

Aus dem Zentrum für Kardiologie
Klinik für Innere Medizin, allgemeine und Interventionelle Kardiologie und
Internistische Intensivmedizin
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vergleich zwischen SIRS-Kriterien und SOFA-Score als Mortalitätsprädiktor bei
Patienten mit Sepsis auf einer internistischen Intensivstation

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Bernard Nicolas Prengel
aus Koblenz

Mainz, 2023

Wissenschaftlicher Vorstand:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion:

18. April 2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	7
Tabellenverzeichnis	8
1. Einleitung	9
1.1.) Definition der Sepsis	9
1.2.) Geschichtlicher Hintergrund	9
2. Literaturdiskussion	11
2.1.) Konsensuskonferenzen	11
2.1.1.) Sepsis-1	11
2.1.2.) Sepsis-2	15
2.1.3.) Sepsis-3	18
2.2.1.) SOFA-Score	19
2.2.2.) Septischer Schock	20
2.2.) Screening	20
2.3.) PIRO-System	21
2.4.) Epidemiologie der Sepsis	22
2.5.) Post Sepsis Syndrom	26
2.6.) Mortalität	28
2.7.) Kosten der Sepsistherapie	30
2.8.) Erregerspektrum und Infektionsfokus	31
2.9.) Pathophysiologie der Sepsis	32
2.10.) Therapie	37
2.10.1.) Therapie der Infektion und Kontrolle der Infektionsquelle	37
2.10.2.) Hämodynamik	38
2.10.3.) Zusätzliche Therapie	39
2.10.4.) Metabolismus	39
2.10.5.) Mechanische Ventilation	40
3. Fragestellung/Zielsetzung	41
4. Material und Methoden	42
4.1.) Patienten	42
4.2.) Statistische Auswertung	50
4.2.1.) Hauptfragestellung	50

4.2.2.) Beobachtungseinheit	50
4.2.3.) Zielgrößen	50
4.2.4.) Verwendete Tests	50
4.2.5.) Kategorien	50
4.2.5.1.) SIRS-Kriterien	51
4.2.5.2.) SOFA-Score	51
4.2.6.) Programm	51
4.2.7.) Kooperation	51
5. Ergebnisse	52
6. Diskussion	57
6.1.) Sepsis-2 vs. Sepsis-3	57
6.2.) Sepsis außerhalb Europas und Nordamerikas	62
6.3.) Sepsis außerhalb der Intensivstation	63
6.4.) Unterschiede in der Risikostratifikation	64
6.5.) Besonderheiten unserer Kohorte	65
6.6.) Sepsis-3 - Erhöhte Mortalität durch Verzögerung in der Diagnosestellung	66
6.8.) Niedrigere Sensitivität auf Kosten einer hohen Spezifität	73
6.9.) Schlussfolgerung	73
7. Zusammenfassung	75
8. Literaturverzeichnis	76
9. Danksagung	83
10. Tabellarischer Lebenslauf	84

Abkürzungsverzeichnis

95% CI	95%-Konfidenzintervall
ACCP	American College of Chest Physicians
ADAMTS13.....	von Willebrand-Faktor spaltende Protease
APC	Antigen Presenting Cells
aPTT	Partielle Thromboplastinzeit
ARDS	Akutes respiratorisches Distress Syndrom
ATP	Adenosintriphosphat
AUROC	Die Fläche unter der Kurve (englisch: Area Under the Curve)
C3a.....	Aktivierte Komplementkomponente 3
C5a.....	Aktivierte Komplementkomponente 5
CD	Unterscheidungsgruppen (englisch: Cluster of Differentiation)
CO.....	Kohlenmonoxid
DAMP	Danger Associated Molecular Pattern
DIC	Disseminierte intravaskuläre Gerinnung
ECMO	Extracorporeal Membrane Oxygenation
ESICM.....	European Society of Intensive Care Medicine
et. al.	und andere (lateinisch: et alii oder et aliae)
Exp(b).....	Odds Ratio
Faktor III	Gewebefaktor des Gerinnungssystems
FiO ₂	Inspiratorischer Sauerstoffanteil eines beatmeten Patienten
GCS	Glasgow Coma Scale
Horowitz Index.....	Oxygenierungsindex
HR	Hazard Ratio
INR	International Normalized Ratio
INSEP	Inzidenz der schweren Sepsis und des septischen Schocks auf Intensivstationen in Deutschland

kPa	Kilopascal
LPB	Lipopolysaccharid Binding Protein
LPS	Lipopolysaccharid
MDR	Multi-Drug Resistant Organisms
mEq	Milliequivalent
mg	Milligramm
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MODS	Multiorganversagen
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylokokkus aureus
NF-κB	Nuclear Factor κB
NLR	NOD-Like-Receptor
NO	Stickstoffmonoxid
PAI-1	Plasminogen Activator Inhibitor
PAMP	Pathogen Associated Molecular Pattern
paO ₂	arterieller Sauerstoffpartialdruck
PICS	Post Intensive Care Syndrom
PIRO	Predisposition, Infection, Response and Organ Dysfunction
PRR	Pattern Recognition Receptor
PSS	Post Sepsis Syndrom
qSOFA	Quick Sequential Organ Failure Assessment Score
RR	arterieller Blutdruck nach Riva-Rocci
SCCM	Society of Critical Care Medicine
SE	Standardfehler
SIRS	Systemisches Inflammatorisches Response Syndrom
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment Score
TLR4	Toll-Like-Receptor 4
WHA	Weltgesundheitsversammlung
WHO	Weltgesundheitsorganisation

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: BEZIEHUNGSDIAGRAMM VON SIRS, SEPSIS UND INFEKTIONEN, NACH BONE ET AL. 1991	14
ABBILDUNG 2: URSACHEN UND RESULTATE EINES PRIMÄREN UND SEKUNDÄREN MODS (MULTIORGANVERSAGEN), NACH BONE ET AL. 1991	15
ABBILDUNG 3: DAS PIRO-SYSTEM NACH BINKOWSKA ET AL., CENTRAL EUROPEAN JOURNAL OF IMMUNOLOGY 2015	22
ABBILDUNG 4: FALLZAHLEN UND STERBLICHKEITSRATEN VON SEPSIS-PATIENTEN IM KRANKENHAUS“ VON C. FLEISCHMANN ET. AL., ÄRZTEBLATT 2016	26
ABBILDUNG 5: KOMPLEXE PATHOPHYSIOLOGISCHE ABLÄUFE DER SEPSIS IN VIVO (BAUER ET. AL 2006, ANÄSTHESIOLOGE)	36
ABBILDUNG 6: MORTALITÄT DER PATIENTEN MIT SCHWERER SEPSIS AUFGETEILT NACH ERREICHTER PUNKTZAHL DER SIRS-KRITERIEN, KAUKONEN ET. AL. 2015 NEJM	60
ABBILDUNG 7: SIRS, QSOFA AND ORGAN DYSFUNKTION: VORHERSAGE EINER ORGANDYSFUNKTION NACH SEPSIS-3, WILLIAMS ET AL. (CHEST 2017).....	71
ABBILDUNG 8: VORHERSAGE DER 30-TAGESLETALITÄT DURCH SIRS VERSUS QSOFA, WILLIAMS ET AL. (CHEST 2017).....	72

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: EINSCHLUSSKRITERIEN DER STUDIE	43
TABELLE 2: AUSSCHLUSSKRITERIEN DER STUDIE	43
TABELLE 3: REKRUTIERTER PATIENTEN AUFGETEILT NACH REKRUTIERUNGSJAHR	44
TABELLE 4: ALTERSVERTEILUNG DER STUDIENPATIENTEN.....	44
TABELLE 5: INFEKTIONSFOKUS NACH HÄUFIGKEIT	45
TABELLE 6: ANZAHL DER PATIENTEN UND (WENN VORHANDEN) ZEITPUNKT DES VERSTERBENS ZUGETEILT NACH VIER SIRS-GRUPPEN.....	46
TABELLE 7: ANZAHL DER PATIENTEN GRUPPIERT NACH ERREICHTER PUNKTZAHL DER SIRS- KRITERIEN	47
TABELLE 8: ANZAHL DER TODESFÄLLE IN DEN EINZELNEN SIRS-GRUPPEN.....	47
TABELLE 9: ANZAHL DER PATIENTEN UND (WENN VORHANDEN) ZEITPUNKT DES VERSTERBENS ZUGETEILT NACH SECHS SOFA-GRUPPEN	48
TABELLE 10: ANZAHL DER PATIENTEN GRUPPIERT NACH ERREICHTER PUNKTZAHL DES SOFA-SCORES	49
TABELLE 11: ANZAHL DER TODESFÄLLE IN DEN EINZELNEN SOFA-GRUPPEN	49
TABELLE 12: VERTEILUNG DER SIRS-KRITERIEN NACH HÄUFIGKEIT.....	53
TABELLE 13: HOROVITZ-QUOTIENT	54
TABELLE 14: SYSTOLISCHER BLUTDRUCK (MMHG); KATECHOLAMINTHERAPIE (μ G/KG/MIN.)	54
TABELLE 15: SERUM-KREATININ (MG/DL)	54
TABELLE 16: GLASGOW-COMA-SCALE	55
TABELLE 17: ANZAHL DER THROMBOZYTEN IM SERUM.....	55
TABELLE 18: SERUM-BILIRUBIN (MG/DL).....	55
TABELLE 19: UNIVARIANTE COX-REGRESSIONSANALYSE	56

1. Einleitung

1.1.) Definition der Sepsis

Die Sepsis ist seit 2016 (1) definiert als eine durch eine dysregulierte Wirtsantwort auf eine Infektion verursachte lebensbedrohliche Organdysfunktion, die durch Krankheitserreger hervorgerufen wird. Dabei handelt es sich in der Regel um eine bakterielle Entzündung, es können aber auch Viren, Pilze oder Parasiten ursächlich sein.

1.2.) Geschichtlicher Hintergrund

Die erste dokumentierte Nutzung des Begriffes „Sepsis“ im medizinischen Kontext reicht circa 2700 Jahre zurück. In Gedichten Homers 400 Jahre v. Christus findet sich eine Beschreibung der Sepsis durch Hippokrates im „Corpus Hippocraticum“ (2). Hippokrates berichtet von einem - durch eine faulende Materie verursachtes Fieber. Das Wort Sepsis bedeutet aus dem Griechischen übersetzt so viel wie „Fäulnis“, welche durch die Zersetzung organischer Materie durch vorhandene Bakterien verursacht wird. Dies geschehe üblicherweise 7-14 Tage nach einer Verwundung und führe häufig zum Tod. Aristoteles (384-322 v. Christus) fügte dem hinzu, dass die Sepsis kleine Kreaturen erzeuge, die am Prozess des Verfaulens beteiligt seien (3). Die Universalgelehrten Aristoteles, Plutarch und Galen nutzen im weiteren Verlauf den Begriff der Sepsis mit derselben Bedeutung in ihren Aufzeichnungen (3).

Marcus Terentius Varro, ein römischer Universalgelehrter (116-27 v. Christus) in der Regentschaftszeit von Julius Cäsar, berichtet von kleinen Kreaturen (*animalia minuta*). Diese Kreaturen produzierten faulige Dämpfe, genannt „Miasma“, welche die Atmosphäre füllen und durch die Nase eingeatmet zu schweren Erkrankungen führen (4). Mutmaßlich ging diese Einschätzung auf eine südöstlich von Rom gelegene Sumpflandschaft mit dem Namen Paludi Pontine (pontinische Sumpfebene) zurück. Dort vermehrten sich vorwiegend Mosquitos, welche durch Malaria den Tod brachten. Es schien also logisch, dass noch kleinere Lebewesen als Mosquitos, unsichtbar für das Auge, für eine todbringende Erkrankung verantwortlich seien mussten (5).

Einige Jahrhunderte später findet sich in Niccholo Machiavellis Werk „der Fürst“ aus dem Jahre 1513, eine Beschreibung der Sepsis als „hektisches Fieber, anfangs leicht zu heilen, aber schwer zu erkennen. Wird es aber im Anfang nicht erkannt, und geschieht nichts dagegen, so ist es in der Folge leicht zu erkennen, aber schwer zu heilen“ (6) .

Die Forschungserkenntnisse des französischen Arztes Davaine (1812-1882) aus dem Jahr 1872 waren der Grundstein für ein generelles Umdenken bezüglich des Verständnisses über das Erkrankungsbild der Sepsis. Davaine injizierte einem Hasen Pus subkutan. Dieser verstarb nach 40 Stunden. Nun nahm er das Blut des verstorbenen Hasen und injizierte dieses wiederum einem gesunden Hasen, der kurz darauf verstarb. Er wiederholte diese Prozedur insgesamt 25 Mal. Nun galt Sepsis als Synonym einer Infektion. Das Konzept der Septikämie oder „Blutvergiftung“ war geboren. In Folge dessen wurde die Sepsis als systemische Infektion verstanden und deren Schwere an der Pathogenität des Erregers gemessen (7).

Der US-amerikanische Arzt William Osler (1849-1919) war der Erste, der Sepsis als Wirtsantwort des Körpers auf eine Infektion verstand. Der Patient sterbe durch eine systemische Immunantwort des Wirts auf die Infektion, und nicht durch die Infektion selbst (8).

Im Jahr 1914 schloss sich Hugo Schottmüller dieser oben genannten These an und prägte eine erste Definition der Sepsis, welche zum Großteil heute noch Gültigkeit hat: „Eine Sepsis liegt dann vor, wenn sich innerhalb des Körpers ein Herd gebildet hat, von dem kontinuierlich oder periodisch pathogene Bakterien in den Kreislauf gelangen und zwar derart, dass durch diese Invasion subjektive und objektive Krankheitserscheinungen ausgelöst werden“ (9).

In einem Essay von Lewis Thomas, geschrieben für das „New England Journal of Medicine“ im Jahr 1972, bestärkt er diese These und sieht in der körpereigenen Antwort gegen einen vorliegenden Erreger die treibende Kraft im Krankheitsprozess (10). Am 26. Mai 2017 wurde das Erkrankungsbild Sepsis mittels Resolution vom „World Health Assembly“ (WHA) und der Weltgesundheitsorganisation (WHO) als globales Gesundheitsproblem mit höchster Priorität anerkannt. Ziel dieser Maßnahme ist durch verbesserte Erkennung, Therapie und Prävention, die Sepsis zu bekämpfen (11). Die Resolution wurde von 194 Staaten weltweit unterzeichnet (12).

2. Literaturdiskussion

2.1.) Konsensuskonferenzen

Die Definition der Sepsis unterlag in den letzten dreißig Jahren durch maßgebliche neue Forschungserkenntnisse aus Pathophysiologie, Epidemiologie und Immunologie mehrfachen Änderungen. Im Folgenden wird dieser Evolutionsprozess der heutigen Definition dargelegt. Über einen Zeitraum von 30 Jahren fanden insgesamt drei Konsensuskonferenzen in den Jahren 1991, 2001 und 2016 statt. Ziel war es, eine universell gültige Definition zu formulieren, welche vor allem im klinischen Alltag Anwendung finden sollte, um zeitnah septische von nicht septischen Patienten zu trennen und somit so früh wie möglich adäquate Therapiemaßnahmen einzuleiten. Vor der ersten Konferenz existierte eine unübersichtliche Anzahl unterschiedlicher Definitionen und Interpretationen der Begriffe Bakteriämie, Septikämie, Sepsis, schwerer Sepsis und septischem Schock.

Unter dem heutzutage als veralteten und überholten Begriffen der „Septikämie“ und „Blutstrominfektion“ subsumierte man vor 1991 das ständige Einschwemmen von Erregern aus einem Infektionsherd ins Blut sowie die aktive Vermehrung derer im Blutkreislauf, in der Regel in Kombination mit klinischen Zeichen einer Infektion. Seit der ACCP/SCCM Konsensuskonferenz von 1991 wird der Gebrauch der Begriffe „Septikämie“ beziehungsweise „Blutvergiftung“ im klinischen Alltag nicht mehr empfohlen (13).

2.1.1.) Sepsis-1

Im Jahr 1991 wurde im Zuge der ersten Sepsis Konsensuskonferenz mit Beteiligung des „American College of Chest Physicians“ und der „Society of Critical Care Medicine“ in Chicago die erste Sepsis-Definition formuliert (13).

Im anschließend veröffentlichten Konsensuspapier wurde die überschießende Immunantwort des Wirts auf eine Infektion als Hauptgrund einer Sepsis definiert. Diese ist Folge eines - wie bereits 1914 durch Hugo Schottmüller beschrieben - ständigen

Einschwemmens von Pathogenen aus einem Infektionsherd in die Blutbahn. Dies führt zu den unten aufgeführten Krankheitserscheinungen (9).

Man unterscheidet die vier Entitäten: „Systemisches inflammatorisches Response Syndrom - SIRS, Sepsis, schwere Sepsis und Multiorganversagen = MODS. SIRS entspricht einem klinischen Syndrom. Es handelt sich definitionsgemäß um eine systemische Entzündungsreaktion des gesamten Organismus als Antwort auf einen unspezifischen Stimulus.

Ausschlaggebend für die Definition der Sepsis ist das simultane Vorhandensein einer mikrobiologisch bestätigten Infektion in Kombination mit zwei der insgesamt vier SIRS-Kriterien (Abbildung 1). Diese vier einfach zu erhebenden Parameter sind Temperatur, Herzfrequenz, Atemfrequenz und die Leukozytenanzahl im Differenzialblutbild (13).

- Fieber ($\geq 38,0^{\circ}\text{C}$) oder Hypothermie ($\leq 36,0^{\circ}\text{C}$)
- Tachykardie (Herzfrequenz $\geq 90/\text{min.}$)
- Tachypnoe (Frequenz $\geq 20/\text{min.}$) oder Hyperventilation (bestätigt durch Abnahme einer arteriellen Blutgasanalyse mit $\text{PaCO}_2 \leq 4,3 \text{ kPa}$ bzw. 33 mmHg)
- Leukozytose ($\geq 12.000/\text{mm}^3$) oder Leukopenie ($\leq 4000/\text{mm}^3$) oder mehr als 10% unreife Neutrophile im Differenzialblutbild

Ein SIRS kann auch ohne das Vorhandensein einer Infektion, z.B. im Rahmen einer akuten Pankreatitis, Lungenembolie, schweren Verbrennung, großen Operation oder nach dem Einsatz extrakorporaler Verfahren wie z.B. einer ECMO in der Herzchirurgie entstehen (Abbildung 1) (14).

Eine Sepsis existiert nach der Definition von 1991 als Kontinuum. Dies bewegt sich in Abhängigkeit der klinischen Schwere der Erkrankungssymptome von Sepsis über schwere Sepsis bis hin zum septischen Schock.

Eine schwere Sepsis liegt dann vor, wenn zusätzlich zu den oben genannten Kriterien eine Organschädigung besteht. Die schwere Sepsis ist assoziiert mit Organdysfunktion und Hypoperfusion, Mikrozirkulationsstörung oder Hypotonie. Mindestens eines der nachfolgenden Kriterien muss präsent sein für die Diagnose:

- akute Enzephalopathie (reduzierte Vigilanz, Unruhe, Desorientiertheit, Delir)

- Thrombozytopenie (Thrombozyten $\leq 100.000/\mu\text{l}$ oder Thrombozytenabfall $\geq 30\%$ in 24 Stunden ohne Blutverlust als Ursache)
- arterielle Hypoxämie ($\text{paO}_2 \leq 10 \text{ kPa}$ (75 mmHg) unter Raumluft, $\text{paO}_2/\text{FiO}_2 \leq 33 \text{ kPa}$ (250 mmHg) unter Sauerstoffapplikation ohne manifeste pulmonale oder kardiale Erkrankung als Ursache)
- renale Dysfunktion (Urinausscheidung $\leq 0,5 \text{ ml/kg/h}$ über mindestens eine Stunde trotz ausreichender Volumensubstitution und/oder Anstieg des Serum-Kreatinins $\geq 2\times$ über den Referenzbereich des jeweiligen Labors innerhalb von 48 Stunden)
- metabolische Azidose (Basendefizit $\leq 5,0 \text{ mEq/l}$ oder eine Plasma-Laktat-Konzentration $\geq 1,5\times$ oberhalb des Referenzbereichs des jeweiligen Labors)
- arterielle Hypotension (systolischer Blutdruck $< 90 \text{ mmHg}$)

Die Sepsis-induzierte Hypotonie beschreibt einen systolischen Blutdruck von $\text{RR} < 90 \text{ mmHg}$ oder Blutdruckabfalls von $> 40 \text{ mmHg}$ in Abwesenheit anderer Gründe für eine Hypotonie.

Folglich beschreibt der septische Schock eine persistierende Hypotonie trotz adäquater Flüssigkeitssubstitution einhergehend mit Zeichen der Hypoperfusion oder Organdysfunktion.

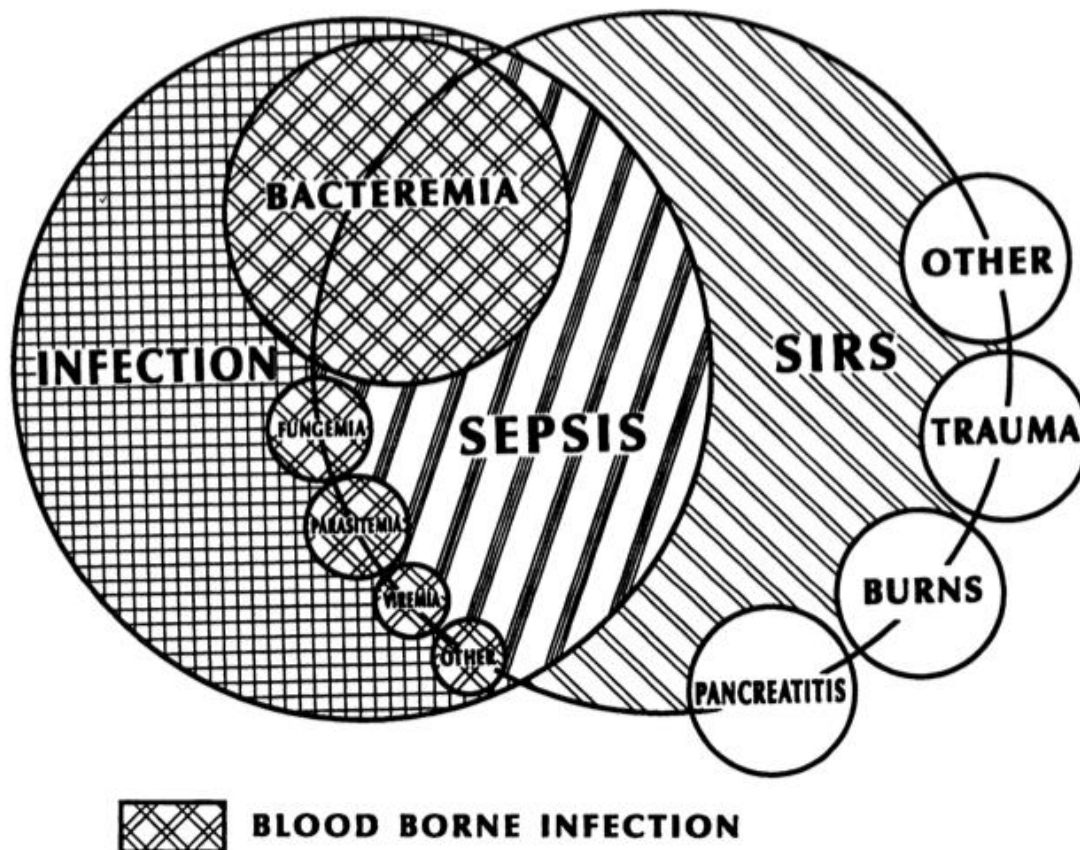


FIGURE 1. The interrelationship between systemic inflammatory response syndrome (SIRS), sepsis, and infection.

Abbildung 1: Beziehungsdiagramm von SIRS, Sepsis und Infektionen, nach Bone et al. 1991 (13)

Ebenfalls als ein Novum legte die Sepsis Konsensuskonferenz von 1991 in Chicago eine allgemein gültige Definition des sogenannten „Multiple Organ Dysfunction Syndrome“, auch als Multiorganversagen bezeichnet, kurz „MODS“ fest. Dies bezeichnet eine gleichzeitige oder sequenziell auftretende Organschädigung mit Funktionseinschränkung lebenswichtiger Organsysteme, so dass eine vorbestehende Homöostase nicht mehr aufrechterhalten werden kann. Dazu gehören Entitäten wie z.B. die akute Nierenschädigung, akute Lungenschädigung, septische Hepatopathie und septische Kardiomyopathie (13).

Unterschieden wird zwischen primärem und sekundärem MODS. Das primäre MODS beschreibt das unmittelbare Resultat eines klar definierten Stressors. Die Organdysfunktion findet hier frühzeitig statt und kann zweifelsfrei mit dem Stressor selbst in Verbindung gebracht werden (z.B. akute Nierenschädigung durch Rhabdomyolyse). Das sekundäre MODS hingegen tritt nicht als direkte Reaktion auf den Insult, sondern als Wirtsreaktion im Rahmen eines SIRS auf (Abbildung 2)

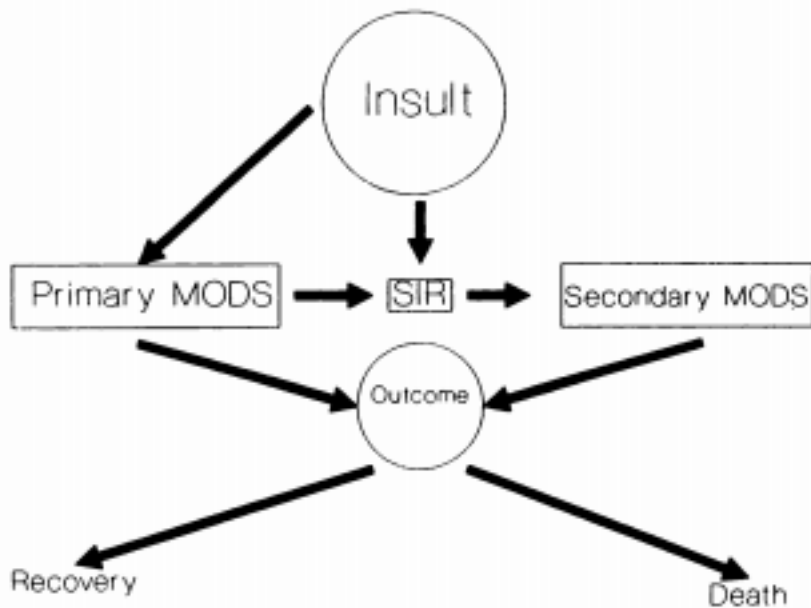


FIGURE 2. The different causes and results of primary and secondary multiple organ dysfunction syndrome (MODS).

Abbildung 2: Ursachen und Resultate eines primären und sekundären MODS (Multiorganversagen), nach Bone et al. 1991 (13)

2.1.2.) Sepsis-2

Im Jahr 2001 fand die später als „Sepsis-2“ bekannt gewordene „International Sepsis-Definition Conference“ in Washington D.C. statt. Hier trafen sich 29 führende Experten mit dem Ziel der Überarbeitung der 1991 formulierten Kriterien. Ein Hauptziel bestand darin, den neuesten wissenschaftlichen Erkenntnissen zum Thema Sepsis in der neuen Definition Rechnung zu tragen (15). Ein weiteres Ziel war die Herausarbeitung der Stärken und Schwächen der Sepsis-1-Definition. Zuletzt bemühte man sich, methodische Möglichkeiten zu finden, um die „Genauigkeit, Verlässlichkeit und den klinischen Nutzen“ der Kriterien zu erhöhen (15).

In der Zusammenfassung der Ergebnisse der Sepsis-2 Konferenz ist besonders hervorzuheben, dass entgegen den Erwartungen keine neue Definition der Sepsis formuliert wurde. Das Hauptziel der Beteiligten lag in der Überarbeitung der Kriterien von 1991.

Zur Vereinfachung der klinischen Diagnosefindung wurde die bestehende Liste um einige Symptome und Zeichen ergänzt. Man einigte sich auf sechs Kernaussagen) (15) (sinngemäße Übersetzung aus dem Englischen):

1. Das 1991 formulierte Konzept der Sepsis, schweren Sepsis und des septischen Schocks bleibt weiterhin für Klinik und Forschung nützlich. Es verbleibt unverändert, bis zukünftige Forschung weitere Evidenz erbracht hat.
2. Die bestehenden Kriterien erlauben keine Festlegung der Prognose oder eines Stagings bezüglich der Wirtsantwort auf eine Infektion.
3. Obwohl SIRS nach wie vor ein nützliches Konzept darstellt, erweisen sich die 1991 publizierten SIRS-Kriterien als zu sensitiv und nicht spezifisch genug.
4. Zeichen und Symptome der Sepsis sind vielfältiger und vielschichtiger als in der Definition von 1991 angenommen.
5. Die Sepsis-Definition wird durch zukünftig besseres Verständnis der biochemischen und immunologischen Charakteristika weiter verbessert werden.
6. Durch die Einführung eines Staging-Systems der Sepsis wird es zu Verbesserungen der Therapie und des Umgangs mit kritisch kranken Patienten kommen.

Um die rasche Ersteinschätzung und Diagnosefindung am Patientenbett zu vereinfachen, wurde die Liste der Zeichen und Symptome um typische Anzeichen der frühen Endorgandysfunktion ergänzt. So zum Beispiel:

Allgemeine Parameter:

- Fieber (Temperatur $> 38,3^{\circ}\text{C}$)
- Hypothermie (Temperatur $< 36^{\circ}\text{C}$)
- Herzfrequenz $\geq 90/\text{min.}$ oder > 2 Standardabweichungen über dem Normwert für das entsprechende Alter

- Tachypnoe (Atemfrequenz > 30/min.)
- Bewusstseinsveränderung, Ödeme, positive Volumenbilanz (> 20 ml/kg über 24h)
- Hyperglykämie

Entzündungsparameter:

- Leukozytose (> 12.000/ μ l)
- Leukopenie (< 4.000/ μ l)
- > 10% unreife Leukozyten
- Plasma-C-reaktives Protein > 2 Standardabweichungen über dem Normwert
- Plasma-Procalcitonin > 2 Standardabweichungen über dem Normwert

Hämodynamische Parameter:

- Arterielle Hypotonie (systolischer Blutdruck < 90 mmHg, mittlerer arterieller Blutdruck < 70 mmHg)
- Blutdruckabfall > 40 mmHg bei Erwachsenen oder < 2 Standardabweichungen unter dem Normbereich für das entsprechende Alter
- Gemischt venöse Sauerstoffsättigung > 70%
- Arterielle Hypoxämie (paO_2/FiO_2 < 300 mmHg)
- Akute Oligurie (Urinausscheidung < 0,5 ml/kg/h für mindestens zwei Stunden)
- Anstieg des Serum-Kreatinin \geq 0,5 mg/dl innerhalb von 48 Stunden
- Gerinnungsstörungen (INR > 1,5 oder aPTT > 60 Sekunden)
- Ileus
- Thrombozytopenie

Perfusionsparameter:

- Hyperlaktatämie (> 18 mg/dl)
- Verlangsamung der Kapillarfüllung > 3 Sekunden

In diesem Akutstadium fehlt in der Regel der mikrobiologische Nachweis einer Infektion. Diese kann somit nur anhand der oben genannten Symptome und Zeichen vermutet werden.

2.1.3.) Sepsis-3

In der von Januar 2014 bis Januar 2015 durchgeführten, später als Sepsis-3 bekannt gewordenen Konsensuskonferenz, suchten insgesamt 19 international renommierte Experten verschiedener Fachdisziplinen und deren Dachverbände „European Society of Intensive Care Medicine“ und die „Society of Critical Care Medicine“ nach einer Neudefinition der Sepsis. Mittels Literaturrecherche und Delphi-Prozess wurde der seit 2001 errungene Fortschritt im Verständnis über Pathobiologie, Epidemiologie und Umgang mit der Sepsis in einer neuen Sepsis-Definition wie folgt festgehalten: Die Sepsis ist eine „lebensbedrohliche, durch eine dysregulierte Wirtsantwort auf eine Infektion hervorgerufene Organdysfunktion“ (1). Die SIRS-Kriterien wurden bei fehlender Eignung für die Diagnose einer Sepsis aus der Definition entfernt und sollen in diesem Bezug nicht mehr angewandt werden. Maßgeblich für die Diagnose einer Sepsis ist seit 2016 das Vorliegen einer Organdysfunktion. Per definitionem ist der Nachweis eines Organschadens für Sepsis unabdingbar. Folglich wurde der Begriff „schwere Sepsis“ aus der neuen Definition entfernt. Die klinische Erhebung einer Organdysfunktion soll insbesondere im intensivstationären Setting mittels „Sequential Organ Failure Assessment Score“, kurz SOFA-Score, ermittelt werden. Je höher die erreichte Punktzahl, desto höher die Mortalität. Das Konzept des Kontinuums aus Sepsis, schwerer Sepsis und septischem Schock wurde aufgelöst und der septische Schock als ein Subtyp der Sepsis definiert.

Die Punkte des SOFA-Score werden anhand von sechs teils klinischen, teils laborchemischen Parametern ermittelt. Diese sind:

- Vigilanz, erhoben über den Glasgow Coma Scale (GCS)
- Atmung unter Zuhilfenahme des Oxygenierungsindex nach Horowitz (p_aO_2/F_iO_2)
- Herz-Kreislaufsituation und eventuelle Katecholaminpflicht
- Thrombozytenanzahl im Serum
- Serum-Kreatinin
- Serum-Bilirubin

Kumulativ können je nach Ausprägung der Endorganschädigung vier Punkte pro evaluiertem Parameter erreicht werden. Die Mortalität einer Sepsis mit SOFA-Score > 2 Punkten wird im Konsensuspapier der Sepsis-3-Definition mit 10% bemessen, während die Mortalität eines septischen Schocks bei $> 40\%$ liegt (1).

2.2.1.) SOFA-Score

Der SOFA-Score entstand bereits 1994 bei einer Konsensuskonferenz in Paris zur Optimierung der Quantifizierung von Organschädigungen im Zuge einer Sepsis (16). Ebenfalls Resultat der Konferenz war eine tabellarische Aufstellung aller notwendigen Parameter und deren Grenzwerte zur Verbesserung der Übersicht. Zudem wurde eine neue Empfehlung zur Nutzung des SOFA-Score als Verlaufparameter in seriellen Messungen im Zuge eines intensivstationären Aufenthaltes etabliert (17). Hierdurch bestand fortan die Möglichkeit der frühzeitigen Erkennung von Therapieerfolg oder -versagen. Eine ausschlaggebende Erkenntnis der 1994 abgehaltenen Konferenz war, dass eine Organschädigung immer als Kontinuum auftritt, welches einer Dynamik unterliegt (16).

2.2.2.) Septischer Schock

Der septische Schock soll gemäß der Sepsis-3-Definition fortan als Untergruppe der Sepsis betrachtet werden. Im Rahmen dessen kommt es zu „tiefen zirkulatorischen, zellulären und metabolischen Entgleisungen“, welche im Vergleich zu Sepsis allein mit einer höheren Mortalität einhergehen (1).

Klinisch lassen sich Patienten mit septischem Schock durch den Bedarf an Vasopressoren zum Erreichen eines mittleren arteriellen Blutdrucks von > 65 mmHg sowie einem trotz adäquater Flüssigkeitssubstitution persistierenden Blutlaktatwerts von > 18 mg/dl identifizieren (1, 18).

2.2.) Screening

Zur schnellen klinischen Identifikation von erwachsenen Patienten mit erhöhtem Sepsisrisiko abseits des intensivstationären Settings, empfiehlt die aktuelle Leitlinie aus dem Jahr 2016 die Nutzung des „quick SOFA-Score (= qSOFA)“ (1, 19). Klinisch evaluiert werden die Atemfrequenz (> 22 /min.), systolischer Blutdruck (≤ 100 mmHg) und ein verändertes Bewusstsein gemessen mittels Glasgow Coma Scale (GCS ≤ 15). Der qSOFA-Score führt unter Verwendung der drei Parameter zur raschen Einschätzung eines Risikopatienten am Patientenbett, beispielsweise in der Notaufnahme, auf Station oder außerklinisch. Es können insgesamt drei Punkte erreicht werden. Bei mehr als zwei Punkten herrscht ein erhöhtes Risiko eines innerklinischen Versterbens, der Test ist positiv. Der qSOFA-Score sollte nicht zur Diagnose einer Sepsis herangezogen werden. Es ist vielmehr ein Werkzeug zur Identifikation von Patienten mit Hinweisen auf das Vorliegen einer Sepsis mit schlechter Prognose.

Die SIRS-Kriterien können weiterhin als supplementäre Kriterien zur Unterstützung in der Diagnosefindung verwendet werden (11).

2.3.) PIRO-System

Die Definition des „Predisposition, Infection (or Insult), Response and Organ Dysfunction System“, kurz PIRO genannt und im Wesentlichen an die in der Onkologie verwendete TNM-Klassifikation angelehnt, war der Versuch einer Verbesserung der Risikostratifizierung, Prognostizierung und des Monitorings des Therapieerfolges (15). Außerdem sollte es die Findung geeigneter Studienpatienten verbessern. Jeder Patient mit Sepsis hat individuell eigene prognoserelevante Vorerkrankungen, genetische Prädispositionen und eine immunophänotypische Reaktion auf eine Infektion. Das PIRO-System nutzt klinische und laborchemische Parameter zur Klassifizierung und Charakterisierung eines Erkrankungsphänotyps (20). Relevante klinische und molekulare Parameter der vier Säulen (Abbildung 3) Prädisposition, Infektion, körpereigene Antwort auf eine Infektion und Organversagen werden erfasst. Jedem Kriterium ist ein Punktwert zugeteilt. Die Summe der einzelnen Punktwerte ergibt den sogenannten PIRO-Score. Die Höhe dieses Scores korreliert mit der innerklinischen Mortalität. Die genannten Variablen bestehen aus vier Grundpfeilern. Zu typischen Kriterien des ersten Grundpfeilers, der Prädisposition, zählen beispielsweise ein Alter über 70 Jahren, Diabetes mellitus, chronisches Leberleiden und eine maligne Vorerkrankung. Zum zweiten Grundpfeiler „Infektionen“ zählen vor allem die Pneumonie, Infekte des Urogenitaltraktes sowie Meningitis und Enzephalitis zu den am häufigsten innerklinisch tödlich verlaufenden Infektionen (Infection/Insult). Eine Atemfrequenz $> 20/\text{min}$. sowie $> 5\%$ bandförmige Granulozyten im Differenzialblutbild sind Beispiele für den dritten Grundpfeiler, die Immunantwort (Response) des Körpers auf eine Sepsis. Im vierten Grundpfeiler finden sich typischerweise Organdysfunktionen wie Vigilanzalterationen mit GCS < 9 Punkten, systolischer Blutdruck < 90 mmHg, Hypoxämie (periphere Sauerstoffsättigung $< 90\%$) oder erhöhtes Kreatinin ($\geq 1,8$ mg/dl). Im ursprünglichen Score konnten rechnerisch zwischen 5 und 19 Punkten erreicht werden. Je höher die errechnete Punktzahl, desto höher das Risiko des innerklinischen Versterbens (15). Zusammenfassend erwies sich das PIRO-Konzept als praxisuntauglich und konnte sich nicht durchsetzen (21).

Diagnostics	P	I	R	O
	Predisposition	Infection	Response	Organ failure
Clinical	Age Comorbidity General condition Cause of trauma/infection (degree and severity)	Susceptibility to infection Site of infection Pathogen identification Source of infection (hospital or non-hospital) Extent of the infection	SIRS Other clinical signs of sepsis shock CRP	Organ failure according to the scale: MODS, SOFA, LODS, PEMOD, PELOD
Molecular	Genetics (Polymorphism TLR, TNF, IL-1, CD14)	Gene transcript profiles Analysis of microbial products (LPS, mannan, bacterial DNA) Assessment of virulence factors	Biomarkers Non-specific markers of inflammation (e.g. PCT, IL-6) or markers of immune disorders (e.g. HLA- DR)	Monitoring of cell- mediated immunity (abnormal apoptosis, mitochondrial and endothelial damage and activation of adhesion molecules, cell hypoxia)

Abbildung 3: Das PIRO-System nach Binkowska et al., Central European Journal of Immunology 2015 (22)

2.4.) Epidemiologie der Sepsis

Das klinische Syndrom der Sepsis mit den damit assoziierten Komplikationen verursacht 5,3 Millionen Fälle mit Todesfolge jährlich und ist damit die häufigste Todesursache hospitalisierter Patienten weltweit (23, 24). Über die globale Inzidenz der Sepsis gibt es lediglich Hochrechnungen anhand gemittelter Inzidenzzahlen aus Industrienationen. Weltweit wird von einer jährlichen Inzidenzrate von 19,4 Millionen Fällen ausgegangen (24). Übertragen auf die westlichen Industrienationen ist von einer jährlichen Inzidenz von 2,5 Millionen Sepsisfällen auszugehen, assoziiert mit einer Mortalitätsrate von 650.000 Patienten pro Jahr (24, 25). In den USA lag in der Ära vor Sepsis-3 das damals noch als „schwere Sepsis“ bezeichnete Erkrankungsbild als stationärer Aufnahmegrund noch vor Myokardinfarkt oder Schlaganfall (26) und ist verantwortlich für ca. 2% der Hospitalisierungen (27). Die kumulative Anzahl von Studien zur Inzidenz der Sepsis und Mortalität in der Bevölkerung ist gering. Aus Ländern mit niedrigen und mittleren Einkommen gibt es eine unzureichende Anzahl an epidemiologischen Studien (24).

Industrienationen repräsentieren lediglich 13% der Weltbevölkerung. Für 87% der Weltbevölkerung bestehen keine verlässlichen Studiendaten (24). Vermutlich liegt die tatsächliche weltweite jährliche Inzidenz höher als bisher angenommen (25).

Die im Folgenden genannten Studien erschienen zum Großteil vor der Sepsis-3 Definition aus dem Jahr 2016. Dementsprechend findet sich überwiegend, nach Sepsis-1 und Sepsis-2 Definition, der Begriff der „schweren Sepsis“ in der Literatur wieder.

In einer Metaanalyse von Fleischmann et al. aus 2016 (24, 28) konnte die durchschnittliche Inzidenz der Sepsis in der Bevölkerung der Industrienationen wie Deutschland, USA, Spanien, Schweden, Norwegen, Australien und Neuseeland mit 270 pro 100.000 Personenjahren bemessen werden. In den insgesamt 20 Studien, welche die entsprechenden Einschlusskriterien für die Metaanalyse erfüllten, zeigte sich eine deutliche Diskrepanz der Inzidenz in den verschiedenen Industrienationen. So imponierte eine Inzidenz von bis zu 49 pro 100.000 Personenjahren in Norwegen und Schweden. Demgegenüber lag die Inzidenz einer Studie aus Nordamerika bei bis zu 1.061 pro 100.000 Personenjahren. Die innerklinische Mortalität lag bei 26% (24, 29). Die Sepsis ist geschätzt an einem Drittel bis der Hälfte aller innerklinischen Todesfälle beteiligt (30).

In Deutschland fand sich in einer prospektiven multizentrischen Studie von Engel, Brunkhorst et al. aus dem Jahr 2006 mit insgesamt 14.074 intensivstationären Patienten eine landesweite Prävalenz von 11% für Sepsis. Die durchschnittliche intensivstationäre Verweildauer betrug 12,3 Tage. Die errechnete Inzidenz der Sepsis betrug bezogen auf das oben genannte Patientenkollektiv 76/100.000 Fälle der Sepsis pro Jahr (31). Innerklinisch betrug die Mortalität des Patientenkollektivs mit Sepsis 55,2%.

Zehn Jahre später publizierte dieselbe Arbeitsgruppe die sogenannte INSEP-Studie, eine prospektive, multizentrische Observationsstudie (32). Es wurden über einen Zeitraum von vier Wochen 11.883 Patienten von insgesamt 133 Intensivstationen eingeschlossen. Im Untersuchungszeitraum von vier Wochen erkrankten 1503 Patienten (12,6%) an einer „schweren Sepsis“ oder septischem Schock, entsprechend einer Inzidenz von 11,6/1000 (95% CI 16,3-19,7/1000) intensivstationäre Tage. Patienten mit schwerer Sepsis wiesen eine Krankenhaussterblichkeit von 23,4% auf, diejenigen mit septischem Schock 43,4% (32).

Im Jahr 2001 errechneten Angus et al. die Inzidenz der schweren Sepsis in den USA (ACCP/SCCM Consensus Conference 1992 – Sepsis-1) auf 3 pro 1000

Einwohnern. Dies entsprach geschätzt 751.000 Fällen einer schweren Sepsis pro Jahr. Die Anzahl der Fälle korrelierte direkt mit dem Alter der Patienten. Bei Erwachsenen zwischen dem 60. bis 64. Lebensjahr, betrug die Inzidenz 5,3/1000 per annum. Bei Patienten > 85 Jahren zeigte die Inzidenz einen deutlichen Anstieg auf 26,2/1000 per annum (33).

Die Inzidenz der Sepsis und damit verbundene Todesfälle stiegen in den USA im Beobachtungszeitraum von 1979 bis 2000 stark an. Martin et al. berichten in ihrer Studie von 164.000 Erkrankungen im Jahr 1979 bis hin zu 660.000 Erkrankungen im Jahr 2000. Dies entsprach einem jährlichen Anstieg der Fallzahlen um 8,7% (34). Einen ähnlichen Anstieg verzeichneten Dombrovskiy et. al. in einer weiteren epidemiologischen Studie bezüglich des Anteils der „schweren Sepsis“ aus der Gesamtanzahl aller Sepsis Patienten. Zum gleichen Zeitpunkt sank die innerklinische Todesfallrate, durchschnittlich um 0,8-2% pro Jahr (34, 35).

Die Gründe für die deutliche Steigerung der registrierten Patientenanzahl sind multifaktoriell. Eine essenzielle Rolle spielt die durch Ärzte und Pflegekräfte durchgeführte verbesserte Dokumentation und Kodierung der Sepsis und der assoziierten Organdysfunktion (36). Speziell in den westlichen Industrienationen erreichen die Menschen ein immer höheres Lebensalter. Mit zunehmendem Alter finden Veränderungen im angeborenen und adaptiven Immunsystem statt, die Funktionsfähigkeit nimmt ab (Immunoseneszenz) (25). Zudem stieg die Überlebenswahrscheinlichkeit für schwere Erkrankungen wie zum Beispiel bei Malignomen stetig an. Die Anzahl und Verbreitung resistenter Pathogene, insbesondere multiresistenter grampositiver als auch gramnegativer Bakterien nimmt zu. Die Anzahl minimal invasiver sowie offen chirurgischer Eingriffe haben durch den medizinischen Fortschritt in den letzten Jahrzehnten ebenfalls zugenommen. Eine Randgruppe bilden Patienten unter immunsuppressiver Therapie mit deutlich erhöhtem Risiko an einer Sepsis zu erkranken (25). Zusätzlich spielen wirtschaftliche Faktoren, explizit die Vergütung einer Fallpauschale eines Patienten mit Sepsis, speziell in Deutschland eine Rolle.

Die stetig steigenden Inzidenzen und Hospitalisierungen aufgrund von Sepsis bestätigten sich in weiteren Studien. Lagu et al. zeigten in ihrer Datenerhebung in Nordamerika im Zeitraum von 2003 bis 2007 einen durchschnittlichen Anstieg der Fallzahlen wegen „schwerer Sepsis“ von 17,8% im Untersuchungszeitraum (36). Dies übertraf den von Martin et al. zwischen 1979 und 2000 errechneten jährlichen, durchschnittlichen Anstieg von 8,7% deutlich (34). Steigende Fallzahlen finden sich

auch in Studien aus anderen Industrienationen wie Großbritannien, Australien und Neuseeland (37, 38). Die Inzidenz der Sepsis ist in den vergangenen Jahren stetig angestiegen, während die Mortalität fiel (35, 39).

Kadri et al. konnten in ihrer retrospektiven Kohortenstudie mit einem zehnjährigen Beobachtungszeitraum von 2005 bis 2014, einen stetigen Anstieg der Hospitalisierung durch einen septischen Schock nachweisen. Es zeigte sich ein Anstieg von 12,8 auf 18,6 Fällen pro 1000 Hospitalisierungen. Gleichzeitig imponierte eine Reduktion der Mortalität von 54,9% auf 50,7% (40).

Prädisponierende Komorbiditäten sind kardiovaskuläre Grunderkrankungen, COPD, chronische Niereninsuffizienz, Krebserkrankungen und Diabetes mellitus. So ist das Risiko einer Sepsis bei chronisch dialysepflichtigen Patienten 40-fach, bei vorbestehender myeloischer Leukämie sogar 65-fach erhöht. Bei vorbestehendem Diabetes mellitus erhöht sich das Risiko an einer Sepsis zu erkranken um den Faktor 2,5 (25). Drei Viertel aller Patienten haben eine Organschädigung eines einzelnen Organs. Jeder fünfte Sepsispatient hat Schädigungen in zwei Organsystemen und bei einem von 20 Patienten sind drei oder mehr Organe geschädigt. Die am häufigsten betroffenen Organsysteme sind der Respirationstrakt (46%), das kardiovaskuläre System (24%), die Niere (22%) und die Hämatopoese (20%) (25).

Alle genannten Daten stammen aus Studien, die in Industrienationen durchgeführt worden sind. Nach Überleben einer Sepsis zeigen sich bei vielen Patienten kognitive und funktionelle Einschränkungen, welche mitunter über Jahre anhalten und eine frühe demenzielle Entwicklung begünstigen können. Zudem bleibt das Mortalitätsrisiko nach einer überlebten Sepsis für eine signifikante Zeitspanne erhöht, insbesondere in den ersten 90 Tagen (32, 41). Insgesamt 30-40% der Patienten, die eine Sepsis überleben, werden innerhalb der darauffolgenden 90 Tage rehospitalisiert. Am häufigsten geschieht dies aufgrund eines Infektionsrezidivs, oder einer erneuten Verschlechterung einer Organfunktion (25). Die Dunkelziffer der Patienten mit Sepsis, welche nicht einer intensivstationären Behandlung, sondern aufgrund beispielsweise des vorbekannten Patientenwillens einer palliativen Therapie zugeführt werden, kann nur vermutet werden.

2017 zeigten C. Fleischmann et al. in einer Studie, die deutschlandweit fallpauschalbezogene Krankenhausstatistiken (DRG-Statistik) aus den Jahren von 2007 bis 2013 bezüglich behandelter Sepsisfälle und deren Krankenhausletalität untersuchte, einen Anstieg der jährlichen Fallzahlen der Sepsis um durchschnittlich

5,7% von 200.535 im Jahr 2007 auf 279.530 Fälle 2013 (28). Als Gründe hierfür gelten der demografische Wandel mit immer älterem Patientenkollektiv, intensivmedizinische und immunmodulatorische Therapien, die eine erhöhte Anfälligkeit hervorrufen (Malignome, chronische Niereninsuffizienz) sowie ein gesteigertes Bewusstsein für die Sepsis bei medizinischem Fachpersonal und hohe Fallpauschalen in der Abrechnung (28). Der Anteil der schweren Sepsis unter der Gesamtzahl der Sepsisfälle lag 2007 bei 27% und 2013 bei 41%. Bezogen auf die Inzidenz in Deutschland findet sich hier eine Zunahme von 69/100.000 Fällen im Jahr 2007, auf 138/100.000 Sepsisfälle im Jahr 2013 (Abbildung 4). Ein septischer Schock findet sich in 10,4% der Fälle (42). Die Anzahl von etwa 10% findet sich auch in anderen Studien (43).

TABELLE 1
Fallzahlen, Sterbefälle, Häufigkeits- und Sterblichkeitsraten von Sepsis, schwerer Sepsis und septischem Schock in Deutschland, 2007-2013^{*1}

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Sepsis inklusiver schwere Sepsis und septischer Schock							
Fälle	200 535	201 985	214 615	230 952	240 470	256 918	279 530
Todesfälle	54 169	54 829	56 992	61 068	61 243	63 419	67 849
adjustierte Rate/100 000 Einwohner	256	255	267	283	296	311	335
Krankenhaussterblichkeit (%)	27,0	27,1	26,6	26,4	25,5	24,7	24,3
schwere Sepsis inkl. septischer Schock (R65.1[†], R57.2^{**})							
Fälle	53 722	62 374	71 642	87 973	96 558	105 130	115 421
Todesfälle	26 608	30 712	34 269	42 084	44 513	46 666	50 349
adjustierte Rate/100 000 Einwohner	69	79	89	107	119	127	138
Krankenhaussterblichkeit (%)	49,5	49,2	47,8	47,8	46,1	44,4	43,6
septischer Schock (R57.2)							
Fälle	-	-	-	22 326	27 151	30 688	33 815
Todesfälle	-	-	-	13 616	16 143	18 024	19 891
adjustierte Rate/100 000 Einwohner	-	-	-	27	33	37	40
Krankenhaussterblichkeit (%)	-	-	-	61,0	59,5	58,7	58,8

^{*1} standardisiert auf die Bevölkerungsstruktur 2010. DRG-Statistik des Statistischen Bundesamtes

^{**2} Bis 2009 schließt der Code für schwere Sepsis (R65.1) auch die Fälle von septischem Schock mit ein. Mit der Einführung des Codes für septischen Schock (R57.2) im Jahr 2010 wurden beide getrennt ausgewiesen.

Abbildung 4: Fallzahlen und Sterblichkeitsraten von Sepsis-Patienten im Krankenhaus 2007-2013 von C. Fleischmann et. al., Ärzteblatt 2016 (44)

2.5.) Post Sepsis Syndrom

Das Post Sepsis Syndrom (PSS) beschreibt eine Reihe von körperlichen, psychologischen und emotionalen Folgen einer Sepsis (45). Bis zu 60% der Post Sepsis Patienten sind hiervon betroffen. Schätzungen zufolge gibt es in den USA jährlich rund 20.000 neue Fälle von PSS (41). Unter körperlichen Folgen von PSS werden beispielsweise Abgeschlagenheit, Müdigkeit, Luftnot, muskuläre Schwäche sowie persistierende Organdysfunktionen der Leber oder Niere subsumiert. Typische psychologische und emotionale Folgen einer Sepsis sind Panikattacken, Alpträume, ein gestörtes Kurzzeitgedächtnis und Depressionen (46). Das Risiko, langfristig kognitive Einschränkungen zu erleiden liegt 3,3-fach höher bei hospitalisierten Patienten mit Sepsis als bei Patienten ohne Sepsis (41). Zusätzlich sind Betroffene nach Sepsis oft persistierend funktionell eingeschränkt und nicht mehr in der Lage, Dinge des Alltags (Ein-/Entkleiden, Waschen, Einkaufen, Kochen) ohne Hilfe zu bewältigen (45). Auch das Auftreten einer posttraumatischen Belastungsstörung ist möglich. Das PSS bedarf nicht zwingend einer intensivstationären Therapie zur Diagnosestellung. Hierin liegt der Unterschied zum bereits seit 2010 bekannten Post Intensive Care Syndrom (PICS), welches klinisch viele Überschneidungspunkte mit dem PSS aufweist. Gleichwohl liegt das Risiko eines Patienten für die Entwicklung eines PSS höher, wenn dieser intensivmedizinisch behandelt werden musste. Die Dauer eines PSS beträgt üblicherweise zwischen sechs und 18 Monaten, kann aber auch über Jahre fortbestehen (47). Weitere Risikofaktoren für PSS sind lange Krankenhausverweildauern sowie eine erhöhte Krankheitsschwere (45).

2.6.) Mortalität

Trotz global zunehmender Inzidenzen der Sepsis zeichnet sich in der retrospektiven Analyse des letzten Jahrzehnts ein Trend zur Abnahme der Sepsis-Sterblichkeit in den westlichen Industrienationen ab. Ein erhoffter kontinuierlicher Abfall der Letalität lässt sich daraus allerdings nicht ableiten. Demgegenüber blieb die Sterblichkeit beim septischen Schock in den letzten zehn Jahren im Wesentlichen unverändert hoch (43).

In den vergangenen Jahren mangelte es an verlässlichen, reproduzierbaren Mortalitätszahlen. Diese schwankten in der Fachliteratur zwischen 15% und 56%. Als Gründe hierfür wurden zum einen die Anwendung weniger restriktiver Sepsis-Definitionen in anderen Ländern als Deutschland in der Vergangenheit, zum anderen die deutliche Heterogenität in den Einschlusskriterien der Studien genannt. Dies führt zu höheren Fallzahlen und niedrigeren Sterblichkeitsraten (28). Neuere Metaanalysen, publiziert in den letzten fünf Jahren, stützen die oben genannte These eines Trends der Reduktion der Sepsis-Mortalität über den Zeitraum der letzten Jahrzehnte (43, 48, 49). Gleichwohl gibt es auch kritische Stimmen, die die Reduktion der Mortalität im Rahmen einer Verzerrung der Daten durch zum Beispiel vermehrte Vergütungsanreize bei Kodierung einer Sepsis sowie das gestiegene Bewusstsein der Ärzteschaft gegenüber dem klinischen Syndrom Sepsis sehen (43). Gleichzeitig wird die innerklinische Mortalität zunehmend durch eine frühe Verlegung in Rehabilitationseinrichtung nach Erreichen einer ausreichenden klinischen Stabilität beeinflusst (50).

In einer Metaanalyse von Shakar-Hari et al. aus 2016 wurden kumulativ 44 Studien (166.479 Patienten) im Zeitraum von 1987 bis 2015 untersucht, die sich speziell mit der Mortalität des septischen Schocks befassten. Im Mittel fand sich eine allgemeine Mortalitätsrate des septischen Schocks von 46,5% (95% CI, 42,7%-50,2%) (51). Hierbei wurde nicht zwischen 30-Tages- und 90-Tages-Mortalität unterschieden, sondern lediglich die Gesamtmortalität erfasst. Anzumerken ist, dass sich innerhalb des Beobachtungszeitraums von 28 Jahren das Bewusstsein der klinisch tätigen Ärzte für das Syndrom Sepsis im Verlauf steigerte. Ein weiteres Beispiel hierfür ist eine Metaanalyse von Stevensen et al., die mit Hilfe von 36 eingeschlossenen epidemiologischen Studien die Entwicklung der Sepsis-Mortalität im Zeitraum von 1991 bis 2009 untersuchte. Es konnte eine Reduktion

der 28-Tage-Mortalität von 46,9% im Jahr 1991 auf 29% im Jahr 2009 gezeigt werden (50). Studien aus der ersten Dekade des 21. Jahrhunderts zeigen einen positiven Trend mit jährlicher Reduktion der innerklinischen Sepsis-assoziierten Todesfallrate von 1-3% (35, 36). In den darauffolgenden Jahren wurden in anderen epidemiologischen Studien höhere Überlebensraten für Sepsis und septischen Schock beschrieben. Die Wahrscheinlichkeit für ein innerklinisches Versterben war zudem höher, wenn der septische Schock bei Diagnosestellung durch die Sepsis-3-Definition anstatt der Sepsis-2-Kriterien bestätigt wurde (52% vs. 39%) (43). Maßgeblich wird dieser Effekt durch die höhere Krankheitsschwere und das fortgeschrittene Krankheitsstadium bei Diagnosestellung beeinflusst.

Speziell zur Situation in Deutschland wurden in der Vergangenheit Zahlen zur Mortalität der Sepsis publiziert, die teils 10-20% über denen im restlichen Europa und Nordamerika lagen (48, 52, 53). Am Beispiel von England zeigen sich als Gründe für eine niedrigere Sterblichkeit der Sepsis gegenüber Deutschland höhere Impfraten gegen Influenza und Pneumokokken. Zudem erfolgt im Rahmen von verpflichtenden Schulungen eine systematische Sensibilisierung von Pflegekräften und Ärzten gegenüber Sepsis. Es gibt sogenannte „Rapid Response Teams“ in Krankenhäusern, die bei der Versorgung von kritisch kranken Patienten helfen. Ebenso existieren Aufklärungskampagnen über Sepsis für die Bevölkerung (53). Die Autoren sind der Meinung, in Deutschland fehle es an Konzepten zur besseren Früherkennung einer Sepsis. Auch die Maßnahmen zur Eindämmung vermeidbarer Krankenhausinfektionen seien ausbaufähig (48). Die intensivstationäre Bettenkapazität in Deutschland liegt fast doppelt so hoch wie der Durchschnitt in den OECD-Ländern (etwa 30 intensivstationäre Betten pro 100.000 Einwohner). Dies resultiert in einem unterschiedlichen Zugang zu Ressourcen wie Intensivbetten für ältere Patienten mit höherem Risiko in den einzelnen Ländern sowie unterschiedliche intensivstationäre Verweildauer. Überdies wird von einer unzureichenden Adjustierung nach der Erkrankungsschwere berichtet. In einigen Studien wurde in der Rekrutierung nicht zwischen Sepsis und septischem Schock unterschieden. Dies habe zu den Unterschieden in der Sterblichkeit beigetragen (48). Zuletzt zeigten sich Unterschiede in der Datenerhebung. Fleischmann et al., welche über eine Sterblichkeit des septischen Schocks von 58,8% berichteten, nutzten DRG-Statistiken, welche der Abrechnung gegenüber den Krankenkassen dienen, als Datengrundlage. Durch Vergütungsanreize bei der Abrechnung einer

Sepsis könnte dies letztendlich zu einer Verzerrung der Krankenhaussterblichkeit des septischen Schocks geführt haben (48).

Bauer et al. widmeten sich im Jahr 2020 in einer Metaanalyse der Frage, ob sich die Mortalitätszahlen der Sepsis in Deutschland tatsächlich signifikant von denen im restlichen Europa oder Nordamerika unterscheiden (48). Eingeschlossen wurden insgesamt 134 Studien, 15 davon durchgeführt in Deutschland, der Rest in Nordamerika und dem restlichen Europa. Die Patientenzahl in allen eingeschlossenen Studien zur Schätzung der 30-Tages-Mortalität in Deutschland betrug 7.674. Es fand sich eine 30-Tages-Sterblichkeit durch Sepsis in Deutschland von 26,5%. Für Europa (ohne Deutschland) lag die Sterblichkeit bei 23,85% und für Nordamerika bei 19,58%. Die 30-Tages-Sterblichkeit für den septischen Schock in Deutschland wurde auf 30,48% geschätzt. In Europa (ohne Deutschland) zeigen die Schätzungen eine Sterblichkeit von 34,57%, in Nordamerika von 33,69%. Die 90-Tages-Sterblichkeit des septischen Schocks in Deutschland wird mit 38,78% beziffert. Im restlichen Europa liegt die Sterblichkeit bei 41,90% und in Nordamerika bei etwa 34,41% (48). Die in dieser Studie ermittelte 90-Tages-Sterblichkeit des septischen Schocks deckt sich in etwa mit der ermittelten Sterblichkeitszahlen in vorangegangenen Studien (54). Trotz aller Bemühungen bleibt die Letalität des septischen Schocks im letzten Jahrzehnt weitgehend konstant hoch. Statistisch signifikante Unterschiede in der Letalität der Sepsis und des septischen Schocks in Deutschland, Europa (ohne Deutschland) und Nordamerika konnten weder in der Metaanalyse von Bauer et al. noch in einer vorangegangenen Metanalyse von Vincent et al. nachgewiesen werden (43, 48).

2.7.) Kosten der Sepsistherapie

Mit stetig steigender Inzidenz wuchsen auch die Kosten der innerklinischen Therapie der Sepsis über die letzten Jahrzehnte stetig an. Unterschieden wird zwischen direkten Kosten einer Krankenhaustherapie, beispielsweise für einen mehrtägigen intensivstationären Aufenthalt, und indirekten Kosten für Langzeitbeatmungen oder komplexe Rehabilitationsmaßnahmen im Anschluss an die Akuttherapie. Gleichzeitig besteht eine hohe Rate an Rehospitalisierungen nach überlebter Sepsis (25, 55). All dies verursachte im deutschen

Gesundheitssystem eine Steigerung der Kosten von 27.105 Euro pro Fall im Jahr 2007 auf 36.129 Euro pro Fall im Jahr 2013. Die Gesamtkosten stiegen im gleichen Zeitraum von 3 Milliarden Euro im Jahr 2007 auf 9,1 Milliarden Euro im Jahr 2013. Dies entsprach 3% der Gesamtkosten im bundesdeutschen Gesundheitssystem (44). Gründe hierfür sind beispielsweise der demographische Wandel mit immer älteren und komplex kranken Patienten, sowie zunehmender Krankenhausverweildauer. Hinzu kommen neue, innovative Therapieformen und gestiegene Personalkosten (56).

In den USA belegte die Sepsis im gleichen Zeitraum mit jährlich rund 23,6 Milliarden Dollar den ersten Platz bei den Kosten einer Krankenhausbehandlung. Dies entsprach 6,2% der jährlichen Gesamtkosten im US-amerikanischen Gesundheitssystem (57). Eine fokussierte Zusammenstellung der Gesamtkosten im Gesundheitssystem für stationäre Akuttherapien und darüber hinaus ambulante Anschlussbehandlungen existiert bisher weder für das deutsche noch das US-amerikanische Gesundheitssystem.

2.8.) Erregerspektrum und Infektionsfokus

Prinzipiell kann jeder Mikroorganismus - wenn in ausreichender Zahl vorhanden und mit der notwendigen Virulenz - eine Sepsis auslösen. In einer Punktprävalenzstudie von 2009 mit insgesamt 14.000 Intensivpatienten in mehr als 75 Ländern waren 62% der mikrobiologisch nachgewiesenen Organismen gramnegative und 47% grampositive Bakterien sowie 19% Pilze (58). In 20% der Fälle lag eine Infektion mit multiplen Krankheitserregern vor. In 20-30% konnte kein Keim nachgewiesen werden (25). Die häufigsten Krankheitsherde sind der Respirationstrakt (63,5%), das Abdomen (19,6%), der Blutstrom (15,1%), der Urogenitaltrakt (14,3%) und Hautinfektionen (6,6%). Ein mikrobiologischer Nachweis gelingt je nach Studie in 30-50% der Fälle (24, 28, 31, 32, 58-60). Zu den am häufigsten isolierten Erregern gehören Methicillin-sensibler sowie -resistenter *Staphylokokkus aureus*, *Streptokokkus pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* sowie *Candida albicans* (25). Im intensivstationären Studienkollektiv der INSEP-Studie waren 57,2% der Infektionen nosokomialen Ursprungs (32).

2.9.) Pathophysiologie der Sepsis

Bei der Sepsis handelt es sich pathophysiologisch um ein komplexes klinisches Syndrom, das durch eine überschießende Immunantwort des Wirtes auf einen pathogenen Organismus ausgelöst wird (60). Für die Pathogenese ist die körpereigene Immunantwort auf einen auslösenden Mikroorganismus ausschlaggebend. Im Rahmen einer Sepsis ist die feine Balance zwischen proinflammatorischen und antiinflammatorischen Mechanismen nachhaltig gestört. Zunächst entsteht aufgrund einer überschießenden Immunantwort eine Hyperinflammation. Verantwortlich hierfür ist die übermäßige Ausschüttung von pro- und gleichzeitig auch antiinflammatorischen Zytokinen. Der Hyperinflammation folgt eine Phase der Immunparalyse (61). Diese Immunantwort wird verantwortlich gemacht für infektionsortferne Organschädigungen.

Die überschießende Immunantwort führt zur Aktivierung aller zur Verfügung stehenden körpereigenen Abwehrmaßnahmen und möglicherweise in ihrer maximalen Ausprägung zur Ausbildung eines Schockzustands.

Durchdringt ein Pathogen die Mukosa der Schleimhäute, kommt es in Kontakt mit dem angeborenen Immunsystem, speziell den antigenpräsentierenden Zellen, kurz APC's. Antigenpräsentierende Zellen sind die Frontreihe der körpereigenen angeborenen Immunantwort. Zu ihnen zählen beispielsweise dendritische Zellen und Makrophagen (59). Auf ihrer Oberfläche befinden sich spezielle, unselektive Rezeptoren, sogenannte „Pattern recognition receptors“ (PRR's), mit deren Hilfe die Oberflächenmoleküle eines breiten Spektrums an eindringenden Mikroorganismen gebunden werden. Dies führt über eine hierdurch aktivierte Kaskade in der Folge zu einer Immunantwort. PR-Rezeptoren wie (Toll-like-Receptor-4; TLR4 oder der NOD-like-Receptor; NLR) binden an erregerassoziierte oberflächenbehafte Liganden der Pathogene. Diese Liganden werden als „Pathogen Associated Molecular Patterns“, kurz „PAMP“ bezeichnet.

Bei gramnegativen Bakterien spielen Lipopolysaccharide (LPS; oder Endotoxin) als PAMP's eine wichtige Rolle. In der Blutbahn bindet LPS an ein körpereigenes Akut-Phase-Protein, das Lipopolysaccharid-bindende-Protein (LPB) und bildet den

LPS/LPB-Komplex. Mit Hilfe des CD14-Rezeptors bindet der LPS/LPB-Komplex an TLR auf der Zelloberfläche von Makrophagen (60, 62, 63).

Beispiele anderer typischer PAMP's gramnegativer Erreger sind Peptidoglykane, Lipopeptide, Lipoteichonsäure, Flagellin oder bakterielle DNA. Bei grampositiven Bakterien fungieren Bestandteile der aus Peptidoglykan bestehenden Zellwand als PAMP. Auch Exotoxine, sogenannte Superantigene, werden als PAMP registriert (60).

Schafft es die angeborene Immunantwort nicht, die eingedrungenen Pathogene zu beseitigen und vermehren diese sich fortwährend im Wirtsorganismus, kommt es zu einer Überstimulation der PRRs und einer Dysregulation der Immunantwort. Ein Zellschaden im Wirtsorganismus ist die Folge. Dabei treten sogenannte „Danger Associated Molecular Pattern“'s (DAMP) aus den geschädigten Zellen aus. Hierbei handelt es sich um körpereigene, durch den Zelltod liberalisierte Moleküle. DAMPs führen ebenso zur Aktivierung von PRRs. Beispiele sind Fibrinogen, Hyaluronsäure und das Heat-Shock-Protein (64).

Bindet ein PAMP/DAMP an einen PRR, führt dies über eine intrazelluläre Signaltransduktionskaskade schließlich zur Translokation des „Nuclear factor kappa-B“ (NF- κ B) in den Zellkern, Hochregulation der inflammatorischen Gentranskription und Produktion von pro- und antiinflammatorischen Zytokinen wie TNF α , IL-1, IL-6 und anderer (60, 65). Zytokine wirken als chemische Botenstoffe, die lokal und systemisch den Inflamationsprozess begünstigen und durch Anlocken von Effektorzellen vorantreiben und modifizieren (60, 63). Makrophagen und neutrophile Granulozyten reagieren auf ihre chemotaktische Aktivierung durch Zytokine mit Ausschüttung ihrer Granula sowie H₂O₂ (66). IL-6 führt zu einer vermehrten hepatischen Ausschüttung von Akut-Phase-Proteinen wie C-reaktivem Protein und Procalcitonin (66).

Bedingt durch antiinflammatorische Zytokine kommt es zur Apoptose einer signifikanten Anzahl von T-Lymphozyten und B-Lymphozyten (60, 61). Hieraus resultiert eine Immunsuppression. Bauer et al. beschreiben diesen körpereigenen Prozess als „bipolare Störung des unspezifischen Immunsystems, mit unkontrollierter Hyperinflammation mit Organversagen und gleichzeitiger Immunparalyse“ (67).

Ein weiterer Effektor im Entstehungsprozess einer Sepsis ist das Komplementsystem. Normalerweise zirkulieren seine Bestandteile fortwährend in der Blutbahn, suchen und markieren Pathogene für körpereigene APC's. Dieses

Zusammenspiel ist im Rahmen einer Sepsis aufgrund der Überproduktion zweier Bestandteile des Komplementsystems (C5a und C3a) gestört (63, 66). Überschreitet die Gewebekonzentration dieser sogenannten Anaphylaktotoxine eine bestimmte Schwelle, führt dies zur Dysfunktion von neutrophilen Granulozyten, Apoptose von Lymphozyten, DIC, Kardiomyopathie und Multiorganversagen (61, 64).

Im Rahmen der Sepsis kommt es zu einer Gerinnungsaktivierung mit intravasaler Fibrinbildung. Endothelzellen und Monozyten sezernieren vermehrt Gewebefaktor (Faktor III). Hierdurch kommt es zur Aktivierung der plasmatischen Gerinnung und gleichzeitiger Inhibition der körpereigenen antikoagulatorischen Mechanismen. Körpereigene gerinnungshemmende Substanzen wie Antithrombin, „Tissue-factor pathway inhibitor“ und das aktivierte Protein C sind in der Folge stark dezimiert. Eine gleichzeitige Reduktion der Fibrinolyse, durch hohe plasmatische Konzentration von „Plasminogen activator inhibitor-Typ 1“ (PAI-1) begünstigt die Gerinnungsaktivierung in der Mikrostrombahn (60, 64). Die plasmatische Konzentration von PAI-1 korreliert mit der Prognose in der Sepsis (67).

Eine dem Endothel oberflächlich aufgelagerte Schicht aus Glykosaminoglykanen interagiert im gesunden Organismus mit Antithrombin zur Inhibition von Thrombin und Thrombozyten. Zudem generiert das Endothel mit Hilfe des Thrombin-Thrombomodulin-Komplexes normalerweise aktiviertes Protein C (60). Im Rahmen einer Sepsis sistieren Endothelzellen die Produktion von Glykosaminoglykan-Thrombomodulin-Komplexen. Resultierend daraus wird weniger des gerinnungshemmenden aktivierten Protein C produziert und begünstigt somit die Blutgerinnung.

Kommt Plasma in Berührung mit subendothelial gelegenen Gewebe, führt dies zur Aktivierung des von-Willebrand-Faktors. Dieser formt als Mediator den Klebstoff zwischen Subendothel und Thrombozyten. Gespalten und metabolisiert wird der von-Willebrand-Faktor von der Protease ADAMTS13. Im Rahmen der Sepsis ist die Plasmakonzentration von ADAMTS13 deutlich reduziert, was wiederum eine Thrombosierung im Bereich der Mikrozirkulation begünstigt. Mutmaßlich durch die Wirkung bakterieller Toxine sinkt die Gesamtanzahl zirkulierender Thrombozyten im Blut (64, 67). Das Resultat der genannten Abläufe ist eine disseminierte intravaskuläre Koagulation (DIC) bis hin zur Entwicklung einer Extremform, der Verbrauchskoagulopathie mit hämorrhagischer Diathese (64, 67).

Das vaskuläre Endothel spielt im Rahmen der Sepsis eine Schlüsselrolle. Durch die Ausschüttung von Inflammationsmediatoren wie Stickstoffmonoxid (NO), Endothelin-1 und Kohlenmonoxid (CO) entwickelt sich aufgrund der hieraus resultierenden Endotheldysfunktion, eine fundamentale Mikrozirkulationsstörung mit Weitstellung der Gefäße in der Endstrombahn. Sepsis-bedingt resultiert der Verlust von interzellulären „Tight Junctions“ (kommunizierende Verbindung zwischen zwei benachbarten Zellen). Somit entstehen Lücken zwischen den Endothelzellen im Kapillarnetz. Dies hat ein „Capillary Leak“ mit dem Verlust von Plasmavolumen aus dem Intra- in den Extravasalraum zur Folge. Es entsteht ein intravasaler Volumenmangel (63, 66).

Durch mikrovaskuläre Thrombosierung sowie - bedingt durch eine Akkumulation von Inflammationszellen - physischer mechanischer Obstruktion der kleinen Gefäße, resultiert eine Gewebsminderperfusion und Hypoxie mit zellulärer Schädigung und Organversagen (66). Durch die interstitielle Ödembildung wird die Sauerstoffdiffusionsstrecke verlängert. Die normale autoregulatorische Umverteilung des Blutflusses geht im Rahmen der Sepsis verloren. Es bilden sich Shunts in der Mikrostrombahn (68). Ferner besteht durch einen intravasalen Volumenmangel sowie einer septischen Kardiomyopathie eine Störung im Sauerstofftransport. Dies führt zur Imbalance zwischen systemischem Sauerstoffangebot und Bedarf. Auf Zellebene kommt es zur mitochondrialen Dysfunktion (60). Zytokin-/Endotoxinbedingt kommt es zu einer Überstimulation der NO-Synthetase. Resultierend hieraus entsteht eine Flut von NO, welche die mitochondriale Cytochrom-C-Oxidase inhibiert und damit zum Stillstand der Elektronentransportkette führt (68). Dies führt zu einem Versagen des intrazellulären Energiestoffwechsels und Erschöpfung des ATP, es entsteht ein sich selbst unterhaltender Teufelskreis (Abbildung 5). Dieser Prozess führt zum Zelluntergang durch Apoptose und Nekrose. Möglich ist hierbei die Entstehung eines Multiorganversagens (MODS) (67).

Aufgrund der besonderen Perfusion der Darmzotten kommt es hier meist frühzeitig zu kritischen Ischämien und Barrierschädigung dieser sogenannten „letzten Wiese“. Durch den Verlust der Mukosa ist es Bakterien und deren Toxinen möglich, in die Blutbahn zu wandern (67).

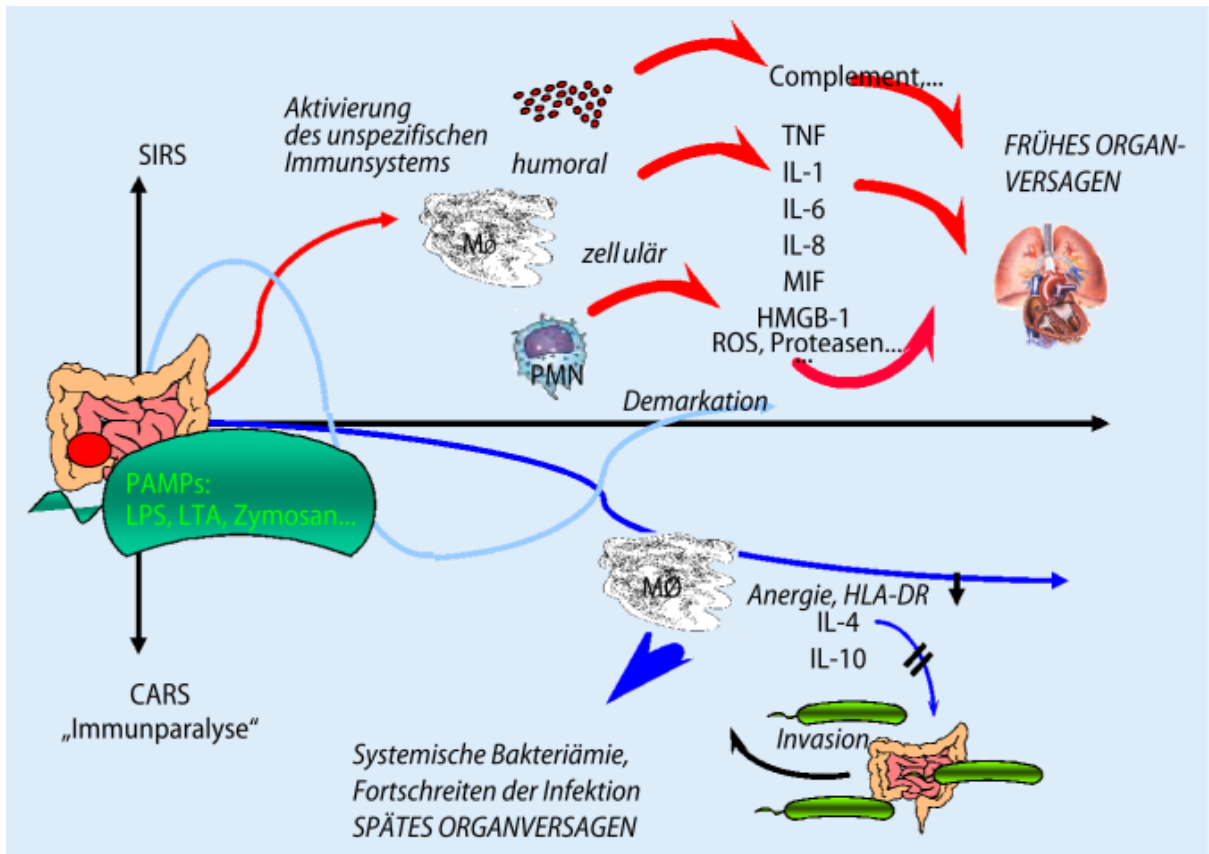


Abbildung 5: Komplexe pathophysiologische Abläufe der Sepsis in vivo (Bauer et. al 2006, Anästhesiologie) (67)

2.10.) Therapie

In der Leitlinie der „Surviving Sepsis Campaign“ von Rhodes et al. aus 2017, werden fünf Grundpfeiler der erfolgreichen Sepsis-Therapie genannt: „Infektion, Hämodynamik, zusätzliche Therapie, Metabolismus und mechanische Ventilation“ (18). Im Oktober 2021 veröffentlichte die „Surviving Sepsis Campaign“ ein Update dieser Leitlinie (69).

Schnelles und zielgerichtetes therapeutisches Handeln sind mit einer substantziellen Verbesserung der Prognose des Patienten verbunden. Maßgeblich bestimmend für das Ergebnis sind die ersten Stunden nach Einleitung der Therapie.

2.10.1.) Therapie der Infektion und Kontrolle der Infektionsquelle

Ausschlaggebend für eine erfolgreiche Therapie der Sepsis ist die rasche intravenöse Gabe von Breitspektrumantibiotika nach Entnahme von Blutkulturen. Die klinischen Zeichen und Symptome der Sepsis sind oft unspezifisch. Deshalb empfiehlt die Leitlinie eine Einleitung der antiinfektiven Therapie bereits bei hoher klinischer Wahrscheinlichkeit für Sepsis oder septischen Schock und schlägt diesbezüglich einen Zeitrahmen von einer Stunde ab Erstkontakt mit dem Patienten bis zur Erstgabe der antiinfektiven Therapie vor. Für Patienten mit möglicher Sepsis ohne Schockzustand empfiehlt die Leitlinie eine zeitnahe Identifizierung einer möglicherweise infektiösen oder aber nicht-infektiösen Ursache innerhalb von drei Stunden. Jede verstrichene Stunde ohne antibiotische Therapie bei Sepsis erhöht die Mortalität um 7% (70). Leitlinienkonform sollte die Entnahme von mindestens zwei Paaren Blutkulturen (aerob und anaerob) erfolgen, wenn zeitnah durchführbar. Darüber hinaus können bei klinischem Verdacht ebenfalls Proben von Urin, Liquor, Sputum oder Wundabstriche gewonnen werden. Die Sicherung der mikrobiologischen Proben sollte nicht zu einem Zeitverzug in der Einleitung der antiinfektiven Therapie führen. Die Auswahl der applizierten Antibiotika sollte unter Berücksichtigung des potenziellen Infektfokus und der

Risikoabschätzung für resistente Erreger erfolgen. Zusätzlich sollten vorausgegangene antibiotische Therapien, Immunsuppression und lokale Resistenzverhältnisse in die Auswahl miteinbezogen werden. In einzelnen Fällen ist eine Kombinationstherapie zweier oder mehrerer antimikrobieller Therapien sinnvoll, vor allem in der Therapie des septischen Schocks. Das Leitlinienupdate 2021 empfiehlt bei hohem Risiko für „Multi-Drug Resistant Organisms“ (MDR) eine Kombinationstherapie aus zwei Antibiotika aktiv gegen gramnegative Bakterien. Ähnlich verhält es sich bei hohem Risiko für eine Infektion mit MRSA. Hier sollte ein Wirkstoff gewählt werden, welcher MRSA abdeckt. Das Gleiche gilt für Patienten mit Verdacht auf eine primäre oder sekundäre Pilzinfektion. Es gilt die je nach geographischer Lage lokale mikrobielle Resistenzlage zu beachten. Die intravenöse Applikation von Betalaktam-Antibiotika sollte nach initialem Bolus als prolongierte Gabe erfolgen. Wenn notwendig und durchführbar, sollte so rasch wie möglich eine chirurgische Sanierung des Infektionsfokus erfolgen (z.B. intraabdomineller Abszess, nekrotisierende Weichteilinfektion). Bei Verdacht auf eine bakterielle Besiedelung intravaskulärer Zugänge sollten diese schnellstmöglich entfernt werden. Täglich sollte unter Einbeziehung aller mikrobiologischen Befunde und Antibiogramme die bestehende antiinfektive Therapie reevaluiert und sobald möglich eine Deeskalation angestrebt werden.

2.10.2.) Hämodynamik

Im Zuge einer Sepsis-induzierten Hypoperfusion sollten in den ersten drei Stunden mindestens 30 ml/kg balancierte Vollelektrolytlösung intravenös verabreicht und anschließend die Fortführung beziehungsweise Dosierung unter regelmäßigen Reevaluationen der Hämodynamik evaluiert werden. Hierfür werden vorzugsweise dynamische Parameter wie beispielsweise der Passive-Leg-Raise Test, Variation des systolischen Blutdrucks nach Flüssigkeitsgabe oder die Variation des Pulsdruckes gewählt. Wahlweise können echokardiographische Verlaufskontrollen des linksventrikulären Schlagvolumens erfolgen (69). Ergänzend kann die Rekapillarierungszeit als Maß einer adäquaten Gewebepfusion herangezogen werden. Empfohlen wird in den Leitlinien ein mittlerer arterieller Zielblutdruck von 65 mmHg bei Patienten im septischen Schock unter zusätzlicher Therapie mit einem Vasopressor. Die weitere Flüssigkeitssubstitutionen orientiert sich am

Blutlaktatwert als Surrogatparameter für eine Gewebeminderperfusion. Sollte trotz forcierter Volumensubstitution eine Vasopressortherapie zur Aufrechterhaltung des mittleren Zielblutdrucks von 65 mmHg notwendig werden, empfiehlt die Leitlinie Norepinephrin als Vasopressor der ersten Wahl. Wenn der mittlere Zielblutdruck trotz niedriger bis moderater Dosierung von Norepinephrin nicht zu erreichen ist, kann die Ergänzung der vasokonstriktiven Therapie um Vasopressin erwogen werden. Bei Patienten mit septischem Schock sollte zur verlässlichen und kontinuierlichen Messung des Blutdrucks eine invasive Blutdruckmessung etabliert werden.

2.10.3.) Zusätzliche Therapie

Bei intensivpflichtigen Patienten, welche primär in der Notaufnahme oder der Normalstation liegen, sollte so rasch wie möglich eine intensivstationäre Übernahme zur Etablierung einer intensivmedizinischen Komplextherapie erfolgen. Über die Therapieziele und mögliche Prognose sollte früh mit den Patientenangehörigen gesprochen werden. Bei sich klinisch abzeichnender Unerreichbarkeit des Therapieziels kann so frühzeitig an die Einbindung von palliativmedizinischen Fachkräften gedacht werden.

2.10.4.) Metabolismus

Sollte über einen Zeitraum von mehr als vier Stunden nach Therapieinitiierung hinaus eine kontinuierliche intravenöse Katecholamintherapie mit einer Dosis $\geq 0,25 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ zur Aufrechterhaltung eines mittleren Zielblutdrucks von $\geq 65 \text{ mmHg}$ notwendig sein, empfiehlt die Leitlinie eine zusätzliche Gabe von Hydrokortison mit einer Zieldosis von 200 mg über einen Zeitraum von 24 Stunden. Bei Hyperglykämie mit Serum-Glukose von $\geq 180 \text{ mg}/\text{dl}$ sollte eine Insulintherapie mit Zielwerten zwischen 144-180 mg/dl etabliert werden. Sofern eine enterale Ernährung möglich ist, sollte diese innerhalb von 72 Stunden nach Krankenhausaufnahme begonnen werden (69).

2.10.5.) Mechanische Ventilation

In der Initialtherapie wird nach Möglichkeit eine nichtinvasive Atemunterstützung bevorzugt. Im Rahmen einer Sepsis-bedingten hypoxischen respiratorischen Insuffizienz stehen mit der High-Flow-Sauerstofftherapie (HFNC) und der nicht invasiven Ventilation (NIV) zwei Beatmungsmethoden zur Verfügung. Der Einsatz der beiden Verfahren ist bei leichtem und mittelschwerem „Acute Respiratory Distress Syndrome“ (ARDS) seit langem etabliert. Bei zusätzlich hyperkapnischer respiratorischer Insuffizienz steht die nicht invasive Ventilation (NIV) als Therapieoption zur Unterstützung der Atemarbeit zur Verfügung.

Bei Notwendigkeit einer mechanischen Ventilation im Rahmen eines Sepsis-assoziierten ARDS empfiehlt die Leitlinie ein Tidalvolumen von 6 ml/kg des idealen Körpergewichts zur Beatmung. Ferner sollte der Beatmungsspitzenruck 30 cmH₂O nicht überschreiten (69).

3. Fragestellung/Zielsetzung

Sepsis, die schwerste Verlaufsform einer Infektion, weist in Deutschland steigende Fallzahlen auf (31, 32). Tatsächlich sind die durch Sepsis verursachten Todesfälle nicht nur höher als bislang angenommen, sondern auch weiter zunehmend (32). Bislang ist die Datenlage im Hinblick auf einen Vorteil des SOFA-Score im Vergleich zu den SIRS-Kriterien hinsichtlich der Mortalitätsprädiktion unzureichend. Bei Einführung der Sepsis-3-Definition mangelte es an prospektiven Validierungsstudien eines repräsentativen Querschnitts der Gesellschaft (71). Ziel dieser Studie ist ein direkter Vergleich der SIRS-Kriterien und des SOFA-Score im Hinblick auf die Mortalitätsprädiktion bei Patienten mit Sepsis in einem internistisch-intensivstationären Patientenkollektiv.

Unsere Hypothese lautet, der SOFA-Score ist den SIRS-Kriterien im Hinblick auf die Prädiktionsgenauigkeit des Endpunktes Tod über einen festgelegten Beobachtungszeitraum von insgesamt 90 Tagen überlegen.

4. Material und Methoden

4.1.) Patienten

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden die Daten von insgesamt 139 Intensivpatienten retrospektiv anhand der elektronischen Patientenakte erfasst, welche sich im Zeitraum von Juli 2016 bis einschließlich Januar 2018 mit dem Krankheitsbild einer Sepsis oder eines septischen Schocks auf der internistischen Intensivstation des Katholischen Klinikums Koblenz-Montabaur, Standort Marienhof, stationär behandelt wurden.

Einschlusskriterium der Studie war die Diagnose einer Sepsis nach ACCP/SCCM Sepsis-2-, beziehungsweise Sepsis-3-Definition (1, 13). Anhand der genannten Kriterien wurden die Patienten nach Studium aller in der elektronischen Patientenakte vorhandenen Befunde auf das Vorliegen einer Sepsis überprüft. Geeignete Studienpatienten wurden durch systematische Analyse der täglich auf unserer Intensivstation aktualisierten und im Intranet des Katholischen Klinikums Koblenz-Montabaur archivierten Stationsbelegungsplänen herausgefiltert. Wenn diese Patienten die Einschlusskriterien unserer Studie (vgl. Tabelle 1) erfüllten, wurden sie rekrutiert. Im Rahmen der Auszählung der beiden zu untersuchenden Scores wurde die jeweils höchste Abweichung der Norm in den ersten 24 Stunden als Grundlage zur Rekrutierung ausgewählt. Es erfolgte eine Nachverfolgung aller rekrutierten Patienten hinsichtlich des Endpunktes Mortalität innerhalb eines Zeitintervalls vom intensivstationären Aufenthalt, der Mortalität nach 30 Tagen und 90 Tage ab Zeitpunkt der Rekrutierung.

Viele der eingeschlossenen Patienten, wurden zum Zeitpunkt der Rekrutierung bereits mindestens einmal rehospitalisiert oder befanden sich in ambulanter Behandlung in einer der Fachabteilungen des Katholischen Klinikums Koblenz-Montabaur. Eine entsprechende Dokumentation hierüber konnte im Krankenhaus-Informationssystem eingesehen werden. Im Rahmen der Qualitätssicherungsmaßnahmen des Krankenhauses wurden Nachverfolgungen der Patienten durch Kontaktaufnahme mit den behandelnden Hausärzten durchgeführt. Hierdurch konnte eine Nachbeobachtung aller Studienpatienten über den Beobachtungszeitraum von 90 Tagen erfolgen. Kein Patient ging der Nachbeobachtung verloren.

Tabelle 1: Einschlusskriterien der Studie

Einschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none">• Vorhandensein einer bakteriellen Sepsis oder eines septischen Schockzustands nach den Kriterien der ACCP/SCCM Konsensuskonferenz (SIRS-Kriterien) und/oder den Kriterien der Sepsis-3 Konsensuskonferenz (SOFA-Score) innerhalb der ersten 24h nach intensivstationärer Aufnahme• Alter > 18 Jahre• Zum Zeitpunkt der Rekrutierung (retrospektiv) intensivstationäre Behandlung der Patienten anhand der elektronischen Patientenakte

Tabelle 2: Ausschlusskriterien der Studie

Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none">• Akuter Myokardinfarkt• Lungenembolie• Zustand nach Reanimation• Vorliegen eines Schockzustands anderer Genese• Alter < 18 Jahre• Schwangerschaft, stillende Frau

Aus der zweiten Jahreshälfte 2016 wurden 39 Patienten eingeschlossen. Aus den Jahren 2017 und 2018 konnten 56 respektive 44 Patienten eingeschlossen werden (Tabelle 3).

Im untersuchten Kollektiv waren n=60 weiblich (43%) und n=79 männlich (57%). Von insgesamt 139 eingeschlossenen Patienten waren n=123 über 60 Jahre alt, dies entspricht einem Anteil von 88,4% des Gesamtkollektivs. N=16 Patienten

waren unter 60 Jahren, ein Anteil von 11,6%. Das mediane Patientenalter betrug 75 Jahre (Tabelle 4).

Tabelle 3: Rekrutierte Patienten aufgeteilt nach Rekrutierungsjahr

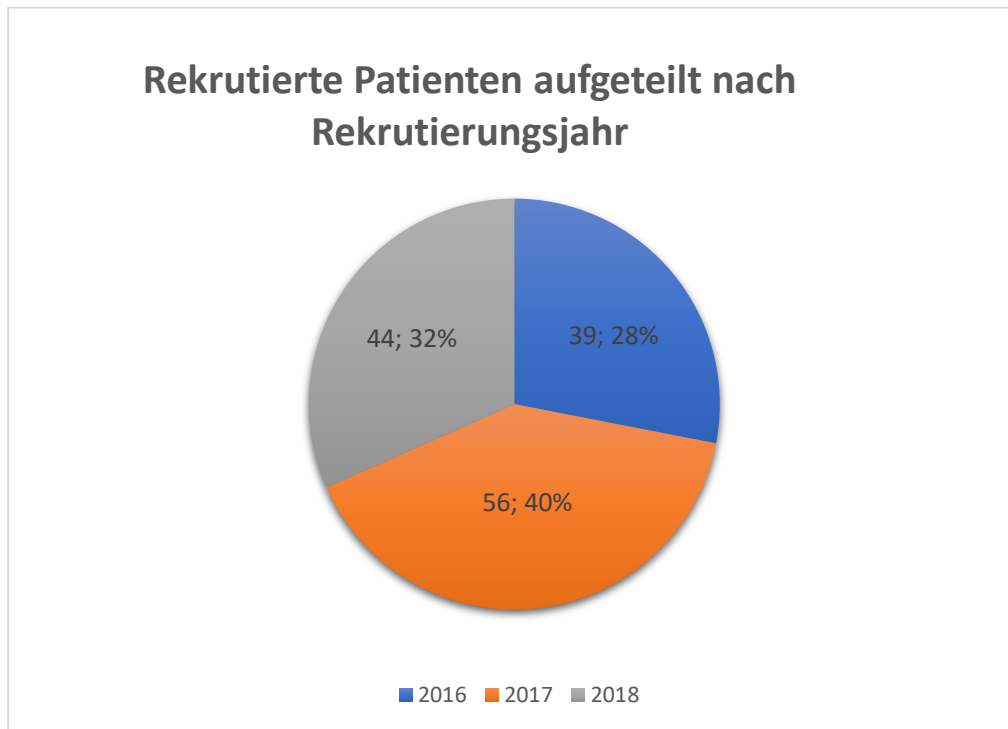
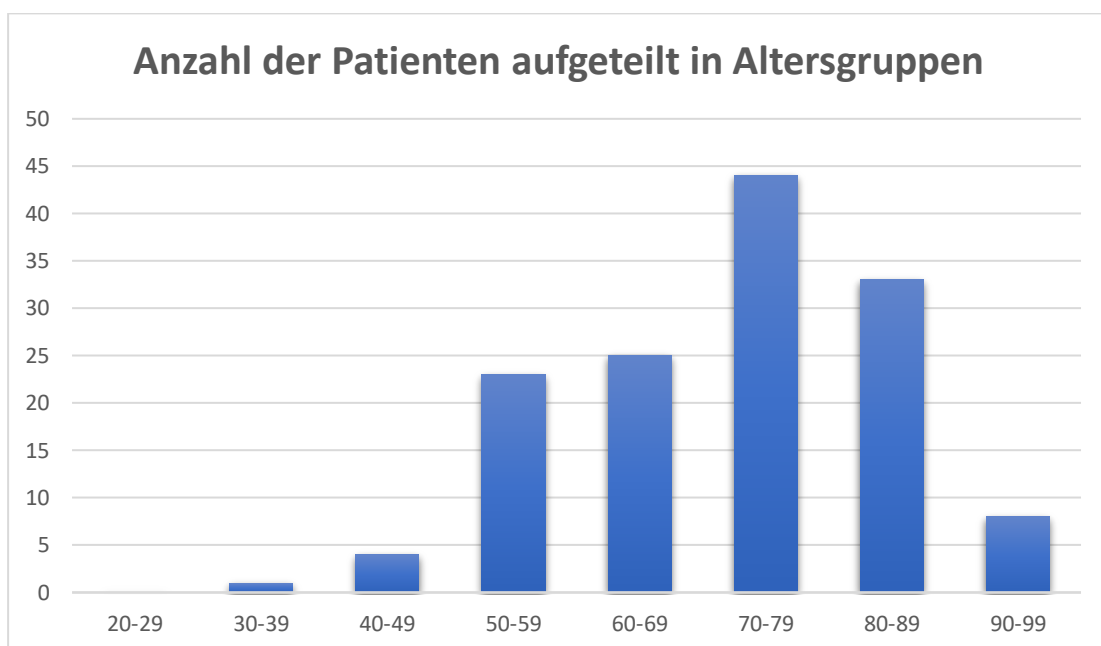


Tabelle 4: Altersverteilung der Studienpatienten



Mit 85,6% hatte die überwiegende Mehrheit der Patienten eine Pneumonie als zugrundeliegende Krankheitsursache. Bei 8% war ein Harnwegsinfekt die zugrundeliegende Infektion. Insgesamt 6,4% hatten einen anderen Infektionsfokus wie Endokarditis oder Weichteilinfektionen (Tabelle 5).

Tabelle 5: Infektionsfokus nach Häufigkeit

Infektionsfokus	Anzahl der Patienten	Prozentualer Anteil
Pneumonie	119	85,6%
Harnwegsinfekt	11	7,9%
Anderer Infektionsfokus	9	6,4%

Eine Sepsis lag bei 35% der Patienten vor. Ein septischer Schock konnte retrospektiv bei 65% der Patienten innerhalb der ersten 24 Stunden diagnostiziert werden.

Ein Nachweis des krankheitsverursachenden Erregers konnte bei 79 der insgesamt 139 Patienten erbracht werden, dies entspricht 57% des Gesamtkollektivs. Die Untersuchung erfolgte im Hinblick auf die 30-Tages-, respektive 90 Tages-Mortalität in Abhängigkeit der Einteilung nach SOFA und SIRS. Die mittlere Dauer der Nachverfolgung betrug 184 Tage. Die längste Dauer der Nachverfolgung lag bei 760 Tagen.

Tabelle 6: Anzahl der Patienten und (wenn vorhanden) Zeitpunkt des Versterbens zugeteilt nach vier SIRS-Gruppen

SIRS-Gruppe	1	2	3	4
Gesamtanzahl der Patienten pro Gruppe	12	42	55	29
Zeitpunkt des Versterbens:				
Stationär	2 (16%)	21 (50%)	27 (49%)	11 (38%)
Nach 30 Tagen Nachverfolgung	-	2 (4,8%)	1 (1,8%)	-
Nach 90 Tagen Nachverfolgung	-	2 (4,8%)	2 (3,6%)	3 (10,3%)
Anzahl der Verstorbenen insgesamt	2 (16%)	25 (59,6%)	30 (54,4%)	14 (48,3%)

Tabelle 7: Anzahl der Patienten gruppiert nach erreichter Punktzahl der SIRS-Kriterien

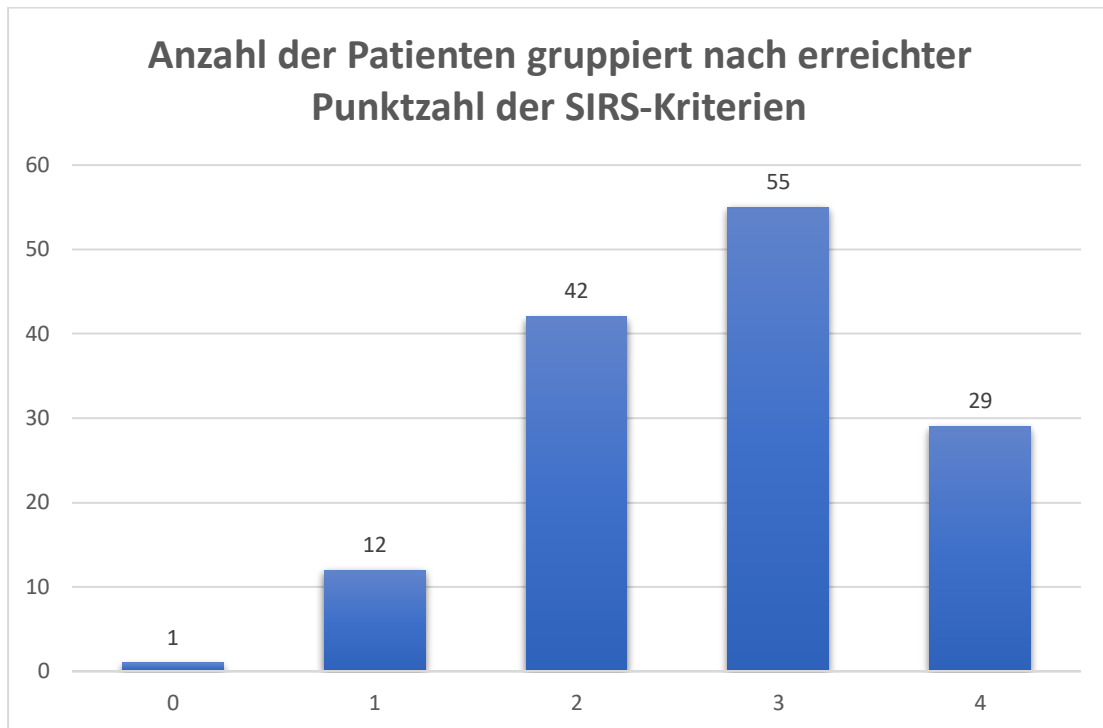


Tabelle 8: Anzahl der Todesfälle in den einzelnen SIRS-Gruppen

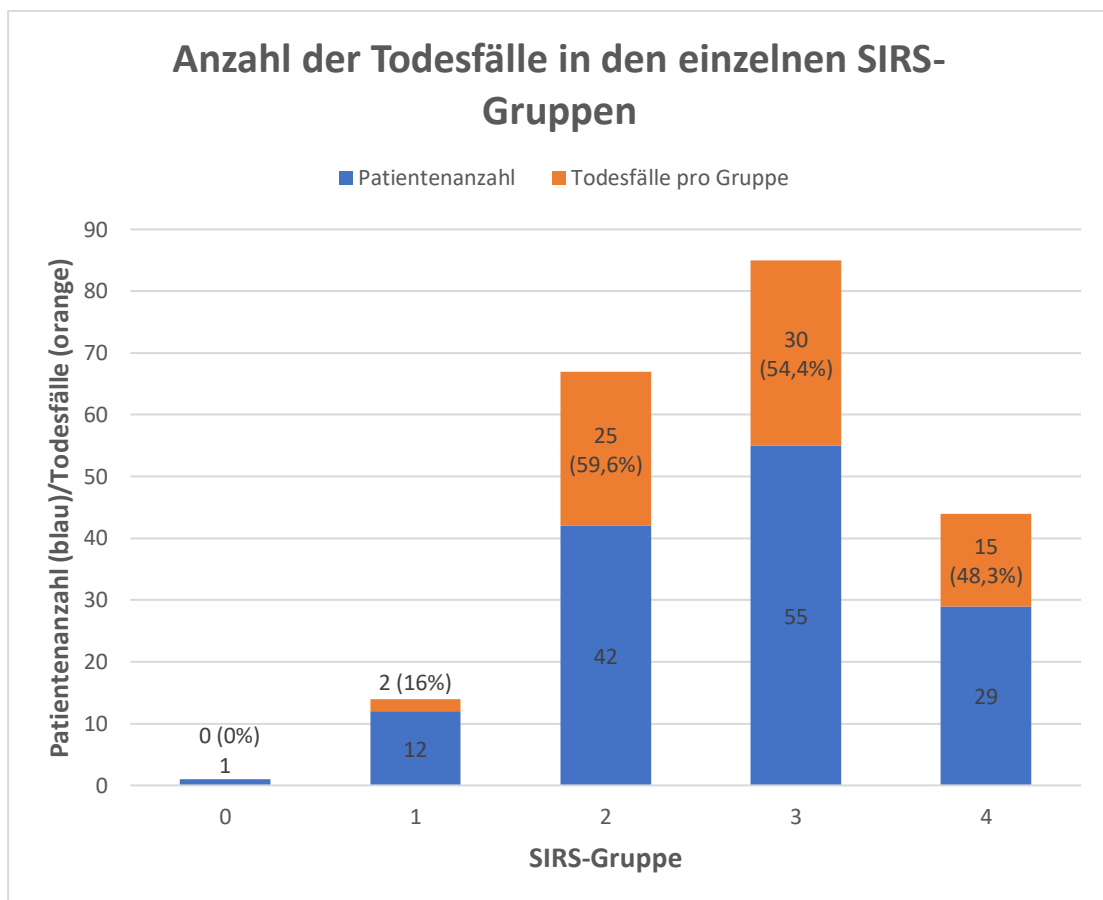


Tabelle 9: Anzahl der Patienten und (wenn vorhanden) Zeitpunkt des Versterbens zugeteilt nach sechs SOFA-Gruppen

SOFA-Gruppe	1	2	3	4	5	6
Punktzahl des SOFA-Score	0-6	7-9	10-12	13-14	15	16-24
Gesamtanzahl der Patienten pro Gruppe	35	35	34	23	3	9
Zeitpunkt des Versterbens:						
Stationär	13 (37%)	12 (34%)	13 (38%)	17 (74%)	1 (33%)	8 (89%)
Nach 30 Tagen Nachverfolgung	1 (2,8%)	2 (5,7%)	-	-	-	-
Nach 90 Tagen Nachverfolgung	1 (2,8%)	2 (5,7%)	1 (3%)	1 (4,4%)	1 (33%)	1 (11%)
Anzahl der Verstorbenen insgesamt	15 (42,6%)	16 (45,4%)	14 (41%)	18 (78,4%)	2 (66%)	9 (90%)

Tabelle 10: Anzahl der Patienten gruppiert nach erreichter Punktzahl des SOFA-Score

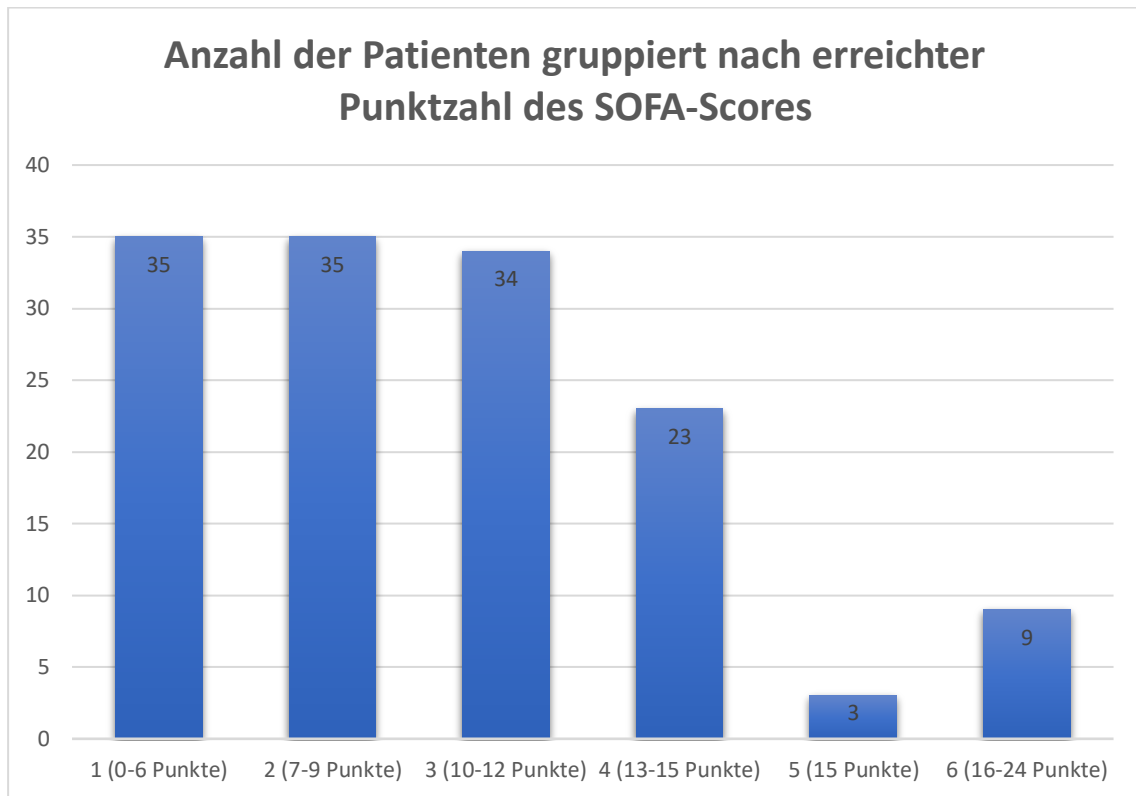
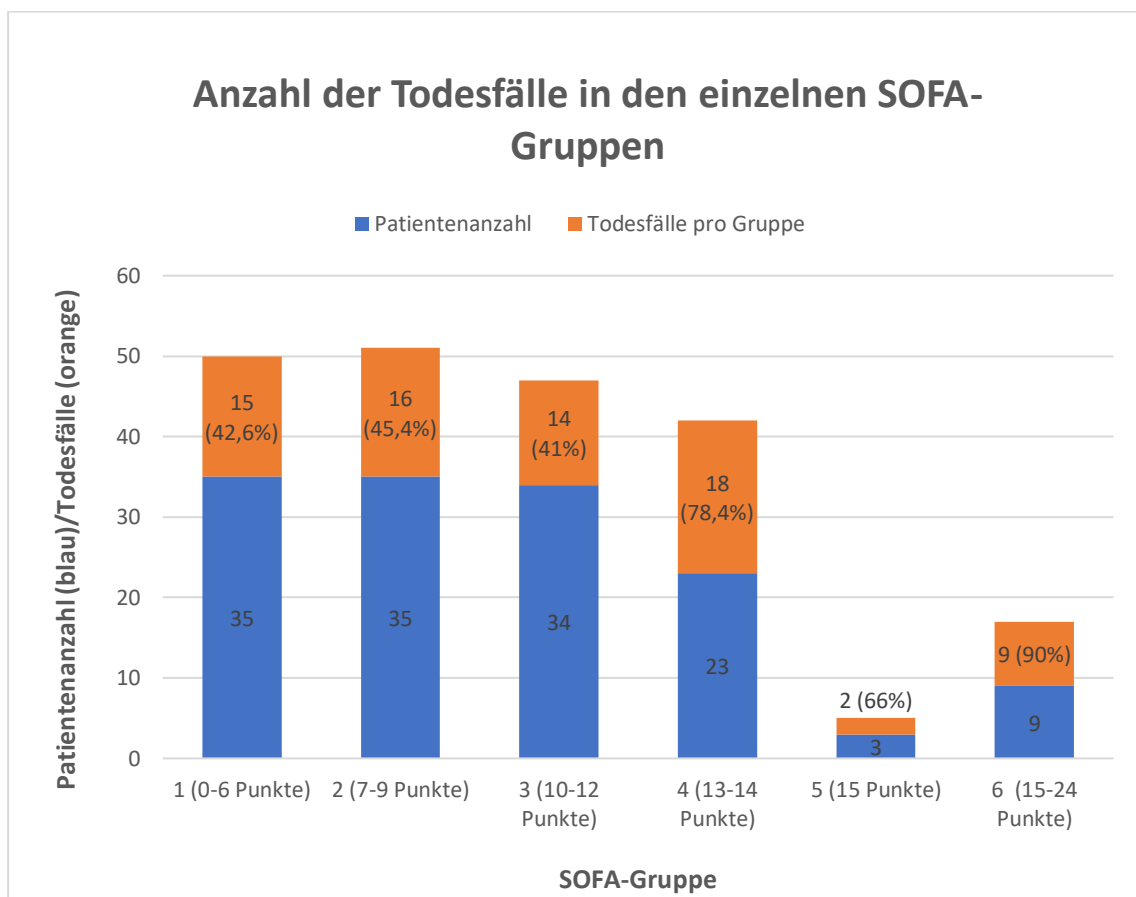


Tabelle 11: Anzahl der Todesfälle in den einzelnen SOFA-Gruppen



4.2.) Statistische Auswertung

4.2.1.) Hauptfragestellung

Ist der SOFA-Score den SIRS-Kriterien im Hinblick auf die Prädiktionsgenauigkeit bezüglich des Endpunktes Tod über einen festgelegten Beobachtungszeitraum von insgesamt 90 Tagen überlegen?

4.2.2.) Beobachtungseinheit

Als Beobachtungseinheit wurde in dieser Studie eine Kohorte von 139 internistisch intensivstationären Patienten statistisch ausgewertet.

4.2.3.) Zielgrößen

Als Zielgrößen wurden die 30- und 90-Tages Mortalität der Studienpatienten (kategorisiert nach SIRS-Kriterien und SOFA-Score wie unten aufgeführt) definiert. Das Signifikanzniveau betrug $p < 0,05$.

4.2.4.) Verwendete Tests

Die beobachtete Studienkohorte wurde mittels Cox-Regressionsanalyse statistisch ausgewertet.

4.2.5.) Kategorien

Zur statistischen Auswertung wurden Kategorien individuell für die zwei zu untersuchenden medizinischen Punktesysteme (SIRS-Kriterien und SOFA-Score) definiert.

4.2.5.1.) SIRS-Kriterien

Die SIRS-Kriterien wurden (bei maximal erreichbaren vier Punkten) in insgesamt fünf Gruppen eingeteilt: „0“, „1“, „2“, „3“, „4“. Die zusätzliche Gruppe „0“ betraf jene, die nach SIRS-Kriterien null Punkte erreichten.

4.2.5.2.) SOFA-Score

Zur optimierten Vergleichbarkeit erfolgte eine Einteilung des SOFA-Score (je nach erreichter Punktzahl) in insgesamt sechs Gruppen: „1 (0-6 Punkte)“, „2 (7-9 Punkte)“, „3 (10-12 Punkte)“, „4 (13-15 Punkte)“, „5 (15 Punkte)“, „6 (16-24 Punkte)“.

4.2.6.) Programm

Zur statistischen Auswertung wurde das Programm „MedCalc“ in der Version „11.0“ verwendet.

4.2.7.) Kooperation

Die statistische Auswertung der Versuche erfolgte mit freundlicher Unterstützung von Univ.-Prof. Dr. med. Tommaso Gori.

5. Ergebnisse

Insgesamt verstarben 71 Patienten an den Folgen einer Sepsis im festgelegten Beobachtungszeitraum von 90 Tagen. Das entspricht 51% des Gesamtkollektivs. Der mit Abstand größte Anteil, insgesamt 66 Patienten, verstarb bereits in den ersten 30 Tagen des beobachteten Zeitraumes. Die restlichen fünf Patienten, verstarben innerhalb von 90 Tagen. Das Datum des Todes konnte bei allen 71 verstorbenen Probanden ermittelt werden.

Bei 90,6% (n=126) des Gesamtkollektivs konnten ≥ 2 SIRS-Kriterien ermittelt werden. Ein SOFA-Score von ≥ 2 Punkten fand sich bei 98,6% (n=137) der Probanden.

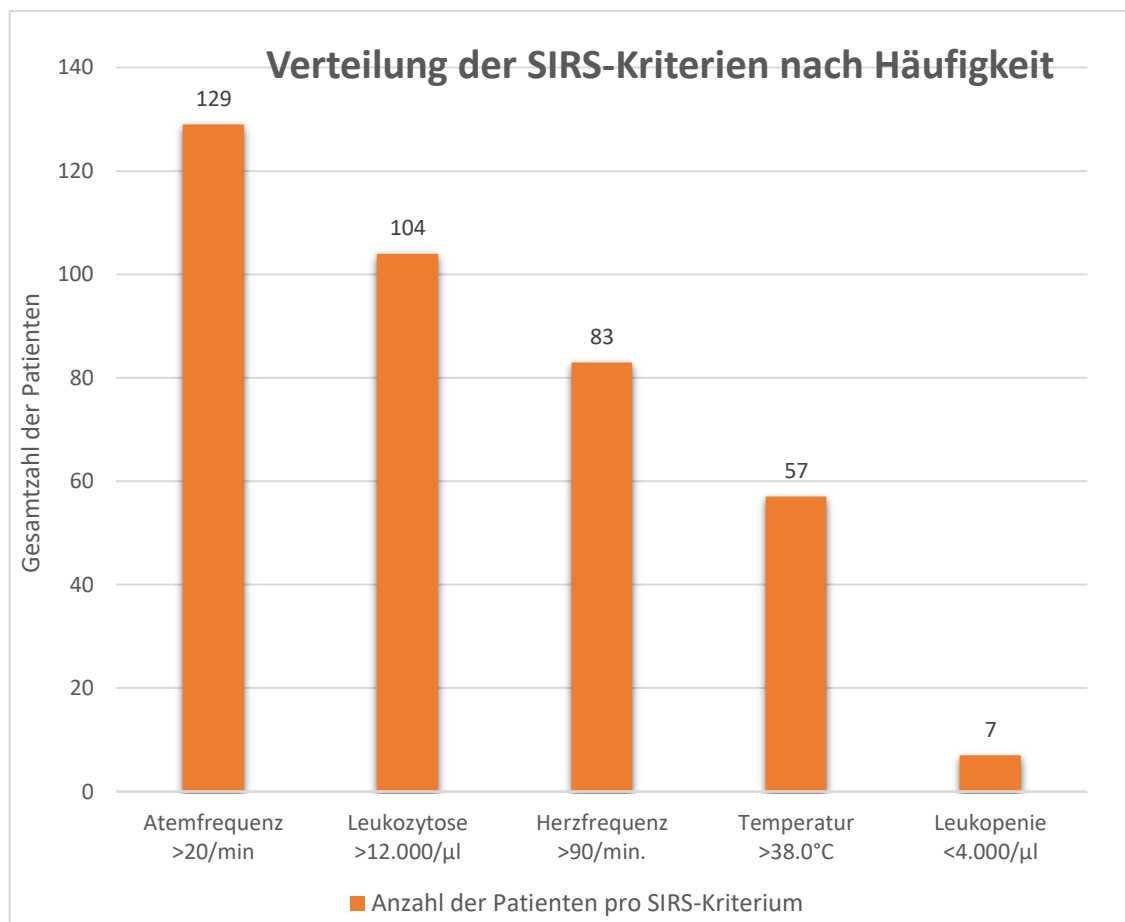
Kumulativ 89% (n=124) der Patienten hatten gleichzeitig ≥ 2 SIRS-Kriterien und ≥ 2 Punkte im SOFA-Score.

Ein Patient erreichte null Punkte nach den SIRS-Kriterien und unter Nutzung des SOFA-Score insgesamt 13 Punkte. Er verstarb innerhalb eines Tages. Bei 13 Patienten zeigte sich nach Einteilung durch die SIRS-Kriterien eine erreichte Punktzahl von weniger als zwei Punkten. Definitionsgemäß wären diese Patienten nach der vor 2016 gültigen Sepsis-Definition (13) nicht als septisch erkannt worden. Dieselben Patienten erreichten nach SOFA-Score evaluiert in mehr als der Hälfte teils hohe, zweistellige Punktzahlen. Die übrigen Patienten wiesen hohe einstellige Punktzahlen im SOFA-Score auf. Drei der Patienten verstarben an den Folgen der Sepsis noch im selben stationären Aufenthalt.

Die im Mittel errechnete Gesamtpunktzahl des SOFA-Score im untersuchten Kollektiv betrug 9,5 Punkte. Die durchschnittlich erreichte Punktzahl unter Nutzung der SIRS-Kriterien lag bei 2,7 Punkten.

Das in unserer Patientenpopulation am häufigsten aufgefallene SIRS-Kriterium war eine Erhöhung der Atemfrequenz $> 20/\text{min}$. bei insgesamt 93% der Patienten. Am zweithäufigsten konnte bei 75% der Patienten laborchemisch eine Leukozytose ($> 12.000/\mu\text{l}$) nachgewiesen werden. Bei 5% lag eine Leukopenie ($< 4000/\mu\text{l}$) vor. Eine Herzfrequenz > 90 Schlägen pro Minute zeigte sich bei 60% der Betroffenen. Als seltenes Kriterium erwies sich eine Erhöhung der Temperatur $> 38^\circ\text{C}$, diese fand sich in 41% der Fälle. Eine Hypothermie $< 36^\circ\text{C}$ wurde bei keinem Patienten gemessen (Tabelle 12).

Tabelle 12: Verteilung der SIRS-Kriterien nach Häufigkeit



Unter Betrachtung der einzelnen sechs erhobenen Variablen des SOFA-Score, errechnet sich ein durchschnittlicher Oxygenierungsindex nach Horowitz (paO_2/FiO_2) von 200 mmHg in unserem Patientenkollektiv. Der durchschnittliche Glasgow Coma Scale lag zwischen 10-12 Punkten. Von insgesamt 139 Patienten waren 90, also 65% des Gesamtkollektivs, hoch katecholaminpflichtig mit einer laufenden Noradrenalinosis $> 0,1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Insgesamt 24 Patienten wiesen einen mittleren arteriellen Blutdruck > 65 mmHg auf und benötigten keine kreislaufunterstützende Therapie. Das Serum-Kreatinin lag im Durchschnitt > 2 mg/dl. Eine Thrombozytopenie trat bei 37 Patienten (27% des Gesamtkollektivs) auf. Insgesamt 20 Patienten (14% des Gesamtkollektivs) wiesen eine Bilirubinämie $> 1,2$ mg/dl auf. Im Mittel lag das Bilirubin bei 1,7 mg/dl (18).

Tabelle 13: Horowitz-Quotient

<u>Erhobener Parameter</u>	<u>Zuteilung der Patienten nach Ergebnis</u>				
	PaO₂^(a)/FiO₂^(b) (mmHg)	> 400	< 400	< 300	< 200 mmHg (und künstl. Beatmung)
Anzahl der Patienten	5	14	44	57	19
(a) = Sauerstoffpartialdruck im Blut (b) = Inspiratorische Sauerstofffraktion					

Tabelle 14: Systolischer Blutdruck (mmHg); Katecholamintherapie (µg/kg/min.)

Systolischer Blutdruck (mmHg); Katecholamintherapie (µg/kg/min.)	MAP^(c) > 70	MAP^(c) < 70	Dopamin ≤ 5 oder Dobutamin (beliebige Dosis)	Dopamin > 5 oder Adrenalin ≤ 0,1 oder Noradrenalin ≤ 0,1	Dopamin > 5 oder Adrenalin > 0,1 oder Noradrenalin > 0,1
Anzahl der Patienten	24	25	0	0	90
(a) = mittlerer arterieller Blutdruck (mmHg)					

Tabelle 15: Serum-Kreatinin (mg/dl)

Serum-Kreatinin (mg/dl)	< 1,2	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9 oder Urin < 500 ml/d	> 5,0 mg/dl oder Urin < 200 ml/d
Anzahl der Patienten	45	25	46	15	8

Tabelle 16: Glasgow Coma Scale

Glasgow Coma Scale	15	13-14	10-12	6-9	< 6
Anzahl der Patienten	30	38	14	2	55

Tabelle 17: Anzahl der Thrombozyten im Serum

Thrombozyten (Anzahl/μl)	> 150.000	< 150.000	< 100.000	< 50.000	< 20.000
Anzahl der Patienten	101	14	15	7	2

Tabelle 18: Serum-Bilirubin (mg/dl)

Serum-Bilirubin (mg/dl)	< 1,2	1,2-1,9	2,0-5,9	6-11,9	> 12,0
Anzahl der Patienten	118	8	11	2	0

In der univariaten Cox-Regressionsanalyse zeigten sich die SIRS-Kriterien weder hinsichtlich der 30-Tages-Mortalität (HR: 1,02 [95% CI 0,79-1,31] p=0,89) noch der 90-Tages- Mortalität (HR: 1,02 [95% CI 0,79-1,30] p=0,89) prädiktiv. Im Gegensatz dazu zeigte sich in der Einteilung nach SOFA-Score eine Assoziation sowohl in der 30-Tages-Mortalität (HR: 1,11 [95% CI 1,04-1,19] p=0,003) als auch in der 90-Tages-Mortalität (HR: 1,09 [95% CI 1,02-1,17] p=0,009). Somit erwies sich in unserem Patientenkollektiv die Mortalitätsprädiktion im Rahmen einer Sepsis oder eines septischen Schocks unter Nutzung des SOFA-Score hochsignifikant genauer als mittels SIRS-Kriterien (Tabelle 19).

Tabelle 19: Univariate Cox-Regressionsanalyse

Mortalität 30-Tage					
Covariate	b^(a)	SE^(b)	p	Exp(b)^(c)	95% CI^(d) von Exp(b)
SIRS-Kriterien	0.0178	0.1296	0.8907	1.0180	0.7906- 1.3107
SOFA-Score	0.1027	0.0349	0.0033	1.1081	1.0351- 1.1863
Mortalität 3 Monate					
Covariate	b	SE	p	Exp(b)	95% CI von Exp(b)
SIRS-Kriterien	0.0167	0.1265	0.8953	1.0168	0.7945- 1.3013
SOFA-Score	0.0886	0.0341	0.0093	1.0927	1.0224- 1.1677
<p>(a) b = Hazard Ratio (b) SE = Standardfehler (c) Exp(b) = Odds Ratio (d) 95% CI = 95% Konfidenzintervall</p>					

6. Diskussion

6.1.) Sepsis-2 vs. Sepsis-3

Sepsis und septischer Schock sind die häufigsten Gründe für eine intensivstationäre Aufnahme (72). Zudem ist mit diesem Krankheitsbild eine hohe Mortalität assoziiert (14, 23, 26).

Im Zeitraum von 30 Jahren wurden seit 1992 nacheinander drei unterschiedliche Definitionen der Sepsis etabliert. Fortwährende Fortschritte im Verständnis der Pathophysiologie und des -mechanismus der Sepsis machten eine Überarbeitung der bis 2016 bestehenden Definition der Sepsis notwendig. Viele Aspekte des Krankheitsbildes Sepsis sind noch unzureichend verstanden und bedürfen weiterer intensiver Forschung. Die grundlegendste Änderung der letzten Jahre zeichnete sich als Folge der Sepsis-3 Konsensuskonferenz 2016 ab. Über zwei Jahrzehnte war die Sepsis definiert als vermutete (Sepsis-1) beziehungsweise nachgewiesene Infektion (Sepsis-2) in Kombination mit mindestens zwei SIRS-Kriterien. Bei zusätzlich nachgewiesener Organdysfunktion handelt es sich dann um eine schwere Sepsis. Wie in der Mehrzahl klinischer Syndrome gibt es nicht den „einen“ diagnostischen Test, der eine Sepsis nachweisen kann. Ziel aller Einteilungsversuche - unabhängig davon, ob es sich um SIRS oder SOFA handelt - ist die Operationalisierung beziehungsweise Messbarmachung eines schwer fassbaren Syndroms, um insbesondere dem Arzt im klinischen Alltag die Diagnosestellung zu erleichtern und eine frühe therapeutische Intervention, welche einen maßgeblichen Einfluss auf das Überleben hat, möglich zu machen. Die Sepsis-3-Definition schließt Patienten ein, die im Zuge einer Infektion lebensbedrohlich erkrankt sind. Die Klassifizierung in Sepsis oder septischen Schock ist direkt mit einer Prognose assoziiert.

In der Vergangenheit gerieten die SIRS-Kriterien aufgrund von zu hoher Sensitivität und fehlender Spezifität immer wieder in die Kritik (73, 74). Kaukonen et al. zeigten in einer Studie aus 2015 hingegen, dass die SIRS-Kriterien nicht so sensitiv waren wie bis zu diesem Zeitpunkt angenommen (75). Hier wurde retrospektiv eine Kohorte bestehend aus 109.663 intensivstationär versorgten Patienten mit

Infektion und Organversagen untersucht. Bei 87,9% konnte eine SIRS-positive „schwere Sepsis“ diagnostiziert werden. Bei 12,1% der Probanden lag eine SIRS-negative „schwere Sepsis“ vor. Jeder achte Patient, bei dem eine schwerwiegende Infektion mit Organversagen vorlag, wies innerhalb der ersten 24 Stunden weniger als die notwendigen zwei SIRS-Kriterien auf. Folglich wäre dieser Patient anhand der Sepsis-2-Definition nicht als septisch erkannt worden. Das bedeutet, in der Vergangenheit fiel eine substantielle Anzahl von Patienten mit lebensbedrohlicher Infektion, aber formal weniger als zwei SIRS-Kriterien, durch das diagnostische Netz und wurde nicht als septisch erkannt (75).

Im Patientenkollektiv unserer Studie wiesen bei Rekrutierung circa 35% eine Sepsis und circa 65% einen septischen Schock als zugrundeliegende Erkrankung auf. Im Vergleich zu vorangegangenen Studien zum Thema Sepsis ist unser Studienkollektiv somit durch eine hohe Anzahl von schwerstkranken Patienten mit septischem Schock (n=90) und einem hohen Grad der Erkrankungsschwere gekennzeichnet (39, 76-78). Im Vergleich zu anderen Sepsis-Studien ist unser Kollektiv mit im Durchschnitt 74,3 Jahren älter als üblich (19, 75). Wie in vergangenen epidemiologischen Studien (33) bereits beschrieben, sind auch in unserer Studie Männer (57%) häufiger von einer Sepsis betroffen als Frauen (43%).

Bei 90,6% unserer Studienpatienten konnten zum Zeitpunkt der Rekrutierung ≥ 2 SIRS-Kriterien nachgewiesen werden. Bei 13 Patienten unseres insgesamt 139 Patienten messenden Gesamtkollektivs konnte unter Zuhilfenahme der SIRS-Kriterien trotz des Vorliegens einer Sepsis keine solche identifiziert werden. Das entspricht einem Anteil von 9,4% und deckt sich mit den Ergebnissen aus der Studie von Kaukonen et al. (12,1% der Probanden mit SIRS-negativer „schwerer Sepsis“) (75).

Unter Einbeziehung des SOFA-Score erreichten dieselben 13 Patienten unseres Kollektivs teils hohe zweistellige Punktwerte. Drei von ihnen verstarben an den Folgen der Sepsis. Insgesamt wiesen 98,6% unserer Studienpatienten einen SOFA-Score ≥ 2 Punkte auf. Umgekehrt fand sich nur bei einem einzigen Patienten ein SOFA-Score < 2 Punkte bei gleichzeitig ≥ 2 SIRS-Kriterien.

Die besondere Krankheitsschwere der einzelnen Patienten in unserem Kollektiv lässt sich in hohen Mittelwerten des SOFA-Score und der SIRS-Kriterien veranschaulichen (SOFA-Score 9,5 Punkte; SIRS-Kriterien 2,7 Punkte). In einer Metaanalyse von Shakar-Hari et al. aus 2016, die sich speziell mit der Mortalität

des septischen Schocks befasste (insgesamt wurden 44 Studien mit 166.479 Patienten im Zeitraum von 1987 bis 2015 eingeschlossen), fand sich im Mittel eine Mortalitätsrate von 46,5% (95% CI, 42,7%-50,2%) für den septischen Schock (51). Die Mortalität unseres Studienkollektivs lag mit 51% höher als in der Literatur beschrieben (50, 76).

Im Kollektiv von Kaukonen et al. konnte am Übergang von zwei zu drei SIRS-Punkten keine Schwelle mit signifikanter Zunahme der Mortalität nachgewiesen werden. Pro erreichtem SIRS-Punkt (von 0 Punkte bis 4 Punkten) erhöhte sich die Mortalität eines Patienten im Studienkollektiv jeweils um 13% (vgl. Abbildung 6). Unklar bleibt daher wie trotz Fehlens einer solch klaren Stufe der Mortalitätszunahme ein Grenzwert von ≥ 2 SIRS-Punkten als diagnostisch maßgebend zustande kam (75). Ähnlich wie bei Kaukonen et al. fehlte auch in unserem Studienkollektiv eine Schwelle der SIRS-Kriterien zwischen zwei und drei Punkten, welche einen signifikanten Anstieg der Mortalität zeigt (Tabelle 8). Beim SOFA-Score zeigte sich hingegen zwischen Gruppe 3 (10-12 Punkte) und Gruppe 4 (13-15 Punkte) bezüglich der Mortalität ein sprunghafter Anstieg (Tabelle 11). In Gruppe eins, zwei und drei verstarben jeweils etwas mehr als 40% (42,6%; 45,6%; 41% respektive). In Gruppe vier (13-14 Punkte im SOFA-Score) zeigt sich eine Mortalitätsrate von 78,4%. In Gruppe sechs (16-24 Punkte im SOFA-Score) imponiert dann sogar eine Mortalitätsrate von 90%.

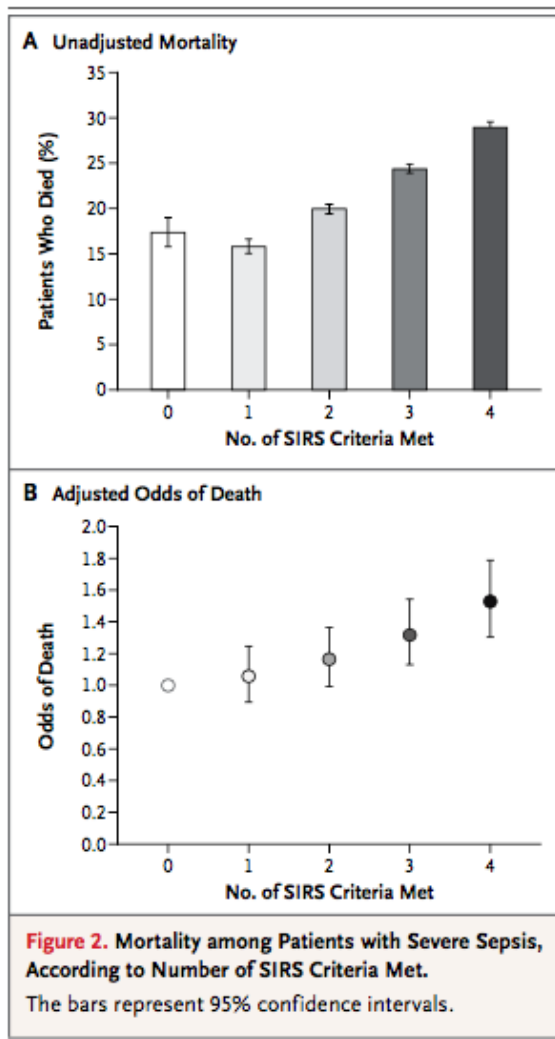


Abbildung 6: Mortalität der Patienten mit schwerer Sepsis aufgeteilt nach erreichter Punktzahl der SIRS-Kriterien, Kaukonen et. al. 2015 NEJM (75)

Die SIRS-Kriterien zeichnen sich durch eine hohe Sensitivität in der Diagnosefindung einer Sepsis aus, circa 93% aller intensivstationär aufgenommenen Patienten erfüllen die Kriterien (73). Es fehlt ihnen allerdings an Spezifität für die Erkennung einer Infektion (79). Der menschliche Körper reagiert beispielsweise im Zuge einer bagatellhaften Erkältungsinfektion physiologisch mit einer Erhöhung der Herzfrequenz, Tachypnoe und/oder laborchemisch nachzuweisender Leukozytose. Bei mehr als zwei positiven SIRS-Kriterien und nachgewiesener Infektion wäre hier in der Theorie eine Sepsis zu postulieren. Die überwiegende Mehrzahl der akut kritisch kranken intensivstationären Patienten erfüllen mehr als zwei SIRS-Kriterien (73). Eine Sepsis impliziert immer eine zugrundeliegende Infektion. Umgekehrt ist nicht jede Infektion mit einer Sepsis

assoziiert. Churpek et al. konnten zeigen, dass die Sepsis-Sterblichkeit unabhängig von der Anzahl der vorliegenden SIRS-Kriterien war und die Prädiktion des Sepsis-Verlaufs anhand der SIRS-Kriterien unzuverlässig sei (80).

Die Sepsis-3-Kriterien zur Diagnostik eines septischen Schocks identifizierten eine im Vergleich deutlich kleinere Gruppe von Patienten mit höherer Krankheitsschwere und Mortalität. Veranschaulichen lässt sich dies anhand einer epidemiologischen Vergleichsstudie von Shankar-Hari et al. von 2017. Man verglich Sepsis-2 mit Sepsis-3 unter Einbeziehung von 654.918 intensivstationären Aufnahmen in 189 britischen Intensivstationen von Januar 2011 bis Dezember 2015 bezüglich des Endpunktes der innerklinischen Mortalität (76). Insgesamt 189.243 Patienten (92% des Kollektivs) erfüllten sowohl die Sepsis-2- als auch die Sepsis-3-Definition, 4% der nach Sepsis-3 als septisch erkannten Patienten, waren SIRS-negativ. Unter Rücksichtnahme aller eingeschlossenen, an einer Sepsis erkrankten Patienten konnte nach der Sepsis-2 Definition bei 157.257 Patienten (77,5%) ein septischer Schock diagnostiziert werden, während nach Sepsis-3-Definition dieser lediglich bei 39.262 (19,9%) vorlag. Die Mortalität des septischen Schocks definiert nach Sepsis-3-Kriterien war nicht überraschend mit 56% höher als die Mortalität bei nach Sepsis-2-Kriterien evaluierten Patienten. Im Ergebnis dieser Studie zeigte sich, nach Etablierung des SOFA-Score und Eliminierung der SIRS-Kriterien aus der intensivstationären Praxis keine höhere Inzidenz der Sepsis, wohl aber eine signifikant höhere Mortalität der Erkrankten (innerklinische Mortalität des septischen Schocks 33% vs. 56% – evaluiert nach Sepsis-2-respektive Sepsis-3-Kriterien) (76). Ursächlich für eine konstante Inzidenz ist laut den Autoren, dass bei Organschädigung üblicherweise auch ein SIRS vorliege.

Verantwortlich für die höhere Mortalität sei ein höherer Grad der Organschädigung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung unter Zuhilfenahme des SOFA-Score (76).

Dies passt zu den Ergebnissen in einer Validierungsstudie für die Sepsis-3-Konsensus-Gruppe von Seymour et al. aus dem Jahr 2016 in Bezug auf den primären Endpunkt „innerklinische Mortalität“. Hier verglich man zwei Gruppen in einer retrospektiven Analyse von 7.932 intensivstationär behandelten Patienten mit Verdacht auf eine Infektion in einer retrospektiven Analyse hinsichtlich der innerklinischen Mortalitätsprädiktion von SIRS versus SOFA. Die Patienten wurden eingeteilt in jene mit (nach SIRS-Kriterien) mehr als zwei Punkten gegenüber denen mit weniger als zwei Punkten. Dasselbe untersuchte man in Bezug auf Patienten eingeteilt nach SOFA-Score. Die Prädiktionsgenauigkeit der SIRS-

Kriterien war mit ein- bis zweifacher Erhöhung des Risikos eines innerklinischen Versterbens deutlich niedriger gegenüber dem SOFA-Score mit drei- bis elffach erhöhtem Risiko eines innerklinischen Versterbens. Die Differenzierung zwischen innerklinischem Versterben und Überleben unter Nutzung des SOFA-Score zeigte sich in der oben genannten Studie signifikant besser als unter Nutzung der SIRS-Kriterien (19). Im Durchschnitt wiesen nur zwei von 100 Verstorbenen im SOFA-Score eine Punktzahl kleiner als zwei auf.

In einer retrospektiven Analyse von Donnelly et al. wurden 29.692 Notaufnahmepatienten ≥ 45 Jahre aus nahezu allen US-amerikanischen Staaten eingeschlossen (81). Betrachtet wurden Krankenhausaufnahme von Februar 2003 bis Dezember 2012 im Hinblick auf die Inzidenz einer Sepsis anhand von Sepsis-2- und Sepsis-3-Leitlinien. Ebenfalls wurde die Mortalität nach 28 und 365 Tagen betrachtet. 3.413 dieser Patienten hatten eine schwere Infektion als Ursache der Krankenhausaufnahme. Unter denen erreichten 54% ≥ 2 SIRS-Kriterien, 34% ≥ 2 SOFA-Score Punkte und 12% ≥ 2 qSOFA Punkte. Die restlichen 34% wurden als nicht-septische Infektion klassifiziert. Im direkten Vergleich wurden nach Sepsis-3-Definition eingeteilte Patienten häufiger intensivpflichtig und im Fall einer späteren Entlassung vergleichsweise öfter ins Pflegeheim entlassen. Die niedrigste innerklinische Mortalität war mit einer Erhöhung der SIRS-Kriterien assoziiert. Eine deutlich höhere Mortalität fand sich innerklinisch in der 28-Tages- und 1-Jahres-Nachbeobachtung bei erhöhtem SOFA-Score, die höchste Mortalität war assoziiert mit einer Erhöhung des qSOFA-Score (81).

6.2.) Sepsis außerhalb Europas und Nordamerikas

Auch außerhalb Europas und Nordamerikas konnte eine höhere Prädiktionsgenauigkeit des SOFA-Score bezüglich der Mortalität nachgewiesen werden. Besen et al. verglichen knapp 1.000 Patienten einer brasilianischen Intensivstation von 2010-2015. Verglichen wurden Sepsis-2 mit Sepsis-3 anhand von prospektiven Daten intensivstationärer Patienten. Die Unterteilung erfolgte nach Sepsis-2 und Sepsis-3 in drei Gruppen: Sepsis, schwere Sepsis und septischer Schock auf der einen sowie Infektion ohne Nachweis einer Organschädigung, einer Sepsis und eines septischen Schocks auf der anderen

Seite. Die Sepsis-3-Leitlinie stellte sich abermals als Überlegen im Hinblick auf eine Risikostratifizierung in Bezug auf den Endpunkt innerklinische Mortalität heraus. Bei Sepsis-3 zeigte sich ein klar abgrenzbarer, stufenweiser Anstieg der Mortalität mit jeder Gruppe (Infektion ohne Organschädigung 7%, Sepsis 25%, septischer Schock 46%). Solch ein Spektrum konnte bei Sepsis-2 nicht nachgewiesen werden. Lediglich der septische Schock war mit einer signifikant höheren Mortalität assoziiert als die schwere Sepsis (Sepsis 13%, schwere Sepsis 17%, septischer Schock 44%) (78).

Trotz unterschiedlichen Studiendesigns, Größe des untersuchten Kollektivs und Einschlusskriterien der Probanden zeigten die Studien von Besen et al. und Donnelly et al. im Wesentlichen dieselben Resultate einer Überlegenheit in der Mortalitätsprädiktion des SOFA-Score gegenüber den SIRS-Kriterien.

6.3.) Sepsis außerhalb der Intensivstation

Für den Bereich außerhalb der Intensivstation wurde 2016 der qSOFA (quick-SOFA-Score) etabliert (1). Die Sepsis-3-Konsensuskonferenz empfiehlt im Rahmen des Patientenerstkontaktes außerhalb der Intensivstation die Nutzung des qSOFA-Score. Für diesen Bereich existiert eine evidenzbasierte Validierung (19). Eine größere Anzahl von Patienten mit Sepsis wird in Notaufnahmen oder auf der Normalstation anstatt im intensivstationären Setting identifiziert. Hier wurde im Rahmen der Sepsis-3-Definition mit dem qSOFA-Score ein Werkzeug geschaffen, das behandelnden Klinikärzten einen international standardisierten, pragmatischen Ansatz zur Identifizierung einer möglicherweise bestehenden Sepsis geben sollte. Der qSOFA ist nicht zuletzt durch seine raschen klinisch zu erhebenden Kriterien (Atemfrequenz > 22/min., GCS < 15 Punkte, systolischer Blutdruck < 100 mmHg) äußerst nützlich, insbesondere für eine frühzeitige Risikostratifizierung außerhalb der Intensivstation. Die prädiktive Aussagekraft bezüglich der innerklinischen Mortalität durch eine Sepsis außerhalb der Intensivstation war in der Studie von Seymour et al. höher als die des SOFA-Score (19). Die Leitlinie gibt an, dass insbesondere bei Notaufnahmepatienten der qSOFA-Score dem SOFA-Score in der Risikostratifizierung der Mortalität (AUROC 0,81) im Vergleich zu intensivstationären Patienten (AUROC 0,66) überlegen ist (1). Innerhalb der

Intensivstation wies der qSOFA verglichen mit den SIRS-Kriterien eine höhere Prädiktionsgenauigkeit eines innerklinischen Versterbens auf, nicht aber verglichen mit dem SOFA-Score (1).

6.4.) Unterschiede in der Risikostratifikation

Jeder Krankheitsprozess unterliegt einer Dynamik. Die initial gemessene Punktzahl des SOFA-Score sowie die Dynamik (steigender oder fallender Punktzahl) im Verlauf des intensivstationären Aufenthaltes geben direkten Aufschluss über die zu Beginn bestehende und sich im Verlauf möglicherweise ändernde Mortalität des Patienten. Bereits 2001 konnte durch Ferreira et. al. gezeigt werden, dass repetitive Erhebungen des SOFA-Score im Zeitraum eines intensivstationären Aufenthaltes als gute Verlaufsdokumentation des Organzustandes und zur Überwachung der Therapieeffektivität geeignet sind (17). Entsprechend einer über die Zeit stetig steigenden Mortalität einer unbehandelten Sepsis ist die oberste Priorität die zeitgerechte Einleitung einer leitliniengerechten Sepsistherapie. Das Ziel muss sein, Patienten mit einem Risiko für Organdysfunktionen zu identifizieren, bevor diese überhaupt aufgetreten. Bereits präklinisch durch den Erstbehandelnden oder bei Erstkontakt in der Notaufnahme kann hier der entsprechende Weg gebahnt werden. Nur so sind zeitgerechte Therapieinitiierung und substanzielle Reduktion der Mortalität möglich (71). Diesbezüglich seien die SIRS-Kriterien ein sensibles Werkzeug und für eine rasche Erkennung der Risikopatienten gerade wegen ihrer hohen Sensitivität trotz fehlender Spezifität eher geeignet (82).

Kritiker der Sepsis-3-Implementierung argumentieren, die Elimination der Sepsis-2-Kriterien sei ein Fehler gewesen, da sich diese seit 1991 bewährt hätten (82). Hier sei ein nützliches, weitreichend etabliertes, wenn auch unpräzises diagnostisches Orientierungssystem mit klar aufsteigendem Spektrum aus Sepsis, schwerer Sepsis und septischem Schock für den klinischen Alltag verloren gegangen (71). Die ursprüngliche Intention der Autoren der Fachgesellschaft von Sepsis-2 war, durch Einführung des SIRS-Konzeptes einen „potenziellen Indikator“ zur klinischen Einschätzung des „Schweregrades einer möglichen Infektion“ bereitzustellen. Es war nicht Absicht der Autoren, SIRS als generellen Siebtest für Infektionen einzusetzen (77).

Ein Hauptkritikpunkt der SIRS-Gegner bestand in einer zu hohen Sensitivität auf Kosten der Spezifität. Befürworter der SIRS-Kriterien loben fortwährend deren Praktikabilität und gute Akzeptanz und die weit verbreitete Nutzung in der Ärzteschaft. Vorteilhaft sind insbesondere die üblicherweise allgemein verfügbaren notwendigen Vital- und Laborparameter zur Identifikation eines vorhandenen SIRS. In 25 Jahren der Implementierung ließen sich unter Nutzung der SIRS-Kriterien stetig sinkende innerklinische Mortalitätszahlen nachweisen, mutmaßlich durch frühe Erkennung von Risikopatienten mit erhöhter Morbidität und Mortalität (39). Im Rahmen konsequenter Nutzung der zeitgerecht zu erhebenden und universell verfügbaren SIRS-Kriterien konnte über die Jahre eine signifikante Reduktion der Mortalität in vielen Teilen der Welt nachgewiesen werden (83).

6.5.) Besonderheiten unserer Kohorte

Der Nachweis eines kausalen Erregers für die Sepsis konnte in unserem Kollektiv bei 57% erbracht werden und liegt somit über den in der Vergangenheit berichteten Nachweisraten von 30-50% (24, 28, 31, 32, 58-60). In der Literatur findet sich die Pneumonie mit zwischen 40-60% der Fälle als häufigster ursächlicher Fokus für eine Sepsis (64). In unserem Kollektiv fand sich die Pneumonie mit 85% allerdings überdurchschnittlich häufig als Infektionsfokus. Abdominelle Infektionsherde als Grund für eine Sepsis konnten nicht nachgewiesen werden. Gründe hierfür könnten strukturelle Gegebenheiten (fehlende viszeralchirurgische- und/oder gastroenterologische Abteilung am Standort) sowie ein lokales Erregerspektrum sein. Zudem behandelt das Katholische Klinikum Koblenz-Montabaur, Standort Marienhof, neben Patienten mit allgemein-internistischen Erkrankungen schwerpunktmäßig kardiologische und pneumologische Patienten.

In unserem Patientenkollektiv war die Atemfrequenz das am häufigsten registrierte SIRS-Kriterium (n=129), gefolgt von einer Leukozytenanzahl im Serum von $\geq 12.000/\mu\text{l}$ (n=104). Eine Herzfrequenz $> 90/\text{min}$. konnte bei circa 60% der Patienten (n=83) festgestellt werden. Bei Kaukonen et al. war die Erhöhung der Atemfrequenz ebenfalls das häufigste SIRS-Kriterium, gefolgt von einer erhöhten Herzfrequenz. Je höher die Anzahl der vorhandenen positiven SIRS-Kriterien, desto höher die Inzidenz einer Sepsis (73).

Betrachtet man den Grad der Organschädigung anhand des SOFA-Score und deren Verteilung in unserem Kollektiv, spiegelt sich die hohe Erkrankungsschwere der rekrutierten Patienten wider. In den Messwerten der eingeschlossenen Patienten findet sich ein mittlerer Oxygenierungsindex (paO_2/FiO_2) von circa 200 mmHg. Das Ergebnis des Glasgow Coma Scale lag im Mittel bei circa 10-12 Punkten. Die Mehrheit der Patienten benötigte eine kreislaufunterstützende Therapie mittels intravenösen Noradrenalins mit einer Dosis von $> 0,1 \mu\text{g/kg/min}$. (90 Patienten). Kein Patient benötigte eine Noradrenalin Dosis $< 0,1 \mu\text{g/kg/min}$. 25 Patienten hatten einen mittleren arteriellen Blutdruck (MAP) von ≤ 70 mmHg und 24 Patienten hatten einen MAP von > 70 mmHg. Deutlich seltener kam es zu relevanten Sepsis-assoziierten Thrombopenien. Die Mehrheit der Patienten wiesen laborchemisch Thrombozytenanzahlen von $> 150.000/\mu\text{l}$ auf. Bei 36 Patienten fand sich eine Thrombozytenanzahl zwischen $150.000/\mu\text{l}$ bis $20.000/\mu\text{l}$, und bei nur zwei Patienten konnte eine Thrombozytopenie mit weniger als 20.000 Thrombozyten pro Mikroliter festgestellt werden. Beide Patienten verstarben noch im stationären Aufenthalt. Konnte eine relevante Thrombozytopenie nachgewiesen werden, war dies in unserem Kollektiv prädiktiv für ein innerklinisches Versterben. Trotzdem erwies sich die Thrombozytenanzahl als wenig spezifisch für die Sepsis. Ähnlich verhielt es sich mit der Beurteilung des Serum-Bilirubins. 85% der Patienten (118 Patienten) wiesen laborchemisch ein normwertiges Bilirubin auf. Bezüglich der akuten Nierenschädigung findet sich in der Verteilung des Serum-Kreatinins, wie in (Tabelle 15) gezeigt, ein eher heterogenes Verteilungsmuster. Der durchschnittliche Serum-Kreatininwert lag bei > 2 mg/dl.

6.6.) Sepsis-3 - Erhöhte Mortalität durch Verzögerung in der Diagnosestellung

Maßgeblich ist im Fall einer Sepsis die frühe Erkennung und ein frühzeitiger Beginn der Therapie. Diese beiden Faktoren sind durch die Sepsis-3-Definition gefährdet, da zur Diagnosestellung bereits eine ausgeprägte Organschädigung vorliegen muss. Laut Sprung et al. verzögere eine stringente Nutzung des SOFA-Score eine schnelle Diagnose und Therapie bei dieser zeitkritischen Erkrankung (84). Bei Erstdiagnose seien Patienten bereits in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium

mit geringerer Reversibilität der Erkrankung und schlechterer Prognose. Mehr Aufmerksamkeit wünschen sich manche Autoren für Infektionen und Sepsis-Patienten ohne Organschädigungen (84). Es existiert eine direkte Relation zwischen dem Grad der Organdysfunktion und der Mortalität (17, 27).

Bestenfalls sollen Patienten mit einem Risiko für Sepsis schon erkannt werden, bevor überhaupt eine Organdysfunktion entsteht. Hier mangle es der Sepsis-3-Definition an Potenzial für eine frühe Erkennung (84). Einerseits steht die Maßgabe einer frühen Diagnose, andererseits muss nun eine lebensbedrohliche Organschädigung vorliegen. Dies scheint paradox. Identifiziert werden insbesondere Patienten mit höherer Krankheitsschwere. Hier kann es zu signifikanten Verzögerungen in Erkennung der Erkrankung und darüber hinaus der Einleitung einer adäquaten Therapie kommen (85).

Ein weiterer Kritikpunkt liegt in der Verkomplizierung der Sepsis-3-Definition gegenüber Sepsis-2. Dies führe zu einer mangelnden Nutzung der Parameter zur Diagnosestellung. Auch basiere die neue Definition überwiegend auf Expertenkonsens. Es mangle an „fundamentalen neuen Erkenntnissen im Verständnis des Pathomechanismus oder Entwicklung neuer Therapien“, welche normalerweise einer so einschneidenden Änderung der Definition zugrunde lägen (85). Die Implementierung von qSOFA ≥ 2 Punkte erhöht die Spezifität, allerdings auf Kosten der Sensitivität.

Eine Organschädigung muss in der Sepsis-3-Definition zur Diagnosestellung vorhanden sein. Der Begriff „Sepsis“ ersetzt das vormals bestandene Spektrum von Sepsis und schwerer Sepsis mit dem Ziel, Verwirrung zu vermeiden. Eine Sepsis ohne Organschädigung gibt es folglich nicht mehr. In Vergleichsstudien weist Sepsis-3 deshalb oftmals eine höhere Mortalität auf als Sepsis-2. Diese Annahme konnten wir in unserer Studie in Bezug auf die Gesamtmortalität nicht bestätigen. In unserer Kohorte wiesen von 139 rekrutierten Patienten insgesamt 137 einen SOFA-Score ≥ 2 Punkte auf. Es verstarben 71 Patienten (51%) aus dieser Gruppe. Demgegenüber verstarben aus der Vergleichsgruppe von 126 Patienten mit ≥ 2 SIRS-Kriterien insgesamt 68 Patienten (54%). Somit war die Gesamtzahl der Patienten mit ≥ 2 SIRS-Kriterien zwar niedriger, dafür imponierte eine prozentual gering höhere Gesamtmortalität bei ≥ 2 SIRS-Kriterien im Vergleich zur Gruppe mit ≥ 2 Punkten im SOFA-Score.

Bezogen auf die Mortalitätsprädiktion hingegen, wies der SOFA-Score im Vergleich zu den SIRS-Kriterien eine signifikant höhere Prädiktionsgenauigkeit innerhalb unserer Kohorte auf. Während die errechneten Hazard Ratios in Bezug auf die SIRS-Kriterien keinerlei Signifikanz aufwiesen (1,01 für die 30-Tages Mortalität; 1,01 für die 90-Tages Mortalität), konnte demgegenüber in der Auswertung der Daten unter Nutzung des SOFA-Score eine Hazard Ratio von 1,11 für die 30-Tages Mortalität, und 1,09 für die 90-Tages-Mortalität aufgezeigt werden.

Auch die Validierungsstudie von Seymour et. al. basierte auf der These, Sepsis-3 sei im Hinblick auf die Prädiktion der innerklinischen Mortalität der Sepsis-2-Definition überlegen (19). Diesbezüglich kritisierten Cortés-Puch et al., dass es im direkten Vergleich zwischen dem SOFA-Score und den SIRS-Kriterien einen erwartbaren Vorteil hinsichtlich des SOFA-Score gäbe. Man vergleiche hier eine Reihe diagnostischer Kriterien (SIRS) mit einem Score, welcher a priori entwickelt sei, eine Mortalitätsprädiktion anhand der vorhandenen Organdysfunktion zu erheben. Es handelt sich folglich um einen „ungleichen Kampf“ (85).

6.7.) Kritik an Sepsis-3

Im Zeitraum von 1991 bis 2016 basierten wissenschaftliche Studien auf den SIRS-Kriterien. Seit 2016 ist der SOFA-Score offiziell als diagnostische Hilfe eingeführt. Die Studienpopulationen der im Zeitraum von 25 Jahren durchgeführten Studien unter Nutzung der SIRS-Kriterien sind aufgrund der unterschiedlichen Definitionen nur schwer mit den seit 2016 erfolgten Studien vergleichbar. Die sogenannte neue Definition bleibt eine „klinische Beschreibung auf Basis von Vital- und Laborparametern, ohne dass biochemische, genetische, epigenetische, inflammatorische oder antiinflammatorische Komponenten in Betracht gezogen werden. Dies bleibt ein Defizit“ [übersetzt und zitiert nach (84)]. Der Vorteil in der Mortalitätsprädiktion des SOFA-Score wurde vor Einführung anhand von 1,3 Millionen elektronischen Patientendatensätzen evaluiert. Alle eingeschlossenen Patienten kamen aus einkommensstarken Ländern, nämlich den USA und Deutschland. Patienten aus Ländern mit mittleren oder niedrigen Einkommen wurden nicht mit eingeschlossen (1). Demzufolge bleibt der Nutzen und die Effektivität von Sepsis-3 in diesen Regionen unklar (71). In Schwellenländern fehlt es an Ressourcen zur Erhebung der notwendigen Parameter. Ist beispielsweise, wie in einkommensschwachen Ländern üblich, die Durchführung einer kapillären/arteriellen Blutgasanalyse nicht immer möglich, kann der Oxygenierungsindex (P_{aO_2}/F_{iO_2}) als Bestandteil des SOFA-Score nicht berechnet werden. In einem offenen Brief des lateinamerikanischen Sepsis-Instituts von 2016 äußerten die Autoren Kritik an der Selektion der durch SCCM und „European Society of Intensive Care Medicine“ (ESICM) einberufenen Mitglieder zur Sepsis-3-Konsensuskonferenz. Vertreter aus Ländern mit niedrigen bis mittleren Einkommen wurden hierfür nicht einberufen (86).

Inhaltliche Kritik gibt es zudem für die Auswahl der Parameter. So wird Dopamin in der Intensivmedizin kaum noch genutzt. Eine Therapie mit Dopamin oder Dobutamin ist im SOFA-Score mit zwei zu erreichenden Punkten dotiert. Wenn also eine Katecholamintherapie zur Aufrechterhaltung eines mittleren arteriellen Blutdrucks von ≥ 65 mmHg benötigt wird, wird diese üblicherweise mit Noradrenalin durchgeführt. Folglich überspringt der Patient in der Rubrik „Kreislauf“ des SOFA-Score einen Punkt und erreicht sofort, je nach notwendiger Dosis des Noradrenalins, mindestens drei Punkte. Der GCS ist retrospektiv allein durch

Studium der Aufzeichnungen in einer Patientenakte mitunter schwer nachzuvollziehen. Zudem zählt der SOFA-Score nur akute Organdysfunktionen. In unserem Kollektiv war eine Unterscheidung zwischen einer neu aufgetretenen akuten Nierenschädigung, akut auf chronischer Nierenschädigung oder schlicht einer vorbestehenden chronischen Nierenschädigung oftmals nicht möglich. In diesen Fällen fehlte es an schriftlichen Vorbefunden zu Vorerkrankungen sowie vorangegangener Laborwerte. Dies scheint keine Besonderheit unseres Kollektivs zu sein, sondern stellt ein häufiges Problem im klinischen Alltag dar. Wie in der Vergangenheit bereits kritisch diskutiert, wird in der Graduierung einer akuten Organschädigung im Rahmen einer Sepsis anhand des SOFA-Score keine vorbestehende Schädigung einzelner Organsysteme in Betracht gezogen (84). Hierbei kann es bei einem septischen Patienten mit akuter Nierenschädigung, beispielsweise im Rahmen der häufig vorbekannten chronischen Niereninsuffizienz, zu einer falsch hohen Punktzahl im SOFA-Score kommen. Das Gleiche gilt für Patienten mit Leberzirrhose, Sepsis und erhöhtem Serum-Bilirubin oder Patienten mit apallischem Syndrom, Sepsis und reduzierter Punktzahl im Glasgow Coma Scale. In Unkenntnis dieser Vorbefunde wird im Rahmen einer Sepsis in der initialen intensivstationären Evaluation möglicherweise eine falsch hohe Punktzahl im SOFA-Score gemessen. Im Fall unserer Studie hätte dies direkte Auswirkungen auf das statistische Ergebnis und würde die Aussage zur Mortalitätsprädiktion beeinflussen.

Einigen Autoren fällt es zudem schwer nachzuvollziehen, dass eine neu entstandene Organdysfunktion ein spezifischeres Attribut zur Erkennung einer Infektion sein soll als die SIRS-Kriterien (87).

Unklar bleibt seit Einführung 2016 die diagnostische Genauigkeit für bestehende Organdysfunktionen des qSOFA in der Ersteinschätzung von Patienten in der Notaufnahme. Hierüber herrscht bislang Uneinigkeit. Williams et al. kritisieren in ihrer Studie von 2016 die fehlende Sensitivität des qSOFA-Score (77). Hierfür wurden prospektiv insgesamt 8.871 Notaufnahmepatienten mit vermuteter Infektion über drei Jahre untersucht. Ziel war der Vergleich zwischen qSOFA und SIRS sowie Sepsis-2 und Sepsis-3 bezüglich der diagnostischen Genauigkeit im Hinblick auf vorliegende Organdysfunktionen. SIRS und qSOFA zeigten sehr ähnliche Differenzierungen einer nach Sepsis-3 definierten Organdysfunktion (AUROC 0,72 vs. AUROC 0,73 [95% CI 0,00-0,03]). Der qSOFA-Score wies eine hohe Spezifität bezüglich der Identifikation einer nach Sepsis-3 definierten

Organdysfunktion auf (96,1%). Jedoch imponierte eine wesentlich geringere Sensitivität im Vergleich zu SIRS (29,7% vs. 76,7% respektive) (vgl. Abbildung 7). Als ebenfalls geringer erwies sich die Sensitivität einer Vorhersage bezüglich der 30-Tagesmortalität (qSOFA 50,2% vs. SIRS 77,4%) (77) (vgl. Abbildung 8). Angesichts einer solch geringen Sensitivität zur Erkennung einer Sepsis stellt sich logischerweise die Frage nach der Sinnhaftigkeit von qSOFA als initiales Screening-Instrument für den Erstkontakt mit Patienten in einer Notaufnahme. Zudem erwies sich SIRS in der Studie von Williams et al. insbesondere bei Notaufnahmepatienten als nützlicher Siebtest für potenziell septische Patienten. Außerdem war Sepsis-2 der neuen Sepsis-3 Definition nicht unterlegen. Die Autoren stellen zurecht die Frage, ob man Sepsis-2 ohne ausreichende evidenzbasierte Studiennachweise zu früh ausgesiebt hat.

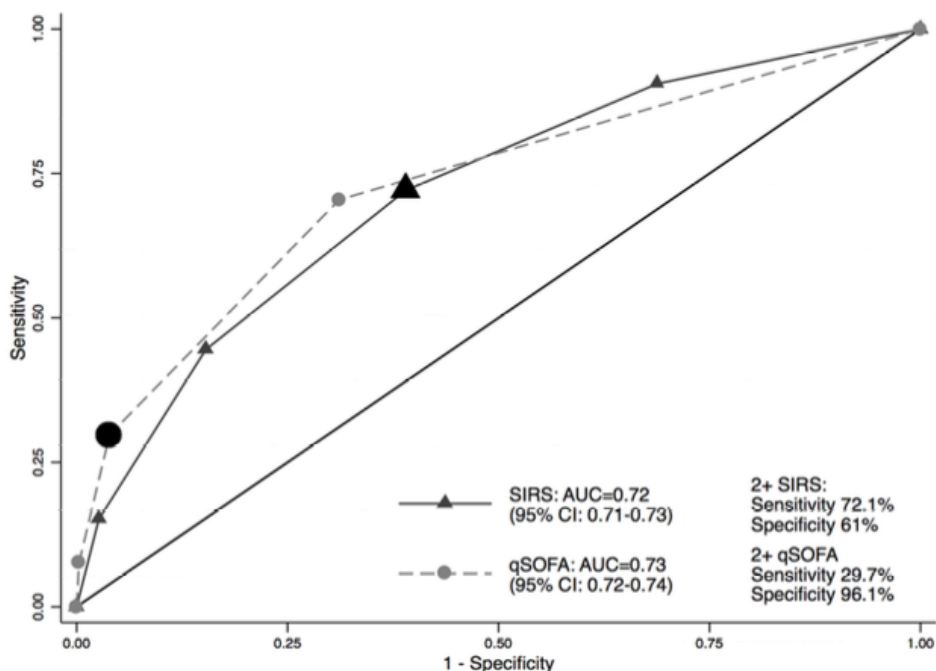


Abbildung 7: SIRS, qSOFA und Organdysfunktion: Vorhersage einer Organdysfunktion nach Sepsis-3, Williams et al. (Chest 2017) (77)

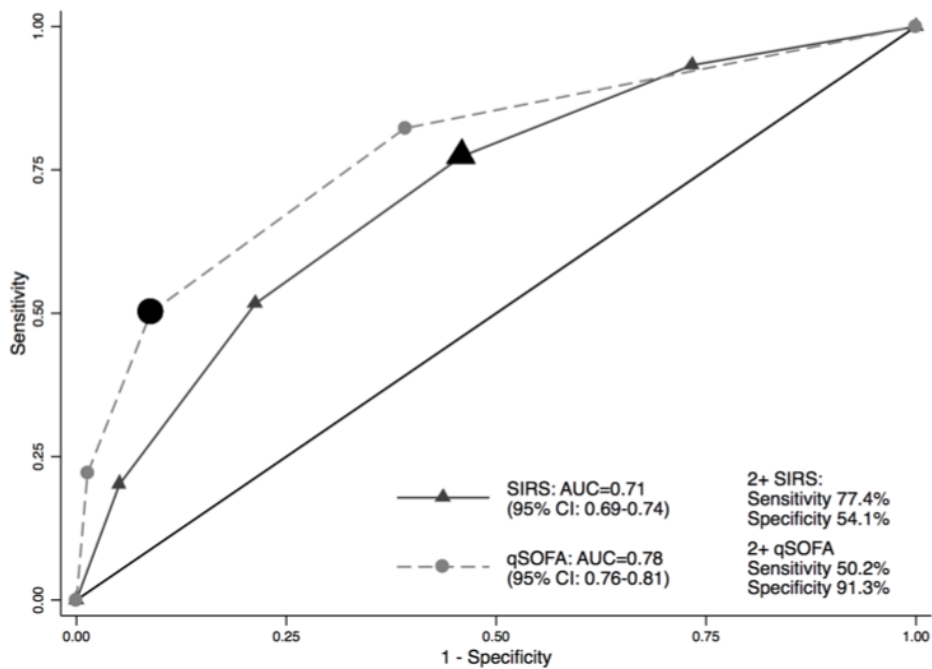


Abbildung 8: Vorhersage der 30-Tagesletalität durch SIRS versus qSOFA, Williams et al. (Chest 2017) (77)

Der qSOFA-Score detektiert vor allem schwer kranke Patienten. Im Rahmen der bereits erwähnten Studie von Donnelly et al. wiesen die meisten Patienten mit ≥ 2 qSOFA Punkten ebenfalls erhöhtes Laktat als Indikator für eine bestehende Mikrozirkulationsstörung auf (81). Eine Laktaterhöhung im Rahmen einer Sepsis ist ein zusätzlicher, unabhängiger Indikator für eine schlechte Prognose (88). Kritiker bemängeln, dass der qSOFA, ein Score, der die Krankheitsschwere und damit statistisch assoziierte Mortalität bemisst („Severity of illness Score“), als Entscheidungshilfswerkzeug („Decision making tool“) im Hinblick auf die weitere Diagnostik und Therapie eines Patienten genutzt würde, hierfür aber statistisch nicht validiert sei (89). Der qSOFA-Score schätzt lediglich die Mortalität ein und kann aufgrund von fehlender Validierung nicht als Entscheidungshilfe fungieren. In der täglichen Praxis fände häufig eine Vermischung der völlig unterschiedlichen oben genannte Entitäten statt (89).

6.8.) Niedrigere Sensitivität auf Kosten einer hohen Spezifität

Die Sepsis-3-Definition mit dem dazugehörigen SOFA-Score hat das Potenzial, eine frühzeitige Therapieeinleitung zu verzögern und damit die Prognose der Patienten zu verschlechtern. Eine niedrige Sensitivität wird zugunsten einer hohen Spezifität in Kauf genommen. Die spezifischere Sepsis-3-Definition geht zu Lasten einer frühzeitigen, prognosebestimmenden Diagnosestellung. Ein SOFA-Score ≥ 2 Punkte diagnostiziert ein möglicherweise bereits irreversibles Organversagen. Zusätzlich bedeutet die für eine Diagnose notwendige aufwendige Labordiagnostik einen weiteren Zeitverlust. Insbesondere beim Krankheitsbild der Sepsis ist eine frühe Diagnose und aggressive Therapieeinleitung für die Prognose von äußerster Wichtigkeit (82). Im Idealfall wäre es wünschenswert, einer im Rahmen der Infektion in Entstehung befindlichen Organdysfunktion entgegenzuwirken, bevor sie überhaupt entsteht. Jede solcher Organdysfunktionen wirkt sich negativ auf die Prognose aus. Ein Hauptkritikpunkt der Fachwelt an den SIRS-Kriterien war deren zu hohe Sensitivität und zu geringe Spezifität (73). Prinzipiell ist im Alltag das Risiko einer „Nichtbehandlung von falsch negativen Patienten ungleich höher als die Überbehandlung von falsch positiven Patienten“ (90). Die hohe Mortalität der Sepsis verlangt nach einem Siebtest mit hoher Sensitivität, wenn gleichwohl die Spezifität darunter leidet (82). Der SOFA-Score weist eine höhere Spezifität auf als die SIRS-Kriterien, aber gleichzeitig eine niedrigere Sensitivität.

6.9.) Schlussfolgerung

In unserer Studie konnten wir nachweisen, dass der SOFA-Score im Vergleich zu den SIRS-Kriterien eine signifikant höhere Prädiktionsgenauigkeit bezüglich der Mortalität innerhalb unseres Patientenkollektivs einer internistischen Intensivstation aufwies. Während die errechneten Hazard Ratios in Bezug auf die SIRS-Kriterien keinerlei Signifikanz aufwiesen (1,01 für die 30-Tages Mortalität; 1,01 für die 90-Tages Mortalität), konnte demgegenüber in der Auswertung der Daten unter Nutzung des SOFA-Score eine Hazard Ratio von 1,11 für die 30-Tages Mortalität, und 1,09 für die 90-Tages-Mortalität aufgezeigt werden.

Zweifelhaft bleibt, ob dies einen nachhaltigen Nutzen für unsere Patienten mit sich bringt. Das Bestreben der Ärzte liegt darin, Leben zu verlängern. Es stellt sich die Frage, ob die Sepsis-3-Leitlinien mit ihrer hohen Spezifität auf Kosten einer frühen Diagnosestellung schlussendlich zum endgültigen Ziel beitragen, nämlich einer Verbesserung im Überleben unserer Patienten. Hierzu existieren bisher keine prospektiven Studien (90). Durch das Ausscheiden der SIRS-Kriterien ist ein weitreichend in der Fachwelt etabliertes Instrument verloren gegangen, das nachweislich in den letzten drei Jahrzehnten zu einer Reduktion der globalen Sepsis-Mortalität geführt hat (24, 25, 34, 55, 82). Der SOFA-Score ist lediglich in Industrienationen validiert, in Schwellenländern ist eine Implementierung aufgrund von mangelnden Ressourcen nur sehr eingeschränkt möglich.

7. Zusammenfassung

In unserer Arbeit konnten wir anhand von 139 internistischen intensivstationären Patienten mit Sepsis und septischem Schock zeigen, dass der SOFA-Score mit einer hochsignifikant höheren Prädiktionsgenauigkeit bezüglich sowohl der 30-Tages- als auch 90-Tages-Mortalität assoziiert war und somit eine validere Risikostratifizierung erlaubt als die „alten“ SIRS-Kriterien aus der Sepsis-2-Definition, welche in unserer Studie keine Korrelation bezüglich 30-Tages oder 90-Tages Mortalität aufwiesen. Unsere Ergebnisse decken sich mit den Ergebnissen früherer Studien zu diesem Thema (19, 76, 78). Der SOFA-Score weist insgesamt eine hohe Spezifität bezüglich der Diagnose einer Sepsis auf. Kritiker der Sepsis-3-Definition bemängeln, diese hohe Spezifität würde auf Kosten einer niedrigen Sensitivität in Kauf genommen und führe schließlich zu einer verzögerten Diagnose und somit auch verzögertem Therapiebeginn mit damit assoziierter Prognoseverschlechterung der Patienten (90).

Das Resultat zukünftiger Updates der Sepsis-Definition sollte eine Brücke bauen zwischen ausreichend hoher Sensitivität und Spezifität, sodass eine Diagnosestellung der Sepsis mit hoher Genauigkeit erfolgen kann, bevor eine prognoseverschlechternde Organdysfunktion auftritt. In der Erstbehandlung eines Patienten ist überdies eine frühe Sensitivität mit potenziell rascher Diagnosefindung entscheidend. Sepsis-3 ist kreiert in und gemacht für gut entwickelte Industrienationen. Zukünftige Bemühungen um eine Weiterentwicklung der bisherigen Definition müssen daher mit enger Einbindung von Entwicklungsländern erfolgen.

8. Literaturverzeichnis

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama*. 2016;315(8):801-10.
2. Geroulanos S, Douka ET. Historical perspective of the word "sepsis". *Intensive Care Med*. 2006;32(12):2077.
3. Johnson GB, Brunn GJ, Samstein B, Platt JL. New insight into the pathogenesis of sepsis and the sepsis syndrome. *Surgery*. 2005;137(4):393-5.
4. Varro MT. *On Agriculture*, I xii: London: W. Heinemann Cambridge, MA: Harvard University Press; 1967.
5. Majno G. The Ancient Riddle of σήψις (Sepsis). *The Journal of Infectious Diseases*. 1991;163(5):937-45.
6. Machiavelli N. *Il Principe / Der Fürst*. Stuttgart: Reclam Taschenbuch; 1513.
7. MC D. *Recherches sur quelques questions relatives a la septicemie*. Masson G, editor. Paris: Bull Acad Méd; 1872.
8. Hommes TJ, Wiersinga WJ, van der Poll T. The Host Response to Sepsis. In: Vincent J-L, editor. *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2009. p. 39-50.
9. Schottmüller. *Wesen und Behandlung der Sepsis*. *Verh Dtsch Ges Inn Med* 31; 1914. p. 257.
10. Thomas L. *Germ*s. *N Engl J Med*. 1972;287(11):553-5.
11. Reinhart K, Daniels R, Kisoorn N, Machado FR, Schachter RD, Finfer S. Recognizing Sepsis as a Global Health Priority - A WHO Resolution. *N Engl J Med*. 2017;377(5):414-7.
12. Misdiagnosed "Sepsis" Now a Global Health Priority for the World Health Organization [Internet] [press release]. 26.05.2017 [zitiert am 09.09.2019].
13. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. 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*. 1992;101(6):1644-55.
14. Thangappan K, Cavarocchi NC, Baram M, Thoma B, Hirose H. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) after extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): Incidence, risks and survivals. *Heart Lung*. 2016;45(5):449-53.

15. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med.* 2003;31(4):1250-6.
16. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996;22(7):707-10.
17. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Mélot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *Jama.* 2001;286(14):1754-8.
18. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017;43(3):304-77.
19. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama.* 2016;315(8):762-74.
20. Rathour S, Kumar S, Hadda V, Bhalla A, Sharma N, Varma S. PIRO concept: staging of sepsis. *J Postgrad Med.* 2015;61(4):235-42.
21. Weis S, Dickmann P, Pletz MW, Coldewey SM, Gerlach H, Bauer M. Sepsis 2017: Eine neue Definition führt zu neuen Konzepten. *Dtsch Arztebl International.* 2017;114(29-30):1424-.
22. Binkowska AM, Michalak G, Słotwiński R. Current views on the mechanisms of immune responses to trauma and infection. *Cent Eur J Immunol.* 2015;40(2):206-16.
23. Deutschman CS, Tracey KJ. Sepsis: current dogma and new perspectives. *Immunity.* 2014;40(4):463-75.
24. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P, et al. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193(3):259-72.
25. Wiersinga W, Seymour C. *Handbook of Sepsis.* Cham, Switzerland: Springer International Publisher (Verlag); 2018. 267 p.
26. Seymour CW, Rea TD, Kahn JM, Walkey AJ, Yealy DM, Angus DC. Severe sepsis in pre-hospital emergency care: analysis of incidence, care, and outcome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186(12):1264-71.
27. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med.* 2006;34(2):344-53.

28. Fleischmann C, Thomas-Rueddel DO, Hartmann M, Hartog CS, Welte T, Heublein S, et al. Hospital Incidence and Mortality Rates of Sepsis. *Dtsch Arztebl Int.* 2016;113(10):159-66.
29. Wiersinga W, Seymour C. *Handbook of Sepsis*; Prescott H. - *Epidemiology of Sepsis*. Cham, Switzerland: Springer International Publisher (Verlag); 2018. 267, p. 15-28 p.
30. Liu V, Escobar GJ, Greene JD, Soule J, Whippy A, Angus DC, et al. Hospital deaths in patients with sepsis from 2 independent cohorts. *Jama.* 2014;312(1):90-2.
31. Engel C, Brunkhorst FM, Bone HG, Brunkhorst R, Gerlach H, Grond S, et al. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Med.* 2007;33(4):606-18.
32. Incidence of severe sepsis and septic shock in German intensive care units: the prospective, multicentre INSEP study. *Intensive Care Med.* 2016;42(12):1980-9.
33. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med.* 2001;29(7):1303-10.
34. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med.* 2003;348(16):1546-54.
35. Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J, Paz HL. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: a trend analysis from 1993 to 2003. *Crit Care Med.* 2007;35(5):1244-50.
36. Lagu T, Rothberg MB, Shieh MS, Pekow PS, Steingrub JS, Lindenauer PK. Hospitalizations, costs, and outcomes of severe sepsis in the United States 2003 to 2007. *Crit Care Med.* 2012;40(3):754-61.
37. Finfer S, Bellomo R, Lipman J, French C, Dobb G, Myburgh J. Adult-population incidence of severe sepsis in Australian and New Zealand intensive care units. *Intensive Care Med.* 2004;30(4):589-96.
38. Harrison DA, Welch CA, Eddleston JM. 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.* 2006;10(2):R42.
39. Kaukonen KM, Bailey M, Suzuki S, Pilcher D, Bellomo R. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. *Jama.* 2014;311(13):1308-16.
40. Kadri SS, Rhee C, Strich JR, Morales MK, Hohmann S, Menchaca J, et al. Estimating Ten-Year Trends in Septic Shock Incidence and Mortality in United States Academic Medical Centers Using Clinical Data. *Chest.* 2017;151(2):278-85.

41. Iwashyna TJ, Ely EW, Smith DM, Langa KM. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. *Jama*. 2010;304(16):1787-94.
42. Vincent J-L, Jones G, David S, Olariu E, Cadwell KK. Frequency and mortality of septic shock in Europe and North America: a systematic review and meta-analysis.
43. Vincent JL, Jones G, David S, Olariu E, Cadwell KK. Frequency and mortality of septic shock in Europe and North America: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2019;23(1):196.
44. Fleischmann C, Hartmann M, Hartog CS, Welte T, Heublein S, Thomas-Rueddel D, et al. Epidemiology of Sepsis in Germany: Incidence, Mortality And Associated Costs of Care 2007-2013. *Intensive Care Med Exp*. 3: © Fleischmann et al.; 2015.; 2015.
45. Alliance S. Post Sepsis Syndrome: Sepsis Alliance; [Abgerufen am 02.03.2022; letztes Update 21.01.2021. What is Post Sepsis Syndrome?]. Abrufbar auf: <https://www.sepsis.org/sepsis-basics/post-sepsis-syndrome/>.
46. Mostel Z, Perl A, Marck M, Mehdi SF, Lowell B, Bathija S, et al. Post-sepsis syndrome - an evolving entity that afflicts survivors of sepsis. *Mol Med*. 2019;26(1):6.
47. The UK Sepsis Trust, Post Sepsis Syndrome; Online 2022 [Abrufbar auf: <https://sepsistrust.org/get-support/support/support-for-survivors/post-sepsis-syndrome/>].
48. Bauer M, Groesdonk HV, Preissing F, Dickmann P, Vogelmann T, Gerlach H. [Mortality in sepsis and septic shock in Germany. Results of a systematic review and meta-analysis]. *Anaesthesist*. 2021;70(8):673-80.
49. Bauer M, Gerlach H, Vogelmann T, Preissing F, Stiefel J, Adam D. Mortality in sepsis and septic shock in Europe, North America and Australia between 2009 and 2019- results from a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2020;24(1):239.
50. Stevenson EK, Rubenstein AR, Radin GT, Wiener RS, Walkey AJ. Two decades of mortality trends among patients with severe sepsis: a comparative meta-analysis*. *Crit Care Med*. 2014;42(3):625-31.
51. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama*. 2016;315(8):775-87.
52. Fleischmann-Struzek C, Mikolajetz A, Schwarzkopf D, Cohen J, Hartog CS, Pletz M, et al. Challenges in assessing the burden of sepsis and understanding the inequalities of sepsis outcomes between National Health Systems: secular trends in sepsis and infection incidence and mortality in Germany. *Intensive Care Med*. 2018;44(11):1826-35.

53. Eckert N. Sepsis: Es überleben zu wenige; Erscheinungsjahr 2019; 38/2019: [A 1653 p.]. Available from: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/209928/Sepsis-Es-ueberleben-zu-wenige#comments>.
54. Groups SCCT. Incidence of severe sepsis and septic shock in German intensive care units: the prospective, multicentre INSEP study. *Intensive Care Med.* 2016;42(12):1980-9.
55. Prescott H. *The Epidemiology of Sepsis.* 2018. p. 15-28.
56. Moerer O, Burchardi H. [The cost of sepsis]. *Anaesthesist.* 2006;55 Suppl 1:36-42.
57. Torio CM, Moore BJ. National Inpatient Hospital Costs: The Most Expensive Conditions by Payer, 2013: Statistical Brief #204. Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2006.
58. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *Jama.* 2009;302(21):2323-9.
59. Bochud PY, Calandra T. Pathogenesis of sepsis: new concepts and implications for future treatment. *Bmj.* 2003;326(7383):262-6.
60. Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature.* 2002;420(6917):885-91.
61. Cao C, Yu M, Chai Y. Pathological alteration and therapeutic implications of sepsis-induced immune cell apoptosis. *Cell Death Dis.* 2019;10(10):782.
62. Landmann R, Reber AM, Sansano S, Zimmerli W. Function of soluble CD14 in serum from patients with septic shock. *J Infect Dis.* 1996;173(3):661-8.
63. Hotchkiss RS, Moldawer LL, Opal SM, Reinhart K, Turnbull IR, Vincent JL. Sepsis and septic shock. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16045.
64. van Engelen TSR, Joost Wiersinga W, van der Poll T. Pathogenesis of Sepsis. In: Wiersinga WJ, Seymour CW, editors. *Handbook of Sepsis.* Cham: Springer International Publishing; 2018. p. 31-43.
65. Chousterman BG, Swirski FK, Weber GF. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis. *Semin Immunopathol.* 2017;39(5):517-28.
66. Lupu F. "Crossroads in Sepsis Research" Review Series Overview of the pathophysiology of sepsis. *J Cell Mol Med.* 122008. p. 1072-3.
67. Bauer M, Brunkhorst F, Welte T, Gerlach H, Reinhart K. [Sepsis. Update on pathophysiology, diagnostics and therapy]. *Anaesthesist.* 2006;55(8):835-45.
68. Bateman RM, Sharpe MD, Ellis CG. Bench-to-bedside review: microvascular dysfunction in sepsis--hemodynamics, oxygen transport, and nitric oxide. *Crit Care.* 2003;7(5):359-73.

69. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med.* 2021;1-67.
70. Sepsis Alliance, Treatment of Sepsis, Abgerufen am 07.01.2022, letztes Update am 25.03.2021 [Abrufbar auf: <https://www.sepsis.org/sepsis-basics/treatment>]
71. Sartelli M, Kluger Y, Ansaloni L, Hardcastle TC, Rello J, Watkins RR, et al. Raising concerns about the Sepsis-3 definitions. *World J Emerg Surg.* 2018;13:6.
72. Perner A, Gordon AC, De Backer D, Dimopoulos G, Russell JA, Lipman J, et al. Sepsis: frontiers in diagnosis, resuscitation and antibiotic therapy. *Intensive Care Med.* 2016;42(12):1958-69.
73. Sprung CL, Sakr Y, Vincent JL, Le Gall JR, Reinhart K, Ranieri VM, et al. An evaluation of systemic inflammatory response syndrome signs in the Sepsis Occurrence In Acutely Ill Patients (SOAP) study. *Intensive Care Med.* 2006;32(3):421-7.
74. Churpek MM, Zadavec FJ, Winslow C, Howell MD, Edelson DP. Incidence and Prognostic Value of the Systemic Inflammatory Response Syndrome and Organ Dysfunctions in Ward Patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;192(8):958-64.
75. Kaukonen K-M, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R. Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria in Defining Severe Sepsis. *New England Journal of Medicine.* 2015;372(17):1629-38.
76. Shankar-Hari M, Harrison DA, Rubenfeld GD, Rowan K. Epidemiology of sepsis and septic shock in critical care units: comparison between sepsis-2 and sepsis-3 populations using a national critical care database. *Br J Anaesth.* 2017;119(4):626-36.
77. Williams JM, Greenslade JH, McKenzie JV, Chu K, Brown AFT, Lipman J. Systemic Inflammatory Response Syndrome, Quick Sequential Organ Function Assessment, and Organ Dysfunction: Insights From a Prospective Database of ED Patients With Infection. *Chest.* 2017;151(3):586-96.
78. Besen B, Romano TG, Nassar AP, Jr., Taniguchi LU, Azevedo LCP, Mendes PV, et al. Sepsis-3 definitions predict ICU mortality in a low-middle-income country. *Ann Intensive Care.* 2016;6(1):107.
79. Vincent JL, Opal SM, Marshall JC, Tracey KJ. Sepsis definitions: time for change. *Lancet.* 2013;381(9868):774-5.
80. Churpek MM, Snyder A, Han X, Sokol S, Pettit N, Howell MD, et al. Quick Sepsis-related Organ Failure Assessment, Systemic Inflammatory Response Syndrome, and Early Warning Scores for Detecting Clinical Deterioration in Infected Patients outside the Intensive Care Unit. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(7):906-11.

81. Donnelly JP, Safford MM, Shapiro NI, Baddley JW, Wang HE. Application of the Third International Consensus Definitions for Sepsis (Sepsis-3) Classification: a retrospective population-based cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(6):661-70.
82. Simpson SQ. New Sepsis Criteria: A Change We Should Not Make. *Chest.* 2016;149(5):1117-8.
83. Rhodes A, Phillips G, Beale R, Cecconi M, Chiche JD, De Backer D, et al. The Surviving Sepsis Campaign bundles and outcome: results from the International Multicentre Prevalence Study on Sepsis (the IMPReSS study). *Intensive Care Med.* 2015;41(9):1620-8.
84. Sprung CL, Schein RMH, Balk RA. The new sepsis consensus definitions: the good, the bad and the ugly. *Intensive Care Med.* 42. United States 2016. p. 2024-6.
85. Cortés-Puch I, Hartog CS. Opening the Debate on the New Sepsis Definition Change Is Not Necessarily Progress: Revision of the Sepsis Definition Should Be Based on New Scientific Insights. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;194(1):16-8.
86. Machado. On behalf of the Latin American Sepsis Institute. Why LASI did not endorse the new definitions of sepsis published today in JAMA. In: Salomão R dAL, Lisboa T, Filho RC, editor. *Brazil: Instituto Latino Americano da Sepse: Brazil: Instituto Latino Americano da Sepse; 2016.*
87. Sprung CL, Schein RM, Balk RA. To SIRS With Love-An Open Letter. *Crit Care Med.* 2017;45(4):736-8.
88. Filho RR, Rocha LL, Corrêa TD, Pessoa CM, Colombo G, Assuncao MS. Blood Lactate Levels Cutoff and Mortality Prediction in Sepsis-Time for a Reappraisal? a Retrospective Cohort Study. *Shock.* 2016;46(5):480-5.
89. Moskowitz A, Andersen LW, Cocchi M, Donnino MW. The Misapplication of Severity-of-Illness Scores toward Clinical Decision Making. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;194(3):256-8.
90. Marx G. Sepsis-3: Zweifel an der Überlegenheit der neuen Definition. 2017;114(29):A-1429.

9. Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei meinem Doktorvater für die Ermöglichung und Initiierung meiner Dissertation sowie die durchweg gute Betreuung bei der Erstellung ebenjener recht herzlich bedanken.

Weiterhin gilt mein besonderer Dank meinem Betreuer, für die Mitbetreuung meiner Dissertation über den gesamten Zeitraum der Erstellung mit stets konstruktiver Kritik und zielführenden Anmerkungen und für die damit verbundene Mühe und Zeit.

Zudem möchte ich mich von ganzem Herzen bei meinem Vater und seiner Ehefrau bedanken, die mich in meiner gesamten bisherigen Laufbahn stets mit aller Kraft und Herzblut unterstützten und mir mein Studium der Humanmedizin überhaupt erst ermöglichten.

Ein besonderer Dank gilt meiner Freundin, die immer für mich da ist und mich unermüdlich unterstützt.

10. Tabellarischer Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Bernard Nicolas Prengel
Staatsangehörigkeit	deutsch
Geburtsort:	Koblenz

Berufliche Qualifikation

29.04.2021	Zusatzbezeichnung Notfallmedizin
30.11.2022	Facharzt für Innere Medizin

Schulische Ausbildung/Studium

1998 – 2002	Grundschule Schenkendorf, Koblenz
2002 – 2011	St. Johannes-Gymnasium, Lahnstein Abschluss: Abitur
2011 – 2017	Studium im Fachbereich Humanmedizin an der Charles University Prague - Faculty of Medicine in Hradec Kralove

Berufliche Erfahrung

01.10.2017 – 28.02.2021	Assistenzarzt Innere Medizin/Kardiologie Katholisches Klinikum Koblenz- Montabaur, Marienhof Koblenz
01.03.2021 – 31.12.2022	Funktionsoberarzt Notfallmedizin Katholisches Klinikum Koblenz- Montabaur, Brüderkrankenhaus Montabaur
01.01.2023 – Heute	Arzt in Weiterbildung im Zentrum für Kardiologie - Klinik für Kardiologie II (Rhythmologie) - Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz