

Clostridien sind gram-positive, obligat anaerobe, sporenbildende Stäbchenbakterien, die natürlicherweise im Erdboden und Teilen des menschlichen Verdauungstrakts vorkommen. Bis auf Clostridium perfringens sind alle Clostridien durch peritrich angeordnete Geißeln beweglich.

Die medizinisch relevantesten Vertreter sind Clostridium tetani, als Erreger des Tetanus, Clostridium perfringens, als Erreger des Gasbrands und Clostridium botulinum, als Erreger des Botulismus. Weitere Beispiele für die klinische Relevanz von Clostridium species. sind in Tabelle 7 aufgeführt. Einige apathogene Vertreter werden außerdem in der Biotechnologie eingesetzt (Hof et al., 2014).

Unter diesem Aspekt ist eine Einteilung der Clostridien anhand ihrer präferierten Energiequelle möglich:

1. Proteolytische Clostridien: Eiweißspaltung und/oder paarweise Umsetzung von Aminosäuren
2. Harnsäure-spaltende Clostridien
3. Saccharolytische Clostridien: Kohlenhydratvergärung

Die Pathogenität bestimmter Clostridienstämme ist durch ihre Toxinbildung bedingt (Wiegel et al., 2006).

Zudem sind Clostridien in der Lage Endosporen zu bilden, die im Falle des Zelluntergangs als resistente Überlebensform erhalten bleiben (Hof et al., 2014).

Tabelle 7: Klinische Relevanz von Clostridium species.

Clostridium species	Klinische Relevanz
Clostridium botulinum	Botulismus (Shapiro et al., 1998), Toxin findet Anwendung als Spasmolytikum in ästhetischer Medizin und Neurologie (Mahajan und Brubaker, 2007).
Clostridium butyricum	Infantiler Botulismus und nekrotisierende Enterokolitis, Probiotikum (Cassier et al., 2009)
Clostridium histolyticum	Zusammenhang Colitis Ulcerosa (Kleessen et al., 2002), Verwendung der Kollagenase bei Bindehauterkrankungen (Keller et al., 2017)
Clostridium innocuum	Koinfektion mit Clostridium difficile (Ackermann et al., 2001), Infektionen bei Immunsuppression (Mutoh et al., 2015)
Clostridium novyi	Gangrän, Wundinfektion (Stackebrandt und Hippe, 2001), Tumortheraieforschung (St Jean et al., 2008).
Clostridium perfringens	Gasbrand (Stackebrandt und Hippe, 2001), Lebensmittelvergiftung (Grass et al., 2013), nekrotisierende Enterokolitis (McClane et al., 2013), antibiotikaassoziierte Diarrhoe (McFarland, 2007)
Clostridium ramosum	Gelenk-, Knocheninfektionen (García-Jiménez et al., 2016), Abszesse, u.a. intrakraniell (Set et al., 2001)
Clostridium septicum	Gangrän, Wundinfektion (Stackebrandt und Hippe, 2001), Sepsis, Meningitis (Macha et al., 2016), Aortitis (Seder et al., 2009)
Clostridium sordellii	Infektionen nach gynäkologischen Eingriffen, bzw. Geburt und Traumata (Aldape et al., 2006)
Clostridium tertium	Infektionen bei Neutropenie (Shah et al., 2016)
Clostridium tetani	Tetanus (Hof et al., 2014)

1.5.3.2 Diagnostik

Die klinischen Symptome von Clostridium-non-difficile Infektionen sind je nach Erreger sehr unterschiedlich. Im Falle von Gasbrand können Krepitationen, bräunliche Verfärbung der Wunde, übelriechende seröse Flüssigkeit und starke Schmerzen, sowie Unruhe beim Patienten auftreten (MacLennan und MacFarlane, 1945). Clostridium botulinum geht mit Lähmungserscheinungen einher (Dowell, 1984). Tetanuspatienten zeigen typischerweise einen Trismus, sowie den sogenannten Risus sardonicus und bekommen im fortgeschrittenen Stadium tonisch-klonische Krampfanfälle (Dastur, 1984).

Die meisten Clostridium species können Auslöser von Haut- und Weichteilinfektionen sein. Die klassischen Symptome einer Wundinfektion sind dolor, rubor, calor, tumor und functio laesa (Stevens et al., 2012, Nerlich und Bosch, 1988).

Diagnostisch sind erregerspezifische Unterschiede zu beachten. Generell empfiehlt es sich zuerst anhand der Klinik den Verdacht auf eine Infektion zu stellen, um dann möglichst einen mikrobiologischen Nachweis zu liefern. Das entsprechende Erregertoxin lässt sich auch häufig im Serum oder bei entsprechendem Übertragungsweg zum Beispiel im Mageninhalt, des Patienten nachweisen (Sobel, 2005).

Bei der Entnahme von mikrobiellen Erregernachweisen ist zu beachten, dass unsterile Wundabstriche häufig kontaminiert sind. Intraoperative Abstriche, Punktionen, Blutkulturen, entfernte Fremdkörper und Biopsien sind zu bevorzugen (Holden, 2010).

1.5.3.3 Epidemiologie

Clostridium-non-difficile Infektionen sind seit Beginn der antiseptischen Zeit seltener geworden. Seit Einführung der Tetanusimpfung haben sich die Zahlen nochmals deutlich reduziert. In Deutschland werden wenige Hundert Fälle pro Jahr beschrieben (Shapiro et al., 1998).

1.5.3.4 Ätiologie

Ursachen für eine Clostridium-non-difficile Infektion sind vielfältig. Während eine Keimexposition über Nahrungsmittel hauptsächlich bei Clostridium botulinum eine Rolle spielt, sind die Mehrheit der Clostridium-non-difficile species Erreger von Wundinfektionen. Bei Clostridium tetani erfolgt eine Wundinfektion durch Verunreinigung mit Clostridium tetani Sporen aus der Umwelt (Hof et al., 2014, McLauchlin et al., 2006). Da Clostridien Bestandteil der physiologischen Darmflora des Menschen sein können, sind insbesondere abdominelle Akuterkrankungen häufig Ursache für Clostridium-non-difficile Infektionen. Diverse Grunderkrankungen können die Entstehung von Clostridium-non-difficile Infektionen begünstigen. Darunter Erkrankungen die das lokale Wundmilieu dahingehend verändern, dass gute Bedingungen für ein anaerobes Keimwachstum geschaffen werden (z.B. Diabetes mellitus, pAVK, CVI, etc.), Immunsuppression, Multimorbidität und Eingriffe in normalerweise steriles Gewebe (z.B. Z.n. Operation, Punktion etc.) (Church 2016).

1.5.3.5 Pathogenese

Bei der Pathogenese des von Clostridium Infektionen spielen Toxine eine wichtige Rolle.

Die Clostridium botulinum-Sporen können entweder über eine Wunde, oder über die Nahrung aufgenommen werden. Bei einer nahrungsmittelassoziierten Infektion keimen die Sporen anschließend im Verdauungstrakt, vermehren sich und setzen ihre Neurotoxine frei, welche nach Endozytose in Nervenendigungen, die Acetylcholin Ausschüttung inhibieren. (Jackson et al., 2015).

Damit es zu einer Wundinfektion kommt ist ein erniedrigtes RedOx-Potential des Gewebes erforderlich. Diese Gegebenheit besteht meist im Falle von Ischämien, Verschmutzungen, großen Wundhöhlen und Fremdkörpern im Wundbereich (Rodloff et al., 2012). Vor Ort schütten viele Clostridium

species Toxine aus, die eine Entzündungsreaktion auslösen (Wiegel et al., 2006). Eine kontinuierliche Ausbreitung erfolgt durch Enzyme (Proteasen, Lipasen, DNAsen, Kollagenasen), die zum einen mit Leichtigkeit umgebendes Gewebe durchbrechen, zum anderen die inflammatorische Antwort des infizierten Organismus unterdrücken (Hofstad, 1992, Duerden, 1994).

Im Rahmen einer Tetanus Infektion werden Neurotoxine ausgeschüttet, die retrograd entlang Nervenbahnen oder hämatogen zum Rückenmark gelangen und im ZNS die Ausschüttung inhibitorischer Neurotransmitter hemmen, woraus eine muskuläre Übererregbarkeit resultiert (Pellizarri et al., 1999).

1.5.3.6 Komplikationen

Alle Clostridium species können lebensbedrohliche Komplikationen zur Folge haben. Während bei Tetanus aufgrund der muskulären Spastiken das Risiko eines Erstickungstodes besteht, folgert beim Botulismus die Neurotoxizität der Clostridiumtoxine eine Atemlähmung (Jackson et al., 2015, Dastur, 1984). Bei Wund- und Weichteilinfektionen mit Clostridien kann eine lokale Ausbreitung Nekrosen bis hin zur nekrotisierenden Faszitis zur Folge haben. Therapeutisch können chirurgische Debridements, Amputationen, beziehungsweise Resektionen, erforderlich werden (Church, 2016). Eine systemische Ausbreitung geht mit den Symptomen einer Sepsis, beziehungsweise eines septischen Schocks einher und kann theoretisch jedes Organsystem befallen (siehe 1.4.1 „Sepsis“, 1.4.3 „Septischer Schock“).

1.5.3.7 Therapie

Therapeutisch stehen Wundrevision und kalkulierte Antibiose im Vordergrund (Schnürer et al., 2012). Dabei sollten Antibiotika verwendet werden deren Keimspektrum Anaerobier abdeckt. Zudem ist die individuelle Resistenzlage zu berücksichtigen. Beispiele für entsprechende Antibiotika sind Tabelle 8 zu entnehmen. Einen Überblick über Resistenzen bei Clostridium species gibt Tabelle 9. Bei Clostridium botulinum und Clostridium tetani ist auch die Verabreichung eines Antitoxins möglich (Dembek et al., 2007). Zudem kommt die symptomatische Behandlung je nach klinischer Ausprägung hinzu (z.B. mit Analgetika, Spasmolytika, Beatmung, etc.) (Rodloff et al., 2012).

Tabelle 8: Antibiose bei Anaerobiern (angelehnt an Brook et al., 2013).

Antibiotika	Beta-Lactamase- produzierende Anaerobier	Andere Anaerobier
Penicillin	0	+++
Chloramphenicol	+++	+++
Cephalothin	0	+
Cefoxitin	++	+++
Carbapeneme	+++	+++
Clindamycin	++	+++
Ticarcillin	+	+++
Amoxicillin + Clavulansäure	+++	+++
Piperacillin + Tazobactam	+++	+++
Metronidazol	+++	+++
Moxifloxacin	++	++
Tigecyclin	++	+++

+++, hohe Sensibilität; ++, mittlere Sensibilität; +, geringe Sensibilität; 0, keine Sensibilität.

Tabelle 9: Antibiotikaresistenzen bei Clostridium species (angelehnt an Goldstein und Citron 2011).

Antibiotikaresistenz	Clostridium species (%)
Ampicillin-Sulbactam	0
Amoxicillin-Clavulansäure	0–5
Piperacillin-Tazobactam	0
Cefoxitin	16–35
Ertapenem	0–4
Imipenem	15
Meropenem	0–5
Doripenem	0
Clindamycin	16–25
Moxifloxacin	7–53
Tigecyclin	14

Daten in %.

1.5.3.8 Mortalität

Anaerobier Infektionen gehen mit einer stark erhöhten Mortalität einher (Brook, 2010, Goldstein, 1996). Eine der wenigen Studien zu Clostridien Infektionen ergab eine Mortalität von 31 % für Clostridium-non-perfringens Infektionen (Ngo et al., 2013).

Eine andere Studie zu Clostridienbakteriämien verzeichnete eine Gesamtmortalität von 48%, mit dem höchsten Mortalitätsrisiko an Tag zwei (Shah et al., 2009).

1.5.3.9 Prognose

Bezüglich der Prognose von Clostridium-non-difficile Infektionen ist die Datenlage aktuell leider noch zu schlecht, um konkrete Aussagen zu treffen.

1.5.4 Clostridium-non-difficile auf Intensivstation

Die Studienlage zu Clostridium-non-difficile Infektionen in der Intensivmedizin ist unzureichend. Der isolierte Krankheitserreger, aber auch die Bedeutung innerhalb einer polymikrobiellen Infektion, wurden bislang nicht explizit analysiert.

Clostridien können fulminante Infektionen, die eine intensivmedizinische Versorgung notwendig machen, auslösen (Ngo et al. 2013).

Da Multimorbidität ein Risikofaktor für Infektionen ist, lässt sich Schlussfolgern, dass kritisch kranke Patienten ein erhöhtes Risiko haben sich mit Clostridien zu infizieren. Zudem werden nosokomiale Infektionen häufig durch Anaerobier ausgelöst (Dereli et al., 2013). Bei Intensivpatienten besteht eine größere Wahrscheinlichkeit sich mit nosokomialen Keimen zu infizieren. Die schlechte Grundkondition der Intensivpatienten und ein längerer stationärer Aufenthalt kommen dafür ursächlich in Betracht. Aufgrund dessen muss auch von einem höheren Risiko für Clostridium-non-difficile Infektionen ausgegangen werden (Wolkewitz et al., 2014).

1.6 Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit ist es, die klinische Relevanz von Clostridium-non-difficile Infektionen, sowie das Outcome im Krankenhaus, unter besonderer

Berücksichtigung von kritisch kranken Patienten, die auf der Intensivstation behandelt werden, zu untersuchen.

Dabei sollen zukünftige Forschungsansätze aufgedeckt werden, um langfristig das Verständnis für Clostridium-non-difficile Infektionen und ihre Pathogenese zu verbessern und dahingehend ihre Diagnose und Therapie zu optimieren. Durch die Berücksichtigung unterschiedlicher Einflussfaktoren soll eine allgemeingültige Anwendbarkeit sichergestellt werden.

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Die retrospektive Studie wurde an der Klinik für Intensivmedizin des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf durchgeführt.

Dabei wurden Daten aller Patienten mit positivem mikrobiologischen Nachweis von Clostridium-non-difficile im Zeitraum zwischen November 2008 und August 2014 erfasst.

Zur Erhebung der Daten wurden digitalisierte Patientenakten via Soarian, oder dem Integrated Care Manager (ICM) verwendet. Insgesamt wurden 205 Patienten mit Nachweis von Clostridium-non-difficile, davon 77 mit intensivmedizinischer Behandlung, analysiert. Die Auswertung wurde anonymisiert vorgenommen.

2.2 Datenerhebung und Auswertung

Die anonymisierte Auswertung und statistischen Analyse wurden mit SPSS Statistics Version 24.0 durchgeführt. Die Resultate wurden deskriptiv als Median und Interquartilabstand sowie als Absolutwert mit Prozentangaben angegeben.

Zum Gruppenvergleich normalverteilter Variablen wurde der Student's t-Test, sowie für nicht normal verteilte Variablen der Mann-Whitney U Test herangezogen. Binäre Variablen wurden zwischen zwei Gruppen mittels Chi-Quadrat Test verglichen. Die Überlebensanalyse wurde mittels Kaplan-Meier Kurve und Log-rank-test durchgeführt. Zur Identifikation einzelner unabhängiger Prädiktoren für Krankenhausüberleben wurde eine multivariate, logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Für alle Berechnungen wird ein zweiseitiger p-Wert von 0,05 als statistisch signifikant betrachtet.

2.3 Erhobene Parameter und Definitionen

2.3.1 Allgemeine Parameter

In der Datenerhebung wurden allgemeine Parameter, wie das Patientenalter und Geschlecht, sowie die Aufenthaltsdauer, erfasst. Bei jedem Patienten wurden Erregerspektrum und -nachweis analysiert. Zudem wurden Aufnahmegrund und zu Grunde liegende Erkrankungen dokumentiert und daraus der jeweilige Charlson-Comorbidity-Index ermittelt. Besonderer Fokus lag auf bestehender Immunsuppression, Sepsis und septischem Schock. Bei der Aufnahme erhobene Laborparameter, darunter Entzündungsparameter, Gerinnungswerte, Leber- und Nierenfunktionswerte, wurden ebenfalls festgehalten. Des Weiteren wurden Therapiemaßnahmen in der Datenbank erfasst. Dabei wurden auch spezielle intensivmedizinische Maßnahmen berücksichtigt. Insbesondere Antibiose und chirurgische Eingriffe waren hier von besonderer Wichtigkeit. Zudem wurden Überleben und Mortalität im Verlauf betrachtet.

2.3.2 Spezielle Parameter bei intensivmedizinischen Patienten

Bei den Intensivpatienten wurden zusätzliche Parameter erhoben. Neben SOFA- und SAPS II Score wurden Vitalparameter, die arterielle Blutgasanalyse bei Aufnahme, sowie intensivmedizinische Therapieverfahren, wie zum Beispiel der Einsatz von Vasopressoren und parenterale Ernährung, genauer betrachtet.

2.3.3 Definitionen

GCS

Der „Glasgow Coma Scale“ dient der zuverlässigen Einschätzung und Überwachung des Bewusstseinszustandes. Dabei erfolgt, über die Evaluation der verbalen, motorischen und okulären Antwort auf einen nozizeptiven, oder auditiven Reiz, eine Einteilung in Schweregrade (Heim et al, 2004).

In der Datenerhebung wurde, aufgrund der Schwierigkeit der Erhebung bei paralysierten und sedierten Patienten eine vereinfachte Variante des Glasgow Coma Scale verwendet. Jeder maschinell beatmete Patient erhielt eine Einstufung auf den Wert drei alle selbstständig atmenden Patienten auf den Wert 15, unabhängig der restlichen, zugrundeliegenden Kondition des Patienten. Das heißt, der GCS bezieht sich im Studiendesign hauptsächlich auf die Atemfähigkeit und Sedierung des Patienten.

Grunderkrankungen

Die Grunderkrankungen des jeweiligen Patienten wurden initial vollständig erhoben und anschließend verschiedenen großen Krankheitsfeldern zugeordnet. Dabei erfolgte die Aufteilung anhand der Einteilung des Charlson-Comorbidity-Index.

Charlson-Comorbidity-Index

Der Charlson-Comorbidity-Index dient der Erfassung der ein-Jahres Mortalität eines multimorbiden Patienten. Für die insgesamt 22 dabei berücksichtigten Erkrankungen werden je nach Schweregrad ein bis sechs Punkte vergeben. Die Summe aller Punkte ergibt den Charlson-Comorbidity-Index und soll einen vergleichbaren Parameter für das Mortalitätsrisiko darstellen.

Folgende Grunderkrankungen fließen in den mit Score ein:

1 Punkt für je: Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, pAVK, Demenz, zerebrovaskuläre Erkrankung, chronische Lungenerkrankung, Ulzera, chronische Lebererkrankung, Diabetes, Kollagenosen.

2 Punkte für je: Hemiplegie, moderate oder schwere Nierenerkrankung, Diabetes mit Endorganschaden, beziehungsweise -erkrankung, Tumor, Leukämie, Lymphom.

3 Punkte für je: Moderate, oder schwere Lebererkrankung.

6 Punkte für je: Maligner Tumor, Metastasen, AIDS.

SOFA-Score

Durch den SOFA-Score können Organdysfunktionen des respiratorischen, renalen, hämatologischen, kardiovaskulären, hepatischen und zentralen Nervensystems beschrieben werden.

Dies erfolgt anhand des Sauerstoffpartialdrucks, der inspiratorischen Sauerstofffraktion, des GCS, des mittleren arteriellen Drucks, der Verabreichung von Vasopressoren, der Thrombozyten, des Bilirubins, des Kreatinins, der Urinausscheidung und des Vorhandenseins maschineller Beatmung.

Bei der Datenerhebung wurde ein vereinfachter GCS erhoben (Siehe 2.3.3 „Definitionen-GCS“).

Jedes Organversagen wird anhand der Parameter in fünf Stufen (0-4 Punkte) bewertet, um den Schweregrad einzuteilen. Null Punkte entsprechen dabei einem gesunden Organ, 1-2 Punkte einer Dysfunktion und 3-4 Punkte einem Organversagen (Vincent et al, 1996).

SAPS II- Score

Der Simplified Acute Physiology Score II dient der Erfassung des Schweregrades einer Erkrankung und bietet die Möglichkeit den physiologischen Status eines Patienten zu erfassen. Parameter, die in die Berechnung mit einfließen sind: der Aufnahmezustand, chronische Leiden, das Alter des Patienten, der systolische Blutdruck, die Herzfrequenz, die Körperkerntemperatur, bei maschineller Beatmung der Oxygenierungsindex nach Horowitz, die Urinmenge pro Tag, der Harnstoffgehalt im Serum, die Anzahl der Leukozyten und der Gehalt von

Kalium, Natrium, Bikarbonat und Bilirubin im Serum. Je nach Gewichtung der Parameter errechnet sich ein Score zwischen 0 und 163 Punkten (Le Gall et al., 1993).

qSOFA-Score

Der qSOFA-Score ist definiert durch einen systolischen Blutdruck ≥ 100 mmHg, eine Atemfrequenz von ≥ 22 Atemzügen/min und einen veränderten Bewusstseinszustand.

Er ermöglicht eine schnelle Analyse des Zustands eines Patienten. Ein positiver q-SOFA-Score kann als Indikator für die Notwendigkeit erweiterter therapeutischer Maßnahmen verwendet und auch als Hinweis auf eine bislang nicht diagnostizierte Infektion gewertet werden. Er stellt eine vereinfachte Variante des SOFA-Scores dar (Singer et al., 2016).

2.3.4 Ethikvotum

Vor Beginn der Dissertationsarbeit wurde die Ethik-Kommission der Ärztekammer Hamburg kontaktiert (WF-11/16), die keinen Einwand für die Durchführung der Untersuchung äußerte.

3. Auswertung

3.1 Patientencharakteristika

Die Datenerhebung umfasst insgesamt 205 Patienten mit positivem Clostridium-non-difficile Nachweis. Davon wurden 77 (38%) Patienten im Rahmen ihres Aufenthaltes intensivmedizinisch versorgt. 128 (62%) Patienten verbrachten ihren gesamten Aufenthalt auf Normalstation.

Das Alter der Patienten liegt im Median bei 68 Jahren (IQR=51-77). Auf ICU sind die Patienten älter als auf Normalstation. Es gibt mehr Männer als Frauen mit einem positiven Clostridium-non-difficile Nachweis.

Der Charlson-Comorbidity-Index ist bei ICU Patienten höher, als bei Patienten auf Normalstation. Alle Patienten mit Sepsis (n=64; entspricht 83% der ICU Patienten und 31% der Gesamtpatienten), oder septischem Schock (n=23; entspricht 30% der ICU Patienten und 11% der Gesamtpatienten) wurden auf ICU behandelt. Auch Operationen wurden vermehrt bei ICU-Patienten durchgeführt. Weitere Parameter sind in Tabelle 10 aufgeführt.

Tabelle 10: Patientencharakteristika.

Variable	Alle Patienten	ICU	Nicht-ICU	p-Wert ¹
Patienten, n (%)	205 (100)	77 (38)	128 (62)	
Alter ² (Jahre)	68 (51-77)	72 (61-78)	64 (46-76)	0,018
Männer, n (%)	124 (60)	48 (62)	76 (59)	0,768
Charlson-Comorbidity-Index ²	3 (2-5)	3 (3-6)	3 (1-4)	<0,001
Periphere Vaskuläre Erkrankung, n (%)	56 (27)	31 (40)	25 (20)	
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung, n (%)	26 (13)	15 (19)	11 (9)	
Diabetes Mellitus, n (%)	21 (10)	10 (13)	11 (9)	
Niereninsuffizienz, n (%)	47 (23)	28 (36)	19 (15)	
Lebererkrankung, n (%)	27 (13)	8 (10)	19 (15)	
Malignomerkrankung, n (%)	63(31)	31(40)	32 (25)	
Hypertonie, n (%)	65 (32)	29 (38)	36 (28)	
Hautulzera/ Dekubitus, n (%)	27 (13)	5 (6)	22 (17)	
Immunsuppression, n (%)	53 (26)	22 (29)	31 (24)	0,513
Sepsis, n (%)	64 (31)	64 (83)	0 (0)	<0,001
Septischer Schock, n (%)	23 (11)	23 (30)	0 (0)	<0,001
Operation, n (%)	144 (70)	69 (90)	75 (59)	<0,001

Daten in n, Anzahl (%). ICU, Intensive Care Unit, Intensivstation.

¹ICU versus Nicht-ICU

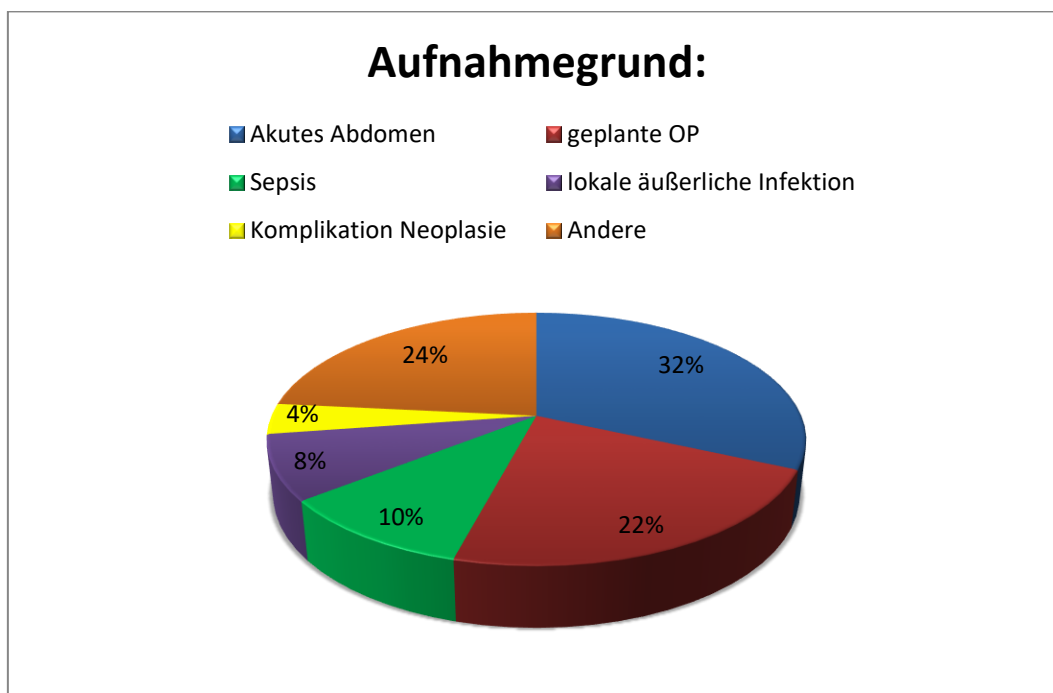
²Daten in Median (IQR, interquartile range)

3.2 Aufnahmegrund

Abbildung 2 zeigt die verschiedenen Aufnahmegründe der analysierten Patienten. Die häufigsten Krankenhausaufnahmen fanden dabei aufgrund

von abdominellen Akuterkrankungen (n=65; 32%) und elektiven Operationen (n=46; 23%) statt. 48 (23%) Aufnahmen sind anderen Ursachen zuzuordnen, wie zum Beispiel Terminen in fachspezifischen Ambulanzen (n=15), Unfällen (n=7), neurologischen Erkrankungen (n=6), proktologischen Krankheitsbildern (n=2), urologischen Beschwerden (n=4), metabolischen Entgleisungen (n=1), Wundheilungsstörungen (n=1), dermatologischen Erkrankungen (n=1), Lebererkrankungen (n=2), Ödeme (n=1), keine Angabe (n=2), Aufnahme Palliativmedizin (n=1), Beginn einer Chemotherapie (n=1), kardiale Dekompensation (n=1), chronische Mesenterialischämie (n=1), Spondylidiscitis (n=1) und Dyspnoe (n=1).

Abbildung 2: Aufnahmegrund: Gesamte Patienten n=205, Akutes Abdomen n=65 (32%), geplante OP n=46 (22%), Sepsis n=20 (10%), Lokale äußerliche Infektion n=17 (8%), Komplikation Neoplasie n=8 (4%), Andere n=49 (24%).



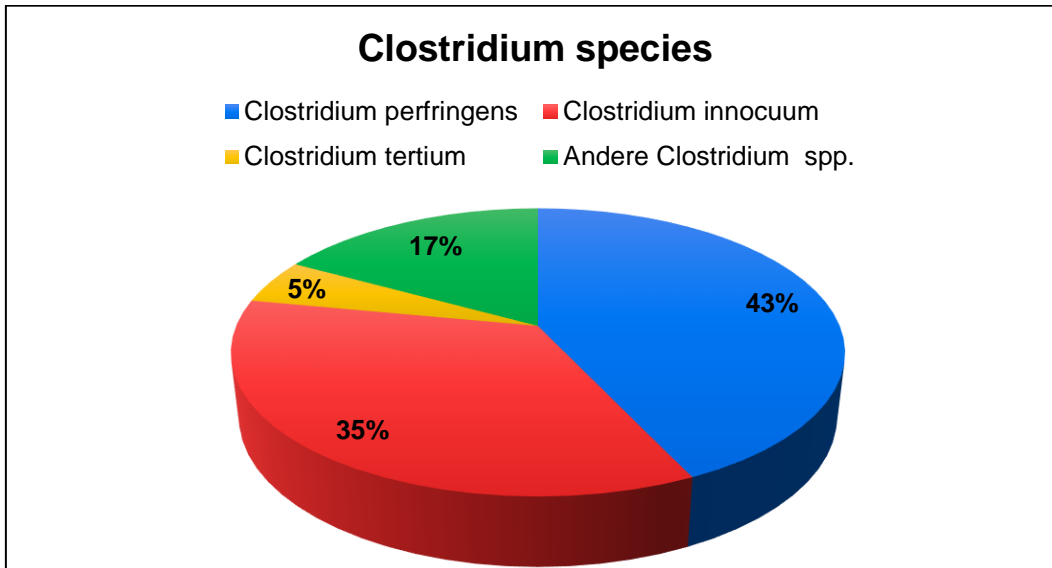
OP, Operation.

3.3 Erregernachweis

3.3.1 Clostridiennachweis

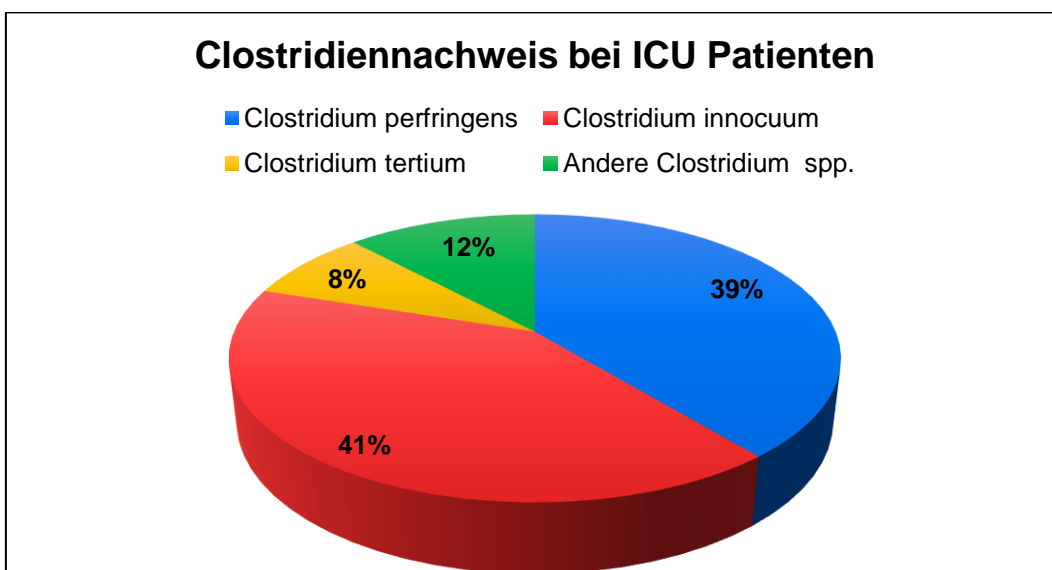
Alle 205 Patienten der Datenbank haben einen positiven Clostridium-non-difficile-Nachweis. Bei sechs (3%) Patienten liegt eine Besiedlung mit mehreren Clostridienstämmen vor, sodass insgesamt n=211 Clostridium-non-difficile Nachweise in den Berechnungen berücksichtigt wurden. Am häufigsten sind dabei Infektionen mit Clostridium perfringens (n=91, 43%), Clostridium innocuum (n=74, 35%) und Clostridium tertium (n=11, 5%). Andere Clostridienstämme lagen nur in geringen Zahlen vor und wurden deshalb zusammengefasst. Sie umfassen: Clostridium clostridiforme (n=2), Clostridium butyricum (n=2), Clostridium paraputrificum (n=4), Clostridium baratii (n=1), Clostridium bifermentans (n=1), Clostridium glycolicum (n=1), Clostridium sporogenes (n=2), Clostridium septicum (n=1), Clostridium sordellii (n=2), Clostridium cadaveris (n=2), Clostridium ramosum (n=3) und Clostridium spp. (n=14). Auf ICU und auf peripheren Stationen liegt das gleiche Verteilungsmuster der häufigsten Clostridieninfektionen vor. Andere Clostridienstämme auf ICU waren: Clostridium clostridiforme (n=1), Clostridium paraputrificum (n=4), Clostridium septicum (n=1), Clostridium sordellii (n=2), Clostridium sporogenes (n=1) und Clostridium spp. (n=1). Andere Clostridien species auf peripheren Stationen waren: Clostridium clostridiforme (n=1), Clostridium butyricum(n=2), Clostridium baratii (n=1), Clostridium bifermentans (n=1), Clostridium glycolicum (n=1), Clostridium sporogenes (n=1), Clostridium cadaveris (n=2) und Clostridium ramosum (n=3), Clostridium spp. (n=13). Weitere Angaben sind Abbildung 3-5 zu entnehmen.

Abbildung 3: Clostridium species n=211 (100%), davon mit mehrfacher Clostridienbesiedlung n=6 (3%): Clostridium perfringens n=91 (43 %), Clostridium innocuum n=74 (35%), Clostridium tertium n=11 (5%), Andere Clostridium spp. n=35 (17%).



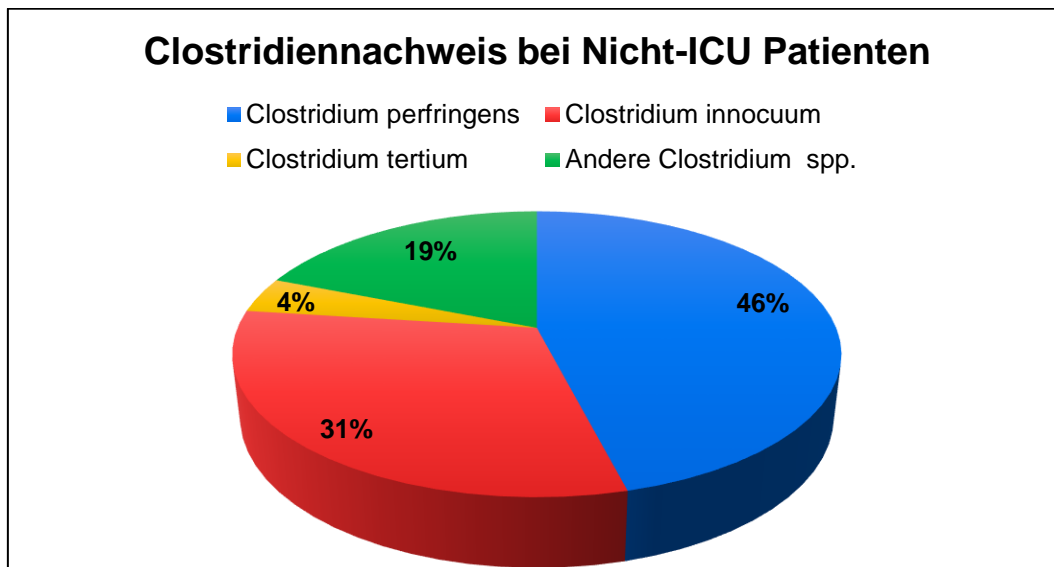
spp., species pluralis.

Abbildung 4: Clostridiennachweis bei ICU Patienten n=80 (100%), davon mit mehrfacher Clostridienbesiedlung n=3 (4%): Clostridium perfringens n=31 (39 %), Clostridium innocuum n=33 (41%), Clostridium tertium n=6 (8%), Andere Clostridium spp. n=10 (12%).



ICU, Intensive Care Unit, Intensivstation; spp., species pluralis.

Abbildung 5: Clostridiennachweis bei Nicht-ICU Patienten n=131 (100%), davon mit mehrfacher Clostridienbesiedlung n=3 (2%): Clostridium perfringens n=60 (46 %), Clostridium innocuum n=41 (31%), Clostridium tertium n=5 (4%), Andere Clostridium spp. n=25 (19%).



ICU, Intensive Care Unit, Intensivstation; spp., species pluralis.

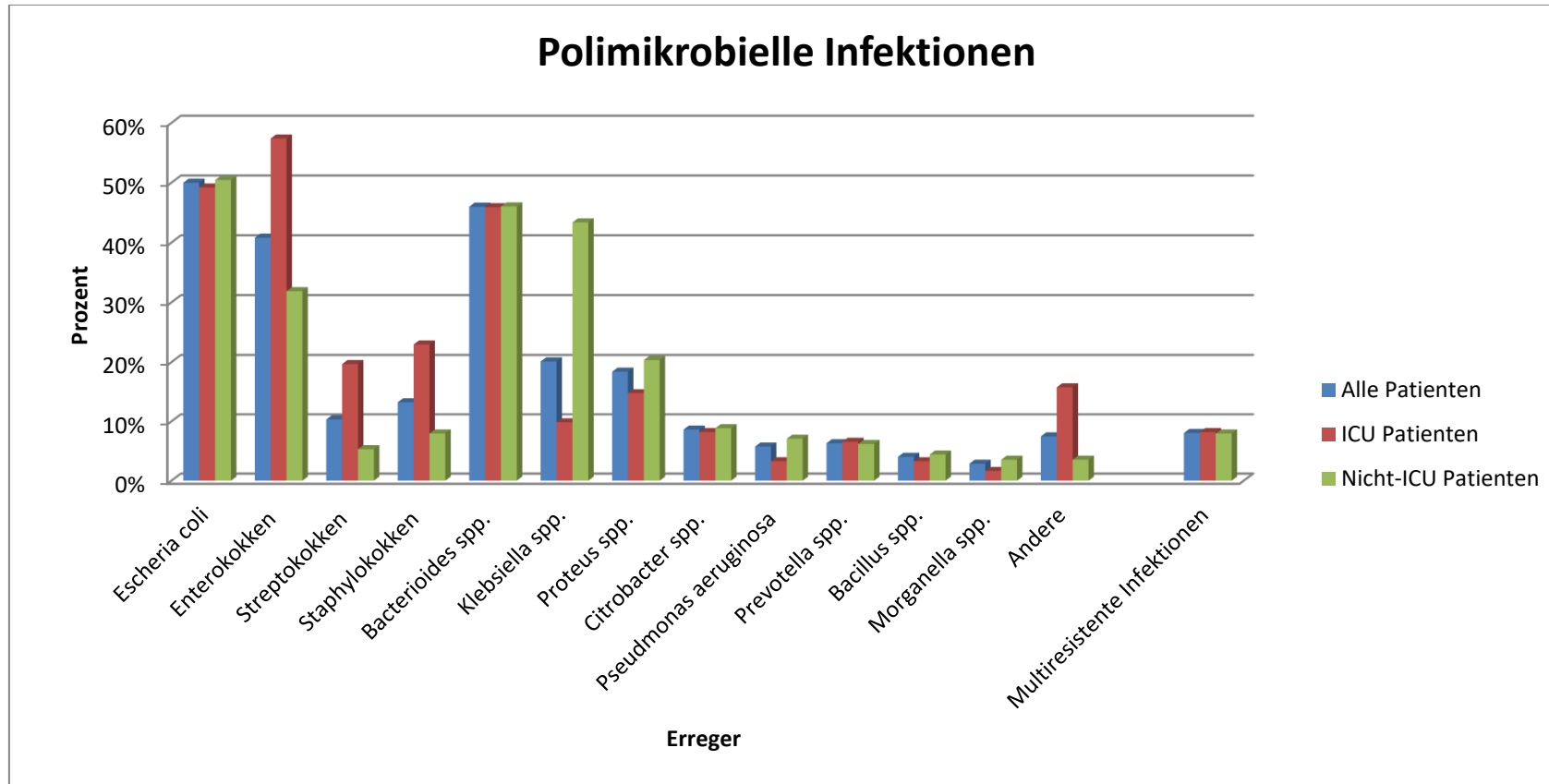
3.3.2 Polimikrobielle Infektionen

174 (85%) Patienten weisen eine polimikrobielle Infektion auf. Unter den polimikrobiellen Infektionen finden sich insgesamt 87 (50%) Erregernachweise mit *Escheria coli*, 71 (41%) mit Enterokokken und 80 (46%) mit *Bacterioides species*. Sie sind die häufigsten Erreger im analysierten Keimspektrum. Weitere Erreger polimikrobieller Infektionen sind in Abbildung 6 dargestellt. Die Verteilung zwischen ICU und Normalstation ist bei den meisten Erregern ähnlich. Lediglich bei Enterokokken, Streptokokken, sowie Staphylokokken liegt ein deutlich

vermehrter Nachweis bei ICU- und für Klebsiellen bei Nicht-ICU Patienten vor. Seltene Erreger wurden unter „Andere“ in der Abbildung zusammengefasst. Nachgewiesene Spezies in dieser Gruppe sind *Aeromonas* spp. (n=2), *Corynebacterium* spp. (n=1), *Granulicatella* spp. (n=1), *Raoultella* spp. (n=2), *Neisseria* spp. (n=1), *Propionibacterium* spp. (n=1), *Providencia* spp (n=1), *Hafnia* spp. (n=1), *Fusobacterium* spp. (n=1), *Serratia* spp. (n=1) und *Stenotrophomonas* spp. (n=1).

Es gibt 15 Infektionen mit multiresistenten Erregern. Hierbei ist kein Unterschied im Vorkommen zwischen ICU und Nicht-ICU festzustellen. Nachgewiesene multiresistente Erregerstämme sind 3MRGN *E. coli* (n=8), 3 MRGN *Klebsiella pneumoniae* (n=4), 4 MRGN *Pseudomonas aeruginosa* (n=1) und MRSA (n=2).

Abbildung 6: Polimikrobielle Infektionen: Alle Patienten (n=174), ICU Patienten (n=61), Nicht-ICU Patienten (n=113).



ICU, Intensive Care Unit, Intensivstation; spp., species pluralis.

3.3.3 Erregerort

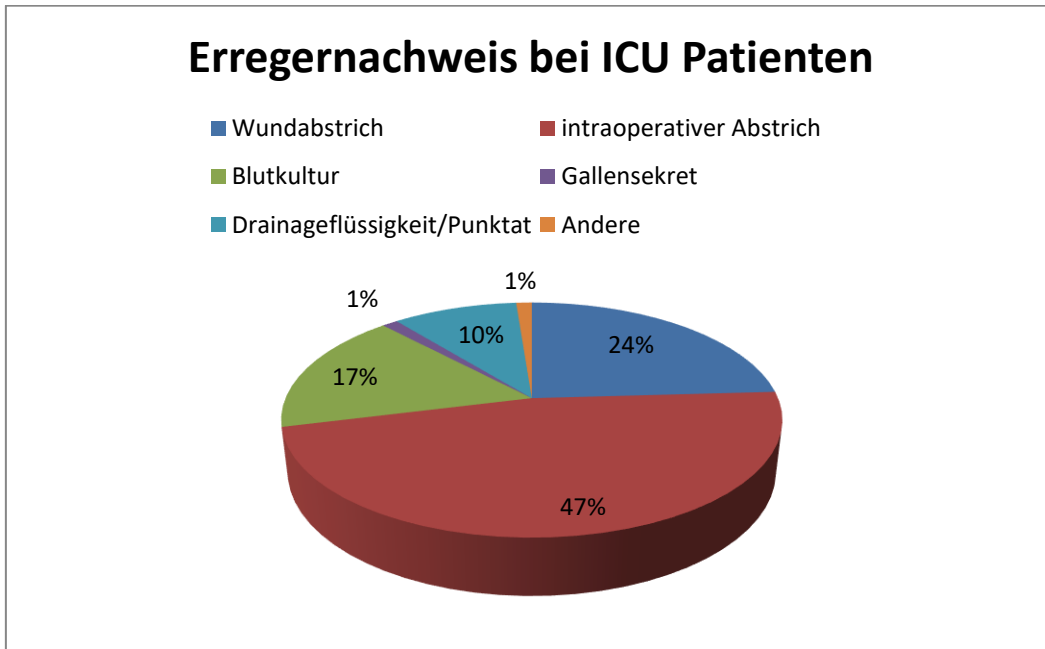
Es wurden insgesamt 212 verschiedene Abstriche durchgeführt. Es gibt sechs Patienten mit gleichzeitigem Nachweis von zwei Clostridium species. Darunter ein Patient (Non-ICU) mit einem Clostridium tertium Nachweis in der Blutkultur, sowie in einem intraoperativen Abstrich. Beide Lokalisationen wurden in den Berechnungen berücksichtigt. Die Erregernachweise lassen sich entsprechend Tabelle 11 in verschiedene Hauptgruppen einteilen. „Andere“ Erregernachweise umfassen eine Stuhlprobe (n=1), Cervixabstriche (n=2), Fistelurin (n=1), einen Rectumabstrich (n=1), eine ZVK Spitze (n=1) und einen Urethraabstrich (n=1). Die meisten Erregernachweise erfolgten als intraoperative Abstriche. Auf ICU gab es häufiger Nachweise mittels Blutkultur. Erregernachweise aus Gallensekret traten vermehrt bei Nicht-ICU Patienten auf. Genauere Daten zum Verteilungsmuster können Abbildung 7 und 8 entnommen werden.

Tabelle 11: Erregernachweis bei allen Patienten.

Erregernachweis:	Clostridium-non-difficile Nachweise n=212
Wundabstrich, n (%)	53 (25)
intraoperativer Abstrich, n (%)	81 (38)
Blutkultur, n (%)	23 (11)
Gallensekret, n (%)	24 (11)
Drainageflüssigkeit/Punktat, n (%)	24 (11)
Andere, n (%)	7 (3)

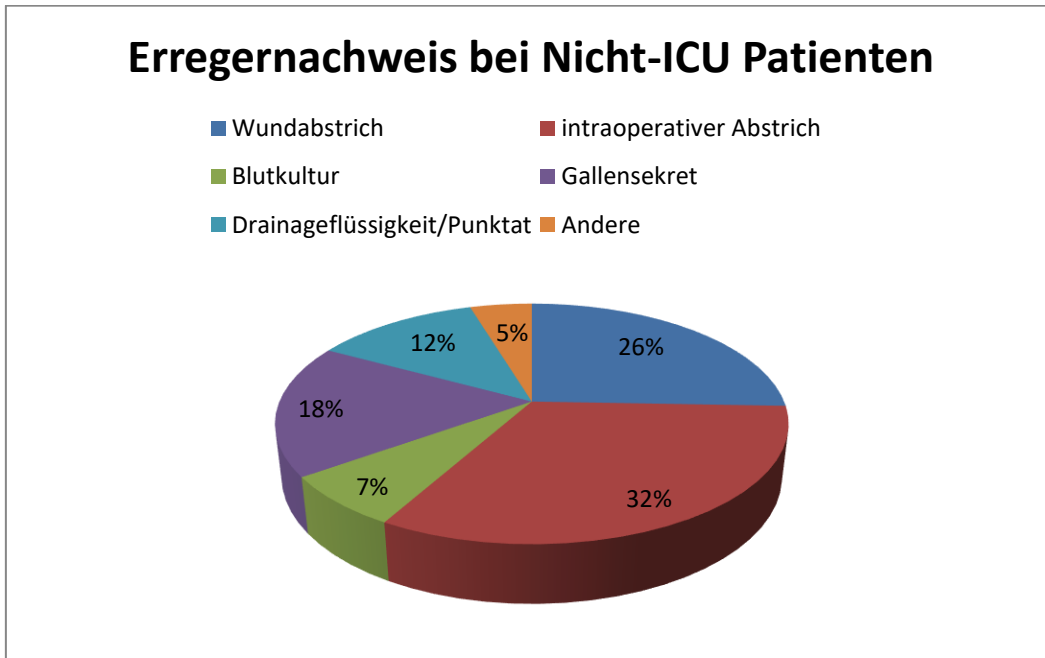
Daten in n, Anzahl (%).

Abbildung 7: Erregernachweis bei ICU Patienten n=83: Wundabstrich n=20 (24%), intraoperativer Abstrich n=39 (47%), Blutkultur n=14 (17%), Gallensekret n=1 (1%), Drainageflüssigkeit/Punktat n=8 (10%), Andere n=1 (1%).



ICU, Intensive Care Unit (Intensivstation).

Abbildung 8: Erregernachweis bei Nicht-ICU Patienten n=129: Wundabstrich n=33 (26%), intraoperativer Abstrich n=42 (32%), Blutkultur n=9 (7%), Gallensekret n=23 (18%), Drainageflüssigkeit/Punktat n=16 (12%), Andere n=6 (5%).



ICU, Intensive Care Unit (Intensivstation).

3.4 Laborparameter

In Tabelle 12 sind die medianen Laborparameter der Patienten bei Aufnahme aufgeführt. Analysiert wurden unter Anderem Entzündungs- und Gerinnungswerte, sowie Leber- und Nierenfunktionsparameter. Diese sind überwiegend pathologisch verändert. Insbesondere bei ICU-Patienten kommt es zu stärkeren Veränderungen im Vergleich zu Nicht-ICU Patienten.

Tabelle 12: Aufnahmelabor Gesamtpatienten.

Laborparameter	Referenzwerte ²	Alle Patienten n=205	ICU Patienten n=77	Nicht-ICU Patienten n=128	p Wert ¹
Hb (g/dl)	M:14,0-17,5 W: 12,3-15,3	10,9 (9,3-13,0)	10,2 (9,1-11,4)	11,7 (10,2-13,5)	<0,001
Leukozyten (Mrd/l)	3,8-11,0	10,0 (7,1-14,5)	10,6 (6,4-15,4)	9,4 (7,2-14,0)	0,582
Thrombozyten (Mrd/l)	150-400	230,0 (153,5-339,5)	185,0 (113,5-334,0)	249,0 (175,0-341,5)	0,004
Quick (%)	80-130	85,2 (65,2-99,7)	74,1 (54,5-91,7)	92,3 (76,9-104,2)	<0,001
aPTT (s)	25-38	34,2 (30,4-44,0)	41,6 (33,5-49,2)	32,1 (28,9-35,3)	<0,001
Bilirubin gesamt (mg/dl)	0,2-1,0	0,9 (0,5-1,9)	1,2 (0,5-2,0)	0,7 (0,4-1,9)	0,047
Harnstoff (mg/dl)	M:8-26 W:10-20	20,0 (13,0-30,0)	24,5 (16,3-39,0)	16,0 (11,0-23,5)	<0,001
Kreatinin (mg/dl)	M:0,6-1,3 W:0,5-1,0	1,0 (0,8-1,4)	1,2 (0,9-1,9)	0,9 (0,7-1,3)	0,001
AST (U/l)	M:<35 W:<30	34,0 (22,0-80,8)	63,0 (30,0-166,0)	26,0 (20,5-48,0)	<0,001
ALT (U/l)	M:<50 W:<35	22,0 (14,8-60,3)	29,0 (14,0-77,0)	21,0 (15,0-46,0)	0,193
CRP (mg/L)	<5	66,0 (15,5-142,5)	112,0 (40,0-201,0)	43,0 (9,0-95,8)	<0,001
LDH (U/l)	M:87-241 W:84-246	254,0 (201,0-344,0)	277,0 (225,0-503,0)	216,0 (166,5-308,0)	0,017

Daten in Median (IQR, Interquartile range). ALT, Alanin-Aminotransferase; aPTT, aktivierte partielle Thromboplastinzeit; AST, Aspartat-Aminotransferase; CRP, C-reaktives Protein; Hb, Hämoglobin; ICU, Intensive Care Unit (Intensivstation); LDH, Laktatdehydrogenase; M, männlich; W, weiblich.

¹ICU versus Nicht-ICU

²Referenzwerte entsprechen den Angaben des Instituts für klinische Chemie am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

3.5 Auswertung bei Intensivpatienten

3.5.1 Charakteristika bei ICU Patienten

Insgesamt wurden 77 Patienten intensivmedizinisch versorgt. Davon sind 27 (35%) im Verlauf ihres Aufenthalts verstorben. Im Median waren die kritisch kranken Patienten zum Aufnahmezeitpunkt an der ICU 72 Jahre (IQR=61-78) alt. Das Alter der Überlebenden unterschied sich nicht signifikant von dem der Verstorbenen. Die meisten Patienten waren männlich und haben überlebt.

Der Charlson-Comorbidity-Index, als auch der SOFA Score sind bei den verstorbenen Patienten höher als bei den Überlebenden. Die meisten Patienten wurden aufgrund von elektiven Operationen (n=28, 36%) und einem akuten Abdomen (n=23, 30%) aufgenommen.

Andere Aufnahmegründe sind Termine in fachspezifischen Ambulanzen (n=2), Sepsis (n=13), lokale äußerliche Infektionen (n=1), Unfälle (n=1), neurologische Erkrankungen (n=3), proktologische Krankheitsbilder (n=1), metabolische Entgleisungen (n=1), Lebererkrankungen (n=1), chronische Mesenterialischämie (n=1), Spondylidiscitis (n=1) und Dyspnoe (n=1).

Tabelle 13 Charakteristika bei ICU-Patienten.

Variable	ICU Patienten	Überlebende	Verstorbene ³	p-Wert ¹
Patienten, n (%)	77(100)	50 (65)	27 (35)	
Alter ² (Jahre)	72 (61-78)	70 (59-79)	73 (66-77)	0,646
Männer, n (%)	48 (62)	35 (70)	13(48)	0,084
SOFA-Score	14 (8-16)	12 (7-15)	16 (12-18)	0,009
SAPS-II Score	57 (47-75)	52 (46-67)	72 (55-79)	0,062
Charlson-Comorbidity-Index ²	3 (3-6)	3 (2-6)	5 (3-7)	0,14
Aufnahmediagnose				
Akutes Abdomen, n (%)	23 (30)	15 (30)	8 (30)	1,0
Geplante Operation, n (%)	28 (36)	18 (36)	10 (37)	1,0
Andere, n (%)	26 (34)	17(34)	9(33)	1,0

Daten in n, Anzahl (%) außer bei entsprechender Markierung. ICU, Intensive Care Unit (Intensivstation); SAPS, Simplified Acute Physiology Score; SOFA-Score, Sequential Organ Failure Assessment Score.

¹Überlebende versus Verstorbene

²Daten in Median (IQR, Interquartile range)

³Krankenhausmortalität

3.5.2 Labor-, Vitalparameter und arterielle Blutgasanalyse bei ICU Patienten

Auch bei den ICU-Patienten gibt es Laborwertveränderungen. Es fällt auf, dass bei den Verstorbenen ICU-Patienten die Gerinnungswerte und die ALT signifikant verändert sind. Entzündungswerte, die restlichen Leber- und Nierenfunktionsparameter sind zwar verändert, zeigen aber keinen relevanten Unterschied zwischen Verstorbenen und Überlebenden.

Während die Temperatur bei den Verstorbenen signifikant niedriger ist, liegen alle weiteren Vitalparameter größtenteils im Referenzbereich. Zwischen Verstorbenen und Überlebenden kommt es dabei nur zu leichten Abweichungen.

Gleiches gilt für die arterielle Blutgasanalyse. Nur der Laktatwert der ICU Patienten ist signifikant erhöht.

Eine Übersicht über die verschiedenen erhobenen Parameter und ihre statistische Signifikanz gibt Tabelle 14.

Tabelle 14: Laborparameter, Vitalparameter und arterielle BGA von ICU-Patienten bei Aufnahme.

Laborparameter	Referenzwerte ²	ICU Patienten n=77	Überlebende n=50	Verstorbene ³ n=27	p-Wert ¹
Hb (g/dl)	M:14,0-17,5 W: 12,3-15,3	10,2 (9,1-11,4)	10,2 (9,2-11,8)	10,1 (8,2-10,7)	0,074
Leukozyten (Mrd/l)	3,8-11,0	10,6 (6,4-15,4)	10,6 (8,0-14,4)	10,6 (5,5-16,1)	0,724
Thrombozyten (Mrd/l)	150-400	185,0 (113,5-334,0)	209,0 (160,0-343,0)	122,0(91,5-224,5)	0,005
Quick (%)	80-130	74,1 (54,5-91,7)	76,6 (56,9-94,0)	65,1 (38,8-80,8)	0,027
aPTT (s)	25-38	41,6 (33,5-49,2)	35,4 (33,1-44,3)	47,5 (36,9-62,2)	0,005
Bilirubin gesamt (mg/dl)	0,2-1,0	1,2 (0,5-2,0)	1,0 (0,6-2,0)	1,4 (0,5-2,0)	0,563
Harnstoff (mg/dl)	M:8-26 W:10-20	24,5 (16,3-39,0)	24,0 (14,8-36,8)	27,5 (19,3-51,5)	0,170
Kreatinin (mg/dl)	M:0,6-1,3 W:0,5-1,0	1,2 (0,9-1,9)	1,1 (0,8-1,9)	1,4 (1,1-2,0)	0,088
AST (U/l)	M:<35 W:<30	63,0 (30,0-166,0)	63,0 (23,0-118,0)	72,0 (40,5-647,3)	0,36
ALT (U/l)	M:<50 W:<35	29,0 (14,0-77,0)	23,0 (11,5-66,5)	37,0 (22,3-178,0)	0,09
CRP (mg/L)	<5	112,0 (40,0-201,0)	92,0 (35,8-179,3)	150,0 (76,0-203,0)	0,163
LDH (U/l)	M:87-241 W:84-246	277,0 (225,0-503,0)	280,0 (213,5-346,8)	273,5 (253,0-562,8)	0,287
PCT (µg/L)	<0,5	6,3 (1,2-31,4)	4,9 (1,1-35,5)	6,3 (2,2-15,8)	0,795

Vitalparameter					
HF (bpm)	50-100	93 (76-112)	88 (74-106)	100 (80,5-117)	0,103
RR syst. (mmHg)	100-130	119 (101-135)	120 (105-136)	114 (99-132)	0,449
RR diast. (mmHg)	60-85	58 (47-66)	60 (48-71)	53 (45-61)	0,123
MAP (mmHg)	70-105	77 (68-92)	83 (68-95)	73 (65-85)	0,182
Temperatur (°C)	36,3-37,4	36,6 (35,9-37,3)	36,8 (36,1-37,5)	36,3 (35,5-36,9)	0,027
AF (Atemzüge/min)	12-15	16 (14-20)	16 (14-22)	17 (14-19)	0,852

BGA					
FiO2 (%)	21(Raumluft)	35 (21-40)	35 (21-40)	40 (30-40)	0,127
PaO2 (mmHg)	65-100	101,0 (82,8-148,8)	93,2 (82,8-134,5)	118,5 (84,6-162,3)	0,574
PaCO2 (mmHg)	32-45	37,9 (34,0-41,5)	37,9 (33,9-41,2)	37,9 (35,2-41,7)	0,840
PaO2/FiO2	>450	356 (239-422)	340 (257-416)	378 (214-422)	0,972
HCO3(mmol/l)	22-26	22,2 (18,1-24,1)	22,7 (18,3-24,3)	20,7 (17,7-23,2)	0,271
Laktat (mmol/l)	0,55-2,2	1,6 (1,0-3,1)	1,3 (0,8-2,0)	3,1 (1,5-7,9)	<0,001
pH	7,35-7,45	7,36 (7,31-7,43)	7,38 (7,32-7,43)	7,33 (7,23-7,42)	0,133

Daten in Median (IQR, Interquartile range). AF, Atemfrequenz; ALT, Alanin-Aminotransferase; aPTT, aktivierte partielle Thromboplastinzeit; AST, Aspartat-Aminotransferase; BGA, Blutgasanalyse; CRP, C-reaktives Protein; FiO2, Inspiratorische Sauerstofffraktion; Hb, Hämoglobin; HCO3, Bicarbonat; HF, Herzfrequenz; ICU, Intensive Care Unit (Intensivstation); LDH, Laktatdehydrogenase; M, männlich; MAP, mean arterial pressure (Mittlerer arterieller Druck); PaCO2, Kohlendioxidpartialdruck; PaO2, Sauerstoffpartialdruck; PaO2/FiO2, Oxygenierungsindex nach Horovitz; PCT, Procalcitonin; pH, potentia hydrogenii; RR syst., systolischer Blutdruck; RR diast., diastolischer Blutdruck; W, weiblich.

¹Überlebende versus Verstorbene

²Referenzwerte entsprechen den Angaben des Instituts für klinische Chemie am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

³Krankenhausmortalität

3.5.3 Therapiemaßnahmen bei ICU Patienten

Bei der Therapie von Clostridien Infektionen auf ICU kommen neben operativen Eingriffen und Antibiose auch speziellere Verfahren wie die Verabreichung von Vasopressoren, mechanische Ventilation, Nierenersatzverfahren und parenterale Ernährung zum Einsatz. Knapp ein Drittel der ICU Patienten erhielt ein Nierenersatzverfahren, davon sind die meisten Patienten im Verlauf verstorben. Der gleiche Zusammenhang ist bei mechanischer Ventilation und Vasopressorengabe vorhanden. Die genauen Werte lassen sich Tabelle 15 entnehmen.

Tabelle 15: Therapiemaßnahmen bei ICU-Patienten.

Therapiemaßnahmen	ICU Patienten n=77	Überlebende n=50	Verstorbene ² n=27	p- Wert ¹
Vasopressor, n (%)	47 (61)	24 (48)	23 (85)	0,002
Mechanische Ventilation, n (%)	36 (47)	17 (34)	19 (70)	0,004
Nierenersatzverfahren, n (%)	22 (29)	6 (12)	16 (59)	<0,001
Parenterale Ernährung, n (%)	41 (53)	21 (42)	20 (74)	0,009
Operation, n (%)	69 (90)	45 (90)	24 (89)	1,0
Antibiose, n (%)	73 (95)	47 (94)	26 (96)	1,0

Daten in n, Anzahl (%). ICU, Intensive Care Unit (Intensivstation).

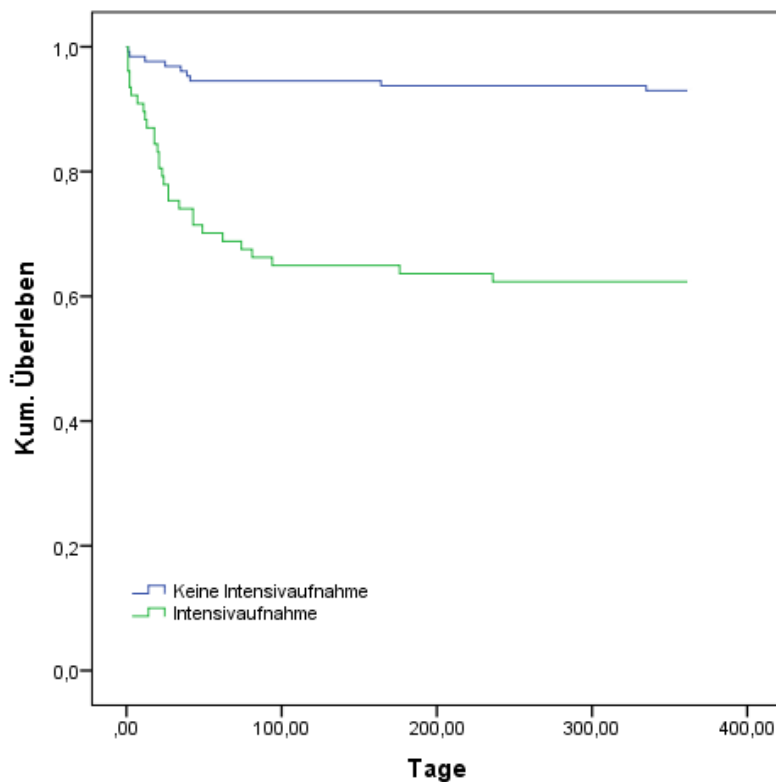
¹Überlebende versus Verstorbene

²Krankenhausmortalität

3.5.4 Überleben ICU versus Nicht-ICU Patienten.

Die Intensivstationsmortalität der Patienten betrug 14% (n=11). Die Krankenhausmortalität betrug 15% (n=31), wobei die Krankenhausmortalität bei den Patienten, die an der Intensivstation in Behandlung standen 35% (n=27) war und bei den Patienten, die nicht auf der Intensivstation behandelt werden mussten 3% (n=4) war. Die Überlebenskurven in Abhängigkeit von Behandlung auf der Intensivstation sind in Abbildung 9 dargestellt.

Abbildung 9: Kaplan-Meier Überlebenskurve: ICU versus Nicht-ICU.



ICU, Intensive Care Unit (Intensivstation); Kum., kumulativ.

Kaplan-Meier-Kurve der Einjahresmortalität bezüglich einer Aufnahme auf Intensivstation. Vergleich der Mortalität von Patienten mit Intensivaufnahme (grün) zu keiner Intensivaufnahme (blau) (Log-rank Test: p-Wert= <0,05).

3.6 Prädiktoren für das Überleben von Patienten mit Clostridium-non-difficile Infektion

Um potentielle Einflussfaktoren auf die Sterblichkeit von Patienten mit Clostridium-non-difficile Infektion zu identifizieren, sind in Tabelle 16 alle klinischen Zusammenhänge entsprechend dargestellt.

Eine ICU-Aufnahme fand signifikant häufiger bei den Verstorbenen Patienten statt, deren Charlson-Comorbidity-Index mit 5 (IQR=3-7) ebenfalls pathologischer als bei den Überlebenden ausfällt. Eine Sepsis, als auch ein septischer Schock wurden vermehrt bei Verstorbenen Patienten diagnostiziert. Ein Erregernachweis mittels Blutkultur erfolgte signifikant häufiger bei den Verstorbenen.

Tabelle 17 beinhaltet eine univariate Analyse mehrerer Prädiktionen für erhöhte Sterblichkeit bezogen auf das Gesamtkollektiv. Bei dieser Betrachtung fällt erneut auf, dass ICU-Aufnahme, Charlson-Comorbidity-Index, als auch ein Erregernachweis mittels Blutkultur, unabhängig von weiteren Kontextfaktoren, signifikanten Einfluss auf die Mortalität haben.

In Tabelle 18 werden nun einige dieser Prädiktoren in einer multivariaten Analyse in einen Zusammenhang gebracht. Auch hier sind Charlson-Comorbidity-Index und Erregernachweis erneut signifikant mit einer erhöhten Mortalität assoziiert. Clostridium innocuum hebt sich von Clostridium perfringens mit einer deutlich erhöhten Mortalität ab.

Tabelle 16: Charakteristika bei Verstorbenen und Überlebenden.

Variable	Alle Patienten	Überlebende	Verstorbene ³	p-Wert ¹
Patienten, n (%)	205 (100)	174(85)	31(15)	
Alter (Jahre)²	68 (51-77)	67 (50-77)	74 (66-78)	0,056
Männer, n (%)	124 (60)	108(62)	16(52)	0,320
ICU-Aufnahme, n (%)	77(38)	50(29)	27(87)	<0,001
Charlson-Comorbidity-Index²	3 (2-5)	3 (1-4)	5 (3-7)	<0,001
Periphere Vaskuläre Erkrankung, n (%)	56 (27)	42(24)	14(45)	
Chronisch obstructive Lungenerkrankung, n (%)	26 (13)	15(9)	11(35)	
Diabetes Mellitus, n (%)	21 (10)	19(11)	2(6)	
Niereninsuffizienz, n (%)	47 (23)	30(17)	17(55)	
Lebererkrankung, n (%)	27 (13)	23(13)	4(13)	
Malignomerkrankung, n (%)	63 (31)	52(30)	11(35)	
Hypertonie, n (%)	65 (32)	56(32)	9(29)	
Hautulzera/ Dekubitus, n (%)	27 (13)	25(14)	2(6)	

Immunsuppression, n (%)	53 (26)	44(25)	9(29)	0,660	
Sepsis, n (%)	64 (31)	41(24)	23(74)	<0,001	
Septischer Schock, n (%)	23 (11)	9(5)	14(45)	<0,001	
Operation, n (%)	144 (70)	118(68)	26(84)	0,088	
Aufnahmediagnose, n (%)					
	Akutes Abdomen, n (%)	65(32)	55(32)	10(32)	1,0
	Geplante Operation, n (%)	46(22)	36(21)	10(32)	0,165
	Andere, n (%)	94 (46)	83(48)	11 (36)	0,243
Polimikrobielle Infektion, n (%)	174(85)	150(86)	24(77)	0,273	
Multiresistenter Erreger, n (%)	14(7)	14(8)	0(0)	0,135	

Clostridium species, n (%)⁴					
	Clostridium perfringens, n (%)	91(43)	82(46)	9(29)	0,077
	Clostridium innocuum, n (%)	74(35)	58(32)	16(52)	0,067
	Andere, n (%)	46(22)	40 (22)	6 (19)	1,0
Erregerort, n (%)⁵					
	Wundabstrich, n (%)	53 (25)	44(24)	9(28)	0,660
	intraoperativer Abstrich, n (%)	81 (38)	70(39)	11(34)	0,164
	Blutkultur, n (%)	23 (11)	14(8)	9 (28)	0,002
	Gallensekret, n (%)	24 (11)	24(13)	0(0)	0,29
	Drainageflüssigkeit/Punktat, n (%)	24 (11)	22(12)	2(6)	0,543
	Andere, n (%)	7 (3)	6(3)	1(3)	1,0

Daten in n, Anzahl (%) außer bei entsprechender Markierung.

ICU, Intensive Care Unit (Intensivstation).

¹Überlebende versus Verstorbene

²Daten in Median (IQR, interquartile range)

³Krankenhausmortalität

⁴darunter n=6 Patienten mit mehrfacher Clostridienbesiedlung

⁵darunter n=6 Patienten mit mehrfacher Clostridienbesiedlung, davon n=1 mit zwei unterschiedlichen Nachweisorten

Tabelle 17: Univariate Regressionsanalyse: Prädiktoren für Krankenhaussterblichkeit¹ bei Patienten mit Clostridium non-difficile Infektion.

Variable	OR	95%-CI	p-Wert
Alter	1,019	0,997-1,042	0,94
Geschlecht	0,652	0,302-1,405	0,275
Clostridium perfringens	0,459	0,2-1,053	0,066
Clostridium innocuum	2,133	0,986-4,615	0,054
Andere Clostridium species	0,920	0,351-2,411	0,865
Erregernachweis: Blutkultur	4,675	1,811-12,072	0,001
Erregernachweis: Wundabstrich	1,209	0,518-2,821	0,661
Erregernachweis: intraoperativer Abstrich	0,817	0,369-1,811	0,619
Charlson-Comorbidity-Index	1,335	1,135-1,570	<0,001
Immunsuppression	1,209	0,518-2,821	0,661

95%-KI, 95%-Konfidenzintervall; OR, Odds Ratio.

¹Bezogen auf das Gesamtkollektiv (n=205)

Tabelle 18: Multivariate Regressionsanalyse: Prädiktoren für Krankenhaussterblichkeit¹ bei Patienten mit Clostridium non-difficile Infektion.

Variable	OR	95%-KI	p-Wert
Clostridium perfringens	1,004	0,292-3,455	0,995
Clostridium Innocuum	3,890	1,088-13,908	0,037
Erregernachweis: Blutkultur	6,007	1,848-19,523	0,003
Charlson-Comorbidity-Index	1,297	1,095-1,537	0,003

95%-KI, 95%-Konfidenzintervall; OR, Odds Ratio.

¹Bezogen auf das Gesamtkollektiv (n=205)

3.7 Therapeutische Maßnahmen und Auswirkungen auf die Mortalität bei Clostridium-non-difficile Bakteriämie

Insgesamt wurden bei 23 Patienten Clostridium-non-difficile species in der Blutkultur nachgewiesen. Darunter Clostridium perfringens (n=9), Clostridium innocuum (n=2), Clostridium spp. (n=3), Clostridium tertium (n=5), Clostridium sordellii (n=2), Clostridium septicum (n=1), Clostridium clostridiforme (n=1) und Clostridium paraputrificum (n=1).

Als häufigste Therapiemaßnahme erfolgte eine Antibiose bei den Patienten (n=22, 96%). An das spezifische Resistogramm wurde diese bei 15 (65%) Patienten angepasst. Ein Patient erhielt keine Antibiose, da er mit einem manifesten, kardiogenen Schock, bei rupturiertem Aortenaneurysma, in der zentralen Notaufnahme verstarb. Weitere Therapiemaßnahmen wurden nur bei einem Teil der Patienten umgesetzt.

Tabelle 19: Therapiemaßnahmen bei Clostridium-non-difficile Bakteriämie.

Therapie	Blutkultur- positive Patienten n=23	Überlebende n=14	Verstorbene ² n=9	p- Wert ¹
Vasopressoren, n (%)	10 (43)	5 (36)	5 (56)	0,417
Mechanische Ventilation, n (%)	8 (35)	5 (36)	3 (33)	1,0
Nierenersatzverfahren, n (%)	5 (22)	1 (7)	4 (44)	0,056
Parenterale Ernährung, n (%)	9 (39)	6 (43)	3 (33)	1,0
Operation wegen Clostridien, n (%)	4 (17)	4 (29)	0 (0)	0,127
Antibiose, n (%)	22 (96)	14 (100)	8 (89)	1,0
Antibiose gemäß Resistogramm, n (%)	15 (65)	10 (71)	5 (56)	0,657

Daten in n, Anzahl (%).

¹Überlebende versus Verstorbene

²Krankenhausmortalität

4. Diskussion

4.1 Interpretation und Auswertung

4.1.1 Patientencharakteristika und Risikofaktoren für eine ICU-Aufnahme

In der Studie sind eine ICU Aufnahme, als auch ein erhöhter Charlson-Comorbidity-Index bei Patienten mit Clostridium-non-difficile Infektion, Prädiktoren für eine erhöhte Krankenhausmortalität. Daher sollen im Folgenden Risikofaktoren für eine ICU-Aufnahme und Grunderkrankungen, die in den Charlson-Comorbidity-Index mit einfließen genauer betrachtet werden.

Es erkrankten insgesamt mehr Männer an einer Clostridium-non-difficile Infektion. Ihr medianes Alter betrug 68 Jahre. Die ICU Patienten waren wenige Jahre älter und wiesen einen höheren Charlson-Comorbidity-Index (IQR=3-6) auf. Zusammenhänge zwischen männlichem Geschlecht und Krankheitsentstehung, sowie Verlauf wurden in der Vergangenheit bereits häufiger in Studien diskutiert (Fleischmann et al., 2016, Pietropaoli et al., 2010; Eachempati et al., 1999). Infektionen sind oft mit höherem Lebensalter und damit verbundener Multimorbidität vergesellschaftet (Condelius et al., 2008).

Zu den häufigsten Grunderkrankungen der ICU-Patienten zählen Niereninsuffizienz, Malignome, und periphere vaskuläre Erkrankungen. Dies spiegelt sich auch in aktuellen Studien wieder. Mit 30-60% Anteil unter ICU Patienten, ist das akute Nierenversagen die häufigste Ursache eines Organversagens auf Intensivstation. Es geht mit einem 50% höheren Mortalitätsrisiko einher (Singbartl und Kellum, 2012, Santos und Monteiro, 2015, Kane-Gill et al., 2015, Hoste et al., 2015, Linder et al., 2014). Auf peripheren Stationen leiden durchschnittlich bis zu 20% der Patienten an einem akuten Nierenversagen (Susantitaphong, et al. 2013). Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz im Zusammenhang mit akuten Erkrankungen muss auch immer mit einem Umschlag in eine akute

Niereninsuffizienz gerechnet werden, welche intensivmedizinische Versorgung notwendig macht (Rimes-Stigare et al., 2015).

Etwa 5% der Tumorpatienten und bis zu 15% der Patienten mit bösartigen hämatologischen Erkrankungen benötigen in den frühen Krankheitsphasen, wegen akuter Komplikationen, intensivmedizinische Versorgung (Puxty et al., 2015, Schellongowski et al., 2011). Taccone et al. schätzten 2009 in ihrer Arbeit zu Krebspatienten auf europäischen ICUs, dass jeder sechste bis achte Patient auf ICU an einer malignen Erkrankung leidet. Patienten mit Malignomerkrankungen besitzen mehrere Risikofaktoren für fulminante Infektionen, insbesondere Infekte der Blutbahn (Marin et al., 2014, Anatoliotaki et al., 2004). Als Ursache kommen eine Immunsuppression als Folge einer Chemotherapie, Strahlentherapie, oder auch der malignen Erkrankung an sich, in Betracht. Hinzu kommen Mangelernährung, katabole Stoffwechsellage und eine Neigung zu Haut- und Schleimhautläsionen. Außerdem gehen antineoplastische Therapien häufig mit umfangreichen invasiven Maßnahmen einher, welche wiederum Infektionen zur Folge haben können (Safdar und Armstrong, 2011, Ethun et al., 2017). Patienten mit Clostridiumbakteriämie und maligner Erkrankung haben ein stark erhöhtes Zwei-Tages-Mortalitätsrisiko (54%) (Shah et al., 2009).

Bezüglich peripherer vaskulärer Erkrankungen auf ICU gibt es keine vergleichbaren, aktuellen Daten.

Wundinfektionen und Dekubiti hingegen zeigten im analysierten Patientenkollektiv mildere Verläufe und wurden größtenteils auf peripheren Stationen versorgt. Eine mögliche Ursache dafür könnte sein, dass viele dieser Clostridiennachweise bakterielle Besiedlungen bei chronischen Wunden und keine Infektion waren. Folglich bestanden bei den Patienten auch weniger Symptome und eine intensivmedizinische Versorgung war seltener notwendig. Clostridium species sind häufig Teil des Mikrobioms oberflächlicher Wunden (Scales und Huffnagle, 2013, Price et al., 2009, Dowd et al., 2008, Price et al., 2011).

Alle Patienten mit einer Sepsis oder einem septischen Schock wurden intensivmedizinisch versorgt. Multimorbidität und schwere Krankheitsverläufe, so auch eine Sepsis oder ein septischer Schock, erfordern intensivmedizinische Maßnahmen und weisen eine höhere

Mortalität auf (Menotti et al. 2001, Byles et al. 2005, Deeg et al. 2002, Wolff et al., 2002, Martin et al., 2003).

Der Großteil der ICU-Patienten wurde operiert. Die postoperative Versorgung erfolgt häufig auf ICU. Größere chirurgische Eingriffe erfordern teilweise eine anschließende intensivmedizinische Überwachung. Aber auch postoperative Komplikationen (z.B. Anastomoseninsuffizienz, Nachblutungen, Infektionen) machen eine intensivmedizinische Betreuung notwendig (Volakli et al., 2010).

Infektionen mit Anaerobiern sind ein Risikofaktor für schwere Krankheitsverläufe und erhöhte Mortalität (Burgmann et al. 2010, Turnbull und Cline 1985).

4.1.2 Erregernachweis und Eigenschaften von Clostridium-non-difficile species

Zu Clostridium-non-difficile Infektionen ist die Datenlage bislang schlecht. Vereinzelt Clostridium species gerieten aber bereits in den Fokus spezifischer Studien. Die häufigsten Erreger unter den Clostridium-non-difficile Infektionen in der Studie sind in absteigender Häufigkeit Clostridium perfringens, Clostridium innocuum und Clostridium tertium. Dieselbe Verteilung haben Weinstein und Barza bereits 1973 in ihrer Arbeit zu Gasbrand thematisiert. Clostridium-non-difficile species spielen nicht nur als Auslöser von Infektionen eine Rolle im klinischen Alltag (Forrester und Spain, 2014, García-Jiménez et al., 2016, Shah et al., 2016, Grass et al., 2013). Sie finden ebenfalls Einsatz in Forschung und Therapie bestimmter Erkrankungen (Diao et al., 2017, Kuhlmann et al., 2017, Lipman et al., 2017, Keller et al., 2017).

85% der Patienten mit Clostridium-non-difficile Infektion wiesen eine bakterielle Mischflora auf. Anaerobier Infektionen sind häufig polymikrobiell (Novak et al., 2015, Brook, 2008).

Stationäre Aufenthalte im Rahmen von invasiven Eingriffen, sowie abdominelle Akuterkrankungen waren die häufigsten Aufnahme- und Diagnosen

in der Studie. Sie stellen einen Risikofaktor für Clostridium-non-difficile-Infektionen dar. Begründet liegt das am ehesten in der Natur der Clostridien zum Teil im Magen-Darm-Trakt vorzukommen. Kommt es im Rahmen von abdominalen Erkrankungen zur Perforation, oder durch abdominalchirurgische Eingriffe zum invasiven Kontakt mit diesen Strukturen, können sich die Clostridien leicht im Peritoneum und auch systemisch ausbreiten (Volakli et al., 2010, Vincent et al., 2006, Hall und O'Toole, 1935).

Erregernachweise erfolgten am häufigsten intraoperativ, oder an oberflächlichen Wunden. Die meisten Operationen waren wiederum abdominalchirurgisch. Eine Assoziation von Clostridium-non-difficile species mit dem Mikrobiom chronischer Wunden ist bereits im vorangegangenen Kapitel genauer betrachtet worden (Siehe „4.1.1 Patientencharakteristika und Risikofaktoren für eine ICU-Aufnahme“).

Clostridium-non-difficile Bakteriämien waren in der Datenerhebung eher selten (n=23). Aufgrund ihres fulminanten Verlaufs, der mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert ist und ihrer eindeutigen Abgrenzbarkeit zu Clostridium-non-difficile Besiedlungen, sind sie ein wichtiger Parameter der Studie, um potentielle Ansatzpunkte für zukünftige Forschungen im Feld der Clostridium-non-difficile Infektionen abzuleiten. Zu Clostridium-non-difficile Bakteriämien gibt es bereits einige Fallstudien, allerdings keine größeren Übersichtsarbeiten bezüglich ihrer Häufigkeit und Relevanz (Lai et al., 2017, Yong und Lam, 2017, Sutton et al. 2017, Shen et al., 2017, Fukui et al., 2017). Eine 2009 veröffentlichte Studie von Shah et al. analysierte 25 Patienten mit Clostridienbakteriämie. Dabei betrug die Gesamtmortalität 48% mit dem höchsten Mortalitätsrisiko an Tag zwei. Anaerobe Bakteriämien im Allgemeinen sollten trotz ihrer geringen Häufigkeit von 10-20%, aufgrund ihrer stark erhöhten Mortalität (bis zu 60%) ernst genommen werden (Brook, 2010, Goldstein, 1996). Ngo et al. haben 2013 in ihrer populationsbasierten Studie in einem großen kanadischen Versorgungsgebiet feststellen können, dass Clostridium-non-perfringens species hinter Bacterioides fragilis, die häufigsten Auslöser von anaeroben Bakteriämien sind. Ihre Mortalität war mit 31% die Höchste.

Tabelle 20 gibt eine Übersicht über Grunderkrankungen, die häufig mit anaeroben Blutbahninfektionen assoziiert sind. Hier fällt auf, dass die meisten Patienten Hämodialyse erhielten und auch vermehrt maligne Grunderkrankungen aufwiesen. Dieser Zusammenhang spiegelt sich auch in der Studie wieder (Vgl. 3.1. „Patientencharakteristika“ und 3.7. „Therapeutische Maßnahmen und Auswirkungen auf die Mortalität bei Clostridium-non-difficile Bakteriämie“). Eine Assoziation von malignen Erkrankungen zu Clostridieninfektionen besteht für Clostridium tertium (Shah et al., 2016).

Clostridium innocuum Infektionen kristallisierten sich in der Studie als potentieller Prädiktor für eine erhöhte Mortalität heraus. Eher seltene Infektionen mit Clostridium innocuum wurden bislang in Publikationen mit Immunsuppression und einer Koinfektion mit Clostridium difficile in einen Zusammenhang gebracht (Ackermann et al., 2001, Castiglioni et al., 2003, Crum-Cianflone, 2009, Mutoh et al., 2015) Außerdem scheint es verhältnismäßig häufig Vancomycin-Resistenzen zu geben (Mory et al., 1998, David et al., 2004, Hung et al., 2014, Chia et al., 2017). Insbesondere der Vancomycin-resistente Clostridium innocuum Stamm ist häufig Verursacher antibiotikaassoziierter Diarrhöen. Darunter auch Infektionen nach Clostridium difficile Therapie mit Vancomycin (Ackermann et al., 2001, Chia et al., 2018). Chia et al. veröffentlichten 2017 erstmals eine Arbeit zu Vancomycin-resistenten, extraintestinalen Clostridium innocuum Infektionen. In der Arbeit war Clostridium innocuum wie in dieser Studie der zweithäufigste Auslöser extraintestinaler Clostridieninfektionen. Die meisten Infektionen standen auch hier im Zusammenhang mit abdominalen Akuterkrankungen. Zudem konnte als potentieller cytotoxischer Mechanismus in der Pathogenese von Clostridium innocuum Infektionen eine Lipopolysaccharidstruktur identifiziert werden. Die bereits angesprochene Studie von Shah et al., 2009, konnte insbesondere für Clostridium innocuum Bakteriämien ein signifikant höheres Mortalitätsrisiko an Tag zwei im Vergleich mit Clostridium septicum und perfringens, aufdecken.

Tabelle 20: Populationsbezogenes Risiko für Anaerobierbakteriämien entsprechend ihrer zugrundeliegenden Erkrankungen (angelehnt an Ngo et al, 2013).

Grunderkrankung	Jährliche Inzidenz unter 100.000 Patienten
Hämodialyse	738
Chronische Lebererkrankung	419
Maligne Erkrankung	156
Zustand nach Organtransplantation	135
Humanes Immundefizienz-Virus Infektion	110
Diabetes mellitus	45
Herzerkrankung	38
Chronisch entzündliche Darmerkrankung	42
Chronisch obstructive Lungenerkrankung	34
Cerebrale vaskuläre Erkrankung	23
Rheumatoide Arthritis	19

4.1.3 Therapie und Outcome

Fast alle Patienten wurden antibiotisch behandelt. Bei circa der Hälfte der Patienten kam es im Verlauf zum Wechsel, beziehungsweise zur Erweiterung der Antibiose. Ursächlich dafür kann eine Erweiterung an das nachträglich, mikrobiologisch gewonnene Erregerspektrum, eventuelle Sekundärbesiedelungen mit weiteren Keimen, der Nachweis von Resistenzen, sowie eine klinische Zustandsverschlechterung sein (Weinstein et al., 1997, Zaragoza et al., 2003, Garnacho-Montero et al., 2003).

Ein Großteil der Patienten wurde im Verlauf operiert (Gesamtpatienten: 70%; ICU-Patienten: 90%). Wie bereits im Abschnitt 1.4.9 „Sepsis, schwere Sepsis und septischer Schock, Therapie“ erläutert, stellt das Wunddebridement eine leitliniengerechte Therapie bei drohender Sepsis

und vorhandener Infektionsquelle dar. Ohne eine Sanierung der Infektionsquelle, würde es zu einer weiteren Ausbreitung der Erreger und einer Verschlechterung des Zustands des Patienten kommen (Schneider, 2004, Mehendiratta et al., 2007, Byrnes und Coopersmith, 2007). Bei den blutkulturpositiven Patienten stellte sich heraus, dass vier Patienten gezielt aufgrund der Clostridium-non-difficile Bakteriämie ein Wunddebridement, beziehungsweise eine Fokussanierung erhielten. Alle vier überlebten.

Bei den ICU Patienten lag ein medianer SOFA Score von 14 (IQR=8-16) Punkten vor. In der Literatur ist ein SOFA-Score von 13-14 mit einem rund 50%-igen Mortalitätsrisiko verbunden. (Gül et al., 2017). Die Krankenhausmortalität der ICU Patienten in unserer Datenerhebung liegt bei 35% und fällt somit geringer aus.

Der mediane SAPS II Score der ICU-Patienten betrug im Mittel bei Aufnahme 57 (IQR=47-75). Ein Score in dieser Größenordnung ist mit einer Mortalität von circa 60% verbunden (Le Gall et al., 1993). In der Datenerhebung liegt die Krankenhausmortalität jedoch bei lediglich 35% der Intensivpatienten.

Einflussfaktor auf die geringere Mortalität in der Studie könnten die guten und modernen Versorgungsmöglichkeiten des UKEs als Hochschulklinikum und Maximalversorger, sein.

Bei Betrachtung der Überlebenskurven von ICU und Nicht-ICU Patienten fällt auf, dass im Verhältnis mehr ICU Patienten (38%, bezogen auf die Einjahresmortalität) als Nicht-ICU Patienten (7%, bezogen auf die Einjahresmortalität) mit positivem Clostridium-non-difficile Nachweis verstorben sind. Als Ursachen dafür sind unter anderem schwerere Grunderkrankungen, fulminantere Krankheitsverläufe, sowie Clostridium-non-difficile Infektionen und Bakteriämien, statt Besiedelungen, zu nennen (vgl. „4.1.1 Patientencharakteristika und Risikofaktoren für eine ICU Aufnahme“). Bei beiden Vergleichsgruppen ereigneten sich die meisten Todesfälle innerhalb der ersten 28 Tage (ICU: 69%, Nicht-ICU 44%). Dies lässt vermuten, dass das größte Mortalitätsrisiko von Clostridium-non-difficile Infektionen in der Akutphase besteht. Anaerobier Infektionen weisen ein erhöhtes Mortalitätsrisiko und häufig fulminante Verläufe auf (Brook, 2010, Goldstein, 1996, Ngo et al., 2013). Ursachen für Todesfälle nach der

Akutphase müssen zudem nicht zwingend mit der vergangenen Clostridium-non-difficile Infektion assoziiert sein. Fortgeschrittenes Alter und andere Grunderkrankungen sind ebenfalls als Todesursache in Betracht zu ziehen (Singbartl und Kellum, 2012, Santos und Monteiro, 2015, Kane-Gill et al., 2015, Hoste et al., 2015, Linder et al., 2014). Allerdings ist ein Zustand nach Sepsis mit einer schlechteren medizinischen Kondition in den Folgejahren vergesellschaftet (Perl et al., 1995, Heyland et al., 2000, Engel et al., 2007).

4.2 Limitationen der Arbeit

Das retrospektive Studiendesign an sich geht mit gewissen Limitationen einer wissenschaftlichen Arbeit einher. Einem Konfundierungseffekt wurde mit verschiedenen Matchings entgegengewirkt (ICU, Nicht-ICU, Verstorbene, Überlebende). Eine Recall Bias fällt in diesem Fall aus, da die erhobenen Daten aus einheitlichen Dokumentationssystemen (Soarian, ICM) stammen. Aufgrund der geringen Datenlage zu Clostridium-non-difficile Infektionen erscheint das Studiendesign am sinnvollsten, um potentielle Hypothesen für zukünftige experimentelle Forschungsansätze aufzustellen. Ein prospektiver Ansatz ist aufgrund der Seltenheit von Clostridium-non-difficile Infektionen und dem damit verbundenen Zeitaufwand nur begrenzt umsetzbar.

Die Datenerhebung, als auch die initialen Messungen und Dokumentationen, unterliegen einigen potentiellen Fehlerquellen. Hierzu zählen technische, beziehungsweise maschinelle Fehler, Probenfehler, Übermittlungsfehler, Übertragungsfehler, menschliche Fehler und eine begrenzte Stichprobe. Das Qualitätsmanagement des UKE umfasst regelmäßige Qualitätsprüfungen und Schulungen für Mitarbeiter, Prozesse und Technik. Kontinuierliche Optimierungsprozesse gemäß aktuellem Forschungsstand ermöglichen sehr gute Bedingungen für die Forschung.

Die potentiellen Fehlerquellen sind somit keine relevante Einflussgröße der Studie.

.

5. Zusammenfassung

Clostridium-non-difficile Infektionen spielen eine wichtige Rolle im klinischen Alltag. Auch wenn 205 Infektionen über den gesamten Zeitraum der Datenerhebung von 2008 bis 2014, darauf schließen lassen, dass es sich nicht um ein sehr häufiges Krankheitsbild handelt, ist dennoch festzuhalten, dass es ein Krankheitsbild von besonderer Schwere ist. Es ist geprägt von fulminanten Verläufen mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko insbesondere in der Akutphase, als auch von Langzeitschäden. Umso wichtiger sind in diesem Zusammenhang die frühzeitige Identifikation der Infektionsquelle und ihre Therapie. Intensivmedizinische Maßnahmen sind häufig indiziert.

Multimorbidität, gemessen am Charlson-Comorbidity-Index, und eine ICU Aufnahme waren in der Studie Risikofaktoren für eine Clostridium-non-difficile-Infektion und gingen mit einer erhöhten Mortalität einher.

Die Aufnahmediagnosen der meisten Patienten mit Clostridium-non-difficile Infektion waren abdominelle Akuterkrankungen, oder elektive Operationen.

Der häufigste Erreger war Clostridium perfringens. Die mikrobiellen Erregernachweise erfolgten meist als intraoperativer Abstrich. Clostridium innocuum Infektionen und Erregernachweise mittels Blutkultur waren mit einer erhöhten Mortalität assoziiert.

Eine Clostridium-non-difficile-Infektion geht aufgrund der vielseitigen, teils systemischen Ausbreitung mit Veränderungen der Laborparameter, Vitalparameter und weiteren Messgrößen einher. Diese können als Indikator für drohende Komplikationen wie Sepsis und Septischer Schock gewertet werden.

Die Studie umfasst einen der bislang ersten und größten Datensätze zu Clostridium-non-difficile Infektionen. Sie liefert viele Ansatzpunkte für zukünftige Forschungen. Insbesondere Clostridium innocuum Infektionen sollten aufgrund ihres erhöhten Mortalitätsrisikos bezüglich ihrer Pathogenese und Erregereigenschaften genauer analysiert werden.

Summary

Clostridium non-difficile infections play an important role in everyday clinical practice. Despite the fact that 205 infections over the entire period of data collection from 2008 to 2014 derive that Clostridium-non-difficile infections are not a very common clinical picture, it should be noted that it is one of particular severity. They are characterized by fulminant progression with an increased mortality risk, especially in the acute phase, as well as long-term damage. In this regard the early identification of the source of infection and its therapy is of utmost importance. Intensive care treatments are often indicated.

Multimorbidity, as measured by the Charlson-Comorbidity-Index, and ICU intake were considered to be risk factors for Clostridium non-difficile infection in the study. These conditions were associated with increased mortality.

Reasons for hospital admission were often acute abdominal diseases, or elective surgeries.

The most common pathogen was Clostridium perfringens. E. coli was often additionally detectable in polymicrobial infections. Intraoperative samples were frequently taken for microbial pathogen proof. Clostridium innocuum infections and pathogen-proof through blood culture were associated with increased mortality.

Clostridium non-difficile infections are associated with changes in laboratory parameters, vital signs and other variables due to their versatile, systemic spread. These parameters can be seen as indicators of impending complications such as sepsis and septic shock.

The study includes one of the first and largest databases on Clostridium non-difficile infections. It provides many starting points for future research. Clostridium innocuum infections, their pathogenesis and characteristics should be further analyzed due to their increased mortality risk.

6. Abkürzungsverzeichnis

°C	Grad Celsius
µl	Mikroliter
µg	Mikrogramm
AABB	American Association of Blood Banks
Abs.	Absatz
ACCM	American College of Critical Care Medicine
ACCP	American College of Chest Physicians
AF	Atemfrequenz
AIDS	Acquired immune Deficiency Syndrome
AKI	Acute kidney Injury
ALT	Alanin-Aminotransferase
ANZICS	Australian and New Zealand Intensive Care Society
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
ARISE	Australasian Resuscitation In Sepsis Evaluation
ASM	American Society for Microbiology
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATS	American Thoracic Society
Aufl.	Auflage
B.E.S.T Kidney	Beginning and ending supportive therapy for the kidney
Bd.	Band
BE	Base Excess
BI	restriction endonuclease analysis group BI
bzw.	beziehungsweise
CAI	Community acquired infection
CAP	Community acquired pneumonia

CATSS	Cooperative Antimicrobial Therapy of septic Shock
CT	Computertomographie
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CDT	Clostridium-difficile-Toxin
CED	Chronisch entzündliche Darmerkrankung
CI	Konfidenzintervall
Cm	Zentimeter
CPAP	Continuous positive airway pressure
CRICS	Clinical Research in Intensive Care and Sepsis
CRP	C-reaktives Protein
CUB-Réa	Collège des Utilisateurs de Bases de données en Réanimation
CVI	Chronisch venöse Insuffizienz
DAMP	Damage-associated molecular patternmolecul
DGGE	density gradient gel electrophoresis
diast.	diastolisch
DIVI	Deutsche interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin
DI	Deziliter
DNase	Desoxyribonuklease
Dr.	Doctor
DRG	Diagnosis Related Groups
DSG	Deutsche Sepsis Gesellschaft
E. coli	Escheria coli
EMShockNET	Emergency Medicine Shock Research Network
ESBL	Extended-Spectrum-Betalaktamase
ESICM	European Society of Intensive Care Medicine
et al.	Et alii/aliae/alia
etc.	et cetera

evtl.	eventuell
FiO2	Inspiratorische Sauerstofffraktion
G	Gramm
GCS	Glasgow Coma Scale
ges.	gesamt
ggf.	gegebenenfalls
h	Stunden
H2O	Wasserstoffdioxid
Hb	Hämoglobin
HAES	Hydroxyethylstärke
HAI	hospital aquired infection
HCAI	healthcare aquired infection
HCO3	Bicarbonat
HF	Herzfrequenz
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
Hrg.	Herausgeber
ICARE	Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology
ICM	Integrated Care Manager
ICNARC	Intensive Care National Audit and Research Centre
ICU	Intensiv Care Unit
IDSA	Infectious Diseases Society of America
Il	Interleukin
IMPROVE	Intraoperative Protective Ventilation
INR	International Normalized Ratio
IQR	Interquartile Range
Kg	Kilogramm
kPa	Kilopascal
KRINKO	Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention
kum.	kumulativ
L	Liter

LDH	Laktatdehydrogenase
M	männlich
m ³	Kubikmeter
MAP	mean arterial pressure
Mechan.	mechanisch
med.	medicinae
MEDUSA	Medical Education for Sepsis Source Control and Antibiotics
Mg	Milligramm
Min	Minute
mind.	mindestens
ml	Milliliter
mm ³	Kubikmillimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mmol	Millimol
Mrd	Milliarden
MRGN	Multiresistente gramnegative Erreger
MRSA	Methicillin resistenter Staphylococcus aureus
NAP1	Nucleosome assembly protein 1
Ng	Nanogramm
OP	Operation
OR	Odds Ratio
PAC	pulmonary artery catheter
PaCO ₂	Kohlendioxidpartialdruck
PaO ₂	Sauerstoffpartialdruck
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCT	Procalcitonin
PDR	pandrug resistance
PEEP	positive endexpiratory pressure
pH	potentia hydrogenii
ProCESS	Protocol-Based Care for Early Septic Shock
Prof.	Professor

qSOFA-Score	Quick Sequential Organ Failure Assessment Score
RedOx	Reduktion-Oxidation
RNA	Ribonukleinsäure
RR	Riva Rocci (umgangssprachlich für Blutdruck)
rRNA	ribosomale Ribonukleinsäure
S	Sekunden
SAPS II Score	Simplified Acute Physiology Score II
SCCM	Society of Critical Care Medicine
SD	standard deviation
SepNet	Kompetenznetz Sepsis
SEPSISPAM	Sepsis and Mean Arterial Pressure
SHEA	Society for healthcare epidemiology of America
SIMTI	Società Italiana Medicina Trasfusionale e Immunoematologia
SIRS	Systemic Immflammatory Response Syndrom
SIS	Surgical Infection Society
SOAP-Study	Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients-Study
SOFA-Score	Sequential Organ Failure Assessment Score
spp.	species pluralis
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SUP	stress ulcer prophylaxis
SvO2	gemischt venöse Sauerstoffsättigung
syst.	systolisch
TLR	Toll-like receptor
u.a.	unter anderem
U	Units
UKE	Universitätsklinikum-Hamburg-Eppendorf
Vol.	Volume

vs.	versus
VTE	venous thromboembolism
W	weiblich
wg.	wegen
z.B.	zum Beispiel
Z.n.	Zustand nach
ZNS	zentrales Nervensystem
ZVD	zentralvenöser Druck
ZVK	zentraler Venenkatheter

7. Literaturverzeichnis

Zeitschriften

Ackermann G, Tang YJ, Jang SS, Silva J, Rodloff AC, Cohen SH (2001) Isolation of *Clostridium innocuum* from cases of recurrent diarrhea in patients with prior *Clostridium difficile* associated diarrhea. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 40(3): 103-6.

Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, Martin C, Goodman S, Artigas A, Sicignano A, Palazzo M, Moreno R, Boulmé R, Lepage E, Le Gall R (2002) Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Med.* 28(2):108-21.

Aldape MJ, Bryant AE, Stevens DL (2006) *Clostridium sordellii* infection: Epidemiology, clinical findings, and current perspectives on diagnosis and treatment. *Clin Infect Dis* 43 (11): 1436–1446.

Alejandria MM, Lansang MA, Dans LF, Mantaring JB 3rd (2013) Intravenous immunoglobulin for treating sepsis, severe sepsis and septic shock. *Cochrane Database Syst Rev.* 9: CD001090.

Alhazzani W, Alshahrani M, Jaeschke R, Forel JM, Papazian L, Sevransky J, Meade MO (2013a) Neuromuscular blocking agents in acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care.* 17(2): R43.

Alhazzani W, Lim W, Jaeschke RZ, Murad MH, Cade J, Cook DJ (2013b) Heparin thromboprophylaxis in medical-surgical critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med.* 41(9): 2088-98.

Allingstrup M, Wetterslev J, Ravn FB, Moller AM, Afshari A (2016) Antithrombin III for critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2: CD005370.

Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, Kairalla RA, Deheinzelin D, Munoz C, Oliveira R Takagaki TY, Carvalho CR (1998) Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 338(6):347-54.

American Diabetes Association (2014) Standards of medical care in diabetes-2014. *Diabetes Care.* 37 Suppl 1: S14–S80.

American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference (1992) Definition for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med.* 20(6): 864-74.

American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America (2005) Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 171(4): 388-416.

Anatoliotaki M, Valatas V, Mantadakis E, Apostolakou H, Mavroudis D, Georgoulas V, Rolston KV, Kontoyiannis DP, Galanakis E, Samonis G (2004) Bloodstream infections in patients with solid tumors: associated factors, microbial spectrum and outcome. *Infection.* 32(2): 65-71.

Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR (2001) Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med.* 29(7): 1303-10.

Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Keh D, Kupfer Y (2015) Corticosteroids for treating sepsis. *Cochrane Database Syst Rev.* (12): CD002243.

Annane D, Vignon P, Renault A, Bollaert PE, Charpentier C, Martin C, Troché G, Ricard JD, Nitenberg G, Papazian L, Azoulay E, Bellissant E; CATS Study Group (2007) Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomised trial. *Lancet.* 370(9588): 676-84.

Appelgren P, Hellstrom I, Weitzberg E, Soderlund V, Bindslev L, Ransjo U (2001) Risk factors for nosocomial intensive care infection: a long-term prospective analysis. *Acta Anaesthesiol Scand.* 45(6): 710-19.

Arabi YM, Aldawood AS, Haddad SH, Al-Dorzi HM, Tamim HM, Jones G, Mehta S, McIntyre L, Solaiman O, Sakkijha MH, Sadat M, Afesh L, PermiT Trial Group (2015) Permissive underfeeding or standard enteral feeding in critically ill adults. *N Engl J Med.* 372(25): 2398-408.

Arens S, Hansis M (1998) Implantate in der Unfallchirurgie: Osteosynthese mit Titan. *Dtsch Arztebl.* 95(24):1516-8.

ARISE Investigators, ANZICS Clinical Trials Group, Peake SL, Delaney A, Bailey M, Bellomo R, Cameron PA, Cooper DJ, Higgins AM, Holdgate A, Howe BD, Webb SA, Williams P (2014) Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med.* 371(16): 1496-506.

Asfar P, Meziani F, Hamel JF, Grelon F, Megarbane B, Anguel N, Mira JP, Dequin PF, Gergaud S, Weiss N, Legay F, Le Tulzo Y, Conrad M, Robert R, Gonzalez F, Guitton C, Tamion F, Tonnelier JM, Guezennec P, Van Der Linden T, Vieillard-Baron A, Mariotte E, Pradel G, Lesieur O, Ricard JD, Hervé F, du Cheyron D, Guerin C, Mercat A, Teboul JL, Radermacher P, SEPSISPAM Investigators (2014) High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *N Engl J Med.* 370: 1583-93.

Augustine JJ, Sandy D, Seifert TH, Paganini EP (2004) A randomized controlled trial comparing intermittent with continuous dialysis in patients with ARF. *Am J Kidney Dis.* 44(6): 1000-7.

Avenell A (2006) Glutamine in critical care: current evidence from systematic reviews. *Proc Nutr Soc.* 65(3): 236-41.

Avenell A (2009) Hot topics in parenteral nutrition. Current evidence and ongoing trials on the use of glutamine in critically-ill patients and patients undergoing surgery. *Proc Nutr Soc.* 68(3): 261-68.

Avni T, Lador A, Lev S, Leibovici L, Paul M, Grossman A (2015) Vasopressors for the treatment of septic shock: systematic review and metaanalysis. *PLoS One* 10(8): e0129305.

Azuhata T, Kinoshita K, Kawano D, Komatsu T, Sakurai A, Chiba Y, Tanjho K (2014) Time from admission to initiation of surgery for source control is a critical determinant of survival in patients with gastrointestinal perforation with associated septic shock. *Crit Care* 18(3): R87.

Bacci S, Mølbak K, Kjeldsen MK, Olsen KE (2011) Binary toxin and death after *Clostridium difficile* infection. *Emerg Infect Dis.* 17(6): 976-82.

De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, Brasseur A, Defrance P, Gottignies P, Vincent JL, SOAP II Investigators (2010) Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med.* 362(9): 779-89.

De Backer D, Creteur J, Silva E, Vincent JL (2003) Effects of dopamine, norepinephrine, and epinephrine on the splanchnic circulation in septic shock: which is best?. *Crit Care Med.* 31(6): 1659-67.

Bagshaw SM, Lapinsky S, Dial S, Arabi Y, Dodek P, Wood G, Ellis P, Guzman J, Marshall J, Parrillo JE, Skrobik Y, Kumar A; Cooperative

Antimicrobial Therapy of Septic Shock (CATSS) Database Research Group (2009) Acute kidney injury in septic shock: clinical outcomes and impact of duration of hypotension prior to initiation of antimicrobial therapy. *Intensive Care Med.* 35(5): 871-81.

Balk RA (2000) Severe sepsis and septic shock. Definitions, epidemiology, and clinical manifestations. *Crit Care Clin.* 16(2):179-92.

Barbhaiya RH, Knupp CA, Tenney J, Martin RR, Weidler DJ, Pittman KA (1990) Safety, tolerance, and pharmacokinetics of cefepime administered intramuscularly to healthy subjects. *J Clin Pharmacol.* 30(10): 900-10.

Baron EJ, Miller JM, Weinstein MP, Richter SS, Gilligan PH, Thomson RB Jr, Bourbeau P, Carroll KC, Kehl SC, Dunne WM, Robinson-Dunn B, Schwartzman JD, Chapin KC, Snyder JW, Forbes BA, Patel R, Rosenblatt JE, Pritt BS (2013) A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2013 recommendations by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM)(a). *Clin Infect Dis.* 57(4): 485-8.

Bartlett JG (2002) Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med.* 346(5): 334-9

Bartlett JG, Gerding DN (2008) Clinical recognition and diagnosis of *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis.* 46 Suppl 1: S12-8.

Bartlett JG, Onderdonk AB, Cisneros RL, Kasper DL (1977) Clindamycin-associated colitis due to a toxin-producing species of *Clostridium* in hamsters. *J Infect Dis.* 136(5): 701-5.

Bates DW, Cook EF, Goldman L, Lee TH (1990) Predicting bacteremia in hospitalized patients: A prospectively validated model. *Ann Intern Med.* 113(7): 495-500.

Bauer MP, Notermans DW, van Benthem BH, Brazier JS, Wilcox MH, Rupnik M, Monnet DL, van Dissel JT, Kuijper EJ, ECDIS Study Group (2011) Clostridium difficile infection in Europe: a hospital-based survey. Lancet. 377(9759): 63-73.

Bauer TT, Ewig S, Marre R, Suttorp N, Welte T, CAPNETZ Study Group (2006) CRB-65 predicts death from community-acquired pneumonia. J Intern Med. 260(1): 93-101.

Beck GCh, Brinkkoetter P, Hanusch C, Schulte J, van Ackern K, van der Woude FJ, Yard BA (2004) Clinical review: immunomodulatory effects of dopamine in general inflammation. Crit Care. 8(6): 485-91.

Beckham JD, Tyler KL, Infectious Diseases Society of America (2006). Initial management of acute bacterial meningitis in adults: summary of Infectious Diseases Society of America guidelines. Rev Neurol Dis. 3(2): 57-60.

Beitland S, Sandven I, Kjaervik LK, Sandset PM, Sunde K, Eken T (2015) Thromboprophylaxis with low molecular weight heparin versus unfractionated heparin in intensive care patients: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. Intensive Care Med. 41(7): 1209-19.

Beitler JR, Shaefi S, Montesi SB, Devlin A, Loring SH, Talmor D, Malhotra A (2014) Prone positioning reduces mortality from acute respiratory distress syndrome in the low tidal volume era: a meta-analysis. Intensive Care Med. 40(3): 332-41.

Bello S, Menéndez R, Torres A, Reyes S, Zalacain R, Capelastegui A, Aspa J, Borderías L, Martín-Villasclaras JJ, Alfigeme I, Rodríguez de Castro F, Rello J, Molinos L, Ruiz-Manzano J (2014) Tobacco smoking increases the risk for death from pneumococcal pneumonia. Chest. 146(4): 1029-37.

Berdichevski T, Keller N, Rahav G, Bar-Meir S, Eliakim R, Ben-Horin S. (2013) The impact of pseudomembrane formation on the outcome of Clostridium difficile-associated disease. *Infection* 41(5): 969-77.

Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, Lamy M, Legall JR, Morris A, Spragg R (1994) The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med.* 149(3 Pt 1): 818

Bertolini G, Iapichino G, Radrizzani D, Facchini R, Simini B, Bruzzone P, Zanforlin G, Tognoni G (2003) Early enteral immunonutrition in patients with severe sepsis: results of an interim analysis of a randomized multicentre clinical trial. *Intensive Care Med.* 29(5): 834-40.

Bhangu A, Nepogodiev D, Gupta A, Torrance A, Singh P (2012) Systematic review and meta-analysis of outcomes following emergency surgery for Clostridium difficile colitis. *Br J Surg.* 99(11): 1501-13.

Blackwood B, Burns KE, Cardwell CR, O'Halloran P (2014) Protocolized versus non-protocolized weaning for reducing the duration of mechanical ventilation in critically ill adult patients. *Cochrane Database Syst Rev.* (11): CD006904.

Bloos F, Thomas-Rüddel D, Rüddel H, Engel C, Schwarzkopf D, Marshall JC, Harbarth S, Simon P, Riessen R, Keh D, Dey K, Weiß M, Toussaint S, Schädler D, Weyland A, Ragaller M, Schwarzkopf K, Eiche J, Kuhnle G, Hoyer H, Hartog C, Kaisers U, Reinhart K; MEDUSA Study Group (2014) Impact of compliance with infection management guidelines on outcome in patients with severe sepsis: a prospective observational multi-center study. *Crit Care.* 18(2): R42.

Bloos F, Trips E, Nierhaus A, Briegel J, Heyland DK, 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 UX, Putensen C, Elke G, Ragaller M, Gerlach H, Ludewig K, Kiehntopf M, Bogatsch H, Engel C, Brunkhorst FM, Loeffler M, Reinhart K, for SepNet Critical Care Trials Group (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 Int Med.* 176(9): 1266-76.

Bobo LD, Dubberke ER (2010) Recognition and prevention of hospital-associated enteric infections in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 38(suppl 8): S324-34.

Bone RC (1991) A critical evaluation of new agents for the treatment of sepsis. *JAMA.* 266(12): 1686-91.

Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ (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): 1644-55

Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA (1997) Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest.* 112(1): 235-43.

Boucher B, Wood G, Swanson J (2006) Pharmacokinetic changes in critical illness. *Crit Care Clin.* 22(2): 255-71.

Bourgoin A, Leone M, Delmas A, Garnier F, Albanèse J, Martin C. (2005) Increasing mean arterial pressure in patients with septic shock: effects on oxygen variables and renal function. *Crit Care Med.* 33(4):780-6.

Briegel J, Sprung CL, Annane D, Singer M, Keh D, Moreno R, Möhnle P, Weiss Y, Avidan A, Brunkhorst FM, Fiedler F, Vogeser M; CORTICUS Study Group (2009) Multicenter comparison of cortisol as measured by

different methods in samples of patients with septic shock. *Intensive Care Med.* 35(12): 2151-6.

Briel M, Meade M, Mercat A, Brower RG, Talmor D, Walter SD, Slutsky AS, Pullenayegum E, Zhou Q, Cook D, Brochard L, Richard JC, Lamontagne F, Bhatnagar N, Stewart TE, Guyatt G. et al (2010) Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 303(9): 865-73.

Brook I (2008) Microbiology and management of soft tissue and muscle infections. *Int J Surg* 6(4): 328-38.

Brook I (2010) The role of anaerobic bacteria in bacteremia. *Anaerobe* 16(3): 183-89.

Brook I, Frazier EH (1998) Aerobic and anaerobic microbiology of retroperitoneal abscesses. *Clin Infect Dis.* 26(4): 938-41.

Brook I, Frazier EH (1999) Microbiology of subphrenic abscesses: a 14-year experience. *Am Surg.* 65(11): 1049-53.

Brook I, Wexler HM, Goldstein EJ (2013) Antianaerobic antimicrobials: spectrum and susceptibility testing. *Clin Microbiol Rev.* 26(3):526-46.

Brochard L, Roudot-Thoraval F, Roupie E, Delclaux C, Chastre J, Fernandez-Mondéjar E, Clémenti E, Mancebo J, Factor P, Matamis D, Ranieri M, Blanch L, Rodi G, Mentec H, Dreyfuss D, Ferrer M, Brun-Buisson C, Tobin M, Lemaire F (1998) Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 158(6): 1831-8.

Bryant AE, Stevens DL (2012) 'Flesh-eating' necrotizing infections: must we amputate? *Expert Rev Anti Infect Ther.* 10(1): 1-3.

Buck ML, Wiggins BS, Sesler JM (2007) Intraosseous drug administration in children and adults during cardiopulmonary resuscitation. *Ann Pharmacother.* 41(10): 1679-86.

Burckhardt F, Friedrich A, Beier D, Eckmanns T (2008) *Clostridium difficile* surveillance trends, Saxony, Germany. *Emerg Infect Dis.* 14(4): 691-2.

Burgmann H, Hiesmayr JM, Savey A, Bauer P, Metnitz B, Metnitz PG (2010) Impact of nosocomial infections on clinical outcome and resource consumption in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 36(9): 1597-601.

Burns KEA, Adhikari NK, Slutsky AS, Guyatt GH, Villar J, Zhang H, Zhou Q, Cook DJ, Stewart TE, Meade MO (2011) Pressure and volume limited ventilation for the ventilatory management of patients with acute lung injury: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 6(1): e14623.

Byles J.E, D'Este C, Parkinson L, O'Connell R, Treloar C (2005) Single index of multimorbidity did not predict multiple outcomes. *J. Clin. Epidemiol.* 58(10): 997-1005.

Byrnes MC, Coopersmith CM (2007) Prevention of catheter-related blood stream infection. *Curr Opin Crit Care.* 13(4): 411-5.

Cardoso T, Almeida M, Carratalà J, Aragão I, Costa-Pereira A, Sarmiento AE, Azevedo L (2015) Microbiology of healthcare-associated infections and the definition accuracy to predict infection by potentially drug resistant pathogens: a systematic review. *BMC Infect Dis.* 15:565.

Cardoso T, Carneiro A, Ribeiro O, Teixeira-Pinto A, Costa-Pereira A (2010) Reducing mortality in severe sepsis with the implementation of a core 6-hour bundle: results from the Portuguese community-acquired sepsis study (SACiUCI study). *Crit Care.* 14(3): R83.

Carlet J, Ben Ali A, Chalfine A. (2004) Epidemiology and control of antibiotic resistance in the intensive care unit. *Curr Opin Infect Dis.* 17(4): 309-16

Carrico RM, Rebmann T, English JF, Mackey J, Cronin SN (2008) Infection prevention and control competencies for hospital-based health care personnel. *Am J Infect Control.* 36(10): 691-701.

Carter GP, Rood JI, Lyras D (2012) The role of toxin A and toxin B in the virulence of *Clostridium difficile*. *Trends Microbiol.* 20(1): 21-9.

Casey LC, Balk RA, Bone RC (1993) Plasma cytokine and endotoxin levels correlate with survival in patients with the sepsis syndrome. *Ann Intern Med* 119(8): 771-8

Casserly B, Phillips GS, Schorr C, Dellinger RP, Townsend SR, Osborn TM, Reinhart K, Selvakumar N, Levy MM (2015) Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion: results from the Surviving Sepsis Campaign database. *Crit Care Med.* 43(3): 567-73.

Castiglioni B, Gautam A, Citron DM, Pasculle W, Goldstein EJ, Strollo D, Jordan M, Kusne S (2003) *Clostridium innocuum* bacteremia secondary to infected hematoma with gas formation in a kidney transplant recipient. *Transpl Infect Dis.* 5(4): 199-202.

Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, Beale R, Bakker J, Hofer C, Jaeschke R, Mebazaa A, Pinsky MR, Teboul JL, Vincent JL, Rhodes A (2014) Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task Force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 40(12): 1795-815.

Centers for Disease Control and Prevention (2000) Monitoring hospital-acquired infections to promote patient safety - United States, 1990-1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 49(8): 149-53.

Chan YL, Tseng CP, Tsay PK, Chang SS, Chiu TF, Chen JC (2004) Procalcitonin as a marker of bacterial infection in the emergency department: an observational study. *Crit Care* 8(1): R12-20.

Charles LS, Roland MHS, Robert AB (2016) The new sepsis consensus definitions: the good, the bad and the ugly. *Intensive Care Med.* 42(12): 2024-6.

Chelluri L, Jastremski MS (1987) Inadequacy of standard aminoglycoside loading doses in acutely ill patients. *Crit Care Med.* 15(12): 1143-5.

Chen HI, Hsieh SY, Yang FL, Hsu YH, Lin CC (2007) Exercise training attenuates septic responses in conscious rats. *Med Sci Sports Exerc.* 39(3): 435-42.

Chia JH, Feng Y, Su LH, Wu TL, Chen CL, Liang YH, Chiu CH (2017) *Clostridium innocuum* is a significant vancomycin-resistant pathogen for extraintestinal clostridial infection. *Clin Microbiol Infect.* 23(8): 560-566

Chia JH, Wu TS, Wu TL, Chen CL, Chuang CH, Su LH, Chang HJ, Lu CC, Kuo AJ, Lai HC, Chiu CH (2018) *Clostridium innocuum* is a vancomycin-resistant pathogen that may cause antibiotic-associated diarrhoea. *Clin Microbiol Infect.* pii: S1198-743X(18): 30188-5.

Chipp E, Phillips C, Rubin P (2009) Successful management of spontaneous *Clostridium septicum* myonecrosis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 62(10): e391-3.

Choudhury G, Mandal P, Singanayagam A, Akram AR, Chalmers JD, Hill AT (2011) Seven-day antibiotic courses have similar efficacy to prolonged courses in severe community-acquired pneumonia—a propensity-adjusted analysis. *Clin Microbiol Infect.* 17(12): 1852-8.

Church DL (2016) Selected Topics in Anaerobic Bacteriology. *Microbiol Spectr.*4(4): 1-29.

Cohen J (2002) The immunopathogenesis of sepsis. *Nature.* 420(6917): 885-91.

Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, McDonald LC, Pepin J, Wilcox MH, Society for Healthcare Epidemiology of America; Infectious Diseases Society of America. (2010) Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol.* 31(5): 431-55.

Cohen J, Vincent JL, Adhikari NK, Machado FR, Angus DC, Calandra T, Jaton K, Giulieri S, Delaloye J, Opal S, Tracey K, van der Poll T, Pelfrene E (2015) Sepsis: a roadmap for future research. *Lancet Infect Dis.* 15(5): 581-614.

Collini PJ, Bauer M, Kuijper E, Dockrell DH (2012) *Clostridium difficile* infection in HIV-seropositive individuals and transplant recipients. *J Infect Dis.* 64(2): 131-47.

Condellius A, Edberg AK, Jakobsson U, Rahm Hallberg IR (2008) Hospital admissions among people 65+ related to multimorbidity, municipal and outpatient care. *Arch Gerontol Geriatr.* 46(1): 41-55.

Cook DJ, Fuller HD, Guyatt GH, Marshall JC, Leasa D, Hall R, Winton TL, Rutledge F, Todd TJ, Roy P (1994) Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. *N Engl J Med.* 330(6): 377-81.

Cook DJ, Walter SD, Cook RJ, Griffith LE, Guyatt GH, Leasa D, Jaeschke RZ, Brun-Buisson C (1998) Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Ann Intern Med.* 129(6): 433-40.

Cooper DJ, Walley KR, Wiggs BR, Russell JA (1990) Bicarbonate does not improve hemodynamics in critically ill patients who have lactic acidosis: a prospective, controlled clinical study. *Ann Intern Med.* 112(7): 492-8.

Cormio L, Berardi B, Callea A et al (2002) Antimicrobial prophylaxis for transrectal prostatic biopsy: a prospective study of ciprofloxacin vs piperacillin/tazobactam. *BJU Int.* 90(7): 700-2.

Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, Fink MP, Levy MM, Shapiro MJ, Corwin MJ, Colton T; EPO Critical Care Trials Group (2002) Efficacy of recombinant human erythropoietin in critically ill patients: a randomized controlled trial. *JAMA.* 288(22): 2827-35.

Corwin HL, Gettinger A, Rodriguez RM, Pearl RG, Gubler KD, Enny C, Colton T, Corwin MJ (1999) Efficacy of recombinant human erythropoietin in the critically ill patient: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Crit Care Med.* 27(11): 2346-50.

Cohn JN (1967) Blood pressure measurement in shock. Mechanism of inaccuracy in auscultatory and palpatory methods. *JAMA.* 199(13): 118-22.

Crum-Cianflone N (2009) Clostridium innocuum Bacteremia in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med Sci.* 337(6): 480-2.

Damas P, Ledoux D, Nys M, Vrindts Y, DeGroote D, Franchimont P, Lamy M (1992) Cytokines serum levels during severe sepsis in human IL6 as a marker of severity. *Ann Surg* 215(4): 356-62.

Danai PA, Moss M, Mannino DM, Martin GS (2006) The epidemiology of sepsis in patients with malignancy. *Chest.* 129(6): 1432-40.

Dansinger ML, Johnson S, Jansen PC, Opstad NL, Bettin KM, Gerding DN (1996) Protein-losing enteropathy is associated with Clostridium difficile

diarrhea but not with asymptomatic colonization: a prospective, case-control study. *Clin Infect Dis.* 22(6): 932-7.

Das R, Feuerstadt P, Brandt LJ (2010) Glucocorticoids are associated with increased risk of short-term mortality in hospitalized patients with clostridium difficile-associated disease. *Am J Gastroenterol.* 105(9): 2040-9.

Dastur FD (1984). Tetanus-pathophysiology as a guide to treatment. *J Assoc Physicians India.* 36(7): 441-3.

David V, Bozdogan B, Mainardi JL, Legrand R, Gutmann L, Leclercq R (2004) Mechanism of intrinsic resistance to vancomycin in *Clostridium innocuum*. *J Bacteriol.* 186(11): 3415-22.

Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ, The Committee: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (2014) update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect.* 20 Suppl 2: 1-26.

Deeg D.J., Portrait F., and Lindeboom M. (2002) Health profiles and profile-specific health expectancies of older women and men: The Netherlands. *J. Women Aging.* 14(1-2): 27-46.

Dereli N, Ozayar E, Degerli S, Sahin S, Koç F (2013) Three-year evaluation of nosocomial infection rates of the ICU. *Braz J Anesthesiol.* 63(1): 73-8.

Dembek ZF, Smith LA, Rusnak JM (2007) Botulism: cause, effects, diagnosis, clinical and laboratory identification, and treatment modalities. *Disaster Med Public Health Prep.* 1(2): 122-34.

Dempfle CE, Lorenz S, Smolinski M, Wurst M, West S, Houdijk WP, Quintel M, Borggreffe M (2004) Utility of activated partial thromboplastin time waveform analysis for identification of sepsis and overt disseminated

intravascular coagulation in patients admitted to a surgical intensive care unit. *Crit Care Med.* 32(2): 520-4.

Deshpande A, Pasupuleti V, Thota P, Pant C, Rolston DD, Sferra TJ, Hernandez AV, Donskey CJ (2013) Community-associated *Clostridium difficile* infection and antibiotics: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 68(9): 1951-61.

Dial S, Delaney JA, Barkun AN, Suissa S (2005) Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired *Clostridium difficile*-associated disease. *JAMA.* 294(23): 2989-95.

Diao L, Anaissie J, Nguyen HMT, Yafi FA, Haney NM, DeLay KJ, Peak TC, Sikka SC, Hellstrom WJG (2017) Effect of collagenase *Clostridium histolyticum* on penile vascular and morphological parameters in patients with Peyronie's disease. *Transl Androl Urol.* 6(5): 894-8.

Dobbins BM, Kite P, Wilcox MH (1999) Diagnosis of central venous catheter related sepsis-a critical look inside. *J Clin Pathol.* 52(3): 165-72.

Doig GS, Heighes PT, Simpson F, Sweetman EA, Davies AR (2009) Early enteral nutrition, provided within 24 h of injury or intensive care unit admission, significantly reduces mortality in critically ill patients: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Intensive Care Med.* 35(12): 2018-27.

Doig GS, Heighes PT, Simpson F, Sweetman EA (2011) Early enteral nutrition reduces mortality in trauma patients requiring intensive care: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Injury.* 42(1): 50-6.

Doig GS, Simpson F, Sweetman EA, Finfer SR, Cooper DJ, Heighes PT, Davies AR, O'Leary M, Solano T, Peake S; Early PN Investigators of the ANZICS Clinical Trials Group (2013) Early parenteral nutrition in critically ill

patients with short-term relative contraindications to early enteral nutrition: a randomized controlled trial. *JAMA*. 309(20): 2130-8.

Dortch MJ, Mowery NT, Ozdas A, Dossett L, Cao H, Collier B, Holder G, Miller RA, May AK (2008) A computerized insulin infusion titration protocol improves glucose control with less hypoglycemia compared to a manual titration protocol in a trauma intensive care unit. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 32(1): 18–27.

Dowd SE, Sun Y, Secor PR, Rhoads DD, Wolcott BM, James GA, Wolcott RD (2008) Survey of bacterial diversity in chronic wounds using pyrosequencing, DGGE, and full ribosome shotgun sequencing. *BMC Microbiol*. 8: 43.

Dowell VR Jr (1984) Botulism and tetanus: selected epidemiologic and microbiologic aspects. *Rev Infect Dis*. 6 Suppl 1: S202-7.

Drakulovic MB, Torres A, Bauer TT, Nicolas JM, Nogue S, Ferrer N (1999) Supine body position as a risk factor for nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: a randomised trial. *Lancet*. 354(9193): 1851-8.

Drew RJ, Boyle B (2009) RUWA scoring system: a novel predictive tool for the identification of patients at high risk for complications from *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Infect*. 71(1): 93–5.

Duerden BI (1994) Virulence factors in anaerobes. *Clin Infect Dis* 18. Suppl 4: S253-S9.

Eachempati SR, Hydo L, Barie PS (1999) Gender- based differences in outcome in patients with sepsis. *Arch Surg*. 134(12):1342-7.

Edbrooke DL, Hibbert CL, Kingsley JM, Smith S, Bright NM, Quinn JM (1999) The patient-related costs of care for sepsis patients in a United Kingdom adult general intensive care unit. *Crit Care Med.* 27(9): 1760-7.

Elke G, Felbinger TW, Heyland DK (2015) Gastric residual volume in critically ill patients: a dead marker or still alive? *Nutr Clin Pract.* 30(1): 59-71.

Ely EW, Baker AM, Dunagan DP, Burke HL, Smith AC, Kelly PT, Johnson MM, Browder RW, Bowton DL, Haponik EF (1996) Effect on the duration of mechanical ventilation of identifying patients capable of breathing spontaneously. *N Engl J Med.* 335(25): 1864-9.

Engel C, Brunkhorst FM, Bone HG, Brunkhorst R, Gerlach H, Grond S, Gruendling M, Huhle G, Jaschinski U, John S, Mayer K, Oppert M, Olthoff D, Quintel M, Ragaller M, Rossaint R, Stuber F, Weiler N, Welte T, Bogatsch H, Hartog C, Loeffler M, Reinhart K (2007) Epidemiology of sepsis in Germany: Results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Med.* 33(4): 606-18.

Eskesen TG, Wetterslev M, Perner A (2016) Systematic review including re-analyses of 1148 individual data sets of central venous pressure as a predictor of fluid responsiveness. *Intensive Care Med.* 42(3): 324-32.

Esper AM, Moss M, Lewis C a, Nisbet R, Mannino DM, Martin GS (2006) The role of infection and comorbidity: Factors that influence disparities in sepsis. *Crit Care Med.* 34(10): 2576-82.

Ethun CG, Bilen MA, Jani AB, Maithel SK, Ogan K, Master VA (2017) Frailty and cancer: Implications for oncology surgery, medical oncology, and radiation oncology. *CA Cancer J Clin.* 67(5):362-77.

Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, Ortel TL, Pauker SG, Colwell CW Jr (2012) Prevention of VTE in orthopedic

surgery patients: antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidencebased clinical practice guidelines. *Chest*. 141(2 Suppl): e278S-e325S.

Fan E, Wilcox ME, Brower RG, Stewart TE, Mehta S, Lapinsky SE, Meade MO, Ferguson ND (2008) Recruitment maneuvers for acute lung injury: a systematic review. *Am J Respir Crit Care Med*. 178(11): 1156-63.

Fekety R, McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN, Elmer GW, Mulligan ME (1997) Recurrent *Clostridium difficile* diarrhea: characteristics of and risk factors for patients enrolled in a prospective, randomized, double-blinded trial. *Clin Infect Dis*. 24(3): 324-33.

Ferguson ND, Cook DJ, Guyatt GH, Mehta S, Hand L, Austin P, Zhou Q, Matte A, Walter SD, Lamontagne F, Granton JT, Arabi YM, Arroliga AC, Stewart TE, Slutsky AS, Meade MO; OSCILLATE Trial Investigators; Canadian Critical Care Trials Group (2013) High-frequency oscillation in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 368(9): 795-805.

Ferrer R, Artigas A, Suarez D Palencia E, Levy MM, Arenzana A, Pérez XL, Sirvent JM, Edusepsis Study Group (2009) Effectiveness of treatments for severe sepsis: a prospective, multicenter, observational study. *Am J Respir Crit Care Med*. 180(9): 861-6.

Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, Osborn TM, Townsend S, Dellinger RP, Artigas A, Schorr C, Levy MM (2014) Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Crit Care Med*. 42(8): 1749-55.

Flanders SA, Strasen JH (2014) Review of evidence about family presence during resuscitation. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 26(4): 533-50.

Fleischmann C, Thomas–Rueddel DO, Hartmann M, Hartog CS, Welte T, Heublein S, Dennler U, Reinhart K (2016) Hospital incidence and mortality rates of sepsis-an analysis of hospital episode (DRG) statistics in Germany from 2007 to 2013. *Dtsch Arztebl Int.* 113(10): 159-66.

Forrester JD, Spain DA (2014) *Clostridium ramosum* bacteremia: case report and literature review. *Surg Infect (Larchmt).* 15(3): 343-6.

Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP, Lamm W, Clark C, MacFarquhar J, Walton AL, Reller LB, Sexton DJ (2002) Health care-associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. *Ann Intern Med.* 137(10): 791-7.

Friedman G, Silva E, Vincent JL (1998) Has the mortality of septic shock changed with time. *Crit Care Med.* 26(12): 2078-86.

Fruhwald S, Kainz J (2010) Effect of ICU interventions on gastrointestinal motility. *Curr Opin Crit Care.* 16(2): 159-64.

Fukui M, Iwai S, Sakamoto R, Takahashi H, Hayashi T, Kenzaka T (2017) *Clostridium paraputrificum* Bacteremia in an Older Patient with No Predisposing Medical Condition. *Intern Med.* 56(24): 3395-3397.

Futier E, Constantin JM, Paugam-Burtz C, Pascal J, Eurin M, Neuschwander A, Marret E, Beaussier M, Gutton C, Lefrant JY, Allaouchiche B, Verzilli D, Leone M, De Jong A, Bazin JE, Pereira B, Jaber S; IMPROVE Study Group (2013) A trial of intraoperative low-tidal-volume ventilation in abdominal surgery. *N Engl J Med.* 369(5): 428-37.

Galbois A, Aegerter P, Martel-Samb P, Housset C, Thabut D, Offenstadt G, Ait-Oufella H, Maury E, Guidet B; Collège des Utilisateurs des Bases des données en Réanimation (CUB-Réa) Group (2014) Improved prognosis of

septic shock in patients with cirrhosis: a multicenter study. *Crit Care Med.* 42(7): 1666-75.

Gao Smith F, Perkins GD, Gates S, Young D, McAuley DF, Tunnicliffe W, Khan Z, Lamb SE; BALTI-2 study investigators (2012) Effect of intravenous beta-2 agonist treatment on clinical outcomes in acute respiratory distress syndrome (BALTI-2): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet.* 379(9812): 229-35.

García-Garmendia JL, Ortiz-Leyba C, Garnacho-Montero J, Jiménez-Jiménez FJ, Monterrubio-Villar J, Gili-Miner M (1999) Mortality and the increase in length of stay attributable to the acquisition of *Acinetobacter* in critically ill patients. *Crit Care Med.* 27(9): 1794-9.

García-Jiménez A, Prim N, Crusi X, Benito N (2016) Septic arthritis due to *Clostridium ramosum*. *Semin Arthritis Rheum.* 45(5): 617-20.

Garg S, Mirza YR, Girotra M, Kumar V, Yoselevitz S, Segon A, Dutta SK (2013) Epidemiology of *Clostridium difficile*-associated disease: a shift from hospital-acquired infection to longterm care facility-based infection. *Dig Dis Sci.* 58(12): 3407-12.

Garnacho-Montero J, Garcia-Garmendia JL, Barrero-Almodovar A, Jimenez-Jimenez FJ, Perez-Paredes C, Ortiz-Leyba C (2003) Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. *Crit Care Med.* 31(12): 2742-51.

Garnacho-Montero J, Gutiérrez-Pizarraya A, Escresca-Ortega A, Corcia-Palomo Y, Fernández-Delgado E, Herrera-Melero I, Ortiz-Leyba C, Márquez-Vácaro JA (2013) De-escalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med.* 40(1): 32-40.

Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM (1988) CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control.* 16: 128(3)-40.

Garrouste-Orgeas M, Timsit JF, Tafflet M, Misset B, Zahar JR, Soufir L, Lazard T, Jamali S, Mourvillier B, Cohen Y, et al. De Lassence A, Azoulay E, Cheval C, Descorps-Declere A, Adrie C, Costa de Beauregard MA, Carlet J (2006) OUTCOMEREA Study Group. Excess risk of death from intensive care unit-acquired nosocomial bloodstream infections: A reappraisal. *Clin Infect Dis.* 42(8):1118-26.

Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M, Chiumello D, Ranieri VM, Quintel M, Russo S, Patroniti N, Cornejo R, Bugedo G (2006) Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 354(17): 1775-86.

Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, Martin-Lefevre L, Pons B, Boulet E, Boyer A, Chevrel G, Lerolle N, Carpentier D, de Prost N, Lautrette A, Bretnagnol A, Mayaux J, Nseir S, Megarbane B, Thirion M, Forel JM, Maizel J, Yonis H, Markowicz P, Thiery G, Tubach F, Ricard JD, Dreyfuss D, AKIKI Study (2016) Initiation strategies for renal replacement therapy in the intensive care unit. *N Engl J Med.* 375(2): 122-33.

Ginde A, Moss M, Shapiro NI, Schwartz RS (2013) Impact of older age and nursing home residence on clinical outcomes of US emergency department visits for severe sepsis. *J Crit Care.* 28(5): 606-11.

Gleason TG, Crabtree TD, Pelletier SJ, Raymond DP, Karchmer TB, Pruett TL, Sawyer RG (1999) Prediction of poorer prognosis by infection with antibiotic-resistant gram-positive cocci than by infection with antibiotic-sensitive strains. *Arch Surg.* 134(10): 1033-40.

Goldstein EJ (1996) Anaerobic bacteremia. *Clin Infect Dis.* 23 Suppl 1: S97-101.

Goldstein EJ, Citron DM (2011) Resistance trends in antimicrobial susceptibility of anaerobic bacteria, part I and part II. *Clin Microbiol Newsl.* 33:1–14.

Goligher EC, Kavanagh BP, Rubenfeld GD, Adhikari NK, Pinto R, Fan E, Brochard LJ, Granton JT, Mercat A, Marie Richard JC, Chretien JM, Jones GL, Cook DJ, Stewart TE, Slutsky AS, Meade MO, Ferguson ND (2014) Oxygenation response to positive end-expiratory pressure predicts mortality in acute respiratory distress syndrome. A secondary analysis of the LOVS and ExPress trials. *Am J Respir Crit Care Med.* 190(1): 70-6.

Gramm HJ, Hannemann L, Reinhart K, Lode H (1995) Sepsis: ein Begriff im Wandel: Möglichkeiten und Grenzen der Diagnose anhand klinischer Kriterien. *Dtsch Med Wochenschr.* 120(14): 498-502.

Grass JE, Gould LH, Mahon BE (2013) Epidemiology of foodborne disease outbreaks caused by *Clostridium perfringens*, United States, 1998–2010. *Foodborne Pathog. Dis.* 10(2): 131-136.

Green RJ, Clarke E, Fishman RS, Raffin TA (1995) Investigating the causes of fever in critically ill patients. *J Crit Illn.* 10(1): 51-64.

Grünewald T, Kist M, Mutters R, Ruf BR, Kern WV (2010) *Clostridium difficile*-Infektion. *Dtsch Med Wochenschr.* 135(14): 699-703.

Gu WJ, Zhang Z, 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 Med.* 41(10): 1862-3.

Gül F, Arslantaş MK, Cinel İ, Kumar A (2017) Changing Definitions of Sepsis. *Turk J Anaesthesiol Reanim.* 45(3): 129-138.

Guérin C, Gaillard S, Lemasson S, Ayzac L, Girard R, Beuret P, Palmier B, Le QV, Sirodot M, Rosselli S, Cadiergue V, Sainty JM, Barbe P, Combourieu

E, Debatty D, Rouffineau J, Ezingard E, Millet O, Guelon D, Rodriguez L, Martin O, Renault A, Sibille JP, Kaidomar M (2004) Effects of systematic prone positioning in hypoxemic acute respiratory failure: a randomized controlled trial. *JAMA*. 292(19): 2379-87.

Guérin C, Reignier J, Richard JC, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, Mercier E, Badet M, Mercat A, Baudin O, Clavel M, Chatellier D, Jaber S, Rosselli S, Mancebo J, Sirodot M, Hilbert G, Bengler C, Richecoeur J, Gainnier M, Bayle F, Bourdin G, Leray V, Girard R, Baboi L, Ayzac L; PROSEVA Study Group (2013) Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 368(23): 2159-68.

Hagel S, Epple HJ, Feurle GE, Kern WV, Lynen Jansen P, Malfertheiner P, Marth T, Meyer E, Mielke M, Moos V, von Müller L, Nattermann J, Nothacker M, Pox C, Reisinger E, Salzberger B, Salzer HJ, Weber M, Weinke T, Suerbaum S, Lohse AW, Stallmach A (2015) S2k-guideline gastrointestinal infectious diseases and Whipple's disease. *Z Gastroenterol*. 53(5): 418-59.

Hall IC, O'Toole E (1935) Intestinal flora in newborn infants with description of a new pathogenic anaerobe, *Bacillus difficilis*. *Am J Dis Child*. 49(2): 390-402.

Hansen-Flaschen JH, Brazinsky S, Basile C, Lanken PN (1991) Use of sedating drugs and neuromuscular blocking agents in patients requiring mechanical ventilation for respiratory failure. A national survey. *JAMA*. 266(20): 2870-5.

Harnett SJ, Allen KD, Macmillan RR (2001) Critical care unit outbreak of *Serratia liquefaciens* from contaminated pressure monitoring equipment. *J Hosp Infect*. 47(4): 301-7.

Harrison DA, Welch CA, Eddleston JM (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. *Crit Care* 10(2): R42.

Harvey S, Harrison DA, Singer M, Ashcroft J, Jones CM, Elbourne D, Brampton W, Williams D, Young D, Rowan K; PAC-Man study collaboration (2005) Assessment of the clinical effectiveness of pulmonary artery catheters in management of patients in intensive care (PAC-Man): a randomised controlled trial. *Lancet*. 366(9484): 472-7.

Hasbun R, Abrahams J, Jekel J, Quagliarello VJ (2001) Computed tomography of the head before lumbar puncture in adults with suspected meningitis. *N Engl J Med*. 345(24): 1727-33.

Heeg D, Burns DA, Cartman ST, Minton NP (2012) Spores of *Clostridium difficile* clinical isolates display a diverse germination response to bile salts. *PLoS One*. 7(2): e32381.

Heim C, Schoettker P, Spahn DR (2004) Glasgow Coma Scale in traumatic brain injury. *Anaesthesist*. 53(12): 1245-55

Henrich TJ, Krakower D, Bitton A, Yokoe DS (2009) Clinical risk factors for severe *Clostridium difficile*-associated disease. *Emerg Infect Dis*. 15(3): 415-22.

Hensgens MP, Goorhuis A, Dekkers OM, Kuijper EJ (2012) Time interval of increased risk for *Clostridium difficile* infection after exposure to antibiotics. *J Antimicrob Chemother*. 67(3): 742-8.

Heyland DK, Hopman W, Coe H, Tranmer J, McColl MA (2000) Long-term health-related quality of life in survivors of sepsis. Short Form 36: A valid and reliable measure of health-related quality of life. *Crit Care Med*. 28(11): 3599-605.

Hoedemaekers CWE, Gunnewiek JMTK, Prinsen MA, Willems JL, Van der Hoeven JG (2008) Accuracy of bedside glucose measurement from three glucometers in critically ill patients. *Crit Care Med.* 36(11): 3062-6.

Hofstad T (1992) Virulence factors in anaerobic bacteria. *Eur J Microbiol Infect Dis.* 11:1044-8.

Holst LB, Haase N, Wetterslev J, Wernerman J, Guttormsen AB, Karlsson S, Johansson PI, Aneman A, Vang ML, Winding R, Nebrich L, Nibro HL, Rasmussen BS, Lauridsen JR, Nielsen JS, Oldner A, Pettilä V, Cronhjort MB, Andersen LH, Pedersen UG, Reiter N, Wiis J, White JO, Russell L, Thornberg KJ, Hjortrup PB, Müller RG, Møller MH, Steensen M, Tjäder I, Kilsand K, Odeberg-Wernerman S, Sjøbø B, Bundgaard H, Thyø MA, Lodahl D, Mærkedahl R, Albeck C, Illum D, Kruse M, Winkel P, Perner A; TRISS Trial Group; Scandinavian Critical Care Trials Group (2014) Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *N Engl J Med.* 371(15): 1381-91.

Hooton TM, Bradley BF, Cardenas DD (2010) Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 international clinical practice guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 50(5): 625-63.

Hopkins RO, Weaver LK, Pope D, Orme JF, Bigler ED, Larson LV (1999) Neuropsychological sequelae and impaired health status in survivors of severe acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 160(1): 50-6.

Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Colman R, Cruz DN, Edipidis K, Forni LG, Gomersall CD, Govil D, Honoré PM, Joannes-Boyau O, Joannidis M, Korhonen AM, Lavrentieva A, Mehta RL, Palevsky P, Roessler E, Ronco C, Uchino S, Vazquez JA, Vidal Andrade E, Webb S, Kellum JA (2015) Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med.* 41(8):1411–1423.

Hung YP, Lin HJ, Wu CJ, Chen PL, Lee JC, Liu HC, Wu YH, Yeh FH, Tsai PJ, Ko WC (2014) Vancomycin-resistant *Clostridium innocuum* bacteremia following oral vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *Anaerobe*. 30: 24-6.

Huttunen R, Heikkinen T, Syrjänen J (2011) Smoking and the outcome of infection. *J Intern Med*. 269(3): 258–69.

Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group (2002) Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. In: *N Engl J Med*. 346(8), 549-56.

Inoue S, Egi M, Kotani J, Morita K (2013) Accuracy of blood-glucose measurements using glucose meters and arterial blood gas analyzers in critically ill adult patients: systematic review. *Crit Care*. 17(2): R48.

Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology (ICARE) Surveillance Report (1999) data summary from January 1996 through December 1997: A report from the National Nosocomial Infections Surveillance System. *Am J Infect Control*. 27(3): 279-84.

Iscimen R, Cartin-Ceba R, Yilmaz M, Khan H, Hubmayr RD, Afessa B, Gajic O (2008) Risk factors for the development of acute lung injury in patients with septic shock: an observational cohort study. *Crit Care Med*. 36(5): 1518-22.

Jackson KA, Mahon BE, Copeland J, Fagan RP (2015) Botulism mortality in the USA, 1975-2009. *Botulinum J*. 3(1): 6-17.

Janoff EN, Breiman RF, Daley CL, Hopewell PC (1992) Pneumococcal disease during HIV infection: epidemiologic, clinical and immunologic perspectives. *Ann Intern Med*. 117(4): 314-24

Janoir C (2016) Virulence factors of *Clostridium difficile* and their role during infection. *Anaerobe*. 37: 13-24.

Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ, Sleswijk Visser SJ, van der Klooster JM, Lima AP, Willemsen SP, Bakker J, LACTATE study Group (2010) Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: a multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 182: 752-61.

Janssen MJ, Deegens JK, Kapinga TH, Beukhof JR, Huijgens PC, van Loenen AC, van der Meulen J (1996) Citrate compared to low molecular weight heparin anticoagulation in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int*. 49(3): 806-13.

Jayaprakash N, Smischney N, Kashyap R, Gregory J, Gajic O (2016) Prediction of myocardial dysfunction utilizing modified shock index. *Crit Care Med*. 44(12 Suppl 1):416.

Jiang H, Chen W, Hu W, Cai B, Liao RJ (2009) The impact of glutamine-enhanced enteral nutrition on clinical outcome of patients with critical illness: a systematic review of randomized controlled trials. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi*. 25(5): 325-30.

Jiang L, Jiang S, Zhang M, Zheng Z, Ma Y (2014) Albumin versus other fluids for fluid resuscitation in patients with sepsis: a meta-analysis. *PLoS One*. 9(12): e114666.

Jimenez MF, Marshall JC (2001) Source control in the management of sepsis. *Intensive Care Med*. 27: S49-S62.

John S, Griesbach D, Baumgartel M, Weihprecht H, Schmieder RE, Geiger H (2001) Effects of continuous haemofiltration vs intermittent haemodialysis on systemic haemodynamics and splanchnic regional perfusion in septic

shock patients: a prospective, randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant*. 16(2): 320-7.

Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, Arnold RC, Claremont HA, Kline JA, Emergency Medicine Shock Research Network (EMShockNet) Investigators (2010) Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 303(8): 739-46.

Jones AM, Kuijper EJ, Wilcox MH (2013) *Clostridium difficile*: a European perspective. *J Infect*. 66(2): 115-28.

Joost I, Speck K, Herrmann M, von Müller L (2009) Characterisation of *Clostridium difficile* isolates by *slpA* and *tcdC* gene sequencing. *Int J Antimicrob Agents*. 33 Suppl 1: S13-8.

Kakkos SK, Caprini JA, Geroulakos G, Nicolaides AN, Stansby GP, Reddy DJ (2008) Combined intermittent pneumatic leg compression and pharmacological prophylaxis for prevention of venous thromboembolism in high-risk patients. *Cochrane Database Syst Rev*. (4): CD005258.

Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, Napolitano LM, O'Grady NP, Bartlett JG, Carratalà J, El Solh AA, Ewig S, Fey PD, File TM Jr, Restrepo MI, Roberts JA, Waterer GW, Cruse P, Knight SL, Brozek JL (2016) Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis*. 63(5): 575-82.

Kane-Gill SL, Sileanu FE, Murugan R, Trietley GS, Handler SM, Kellum JA (2015) Risk factors for acute kidney injury in older adults with critical illness: a retrospective cohort study. *Am J Kidney Dis*. 65(6):860-9.

Kanji S, Buffie J, Hutton B, Bunting PS, Singh A, McDonald K, Fergusson D, McIntyre LA, Hebert PC (2005) Reliability of point-of-care testing for glucose measurement in critically ill adults. *Crit Care Med.* 33(12): 2778-85.

Kaufman RM, Djulbegovic B, Gernsheimer T, Kleinman S, Tinmouth AT, Capocelli KE, Cipolle MD, Cohn CS, Fung MK, Grossman BJ, Mintz PD, O'Malley BA, Sesok-Pizzini DA, Shander A, Stack GE, Webert KE, Weinstein R, Welch BG, Whitman GJ, Wong EC, Tobian AA, American Association of Blood Banks (2015) Platelet transfusion: a clinical practice guideline from the AABB. *Ann Intern Med.* 162(3): 205-13.

Keller M, Arora R, Schmiedle G, Kastenberger T (2017) Treatment of Dupuytren's disease with collagenase Clostridium histolyticum. *Orthopade.* 46(4):321-7.

Kellum JA, Angus DC, Johnson JP, Leblanc M, Griffin M, Ramakrishnan N, Linde-Zwirble WT (2002) Continuous versus intermittent renal replacement therapy: a meta-analysis. *Intensive Care Med.* 28(1): 29-37.

Kelly CP, LaMont JT (2008) Clostridium difficile - more difficult than ever. *New Engl J Med.* 359(18): 1932-40.

Kenneally C, Rosini JM, Skrupky LP, Doherty JA, Hollands JM, Martinez E, McKinzie WE, Murphy T, Smith JR, Micek ST, Kollef MH (2007) Analysis of 30-day mortality for clostridium difficile-associated disease in the ICU setting. *Chest.* 132(2): 418-24.

Kett DH, Azoulay E, Echeverria PM, Vincent JL, Extended Prevalence of Infection in ICU Study (EPICII) Group of Investigators (2011) Candida bloodstream infections in intensive care units: Analysis of the extended prevalence of infection in intensive care unit study. *Crit Care Med.* 39(4):665-70.

Kleger A, Schnell J, Essig A, Wagner M, Bommer M, Seufferlein T, Härter G (2013) Fecal transplant in refractory *Clostridium difficile* colitis. *Dtsch Arztebl Int.* 110(7): 108-15.

Kleessen B, Kroesen AJ, Buhr HJ, Blaut M (2002) Mucosal and invading bacteria in patients with inflammatory bowel disease compared with controls. *Scand J Gastroenterol.* 37(9): 1034-41.

Klompas M, Yokoe DS (2009) Automated surveillance of health care-associated infections. *Clin Infect Dis.* 48(9): 1268-75.

Kollef MH (1993) Ventilator-associated pneumonia: a multivariate analysis. *JAMA.* 270(16): 1965-70.

Koperna T, Schulz F (2000) Relaparotomy in peritonitis: prognosis and treatment of patients with persisting intraabdominal infection. *World J Surg.* 24(1): 32-7.

Krag M, Perner A, Wetterslev J, Wise MP, Borthwick M, Bendel S, McArthur C, Cook D, Nielsen N, Pelosi P, Keus F, Guttormsen AB, Moller AD, Møller MH; SUP-ICU Collaborators (2015) Stress ulcer prophylaxis in the intensive care unit: an international survey of 97 units in 11 countries. *Acta Anaesthesiol Scand.* 59(5): 576-85.

Krag M, Perner A, Wetterslev J, Wise MP, Hylander Moller M (2014) Stress ulcer prophylaxis versus placebo or no prophylaxis in critically ill patients. A systematic review of randomised clinical trials with metaanalysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med.* 40(1): 11–22.

Kraut JA, Madias NE (2014) Lactic acidosis. *N Engl J Med.* 371(24): 2309-19.

Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB (2000) Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med.* 342(20): 1471-7.

Kreymann KG, Berger MM, Deutz NE, Hiesmayr M, Jolliet P, Kazandjiev G, Nitenberg G, van den Berghe G, Wernerman J; German Society for Nutritional Medicine, Ebner C, Hartl W, Heymann C, Spies C; European Society for Parenteral and Enteral Nutrition (2006) European Society for Parenteral and Enteral Nutrition Guidelines on Enteral Nutrition: Intensive care. *Clin Nutr.* 25(2): 210-23.

KRINKO. Personelle und organisatorische Voraussetzungen zur Prävention nosokomialer Infektionen. *Bundesgesundheitsbl.* 52: 951-62.

Kudsk KA (2002) Current aspects of mucosal immunology and its influence by nutrition. *Am J Surg.* 183(4):390-8.

Kuhlmann PK, DeLay KJ, Anaissie J, Hellstrom WJ, Yafi FA (2017) Collagenase *Clostridium histolyticum* in the treatment of Peyronie's disease: patient selection and perspectives. *Patient Prefer Adherence.* 11: 431-48.

Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, Suppes R, Feinstein D, Zanotti S, Taiberg L, Gurka D, Kumar A, Cheang M (2006) Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* 34(6): 1589-96.

Kumar A, Safdar N, Kethireddy S, Chateau D (2010b) A survival benefit of combination antibiotic therapy for serious infections associated with sepsis and septic shock is contingent only on the risk of death: a metaanalytic/meta-regression study. *Crit Care Med.* 38(8): 1651-65.

Kumar A, Zarychanski R, Light B, Parrillo J, Maki D, Simon D, Laporta D, Lapinsky S, Ellis P, Mirzanejad Y, Martinka G, Keenan S, Wood G, Arabi Y,

Feinstein D, Kumar A, Dodek P, Kravetsky L, Doucette S, Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock (CATSS) Database Research Group (2010a) Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with monotherapy in septic shock: a propensity-matched analysis. *Crit Care Med.* 38(9): 1773-85.

Kuti EL, Patel AA, Coleman CI (2008) Impact of inappropriate antibiotic therapy on mortality in patients with ventilator-associated pneumonia and blood stream infection: a meta-analysis. *J Crit Care.* 23(1): 91-100.

Labbe AC, Poirier L, Maccannell D, Louie T, Savoie M, Béliveau C, Laverdière M, Pépin J (2008) Clostridium difficile infections in a Canadian tertiary care hospital before and during a regional epidemic associated with the BI/NAP1/027 strain. *Antimicrob Agents Chemother* 52(9): 3180-7.

Lai CC, Chen CC, Hsu HJ, Chuang YC, Tang HJ (2017) Clostridium tetani bacteremia in a patient with cirrhosis following transarterial chemoembolization treatment for hepatocellular carcinoma. *J Microbiol Immunol Infect.* pii: S1684-1182(17)30140-8.

Lamontagne F, Meade MO, Hébert PC, Asfar P, Lauzier F, Seely AJE, Day AG, Mehta S, Muscedere J, Bagshaw SM, Ferguson ND, Cook DJ, Kanji S, Turgeon AF, Herridge MS, Subramanian S, Lacroix J, Adhikari NKJ, Scales DC, Fox-Robichaud A, Skrobik Y, Whitlock RP, Green RS, Koo KKY, Tanguay T, Magder S, Heyland DK, Canadian Critical Care Trials Group (2016) Higher versus lower blood pressure targets for vasopressor therapy in shock: a multicentre pilot randomized controlled trial. *Intensive Care Med.* 42(42): 542-50.

Larson CM, Bubrick MP, Jacobs DM, West MA (1995) Malignancy, mortality, and medicosurgical management of Clostridium septicum infection. *Surgery* 118(4): 592-7, discussion 597-8.

Lassmann B, Gustafson DR, Wood CM, Rosenblatt JE (2007) Reemergence of anaerobic bacteremia. *Clin Infect Dis.* 44(7):895-900.

Laupland KB, Zygun DA, Davies HD, Church DL, Louie TJ, Doig CJ (2002) Population-based assessment of intensive care unit-acquired bloodstream infections in adults: Incidence, risk factors, and associated mortality rate. *Crit Care Med.* 30(11): 2462-7.

Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F, (1993) A New Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) Based on a European/North American Multicenter Study. *JAMA.* 270(24): 2957-63.

Leibovici L, Greenshtain S, Cohen O, Mor F, Wysenbeek AJ (1991) Bacteremia in febrile patients: A clinical model for diagnosis. *Arch Intern Med.* 151(9): 1801-6.

Leone M, Bechis C, Baumstarck K, Lefrant JY, Albanèse J, Jaber S, Lepape A, Constantin JM, Papazian L, Bruder N, Allaouchiche B, Bézulier K, Antonini F, Textoris J, Martin C, AZUREA Network Investigators (2014) De-escalation versus continuation of empirical antimicrobial treatment in severe sepsis: a multicenter non-blinded randomized noninferiority trial. *Intensive Care Med.* 40(10): 1399-408.

Levi M, Levy M, Williams MD, Douglas I, Artigas A, Antonelli M, Wyncoll D, Janes J, Booth FV, Wang D, Sundin DP, Macias WL, Xigris and Prophylactic HepaRin Evaluation in Severe Sepsis (XPRESS) Study Group (2007) Prophylactic heparin in patients with severe sepsis treated with drotrecogin alfa (activated). *Am J Respir Crit Care Med.* 176(5): 483-90.

Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G (2003) 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS international sepsis definitions conference. *Intensive Care Med* 29(4): 530-8. Review.

Lewis K, Alqahtani Z, McIntyre L, Almenawer S, Alshamsi F, Rhodes A, Evans L, Angus DC, Alhazzani W (2016) The efficacy and safety of prokinetic agents in critically ill patients receiving enteral nutrition: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care*. 20(1): 259.

Lim SJ, Choi JY, Lee SJ, Cho YJ, Jeong YY, Kim HC, Lee JD, Hwang YS (2014) Intensive care unit-acquired blood stream infections: A 5-year retrospective analysis of a single tertiary care hospital in Korea. *Infection*. 42(5): 875-81.

Lima NL, Guerrant RL, Kaiser DL, Germanson T, Farr BM (1990). A retrospective cohort study of nosocomial diarrhea as a risk factor for nosocomial infection. *J Infect Dis*. 161(5): 948-52.

Linder A, Fjell C, Levin A, Walley KR, Russell JA, Boyd JH (2014) Small acute increases in serum creatinine are associated with decreased long-term survival in the critically ill. *Am J Respir Crit Care Med*. 189(9):1075-1081.

Liolios A, Oropello JM, Benjamin E (1999) Gastrointestinal complications in the intensive care unit. *Clin Chest Med*. 20(2): 329-45.

Lipman MD, Carstensen SE, Deal DN (2017) Trends in the Treatment of Dupuytren Disease in the United States Between 2007 and 2014. *Hand (N Y)*. 12(1):13-20.

Lira FS, Rosa JC, Pimentel GD, Souza HA, Caperuto EC, Carnevali LC Jr, Seelaender M, Damaso AR, Oyama LM, de Mello MT, Santos RV (2010) Endotoxin levels correlate positively with a sedentary lifestyle and negatively with highly trained subjects. *Lipids Health Dis*. 9: 82.

Liumbruno G, Bennardello F, Lattanzio A, Piccoli P, Rossetti G, Italian Society of Transfusion Medicine and Immunohaematology (SIMTI) Work

Group (2009) Recommendations for the transfusion of plasma and platelets. *Blood Transfus.* 7(2): 132-50.

Llewelyn M, Cohen J, International Sepsis Forum (2001) Diagnosis of infection in sepsis. *Intensive Care Med.* 27 Suppl 1: S10-32.

Lobo SM, Lobo FR, Bota DP, Lopes-Ferreira F, Soliman HM, Melot C, Vincent JL (2003) C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients. *Chest* 123(6): 2043-9.

Longo WE, Mazuski JE, Virgo KS, Lee P, Bahadursingh AN, Johnson FE (2004) Outcome after colectomy for *Clostridium difficile* colitis. *Dis Colon Rectum* 47(10): 1620-6.

Loo VG, Poirier L, Miller MA, Oughton M, Libman MD, Michaud S, Bourgault AM, Nguyen T, Frenette C, Kelly M, Vibien A, Brassard P, Fenn S, Dewar K, Hudson TJ, Horn R, René P, Monczak Y, Dascal A (2005) A predominantly clonal multi-institutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality. *N Engl J Med.* 353(23): 2442-9.

Lübbert C, Johann C, Kekulé AS, Worlitzsch D, Weis S, Mössner J, Behl S, Seufferlein T (2013) Immunsuppressive Behandlung als Risikofaktor für das Auftreten einer *Clostridium difficile*-Infektion. *Z Gastroenterol.* 51(11): 1251-8.

Lyu X, Xu Q, Cai G, Yan J, Yan M (2015) Efficacies of fluid resuscitation as guided by lactate clearance rate and central venous oxygen saturation in patients with septic shock. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 95(7): 496-500.

Macha K, Giede-Jeppe A, Lücking H, Coras R, Huttner HB, Held J (2016) Ischaemic stroke and *Clostridium septicum* sepsis and meningitis in a patient with occult colon carcinoma - a case report and review of the literature. *BMC Neurol.* 16(1):239.

MacLennan JD, MacFarlane RG (1945) Toxin and antitoxin studies of gas gangrene in man. *Lancet*. 246(6367): 301-5.

Magill SS, Edwards JR, Bamberg W, Beldavs ZG, Dumyati G, Kainer MA, Lynfield R, Maloney M, McAllister-Hollod L, Nadle J, Ray SM, Thompson DL, Wilson LE, Fridkin SK, Emerging Infections Program Healthcare-Associated Infections and Antimicrobial Use Prevalence Survey Team (2014) Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. *N Engl J Med*. 370(13): 1198-208.

Mahajan ST, Brubaker L (2007) Botulinum toxin: from life-threatening disease to novel medical therapy. *Am J Obstet Gynecol*. 196(1): 7–15.

Malay MB, Ashton RC, Landry DW, Townsend RN (1999) Low-dose vasopressin in the treatment of vasodilatory septic shock. *J Trauma*. 47(4): 699-703.

Manzanares W, Dhaliwal R, Jurewitsch B, Stapleton RD, Jeejeebhoy KN, Heyland DK (2014) Parenteral fish oil lipid emulsions in the critically ill: a systematic review and meta-analysis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 38(1): 20-8.

Marik PE, Hooper MH (2016) Normocaloric versus hypocaloric feeding on the outcomes of ICU patients: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 42(3): 316-23.

Marin M, Gudiol C, Ardanuy C, Garcia-Vidal C, Calvo M, Arnan M, Carratalà J (2014) Bloodstream infections in neutropenic patients with cancer: differences between patients with haematological malignancies and solid tumours. *J Infect*. 69(5): 417-23.

Markelov A, Livert D, Kohli H (2011) Predictors of fatal outcome after colectomy for fulminant *Clostridium difficile* Colitis: a 10-year experience. *Am Surg*. 77(8): 977–80.

Marshall JC, Charbonney E, Gonzalez PD (2008) The immune system in critical illness. *Clin Chest Med.* 29(4): 605-16.

Marshall JC, Foster D, Vincent JL, Cook DJ, Cohen J, Dellinger RP, Opal S, Abraham E, Brett SJ, Smith T, Mehta S, Derzko A, Romaschin A, MEDIC study (2004) Diagnostic and prognostic implications of endotoxemia in critical illness: results of the MEDIC study. *J Infect Dis.* 190(3): 527-34

Marshall JC, Innes M. (2003) Intensive care unit management of intraabdominal infection. *Crit Care Med.* 31(8): 2228-37.

Martin C, Viviani X, Leone M, Thirion X (2000) Effect of norepinephrine on the outcome of septic shock. *Crit Care Med.* 28(8): 2758-65.

Martin GS, Mangialardi RJ, Wheeler AP, Dupont WD, Morris JA, Bernard GR (2002) Albumin and furosemide therapy in hypoproteinemic patients with acute lung injury. *Crit Care Med.* 30(10): 2175-82.

Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M (2003) The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med.* 348(16): 1546-54.

Mathieu D, Neviere R, Billard V, Fleyfel M, Wattel F (1991) Effects of bicarbonate therapy on hemodynamics and tissue oxygenation in patients with lactic acidosis: a prospective, controlled clinical study. *Crit Care Med.* 19(11): 1352-6.

Matthay MA, Brower RG, Carson S, Douglas IS, Eisner M, Hite D, Holets S, Kallet RH, Liu KD, MacIntyre N, Moss M, Schoenfeld D, Steingrub J, Thompson BT, National Heart, Lung, and Blood Institute, Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network (2011) Randomized, placebocontrolled clinical trial of an aerosolized beta(2)-agonist for treatment of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 184(5): 561-8.

McClave SA, Heyland DK (2009) The physiologic response and associated clinical benefits from provision of early enteral nutrition. *Nutr Clin Pract.* 24(3): 305-15.

McDonald LC, Killgore GE, Thompson A, Owens RC Jr, Kazakova SV, Sambol SP, Johnson S, Gerding DN (2005) An epidemic, toxin gene-variant strain of *Clostridium difficile*. *N Engl J Med.* 353(23): 2433-41.

McFarland LV (2007) Diarrhoea associated with antibiotic use. *BMJ.* 335(7610): 54-55.

McLauchlin J, Grant KA, Little CL (2006) Food-borne botulism in the United Kingdom. *Journal of Public Health.* 28 (4): 337-42.

Me'an M, Marchetti O, Calandra T (2008) Bench-to-bedside review: *Candida* infections in the intensive care unit. *Crit Care.* 12(1): 204.

Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, Slutsky AS, Arabi YM, Cooper DJ, Davies AR, Hand LE, Zhou Q, Thabane L, Austin P, Lapinsky S, Baxter A, Russell J, Skrobik Y, Ronco JJ, Stewart TE, Lung Open Ventilation Study Investigators (2008) Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive endexpiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA.* 299(6): 637-45.

Mehendiratta V, McCarty BC, Gomez L, Graviss EA, Musher DM (2007) Computerized tomography (CT)-guided aspiration of abscesses: outcome of therapy at a tertiary care hospital. *J Infect.* 54(2): 122-8.

Mehta RL, McDonald B, Gabbai FB, Pahl M, Pascual MT, Farkas A, Kaplan RM; Collaborative Group for Treatment of ARF in the ICU (2001) A randomized clinical trial of continuous versus intermittent dialysis for acute renal failure. *Kidney Int.* 60(3): 1154-63.

Meier-Hellmann A (2000) Häodynamische Stabilisierung in der Sepsis. *Anästhesiol Intensiv Med.* 41(7): 601-13.

Menotti A., Mulder I., Nissinen A., Giampaoli S., Feskens E.J., and Kromhout D (2001) Prevalence of morbidity and multimorbidity in elderly male populations and their impact on 10-year all-cause mortality: the FINE study. *J. Clin. Epidemiol.* 54(7): 680-6.

Mentec H, Dupont H, Bocchetti M, Cani P, Ponche F, Bleichner G (2001) Upper digestive intolerance during enteral nutrition in critically ill patients: frequency, risk factors, and complications. *Crit Care Med.* 29(10): 1955-61.

Micek ST, Lloyd AE, Ritchie DJ, Reichley RM, Fraser VJ, Kollef MH (2005) *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection: importance of appropriate initial antimicrobial treatment. *Antimicrob Agents Chemother.* 49(4): 1306-11.

Miller AT, Tabrizian P, Greenstein AJ, Dikman A, Byrn J, Divino C (2009) Long-term follow-up of patients with fulminant *Clostridium difficile* colitis. *J Gastrointest Surg.* 13(5): 956-9.

Mitchell JP, Schuller D, Calandrino FS, Schuster DP (1992) Improved outcome based on fluid management in critically ill patients requiring pulmonary-artery catheterization. *Am Rev Respir Dis.* 145(5): 990-8.

Mock M, Halfmann A, Herrmann M, von Müller L (2013) Aktuelles zur Epidemiologie von *Clostridium difficile*. - Bericht aus dem Konsiliarlabor *C. difficile*. *Epidemiol Bull.* 26: 241-4.

Moeller C, Fleischmann C, Thomas-Rueddel D, Vlasakov V1, Rochweg B3, Theurer P1, Gattinoni L4, Reinhart K5, Hartog CS (2016) How safe is gelatin? A systematic review and meta-analysis of gelatincontaining plasma expanders vs crystalloids and albumin. *J Crit Care.* 35: 75-83.

Moerer O, Quintel M. (2009) Definition, Epidemiologie und ökonomische Aspekte der Sepsis bei Erwachsenen. *Internist (Berl)*. 50(7): 788-98.

Monnet X, Marik P, Teboul JL (2016) Passive leg raising for predicting fluid responsiveness: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 42(12): 1935-47.

Morel J, Casotto J, Jospé R, Aubert G, Terrana R, Dumont A, Molliex S, Auboyer C (2010) De-escalation as part of a global strategy of empiric antibiotherapy management. A retrospective study in a medico-surgical intensive care unit. *Crit Care*. 14(6): R225.

Mory F, Lozniewski A, David V, Carlier JP, Dubreuil L, Leclercq R (1998) Low-level vancomycin resistance in *Clostridium innocuum*. *J Clin Microbiol*. 36(6): 1767-8.

Moss M (2005) Epidemiology of sepsis: race, sex, and chronic alcohol abuse. *Clin Infect Dis*. 41 Suppl 7: S490-7.

Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, Harrison DA, Sadique MZ, Grieve RD, Jahan R, Harvey SE, Bell D, Bion JF, Coats TJ, Singer M, Young JD, Rowan KM; ProMISe Trial Investigators (2015) Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med*. 372(14): 1301-11.

Mrus JM, Braun L, Yi MS, Linde-Zwirble WT, Johnston JA (2005) Impact of HIV/AIDS on care and outcomes of severe sepsis. *Crit Care*. 9(6): R623-30.

Murray MJ, Cowen J, DeBlock H, Erstad B, Gray AW Jr, Tescher AN, McGee WT, Prielipp RC, Susla G, Jacobi J, Nasraway SA Jr, Lumb PD, Task Force of the American College of Critical Care Medicine (ACCM) of the Society of Critical Care Medicine (SCCM), American Society of Health-System Pharmacists, American College of Chest Physicians (2002) Clinical practice guidelines for sustained neuromuscular blockade in the adult critically ill patient. *Crit Care Med*. 30(1): 142-56.

Mutoh Y, Hirai R, Tanimura A, Matono T, Morino E, Kutsuna S, Nagamatsu M, Ohmagari N, Hagiwara S (2015) Osteomyelitis due to *Clostridium innocuum* in a patient with acute lymphoblastic leukemia: case report and literature review. *Springerplus*. 4: 385.

Myburgh JA, Higgins A, Jovanovska A, Lipman J, Ramakrishnan N, Santamaria J, CAT Study investigators (2008) A comparison of epinephrine and norepinephrine in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 34(12): 2226-34

Nagy E (2017) What do we know about the diagnostics, treatment and epidemiology of *Clostridioides (Clostridium) difficile* infection in Europe?. *J Infect Chemother*. pii: S1341-321X(17)30303-3.

Nerlich ML, Bosch U (1988) The infected wound. *Orthopade*. (1): 24-9.

Newton CA, Smiley D, Bode BW, Kitabchi AE, Davidson PC, Jacobs S, Steed RD, Stentz F, Peng L, Mulligan P, Freire AX, Temponi A, Umpierrez GE (2010) A comparison study of continuous insulin infusion protocols in the medical intensive care unit: computer-guided vs. standard column-based algorithms. *J Hosp Med*. 5(8):432-7.

Ngo JT, Parkins MD, Gregson DB, Pitout JD, Ross T, Church DL, Laupland KB (2013) Population-based assessment of the incidence, risk factors, and outcomes of anaerobic bloodstream infections. *Infection*. 41(1): 41-8.

Nichols RL, Smith JW (1993) Wound and intraabdominal infections: microbiological considerations and approaches to treatment. *Clin Infect Dis*. 16 Suppl 4: S266-72.

Novak A, Rubic Z, Dogas V, Goic-Barisic I, Radic M, Tonkic M (2015) Antimicrobial susceptibility of clinically isolated anaerobic bacteria in a University Hospital Centre Split, Croatia in 2013. *Anaerobe*. 31:31-6.

Oczkowski SJ, Mazzetti I, Cupido C, Fox-Robichaud AE (2015) The offering of family presence during resuscitation: a systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care*. 3:41.

O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, Dellinger EP, Garland J, Heard SO, Lipsett PA, Masur H, Mermel LA, Pearson ML, Raad II, Randolph AG, Rupp ME, Saint S, Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (2011) Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Am J Infect Control*. 39(4 Suppl 1): S1-34.

Parker MM, Shelhamer JH, Bacharach SL, Green MV, Natanson C, Frederick TM, Damske BA, Parrillo JE (1984) Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Ann Intern Med*. 100(4): 483-90.

Paul M, Silbiger I, Grozinsky S, Soares-Weiser K, Leibovici L (2006) Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis. *Cochrane Database Syst Rev*. (1): CD003344.

Paul M, Soares-Weiser K, Leibovici L (2003) β -lactam monotherapy versus β -lactam-aminoglycoside combination therapy for fever with neutropenia: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 326(7399): 1111.

Pavon JM, Adam SS, Razouki ZA, McDuffie JR, Lachiewicz PF, Kosinski AS, Beadles CA, Ortel TL, Nagi A, Williams JW Jr (2016) Effectiveness of intermittent pneumatic compression devices for venous thromboembolism prophylaxis in high-risk surgical patients: a systematic review. *J Arthroplasty*. 31(2): 524-32.

Pellizzari R, Rossetto O, Schiavo G, Montecucco C (1999) Tetanus and botulinum neurotoxins: mechanism of action and therapeutic uses. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 354(1381): 259-68.

Perera AD, Akbari RP, Cowher MS, Read TE, McCormick JT, Medich DS, et al. (2010) Colectomy for fulminant *Clostridium difficile* colitis: predictors of mortality. *Am Surg.* 76(4): 418-21.

Peres-Bota D, Rodriguez H, Dimopoulos G, DaRos A, Mélot C, Struelens MJ, Vincent JL (2003) Are infections due to resistant pathogens associated with a worse outcome in critically ill patients? *J Infect.* 47(4): 307-16.

Perkins GD, McAuley DF, Thickett DR, Gao F (2006) The beta-agonist lung injury trial (BALTI): a randomized placebo-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 173(3): 281-7.

Perl TM, Dvorak L, Hwang T, Wenzel RP (1995) Long-term survival and function after suspected gram-negative sepsis. *JAMA* 274(4): 338-45

Petitpas F, Guenezan J, Vendevre T, Scepti M, Oriot D, Mimos O (2016) Use of intra-osseous access in adults: a systematic review. *Crit Care.* 20(1):102.

Petrof EO, Khoruts A (2014) From stool transplants to next-generation microbiota therapeutics. *Gastroenterology.* 146(6): 1573-82.

Pietropaoli AP, Glance LG, Oakes D, Fisher SG (2010) Gender differences in mortality in patients with severe sepsis or septic shock. *Gend Med.* 7(5): 422-437.

Pinheiro de Oliveira R, Hetzel MP, dos Anjos Silva M, Dallegrove D, Friedman G (2010) Mechanical ventilation with high tidal volume induces inflammation in patients without lung disease. *Crit Care.* 14(2): R39.

Pinsky MR, Vincent JL, Deviere J, Alegre M, Schandene L, Kahn RJ, Vandebussche P, Content J, Dupont E (1993) Serum cytokine levels in human septic shock: relation to multiple-systems organ failure and mortality. *Chest* 103(2): 565-75.

Pipelng MR, Fan E (2010) Therapies for refractory hypoxemia in acute respiratory distress syndrome. *JAMA*. 304(22): 2521-7.

Pituch H, van den Braak N, van Leeuwen W, van Belkum A, Martirosian G, Obuch-Woszczatyński P, Łuczak M, Meisel-Mikołajczyk F (2001) Clonal dissemination of a toxin-A-negative/toxin-B-positive *Clostridium difficile* strain from patients with antibiotic-associated diarrhea in Poland. *Clin Microbiol Infect*. 7(8): 442-6.

Pletz M, Bloos F, Burkhardt O, Brunkhorst FM, Bode-Böger SM, Martens-Lobenhoffer J, Greer MW, Stass H, Welte T (2010) Pharmacokinetics of moxifloxacin in patients with severe sepsis or septic shock. *Intensive Care Med*. 36(6): 979-83.

Pollack LA, van Santen KL, Weiner LM, Dudeck MA, Edwards JR, Srinivasan A (2016) Antibiotic stewardship programs in U.S. acute care hospitals: findings from the 2014 National Healthcare Safety Network Annual Hospital Survey. *Clin Infect Dis*. 63(4): 443-9.

Pop-Began V, Păunescu V, Grigorean V, Pop-Began D, Popescu C (2014) Molecular mechanisms in the pathogenesis of sepsis. *J Med Life*. 7(Spec Iss 2): 38-41.

Poulard F, Dimet J, Martin-Lefevre L, Bontemps F, Fiancette M, Clementi E, Lebert C, Renard B, Reignier J (2010) Impact of not measuring residual gastric volume in mechanically ventilated patients receiving early enteral feeding: a prospective before-after study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 34(2): 125-30.

Poutsiaka DD, Davidson LE, Kahn KL, Bates DW, Snyderman DR, Hibberd PL (2009) Risk factors for death after sepsis in patients immunosuppressed before the onset of sepsis. *Scand J Infect Dis*. 41(6-7): 469-79.

Price LB, Liu CM, Frankel YM, Melendez JH, Aziz M, Buchhagen J, Contente-Cuomo T, Engelthaler DM, Keim PS, Ravel J, Lazarus GS, Zenilman JM (2011) Macroscale spatial variation in chronic wound microbiota: a cross-sectional study. *Wound Repair Regen.* 19(1): 80-88.

Price LB, Liu CM, Melendez JH, Frankel YM, Engelthaler D, Aziz M, Bowers J, Rattray R, Ravel J, Kingsley C, Keim PS, Lazarus GS, Zenilman JM (2009) Community analysis of chronic wound bacteria using 16S rRNA gene-based pyrosequencing: impact of diabetes and antibiotics on chronic wound microbiota. *PLoS One.* 4(7): e6462.

Prkno A, Wacker C, Brunkhorst FM, Schlattmann P (2013) Pro-calcitonin guided therapy in intensive care unit patients with severe sepsis and septic shock--a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 17(6): R291.

ProCESS Investigators, Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, Barnato AE, Weissfeld LA, Pike F, Terndrup T, Wang HE, Hou PC, LoVecchio F, Filbin MR, Shapiro NI, Angus DC (2014) A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med.* 370(18): 1683-93.

Prowle JR, Echeverri JE, Ligabo EV, Sherry N, Taori GC, Crozier TM, Hart GK, Korman TM, Mayall BC, Johnson PD, Bellomo R (2011) Acquired bloodstream infection in the intensive care unit: Incidence and attributable mortality. *Crit Care.* 15(2): R100.

Pugh R, Grant C, Cooke RP, Dempsey G (2015) Short-course versus prolonged-course antibiotic therapy for hospital-acquired pneumonia in critically ill adults. *Cochrane Database. Syst Rev.* (8): CD007577.

Putensen C, Theuerkauf N, Zinserling J, Wrigge H, Pelosi P (2009) Meta-analysis: ventilation strategies and outcomes of the acute respiratory distress syndrome and acute lung injury. *Ann Intern Med.* 151(8): 566-76.

Puxty K, McLoone P, Quasim T, Sloan B, Kinsella J, Morrison DS (2015) Risk of critical illness among patients with solid cancers: a population-based observational study. *JAMA Oncol.* 1(8):1078–85.

Quartin AA, Schein RM, Kett DH, Peduzzi PN (1997) Magnitude and duration of the effect of sepsis on survival. Department of Veterans Affairs Systemic Sepsis Cooperative Studies Group. *JAMA.* 277(13): 1058-63

Qaseem A, Chou R, Humphrey LL, Shekelle P; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians (2014) Inpatient glycemic control: best practice advice from the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. *Am J Med Qual* 29(2): 95-8.

Raad II, Baba M, Bodey GP (1995) Diagnosis of catheter-related infections: the role of surveillance and targeted quantitative skin cultures. *Clin Infect Dis.* 20(3): 593-7.

Reacher MH, Shah A, Livermore DM, Wale MC, Graham C, Johnson AP, Heine H, Monnickendam MA, Barker KF, James D, George RC (2000) Bacteraemia and antibiotic resistance of its pathogens reported in England and Wales between 1990 and 1998: trend analysis. *BMJ.* 320(7229): 213-6.

Rechner PM, Agger WA, Mruz K, Cogbill TH (2001) Clinical features of clostridial bacteremia: a review from a rural area. *Clin Infect Dis.* 33(3): 349-53

Reignier J, Mercier E, Le Gouge A, Boulain T, Desachy A, Bellec F, Clavel M, Frat JP, Plantefève G, Quenot JP, Lascarrou JB; Clinical Research in Intensive Care and Sepsis (CRICS) Group (2013) Effect of not monitoring residual gastric volume on risk of ventilator-associated pneumonia in adults receiving mechanical ventilation and early enteral feeding: a randomized controlled trial. *JAMA.* 309(3): 249-56.

Regnier B, Rapin M, Gory G, Lemaire F, Teisseire B, Harari A (1977) Haemodynamic effects of dopamine in septic shock. *Intensive Care Med.* 3(2): 47–53.

Reinhart K, Brunkhorst FM, Bone HG, Bardutzky J, Dimpfle CE, Forst H, Gastmeier P, Gerlach H, Gründling M, John S, Kern W, Kreyman G, Krüger W, Kujath P, Marggraf G, Martin J, Mayer K, Meier-Hellmann A, Oppert M, Putensen C, Quintel M, Ragaller M, Rossaint R, Seifert H, Spies C, Stüber F, Weiler N, Weimann A, Werdan K, Welte T, German Interdisciplinary Association for Intensive and Emergency Care Medicine, German Sepsis Society (2010) Prevention, diagnosis, treatment, and follow-up care of sepsis. First revision of the S2k Guidelines of the German Sepsis Society (DSG) and the German Interdisciplinary Association for Intensive and Emergency Care Medicine (DIVI). *Anaesthesist.* 59(4): 347-70.

Rhee C, Klompas M (2017) New Sepsis and Septic Shock Definitions: Clinical Implications and Controversies. *Infect Dis Clin North Am.* 31(3): 397-413.

Ricciardi R, Rothenberger DA, Madoff RD, Baxter NN (2007) Increasing prevalence and severity of *Clostridium difficile* colitis in hospitalized patients in the United States. *Arch Surg.* 142(7): 624-31.

Richard C, Warszawski J, Anguel N et al (2003) Early use of the pulmonary artery catheter and outcomes in patients with shock and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA.* 290(20): 2713-20.

Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP (2000) Nosocomial infections in combined medical-surgical intensive care units in the United States. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 21(8): 510-15.

Riley TV, Webb SA, Cadwallader H, Briggs BD, Christiansen L, Bowman RA (1996) Outbreak of gentamicin-resistant *Acinetobacter baumannii* in an

intensive care unit: clinical, epidemiological and microbiological features. *Pathology*. 28(4): 359-63.

Rimes-Stigare C, Frumento P, Bottai M, Mårtensson J, Martling CR, Bell M (2015) Long-term mortality and risk factors for development of end-stage renal disease in critically ill patients with and without chronic kidney disease. *Crit Care*. 19:383.

Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M (2001) Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 345(19): 1368-77.

Rochwerg B, Alhazzani W, Gibson, Ribic CM, Sindi A, Heels-Ansdell D, Thabane L, Fox-Robichaud A, Mbuagbaw L, Szczeklik W, Alshamsi F, Altayyar S, Ip W, Li G, Wang M, Włodarczyk A, Zhou Q, Annane D, Cook DJ, Jaeschke R, Guyatt GH; FISSH Group (Fluids in Sepsis and Septic Shock) (2015) Fluid type and the use of renal replacement therapy in sepsis: a systematic review and network meta-analysis. *Intensive Care Med*. 41(9): 1561-71.

Rochwerg B, Alhazzani W, Sindi A, Heels-Ansdell D, Thabane L, Fox-Robichaud A, Mbuagbaw L, Szczeklik W, Alshamsi F, Altayyar S, Ip WC, Li G, Wang M, Włodarczyk A, Zhou Q, Guyatt GH, Cook DJ, Jaeschke R, Annane D; Fluids in Sepsis and Septic Shock Group (2014) Fluid resuscitation in sepsis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med*. 161(5): 347-55.

Rodloff AC, Krüger M (2012) Chronic *Clostridium botulinum* infections in farmers. *Anaerobe*. 18(2): 226-8.

Romanelli G, Cravarezza P, Group IIMS (1995) Intramuscular meropenem in the treatment of bacterial infections of the urinary and lower respiratory tracts. *J Antimicrob Chemother*. 36 Suppl A: 109-19.

Van Ruler O, Lamme B, Gouma DJ, Reitsma JB, Boermeester MA (2007) Variables associated with positive findings at relaparotomy in patients with secondary peritonitis. *Crit Care Med.* 35(2): 468-76.

Rupnik M, Jancic S (2016) An update on *Clostridium difficile* toxinotyping. *J Clin Microbiol.* 54(1): 13-8.

Russell JA (2006) Management of sepsis. *N Engl J Med.* 355(16):1699-713.

Sadique Z, Grieve R, Harrison D, Rowan K (2015) Cost-effectiveness of early parenteral versus enteral nutrition in critically ill patients. *Value Health.* 18(7): A532.

Safdar A, Armstrong D (2011) Infections in patients with hematologic neoplasms and hematopoietic stem cell transplantation: neutropenia, humoral, and splenic defects. *Clin Infect Dis.* 53(8): 798-806.

Safdar N, Handelsman J, Maki DG (2004) Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in Gram-negative bacteraemia? A metaanalysis. *Lancet Infect Dis.* 4(8): 519–27.

Santos PR, Monteiro DLS (2015) Acute kidney injury in an intensive care unit of a general hospital with emergency room specializing in trauma: an observational prospective study. *BMC Nephrol.* 16:30.

Sasse KC, Nauenberg E, Long A, Anton B, Tucker HJ, Hu TW (1995) Longterm survival after intensive care unit admission with sepsis. *Crit Care Med* 23(6): 1040-7

Scales BS, Huffnagle GB (2013) The microbiome in wound repair and tissue fibrosis. *J Pathol.* (2): 323-31.

Schellongowski P, Staudinger T, Kundi M, Laczika K, Locker GJ, Bojic A, Robak O, Fuhrmann V, Jäger U, Valent P, Sperr WR (2011) Prognostic

factors for intensive care unit admission, intensive care outcome, and post-intensive care survival in patients with de novo acute myeloid leukemia: a single center experience. *Haematologica*. 96(2):231–7.

Schiffer CA, Anderson KC, Bennett CL, Bernstein S, Elting LS, Goldsmith M, Goldstein M, Hume H, McCullough JJ, McIntyre RE, Powell BL, Rainey JM, Rowley SD, Rebutta P, Troner MB, Wagnon AH; American Society of Clinical Oncology (2011) Platelet transfusion for patients with cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol*. 19(5): 1519-38.

Schneider JI (2004) Rapid infectious killers. *Emerg Med Clin North Am*. 22(4): 1099-115.

Schneidewind A, Ehrenstein B, Salzberger B (2009) Infektionen als Ursache von Fieber unklarer Genese. *Internist (Berl)*. 50: 659(6)-67.

Schnürer S, Beier J, Croner R, Rieker RJ, Horch RE. (2012) *Chirurg*. 83(11): 943-52.

Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, Rubenfeld G, Kahn JM, Shankar-Hari M, Singer M, Deutschman CS, Escobar GJ, Angus DC (2016) Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 315(8): 762-74.

Schuetz AN (2014) Antimicrobial resistance and susceptibility testing of anaerobic bacteria. *Clin Infect Dis* 59(5): 698-705.

Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, Nigos C, Pawlik AJ, Esbrook CL, Spears L, Miller M, Franczyk M, Deprizio D, Schmidt GA, Bowman A, Barr R, McCallister KE, Hall JB, Kress JP (2009) Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. *Lancet*. 373(9678): 1874-82

Seder CW, Kramer M, Long G, Uzieblo MR, Shanley CJ, Bove P (2009) Clostridium septicum aortitis: Report of two cases and review of the literature. J Vasc Surg. 49(5): 1304-9.

Set R, Kandian S, Koppikar GV (2001) Clostridium ramosum in a case of cerebellar abscess. Indian J Med Microbiol. (3): 149-50.

Sevransky JE, Checkley W, Herrera P, Pickering BW, Barr J, Brown SM, Chang SY, Chong D, Kaufman D, Fremont RD, Girard TD, Hoag J, Johnson SB, Kerlin MP, Liebler J, O'Brien J, O'Keefe T, Park PK, Pastores SM, Patil N, Pietropaoli AP, Putman M, Rice TW, Rotello L, Siner J, Sajid S, Murphy DJ, Martin GS; United States Critical Illness and Injury Trials Group-Critical Illness Outcomes Study Investigators (2015) Protocols and hospital mortality in critically ill patients: the United States Critical Illness and Injury Trials Group Critical Illness Outcomes Study. Crit Care Med. 43(10): 2076-84.

Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, Rubenfeld G, Kahn JM, Shankar-Hari M, Singer M, Deutschman CS, Escobar GJ, Angus DC (2016) Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 315(8):762-74.

Shah M, Bishburg E, Baran DA, Chan T (2009) Epidemiology and outcomes of clostridial bacteremia at a tertiary-care institution. ScientificWorldJournal. 9: 144-8.

Shah S, Hankenson J, Pabbathi S, Greene J, Nanjappa S (2016) Clostridium tertium in neutropenic patients: case series at a cancer institute. Int J Infect Dis. 51: 44-46.

Shapiro RL, Hatheway C, Swerdlow DL (1998) Botulism in the United States: a clinical and epidemiologic review. Ann Intern Med. 129(3): 221-8.

Shehabi Y, Bellomo R, Reade MC, Bailey M, Bass F, Howe B, McArthur C, Seppelt IM, Webb S, Weisbrodt L; Sedation Practice in Intensive Care Evaluation (SPICE) Study Investigators; ANZICS Clinical Trials Group (2012) Early intensive care sedation predicts long-term mortality in ventilated critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 186(8): 724-31.

Shen A, Ologun GO, Behm R (2017) Fulminant Hepatic Failure and Fatal Cerebral Edema Following *Clostridium perfringens* Bacteremia: Case Report and Review of Literature. *Cureus.* 9(9): e1714.

Sherertz RJ (1996) Surveillance for infections associated with vascular catheters. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 17(11): 746-52.

Simpson SQ, Gaines M, Hussein Y, Badgett RG (2016) Early goal-directed therapy for severe sepsis and septic shock: A living systematic review. *J Crit Care.* 36: 43-8.

Singbartl K, Kellum JA (2012) AKI in the ICU: definition, epidemiology, risk stratification, and out-comes. *Kidney Int.* 81(9):819–825.

Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC (2016) The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 315(8): 801-10.

Smith-Elekes S, Weinstein MP (1993) Blood cultures. *Infect Dis Clin North Am.* 7(2): 221-34.

Soares MO, Welton NJ, Harrison DA, Peura P, Shankar- Hari M, Harvey SE, Madan JJ, Ades AE, Palmer SJ, Rowan KM (2012) An evaluation of the feasibility, cost and value of information of a multicentre randomized controlled trial of intravenous immunoglobulin for sepsis (severe sepsis and

septic shock): incorporating a systematic review, meta-analysis and value of information analysis. *Health Technol Assess.* 16(7): 1-186.

Sobel J (2005) Botulism. *Clin Infect Dis.* 41(8): 1167-73.

Song F, Zhong LJ, Han L, Xie GH, Xiao C, Zhao B, Hu YQ, Wang SY, Qin CJ, Zhang Y, Lai DM, Cui P, Fang XM (2014) Intensive insulin therapy for septic patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Biomed Res Int.* 2014:698265

De Sousa AG, Fernandes Junior CJ, Santos GPD, Laselva CR, Polessi J, Lisboa LF, Akamine N, Silva E (2008) The impact of each action in the Surviving Sepsis Campaign measures on hospital mortality of patients with severe sepsis/septic shock. *Einstein.* 6(3):323-7.

Sprung CL, Truog RD, Curtis JR, Joynt GM, Baras M, Michalsen A, Briegel J, Kesecioglu J, Efferen L, De Robertis E, Bulpa P, Metnitz P, Patil N, Hawryluck L, Manthous C, Moreno R, Leonard S, Hill NS, Wennberg E, McDermid RC, Mikstacki A, Mularski RA, Hartog CS, Avidan A (2014) Seeking worldwide professional consensus on the principles of end-of-life care for the critically ill. The Consensus for Worldwide End-of-Life Practice for Patients in Intensive Care Units (WELPICUS) study. *Am J Respir Crit Care Med.* 190(8): 855-66.

Stanworth SJ, Estcourt LJ, Llewelyn CA, Murphy MF, Wood EM, TOPPS Study Investigators (2014) Impact of prophylactic platelet transfusions on bleeding events in patients with hematologic malignancies: a subgroup analysis of a randomized trial. *Transfusion.* 54(10): 2385-93.

Stevens DL, Aldape MJ, Bryant AE (2012) Life-threatening clostridial infections. *Anaerobe.* 18(2): 254-9.

St Jean AT, Zhang M, Forbes NS (2008) Bacterial therapies: completing the cancer treatment toolbox. *Curr Opin Biotechnol.* 19(5): 511-517.

Storgaard M, Hallas J, Gahrn-Hansen B, Pedersen SS, Pedersen C, Lassen AT (2013) Short- and longterm mortality in patients with community-acquired severe sepsis and septic shock. *Scand J Infect Dis.* 45(8): 577-83

Suchner U, Kuhn KS, Furst P (2000) The scientific basis of immunonutrition. *Proc Nutr Soc.* 59(4): 553-63.

Susantitaphong P, Cruz DN, Cerda J, Abulfaraj M, Alqahtani F, Koulouridis I, Jaber BL Acute Kidney Injury Advisory Group of the American Society of Nephrology (2013) World incidence of AKI: a meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 8(9):1482–1493.

Sutton SS, Jumper M, Shah A, Edun B (2017) Clostridium tertium Peritonitis and Concurrent Bacteremia in a Patient With a History of Alcoholic Cirrhosis. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 5(3): 2324709617731457.

Swartz R., Pasko D., O'Toole J., Starmann B (2004). Improving the delivery of continuous renal replacement therapy using regional citrate anticoagulation. *Clin Nephrol* 61 (2): 134-43.

Synnott K, Mealy K, Merry C, Kyne L, Keane C, Quill R (1998) Timing of surgery for fulminating pseudomembranous colitis. *Br J Surg.* 85(2): 229-31.

Tabah A, Koulenti D, Laupland K, Misset B, Valles J, Bruzzi de Carvalho F, Paiva JA, Cakar N, Ma X, Eggimann P, Antonelli M, Bonten MJ, Csomos A, Krueger WA, Mikstacki A, Lipman J, Depuydt P, Vesin A, Garrouste-Orgeas M, Zahar JR, Blot S, Carlet J, Brun-Buisson C, Martin C, Rello J, Dimopoulos G, Timsit JF (2012) Characteristics and determinants of outcome of hospital-acquired bloodstream infections in intensive care units: The EUROBACT International Cohort Study. *Intensive Care Med.* 38(12):1930-45.

Tablan OC, Anderson LJ, Besser R, Bridges C, Hajjeh R; CDC; Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (2004) Guidelines for preventing health-care-associated pneumonia, 2003: recommendations of the CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. *MMWR Recomm Rep.* 53(RR-5): 1-36.

Taccone FS, Artigas AA, Sprung CL, Moreno R, Sakr Y, Vincent JL (2009) Characteristics and outcomes of cancer patients in European ICUs. *Crit Care.* 13(1): R15.

Talpaert MJ, Gopal Rao G, Cooper BS, Wade P (2011) Impact of guidelines and enhanced antibiotic stewardship on reducing broadspectrum antibiotic usage and its effect on incidence of *Clostridium difficile* infection. *J Antimicrob Chemother.* 66(9): 2168–74.

Thooft A, Favory R, Salgado DR, Taccone FS, Donadello K, De Backer D, Creteur J, Vincent JL (2011) Effects of changes in arterial pressure on organ perfusion during septic shock. *Crit Care.* 15(5): R222.

Tian HH, Han SS, Lv CJ, Wang T, Li Z, Hao D, Shang QM, Wang XZ (2012) The effect of early goal lactate clearance rate on the outcome of septic shock patients with severe pneumonia. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 24(1): 42-45.

Tiancha H, Jiyong J, Min Y (2015) How to Promote Bedside Placement of the Postpyloric Feeding Tube: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 39(5): 521-30.

Toh CH, Ticknor LO, Downey C, Giles AR, Paton RC, Wenstone R (2003) Early identification of sepsis and mortality risks through simple, rapid clot-waveform analysis. Implications of lipoprotein-complexed C reactive protein formation. *Intensive Care Med.* 29(1): 55-61.

Tonelli M, Manns B, Feller-Kopman D (2002) Acute renal failure in the intensive care unit: a systematic review of the impact of dialytic modality on mortality and renal recovery. *Am J Kidney Dis.* 40(5): 875-85.

Toubes E, Singh K, Yin D, Lyu R, Glick N, Russell L, Mohapatra S, Saghal N, Weinstein RA, Trenholme G (2003) Risk factors for antibiotic-resistant infection and treatment outcomes among hospitalized patients transferred from long-term care facilities: does antimicrobial choice make a difference? *Clin Infect Dis.* 36(6): 724–730.

Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, Whitley RJ (2004). Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis.* 39(9): 1267-84.

Turnbull TL, Cline KS (1985) Spontaneous clostridial myonecrosis. *J Emerg Med* 3(5): 353-60.

Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, Bouman C, Macedo E, Gibney N, Tolwani A, Oudemans-van Straaten H, Ronco C, Kellum JA (2007) Continuous renal replacement therapy: a worldwide practice survey. The beginning and ending supportive therapy for the kidney (B.E.S.T. kidney) investigators. *Intensive Care Med.* 33(9): 1563-70.

Ugarte H, Silva E, Mercan D, de Mendonça A, Vincent JL (1999) Procalcitonin as a marker of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 27(3): 498-504.

Valiquette L, Cossette B, Garant MP, Diab H, Pépin J. (2007) Impact of a reduction in the use of high-risk antibiotics on the course of an epidemic of *Clostridium difficile*-associated disease caused by the hypervirulent NAP1/027 strain. *Clin Infect Dis.* 45Suppl. 2: S112-S121.

Villet S, Chiolerio RL, Bollmann MD, Revelly JP, Cayeux R N MC, Delarue J, Berger MM (2005) Negative impact of hypocaloric feeding and energy balance on clinical outcome in ICU patients. *Clin Nutr.* 24(4): 502-9.

Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoin MH, Wolff M, Spencer RC, Hemmer M (1995) European Prevalence of Infection in Intensive Care International Advisory Committee. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe: Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care Study. *JAMA.* 1995; 274(8): 639-44.

Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, Sprung CL, Colardyn F, 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. *Crit Care Med.* 26(11): 1793-800.

Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG (1996) The SOFA score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 22(7): 707-10.

Vincent JL, Opal SM, Marshall JC, Tracey KJ (2013a) Sepsis definitions: time for change. *Lancet.* 381(9868): 774-775.

Vincent JL, Ramesh MK, Ernest D, LaRosa SP, Pachi J, Aikawa N, Hoste E, Levy H, Hirman J, Levi M, Daga M, Kutsogiannis DJ, Crowther M, Bernard GR, Devriendt J, Puigserver JV, Blanzaco DU, Esmon CT, Parrillo JE, Guzzi L, Henderson SJ, Pothirat C, Mehta P, Fareed J, Talwar D, Tsuruta K, Gorelick KJ, Osawa Y, Kaul I (2013b) A randomized, doubleblind, placebo-controlled, phase 2b study to evaluate the safety and efficacy of recombinant human soluble thrombomodulin, ART-123, in

patients with sepsis and suspected disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med.* 41(9): 2069-79.

Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, Moreno R, Lipman J, Gomersall C, Sakr Y, Reinhart K; EPIC II Group of Investigators (2009) International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA.* 302(21): 2323-9.

Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, Moreno R, Carlet J, Le Gall JR, Payen D (2006) Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med.* 34(2): 344-53.

Vinsonneau C, Camus C, Combes A, Costa de Beauregard MA, Klouche K, Boulain T, Pallot JL, Chiche JD, Taupin P, Landais P, Dhainaut JF; Hemodiafe Study Group (2006) Continuous venovenous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome: a multicentre randomised trial. *Lancet.* 368(9533): 379-85.

Volakli E, Spies C, Michalopoulos A, Groeneveld AB, Sakr Y, Vincent JL (2010) Infections of respiratory or abdominal origin in ICU patients: what are the differences? *Crit Care.* 14(2): R32.

Volbeda M, Wetterslev J, Gluud C, Zijlstra JG, van der Horst IC, Keus F (2015) Glucocorticosteroids for sepsis: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med.* 41(7): 1220-34.

Wacha H, Hau T, Dittmer R, Ohmann C (1999) Risk factors associated with intraabdominal infections: a prospective multicenter study. *Peritonitis Study Group. Langenbecks Arch Surg.* 384(1): 24-32.

Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P (2013) Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 13(5): 426-35.

De Waele J, Lipman J, Sakr Y, Marshall JC, Vanhems P, Barrera Groba C, Leone M, Vincent JL (2014) EPIC II Investigators. Abdominal infections in the intensive care unit: Characteristics, treatment and determinants of outcome. *BMC Infect Dis.* 14:420.

Wallace WC, Cinat M, Gornick WB, Lekawa ME, Wilson SE (1999) Nosocomial infections in the surgical intensive care unit: a difference between trauma and surgical patients. *Am Surg.* 65(10): 987-90.

Wang HE, Shapiro NI, Griffin R, Safford MM, Judd S, Howard G (2012) Chronic medical conditions and risk of sepsis. *PLoS One.* 7(10): e48307.

Wang JT, Chang SC, Ko WJ, Chang YY, Chen ML, Pan HJ, Luh KT (2001) A hospital-acquired outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection initiated by a surgeon carrier. *J Hosp Infect.* 47(2): 104-9.

Warny M, Pepin J, Fang A, Killgore G, Thompson A, Brazier J, Frost E, McDonald LC (2005) Toxin production by an emerging strain of *Clostridium difficile* associated with outbreaks of severe disease in North America and Europe. *Lancet.* 366(9491): 1079-84.

Warren BL, Eid A, Singer P, Pillay SS, Carl P, Novak I, Chalupa P, Atherstone A, Péntzes I, Kübler A, Knaub S, Keinecke HO, Heinrichs H, Schindel F, Juers M, Bone RC, Opal SM; KyberSept Trial Study Group (2001) High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA.* 286(15): 1869-78.

Weinstein MP, Towns ML, Quartey SM, Mirrett S, Reimer LG, Parmigiani G, Reller LB (1997) The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: a prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteremia and fungemia in adults. *Clin Infect Dis.* 24(4): 584-602.

Weinstein L, Barza MA (1973) Gas gangrene. *N Engl J Med* 1973; 289: 1129-31.

Weinstein MP, Reller LB, Murphy JR, Lichtenstein KA (1983) The clinical significance of positive blood cultures: a comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adults. I. Laboratory and epidemiologic observations. *Rev Infect Dis.* 5(1): 35-53.

Weis S, John E, Lippmann N, Mössner J, Lübbert C (2014) Clostridium difficile-Infektionen im Wandel der Zeit-ein Thema nur für den Internisten? *Zentralbl Chir.* 139(4): 460-8.

Weiss B (2013) Schwer verlaufende Clostridium-difficile-Infektionen: IfSG-Surveillancedaten von 2011 und 2012. *Epidemiol Bull.* 25: 233-40.

Weiss CH, Moazed F, McEvoy CA, Singer BD, Szleifer I, Amaral LA, Kwasny M, Watts CM, Persell SD, Baker DW, Sznajder JI, Wunderink RG (2011) Prompting physicians to address a daily checklist and process of care and clinical outcomes: a single-site study. *Am J Respir Crit Care Med.* 184(6): 680-6.

Weiss CH, Persell SD, Wunderink RG, Baker DW (2012) Empiric antibiotic, mechanical ventilation, and central venous catheter duration as potential factors mediating the effect of a checklist prompting intervention on mortality: an exploratory analysis. *BMC Health Serv Res.* 12: 198.

Werdan K, Pilz G, Bujdoso O, Fraunberger P, Fraunberger P, Neeser G, Schmieder RE, Viell B, Marget W, Seewald M, Walger P, Stuttmann R, Speichermann N, Peckelsen C, Kurowski V, Osterhues HH, Verner L, Neumann R, Müller-Werdan U; Score-Based Immunoglobulin Therapy of Sepsis (SBITS) Study Group (2007) Score-based immunoglobulin G therapy of patients with sepsis: the SBITS study. *Crit Care Med.* 35(12): 2693-701.

Westwood M, Ramaekers B, Whiting P, Tomini F2, Joore M2, Armstrong N1, Ryder S1, Stirk L1, Severens J3, Kleijnen J (2015) Procalcitonin testing to guide antibiotic therapy for the treatment of sepsis in intensive care settings and for suspected bacterial infection in emergency department settings: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess.* 19(96): v–xxv, 1.236.

Van de Wetering J, Westendorp RG, van der Hoeven JG, Stolk B, Feuth JD, Chang PC (1996) Heparin use in continuous renal replacement procedures: the struggle between filter coagulation and patient hemorrhage *J Am Soc Nephrol.* 7(1): 145-150.

Wheeler AP (2007) Recent developments in the diagnosis and management of severe sepsis. *Chest.* 132(6): 1967-76.

Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Schoenfeld D, Wiedemann HP, deBoisblanc B, Connors AF Jr, Hite RD, Harabin AL, National Heart, Lung, and Blood Institute, Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network (2006) Pulmonary artery versus central venous catheter to guide treatment of acute lung injury. *N Engl J Med.* 354(21): 2213-4.

Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Hayden D, deBoisblanc B, Connors AF Jr, Hite RD, Harabin AL, National Heart, Lung, and Blood Institute, Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network (2006) Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med.* 354(24): 2564-75.

Wiegand PN, Nathwani D, Wilcox MH, Stephens J, Shelbaya A, Haider S (2012) Clinical and economic burden of *Clostridium difficile* infection in Europe: a systematic review of healthcare-facility-acquired infection. *J Hosp Infect.* 81(1): 1-14.

Wilson M, Weinreb J, Hoo GW (2007) Intensive insulin therapy in critical care: a review of 12 protocols. *Diabetes Care.* 30(4): 1005-11.

Wolff JL, Starfield B, Anderson G (2002) Prevalence, expenditures, and complications of multiple chronic conditions in the elderly. *Arch Intern Med.* 162(20): 2269-76.

Wolkewitz M, Cooper BS, Palomar-Martinez M, Alvarez-Lerma F, Olaechea-Astigarraga P, Barnett AG, Harbarth S, Schumacher M (2014) Multilevel competing risk models to evaluate the risk of nosocomial infection. *Crit Care.* 18(2): R64.

Wunsch H, Angus DC, Harrison DA, Collange O, Fowler R, Hoste EA, de Keizer NF, Kersten A, Linde-Zwirble WT, Sandiumenge A, Rowan KM (2008) Variation in critical care services across North America and Western Europe. *Crit Care Med.* 36(10): 2787-93, e1-9.

Xu JY, Chen QH, Xie JF, Pan C, Liu SQ, Huang LW, Yang CS, Liu L, Huang YZ, Guo FM, Yang Y, Qiu HB (2014) Comparison of the effects of albumin and crystalloid on mortality in adult patients with severe sepsis and septic shock: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Crit Care.* 18(6): 702.

Yamakawa K, Ogura H, Fujimi S, Morikawa M, Ogawa Y, Mohri T, Nakamori Y, Inoue Y, Kuwagata Y, Tanaka H, Hamasaki T, Shimazu T (2013) Recombinant human soluble thrombomodulin in sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: a multicenter propensity score analysis. *Intensive Care Med.* 39(4): 644-2.

Yong CH, Lam M (2017) Discitis and *Clostridium perfringens* bacteraemia. *BMJ Case Rep.* pii: bcr-2017-220646.

Young D, Lamb SE, Shah S, MacKenzie I, Tunnicliffe W, Lall R, Rowan K, Cuthbertson BH, OSCAR Study Group (2013) High-frequency oscillation for acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 368(9): 806-813.

Yu B, Tian HY, Hu ZJ, Zhao C, Liu LX, Zhang Y, Zhu GJ, Wang LT, Wu XH, Li J (2013) Comparison of the effect of fluid resuscitation as guided either

by lactate clearance rate or by central venous oxygen saturation in patients with sepsis. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 25(10): 578-83.

Zaïss NH, Weile J, Ackermann G, Kuijper E, Witte W, Nuebel U (2007) A case of *Clostridium difficile*-associated disease due to the highly virulent clone of *Clostridium difficile* PCR ribotype 027. *Euro Surveill*. 12(11): E071115.1.

Zakariah AN, Cozzi SM, Van Nuffelen M, Clausi CM, Pradier O, Vincent JL (2008) Combination of biphasic transmittance waveform with blood procalcitonin levels for diagnosis of sepsis in acutely ill patients. *Crit Care Med*. 36(5): b1507-12.

Van Zanten AR, Polderman KH, van Geijlswijk IM, van der Meer GY, Schouten MA, Girbes AR (2008) Ciprofloxacin pharmacokinetics in critically ill patients: a prospective cohort study. *J Crit Care*. 23(3): 422-30.

Zaragoza R, Artero A, Camarena JJ, Sancho S, Gonzalez R, Nogueira JM (2003) The influence of inadequate empirical antimicrobial treatment on patients with bloodstream infections in an intensive care unit. *Clin Microbiol Infect*. 9(5): 412-8.

Zarbock A, Kellum JA, Schmidt C, Van Aken H, Wempe C, Pavenstädt H, Boanta A, Gerß J, Meersch M (2016) Effect of early vs delayed initiation of renal replacement therapy on mortality in critically ill patients with acute kidney injury: the ELAIN randomized clinical trial. *JAMA*. 315(20): 2190-9.

Zarychanski R, Abou-Setta AM, Kanji S, Turgeon AF, Kumar A, Houston DS, Rimmer E, Houston BL, McIntyre L, Fox-Robichaud AE, Hébert P, Cook DJ, Fergusson DA; Canadian Critical Care Trials Group (2015) The efficacy and safety of heparin in patients with sepsis: a systematic review and metaanalysis. *Crit Care Med*. 43(3): 511-8.

Zhang D, Micek ST, Kollef MH (2015) Time to appropriate antibiotic therapy is an independent determinant of postinfection ICU and hospital lengths of stay in patients with sepsis. *Crit Care Med.* 43(10): 2133-40.

Zhou SX, Qiu HB, Huang YZ, Yang Y, Zheng RQ (2002) Effects of norepinephrine, epinephrine, and norepinephrine-dobutamine on systemic and gastric mucosal oxygenation in septic shock. *Acta Pharmacol Sin.* 23(7): 654-8.

Zhu D, Zhang Y, Li S, Gan L, Feng H, Nie W (2014) Enteral omega-3 fatty acid supplementation in adult patients with acute respiratory distress syndrome: a systematic review of randomized controlled trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med.* 40(4): 504-12.

Zilberberg MD (2009) Clostridium difficile-related hospitalizations among US adults, 2006. *Emerg Infect Dis.* 15(1): 122-4.

Zilberberg MD, Shorr AF, Micek ST, Mody SH, Kollef MH (2008) Antimicrobial therapy escalation and hospital mortality among patients with health-care-associated pneumonia: a single-center experience. *Chest.* 134(5): 963-8.

Zühlke H (2006) Autologe Verfahren zur Therapie von Gefäßinfektionen. *Gefäßchirurgie.* 11(6): 409-22.

Beitragswerke

Hof H (2014) Spezielle Bakteriologie. In: *Duale Reihe, Medizinische Mikrobiologie.* Hof H, Dörries R (Hrg.) 5. Aufl. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, Germany, 357.

Holden J. (2010) Collection and transport of clinical specimens for anaerobic culture. In: *Clinical Microbiology Procedures Handbook, Vol. 1.*

Garcia LS, Isenberg HD (Hrg.) 3. Aufl. ASM Press, Washington, DC, USA, 686-693.

McClane BA, Robertson SL, Li J (2013) Clostridium perfringens. In: Food Microbiology: Fundamentals and Frontiers. Buchanan RL, Doyle MP (Hrg.) 4. Aufl. American Society for Microbiology, Washington, DC, USA, 465-89.

Stackebrand E, Hippe H (2001) Taxonomy and systematics. In: Clostridia. Biotechnology and Medical Applications. In: Clostridia: Biotechnology and Medical Applications. Bahl H, Durre P (Hrg.). Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 19-48.

Wiegel J, Tanner R, Rainey FA (2006) An Introduction to the Family Clostridiaceae. In: The Prokaryotes. Bd 4. Bacteria-Firmicutes, Cyanobacteria. Dworkin M, Falkow S, Rosenberg E, Schleifer KH, Stackebrandt E (Hrg.) 4. Aufl. Springer, New York, 654-78.

Quellen im Internet

American Society for Microbiologie (2014) Each day in the hospital raises risk of multidrug-resistant infection. [Online im Internet.] URL: https://www.eurekalert.org/pub_releases/2014-09/asfm-edi090214.php [Stand:18.11.2016, 15:15].

ClinCalc LLC (2016) SAPS II Calculator. [Online im Internet] URL: <http://clincalc.com/icumortality/SAPSII.aspx> [Stand:13.05.2016, 14:21].

ClinCalc LLC (2016) SOFA Calculator. [Online im Internet] URL: <http://clincalc.com/icumortality/sofa.aspx> [Stand:03.06.2016, 18:15].

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Nosokomiale versus ambulante Infektionen.	12
Tabelle 2: Symptome der Sepsis nach alter Definition..	24
Tabelle 3: Neue Sepsis Definition.....	27
Tabelle 4: Schwere Sepsis: Diagnose einer Organdysfunktion	28
Tabelle 5: Septischer Schock nach neuer Definition.	30
Tabelle 6: Prädiktoren einer fulminanten Clostridium difficile Infektion....	46
Tabelle 7: Klinische Relevanz von Clostridium species.....	53
Tabelle 8: Antibiose bei Anaerobiern.....	57
Tabelle 9: Antibiotikaresistenzen bei Clostridium species.	57
Tabelle 10: Patientencharakteristika.....	67
Tabelle 11: Erregernachweis bei allen Patienten.....	74
Tabelle 12: Aufnahmelabor Gesamtpatienten.	77
Tabelle 13: Charakteristika bei ICU-Patienten.....	79
Tabelle 14: Laborparameter, Vitalparameter und arterielle BGA von ICU- Patienten bei Aufnahme.....	81
Tabelle 15: Therapiemaßnahmen bei ICU-Patienten.	84
Tabelle 16: Charakteristika bei Verstorbenen und Überlebenden.	87
Tabelle 17: Univariate Regressionsanalyse: Prädiktoren für Krankenhaussterblichkeit bei Patienten mit Clostridium non- difficile Infektion.....	90
Tabelle 18: Multivariate Regressionsanalyse: Prädiktoren für Krankenhaussterblichkeit bei Patienten mit Clostridium non- difficile Infektion.....	90
Tabelle 19: Therapiemaßnahmen bei Clostridium-non-difficile Bakteriämie.	92
Tabelle 20: Populationsbezogenes Risiko für Anaerobierbakteriämien entsprechend ihrer zugrundeliegenden Erkrankungen.....	98

9. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Risikofaktoren für das Neuauftreten von Infektionen auf ICU.	21
Abbildung 2: Aufnahmegrund.	68
Abbildung 3: Clostridium species	70
Abbildung 4: Clostridiennachweis bei ICU Patienten.....	70
Abbildung 5: Clostridiennachweis bei Nicht-ICU Patienten	71
Abbildung 6: Polimikrobielle Infektionen	73
Abbildung 7: Erregernachweis bei ICU Patienten.....	75
Abbildung 8: Erregernachweis bei Nicht-ICU Patienten.	75
Abbildung 9: Kaplan-Meier Überlebenskurve: ICU versus Nicht-ICU	85

10. Danksagung

An erster Stelle gilt mein Dank meinem Doktorvater Herrn PD. Dr. med. Valentin Fuhrmann für seine wissenschaftliche und methodische Unterstützung während der gesamten Bearbeitungsphase meiner Dissertation.

Außerdem gilt mein Dank Frau Dr. med. Karoline Horvatits und Herrn Dr. med. Thomas Horvatits, die mich bei der Bearbeitung stets durch zielführende Diskussionen und anhaltende Hilfestellung begleitet und unterstützt haben.

Bei meinen Eltern und meinem Ehemann möchte ich mich ganz besonders herzlich bedanken für die uneingeschränkte, liebevolle und vielseitige Unterstützung während meines Studiums, ohne die diese Arbeit so nicht möglich gewesen wäre.

Ich möchte mich an dieser Stelle auch bei meinen Freunden, für die unermüdliche Stärkung und Motivierung danken, sowie für das stets offene Ohr für meine Gedanken.

11. Lebenslauf

Lebenslauf aus datenschutzrechtlichen Gründen nicht enthalten.

Lebenslauf aus datenschutzrechtlichen Gründen nicht enthalten.

12. 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: