

# **Diplomarbeit**

## **RETROSPEKTIVE DATENANALYSE ÜBER DIE WERTIGKEIT DES QSOFA-SCORES IM VERGLEICH ZU SOFA UND SIRS BEI PATIENTEN UND PATIENTINNEN MIT VERDACHT AUF SEPSIS**

eingereicht von

**Christoph Steininger**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde  
(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**Klinischen Institut für Medizinische und Chemische  
Labordiagnostik**

unter der Anleitung von

**Priv.-Doz.<sup>in</sup> Dr.<sup>in</sup> med.univ. Dr.<sup>in</sup> scient.med. Jasmin Rabensteiner  
und  
Univ.-Prof. Dr.med.univ Robert Krause**

Graz, 31.10.2019

## **Eidesstattliche Erklärung**

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

Graz, am 31.10.2019

Christoph Steininger eh

## Danksagung

Dieses Kapitel meiner Diplomarbeit habe ich erst ganz am Schluss verfasst, um die Hilfe und Ermutigungen aller Beteiligten vollständig einfangen zu können, die mich während des Schreibens unterstützt und inspiriert haben.

Der größte Dank geht dabei an meine beiden Betreuer, ohne deren Hilfe und Unterstützung die Fertigstellung dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

An Univ.-Prof. Dr.med.univ Robert Krause geht mein Dank für die schnelle Hilfe bei der Auswahl des Themas und für die Einführung in dieses spannende Gebiet, das ich auch in Zukunft noch interessiert weiterverfolgen werde.

Meiner Ansprechperson bei allen Fragen und Unklarheiten Priv.-Doz.<sup>in</sup> Dr.<sup>in</sup> med.univ. Dr.<sup>in</sup> scient.med. Jasmin Rabensteiner möchte ich ebenfalls meinen Dank ausdrücken, da sie mich während der gesamten Zeit geduldig unterstützt und mir das umfassende Fachgebiet der Labormedizin nähergebracht und erklärt hat.

Meinen Studienkollegen und Freunden sei gedankt, dass sie mir bei allgemeinen Fragen zur Erstellung, Formatierung und Abgabe stets geholfen und ebenfalls dazu beigetragen haben, dass diese Arbeit fertiggestellt werden konnte.

Ein großes Dankeschön möchte ich auch an meine Familie richten, die mich nicht nur während der Zeit, in der diese Diplomarbeit entstanden ist, sondern auch während des gesamten Studiums moralisch, finanziell und tatkräftig unterstützt haben und mich immer motivieren konnten.

Abschließend möchte ich mich noch bei allen Patienten und Patientinnen meinen Dank ausdrücken, die in dieser Studie beteiligt waren.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Eidesstattliche Erklärung.....</b>	<b>2</b>
<b>Danksagung .....</b>	<b>3</b>
<b>Inhaltsverzeichnis .....</b>	<b>4</b>
<b>Glossar und Abkürzungen .....</b>	<b>8</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>10</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>11</b>
<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>12</b>
<b>Abstract .....</b>	<b>13</b>
<b>Bereits erfolgte Veröffentlichungen.....</b>	<b>14</b>
<b>Einleitung.....</b>	<b>15</b>
<b>Einführung .....</b>	<b>15</b>
Definition .....	15
<b>Etymologie .....</b>	<b>16</b>
<b>Epidemiologie .....</b>	<b>16</b>
<b>Risikofaktoren.....</b>	<b>17</b>
Intensivstation .....	17
Alter .....	18
Diabetes.....	18
Neoplasien und chronische Krankheiten.....	18
Genetische Prädisposition .....	18
Vorangehende Krankenhausaufenthalte.....	18
<b>Erreger .....</b>	<b>19</b>
Infektionsort .....	20
Staphylokokkus spp. ....	21
Streptokokken spp.....	24
Escherichia coli .....	26
Klebsiellen spp. ....	28
Enterobacter spp. ....	28

Serratia spp .....	28
Proteus spp. ....	28
Pseudomonaden .....	29
Candida albicans .....	30
<b>Pathophysiologie .....</b>	<b>31</b>
Infektion und Immunsystem.....	31
Übergang in eine Sepsis.....	33
Systemische Auswirkung .....	33
Organische Auswirkungen .....	34
<b>Sepsis-1.....</b>	<b>35</b>
SIRS .....	36
Erste Sepsis-Definition .....	37
Schwere Sepsis .....	37
Septischer Schock .....	38
Multiorgandysfunktions-Syndrom (MODS) .....	38
Limitationen der Sepsis-1 Kriterien .....	38
<b>Sepsis-2.....</b>	<b>39</b>
Beschlüsse.....	39
Symptomerweiterung.....	40
PIRO .....	40
Limitationen der Sepsis-2 Kriterien .....	41
<b>Sepsis-3.....</b>	<b>42</b>
SOFA-Score .....	42
qSOFA-Score .....	51
Septischer Schock .....	52
Diagnose .....	53
<b>Therapie .....</b>	<b>54</b>
<b>Sofortmaßnahmen .....</b>	<b>54</b>
Atemwegssicherung .....	54
Venöser Zugang .....	54
<b>Fokussuche und -sanierung .....</b>	<b>55</b>
<b>Hour-1 Bundle.....</b>	<b>55</b>
Serum-Laktat .....	56
Blutkulturen .....	56
Antibiotika .....	56

Flüssigkeitszufuhr .....	56
Vasopressoren .....	57
<b>Methoden.....</b>	<b>58</b>
Studiendesign und -zeitraum.....	58
Ein- und Ausschlusskriterien.....	58
Patienten- und Patientinnenkollektiv .....	58
Blutkulturen.....	59
Ethikvotum .....	61
Studienablauf.....	61
Daten-Unklarheiten .....	62
Statistische Auswertung.....	64
<b>Ergebnis .....</b>	<b>65</b>
Daten-Vollständigkeit .....	65
Patienten und Patientinnen .....	66
Erregerspektrum .....	68
Scores .....	70
SIRS-Score .....	70
qSOFA-Score .....	71
SOFA-Score .....	72
<b>Outcome .....</b>	<b>74</b>
Boxplots .....	75
SIRS-Score .....	76
qSOFA-Score .....	77
SOFA-Score .....	78
.....	78
<b>Vierfeldertafel.....</b>	<b>79</b>
SIRS-Score .....	80
qSOFA-Score .....	81
SOFA.....	82
<b>ROC-Kurven.....</b>	<b>84</b>
<b>Diskussion.....</b>	<b>89</b>
Datenvollständigkeit und retrospektives Studiendesign .....	89
Epidemiologie .....	90
Erreger .....	91

<b>Scores .....</b>	<b>92</b>
<b>Outcome .....</b>	<b>97</b>
<b>Limitationen.....</b>	<b>99</b>
Blutdruck.....	99
Körpertemperatur .....	100
Respirationssystem.....	100
Bilirubin.....	101
<b>Abschluss-Statement.....</b>	<b>102</b>
<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>103</b>

## Glossar und Abkürzungen

ACCP	englisch: American College of Chest Physician
ADH	Antidiuretisches Hormon
AF	Atemfrequenz
aPPT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ARDS	englisch: Acute Respiratory Distress Syndrome; akutes Lungenversagen
ATS	englisch: American Thoracic Society
AUROC	englisch: Area under receiver operating characteristic
BGA	Blutgasanalyse
BIPAP	englisch: biphasic positive airway pressure
BMI	englisch: Body Mass Index
CI	englisch: Confidence Interval; Konfidenzintervall
cm	Zentimeter
CPAP	englisch: continuous positive airway pressure
CRP	C-reaktives Protein
DP	englisch: diastolic pressure; diastolischer Blutdruck
E. coli	Escherichia coli
ESICM	englisch: European Society of Intensive Care Medicine
et al	latein: et alii / et aliae; und andere
EUCAST	englisch: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
GCS	Glasgow Coma Scale
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
HF	Herzfrequenz
HNO	Hals-Nasen-Ohren
ICU	englisch: Intensive Care Unit; Intensivstation
IL-1	Interleukin 1
INR	englisch: International Normalized Ratio
IQR	englisch: interquartile range; Interquartilsabstand
kg KG	Kilogramm Körpergewicht
KIMCL	Klinisches Institut für Medizinische und Chemische Labordiagnostik
KNS	Koagulase-negative Staphylokokken
LKH	Landeskrankenhaus
MAP	englisch: mean arterial pressure; mittlerer arterieller Druck



MODS	englisch: Multi organ dysfunction syndrome;
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
NPV	englisch: negative predictive value; negativer prädiktiver Wert
OI	Oxygenierungsindex
PRR	englisch: Pattern recognition receptors; Mustererkennungsrezeptoren
PPV	englisch: positive predictive value; positiver prädiktiver Wert
PVK	peripherer Venenkatheter
qSOFA	englisch: quick Sequential Organ Failure Assessment
ROC	englisch: receiver operating characteristic; Grenzwertoptimierungskurve
RR	Riva Rocci (Blutdruck)
SA-AKI	englisch: Sepsis-associated acute kidney injury
SCCM	englisch: Society of Critical Care Medicine
SD	englisch: Standard Deviation; Standardabweichung
SIRS	englisch: Systemic Inflammatory Response Syndrome
SIS	englisch: Surgical Infection Society
SOFA	englisch: Sequential Organ Failure Assessment
SP	englisch: systolic pressure; systolischer Blutdruck
spp.	species pluralis
SPSS	englisch: Statistical Package for the Social Sciences
Staph.	Staphylococcus
Strep.	Streptococcus
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor Alpha
z.B.	zum Beispiel
ZVK	zentraler Venenkatheter

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Mikroskopische Aufnahme von Staphylococcus aureus .....	21
Abbildung 2: Ergebnisse eines Koagulase-Test .....	22
Abbildung 3: Hämolyse-Verhalten von Streptokokken.....	24
Abbildung 4: Elektronenmikroskopische Aufnahmen von E. coli .....	26
Abbildung 5: Pseudomonas aeruginosa auf Blutagar .....	29
Abbildung 6: Mikroskopische Aufnahme von Candida albicans.....	30
Abbildung 7: Immunantwort bei einer Sepsis.....	32
Abbildung 8: Zusammenhang zwischen SIRS, Sepsis und Infektion.....	37
Abbildung 9: Interaktion von Thrombozyten und bakteriellen Pathogenen .....	46
Abbildung 10: Diagnosekriterien des qSOFA-Scores .....	51
Abbildung 11: Algorithmus zur Diagnosestellung bei Verdacht auf Sepsis.....	53
Abbildung 12: BACTEC™ Blutkultur-System .....	59
Abbildung 13: Kulturmedium mit Antibiogramm.....	60
Abbildung 14: Altersverteilung der Patienten und Patientinnen .....	66
Abbildung 15: Aufenthaltsdauer im Krankenhaus (A) und auf Intensivstation (B).....	67
Abbildung 16: Boxplot-Darstellung beim SIRS-Score .....	76
Abbildung 17: Boxplot-Darstellung beim qSOFA-Score .....	77
Abbildung 18: Boxplot-Darstellung beim SOFA-Score .....	78
Abbildung 19: ROC-Kurven der 3 Scores nach 48h .....	85
Abbildung 20: ROC-Kurven der 3 Scores nach 30d .....	86
Abbildung 21: Vergleich der Punktaufteilung beim SIRS-Score .....	92
Abbildung 22: Vergleich der Punktaufteilung beim qSOFA-Score .....	93
Abbildung 23: Vergleich der Punktaufteilung beim SOFA-Score .....	94

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Häufigkeit der Erreger bei einer Sepsis .....	19
Tabelle 2: Erregerspektrum nach Sepsisform.....	20
Tabelle 3: Streptokokken und deren Krankheitsbilder .....	25
Tabelle 4: Humanpathogene Subtypen von E. coli.....	27
Tabelle 5: SIRS-Kriterien .....	36
Tabelle 6: SOFA-Score.....	43
Tabelle 7: Berlin-Definition von ARDS .....	45
Tabelle 8: Serumbilirubin und Mortalität bei einer Sepsis.....	47
Tabelle 9: Glasgow Coma Scale .....	49
Tabelle 10: Empfehlungs- und Evidenzgrad des Hour-1 Bundle .....	57
Tabelle 11: Datenvollständigkeit und fehlende Werte.....	65
Tabelle 12: Allgemeine Daten zu den Patienten und Patientinnen.....	66
Tabelle 13: Erregerspektrum bei positiven Blutkulturen .....	68
Tabelle 14: Prozentuale Ergebnisse der Blutkulturen .....	69
Tabelle 15: Statistische Verteilung beim SIRS-Score.....	70
Tabelle 16: Statistische Verteilung beim qSOFA-Score .....	71
Tabelle 17: Statistische Verteilung der SOFA-Kriterien .....	72
Tabelle 18: Statistische Verteilung beim SOFA-Score .....	73
Tabelle 19: Überleben und Mortalität.....	74
Tabelle 20: Vierfeldertafel.....	79
Tabelle 21: Sensitivität und Spezifität des SIRS-Scores .....	80
Tabelle 22: Sensitivität und Spezifität des qSOFA-Scores .....	81
Tabelle 23: Sensitivität und Spezifität des SOFA-Scores .....	82
Tabelle 24: Positive und negative prädiktive Werte der 3 Scores.....	83
Tabelle 25: Ergebnisse der ROC-Kurven und AUROC-Berechnung nach 48h .....	85
Tabelle 26: Ergebnisse der ROC-Kurven und AUROC-Berechnung nach 30d .....	86
Tabelle 27: Ergebnisse der ROC-Kurven und AUROC-Berechnung nach 90d .....	87
Tabelle 28: Entwicklung der AUROC bei den 3 Scores.....	87
Tabelle 29: Vergleich der nachgewiesenen Erreger in den Blutkulturen .....	91
Tabelle 30: Vergleich der Ergebnisse beim SIRS-Score .....	92
Tabelle 31: Vergleich der Ergebnisse beim qSOFA-Score .....	93
Tabelle 32: Vergleich der Ergebnisse beim SOFA-Score.....	94
Tabelle 33: Vergleich der AUROC-Ergebnisse.....	97

## Zusammenfassung

**Einleitung:** Sepsis ist definiert als eine akute, lebensbedrohliche Organdysfunktion aufgrund einer dysregulierten Immunantwort auf eine Infektion, die mit physiologischen und biochemischen Veränderungen im Körper einhergeht. Eine möglichst frühe Erkennung ist essenziell für die Einleitung einer adäquaten Therapie um einen potentiell letalen Verlauf zu verhindern. Für eine rasche Einteilung stehen verschiedenen Scores zur Verfügung, wie der SOFA- und der SIRS-Score. Im Jahr 2016 kam der neu eingeführte qSOFA-Score zur Erkennung einer Sepsis dazu. (1)

Das Studienziel ist es die Nützlichkeit des qSOFA-Scores im Vergleich zum SOFA- und SIRS-Score bei Patienten und Patientinnen mit suspizierter Sepsis zu evaluieren.

**Methoden:** Mit einer retrospektiven Datenanalyse von 120 Patienten und Patientinnen der NOBIS-Kohorte von 2010 bis 2013 wurden die drei Scores ermittelt. Die dafür benötigten Daten wurden aus dem 24-Stunden-Zeitraum vor Abnahme der Blutkulturen genommen. Um einen möglichst vollständigen Datensatz zu erhalten wurden nur jene Patienten und Patientinnen eingeschlossen, die entweder bereits auf einer Intensivstation waren, oder in weiterer Folge auf eine überwiesen wurden. Dabei gilt ein Anstieg um mindestens 2 Punkte in allen drei Scores als positiv.

**Ergebnis:** Die Blutkulturen von 99 Patienten und Patientinnen fielen positiv aus, die restlichen 21 Kulturen blieben negativ und fungierten als Kontrollgruppe. Die häufigsten isolierten Erreger waren *E. coli* (n=20), *Streptococcus spp.* (n=18) und *Staph. aureus* (n=16). Von den insgesamt 120 Patienten und Patientinnen (41,7% weiblich, durchschnittliches Alter 64,5 Jahre) verstarben 11 innerhalb der ersten 48 Stunden, 17 weitere innerhalb der ersten 30 Tage nach Studieneinschluss und 6 innerhalb von 90 Tagen. Im ersten Zeitraum zeigt sich bereits ein deutliches Resultat, die Analyse der ROC-Kurven ergibt beim SOFA-Score einen AUC-Wert von 0,837, gefolgt vom qSOFA-Score (AUC 0,761) und dem SIRS-Score (AUC 0,649). In den beiden anderen Zeiträumen kann die gleiche Reihenfolge festgestellt werden.

**Diskussion:** Der neu eingeführte qSOFA-Score, der nicht von Labordaten abhängig ist, zeigt eine hohe prognostische Genauigkeit und vergleichbare Ergebnisse zum SOFA-Score. Durch dessen schnelle Durchführbarkeit kann eine rasche Vorhersage getroffen werden, ob eine Sepsis vorliegt sowie sich deren Verlauf entwickeln wird. Der SIRS-Score ist dem SOFA-Score und dem qSOFA-Score deutlich unterlegen.

## Abstract

**Title:** Retrospective data analysis for the prognostic value of the quick Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment (qSOFA) score in patients with suspected sepsis

**Introduction:** Sepsis is defined as life-threatening organ dysfunction that is caused by a dysregulated host response to an infection which affects more than 30 million people annually. Establishing accurate diagnostic criteria is the highest priority to recognize this condition as early as possible in order to start therapy. In 2016, the new qSOFA score was published for quick identification of sepsis.

The aim of the study was to investigate the utility of qSOFA in sepsis assessment of patients admitted to ICU with suspected infection.

**Methods:** The qSOFA, SOFA and SIRS scores of 120 adult patients (41.7% female, mean age 64.5 years) admitted to or already being in an ICU from 2010-2013 were retrospectively analyzed. The required data was taken from the 24 hour-period prior to obtaining of blood cultures. Adopting the Sepsis-3 criteria by C. Seymour from 2016, cut-off points for positive ( $\geq 2$  points) or negative ( $< 2$  points) score results were compared to the outcome of each patient.

**Results:** Blood culture from 21 patients remained negative serving as controls and in 99 patients the blood culture turned positive. The most common organisms isolated were *E. coli* (n=20), *Streptococcus spp.* (n=18) and *Staph. aureus* (n=16). Predictive values for mortality within 48h were calculated for qSOFA (PPV 0.14; NPV 1.00), SOFA (PPV 0.09; NPV 1.00) and SIRS (PPV 0.09; NPV 0.92). ROC analysis revealed the highest area under the curve (AUC) for SOFA (0.837), compared to qSOFA (0.761) and SIRS (0.649) for the 48h mortality.

**Discussion:** The new qSOFA score shows comparable results to SOFA score with a high prognostic accuracy, supporting the usefulness of qSOFA for patients with suspected sepsis. These findings suggest that SIRS criteria may have limited utility for predicting mortality in an ICU setting.

## **Bereits erfolgte Veröffentlichungen**

12. Österreichische Infektionskongress 2018 in Saalfelden, veranstaltet von der Österreichischen Gesellschaft für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin, auf Englisch veröffentlichter Abstract und Auszeichnung für die beste mündliche Studienpräsentation des Posterplakats.

## **Einleitung**

Diese Diplomarbeit entstand aufgrund der Veröffentlichung der neuen Sepsis 3-Kriterien und -Definitionen im Jahr 2016. (1)

Um die Wertigkeit und Aussagekraft der neuen Scores zu überprüfen, wurden diese auf Patienten und Patientinnen des Universitätsklinikum Graz im Zeitraum von 2010 bis 2013 retrospektiv angewandt und die Resultate analysiert.

## **Einführung**

Sepsis weist, trotz der stets voranschreitenden Verbesserungen in Diagnostik und Therapiemöglichkeiten, eine hohe Mortalität auf. Auch wenn sich die Prognose in den letzten Jahren verbessert hat, ist die Zahl der letalen Verläufe immer noch zu hoch. Aber nicht nur die Behandlung, sondern auch die Diagnostik stellt einen wichtigen Grundpfeiler für das Überleben der Patienten und Patientinnen dar. Eine schnellere und präzisere Diagnosestellung ist mit einer höheren Überlebensrate verbunden und somit von enormer Wichtigkeit.

Da es zurzeit noch keinen Goldstandard oder Biomarker für das eindeutige Erkennen einer Sepsis gibt, wurden mehrere unspezifische Auffälligkeiten von Labor- und Vitalwerten kombiniert um das rasche Erkennen dennoch zu ermöglichen.

## **Definition**

Die Definition einer Sepsis hat sich in den letzten Jahrzehnten weiterentwickelt und verändert. Die derzeit gültigen Terminologien beruhen auf einem Konsensus von Experten und Expertinnen auf diesem Gebiet und wurden 2016 veröffentlicht.

Sepsis ist definiert als ein lebensbedrohlicher Zustand mit Organdysfunktion aufgrund einer dysregulierten Immunantwort des Körpers bei einer Infektion. Eine Organdysfunktion kann mit Hilfe eines akuten Anstiegs des SOFA-Scores um mindestens 2 Punkte im intensivmedizinischen Setting gemessen werden. Für die ambulante Erkennung einer möglichen Entwicklung einer Sepsis und somit einer Organschädigung wurde der qSOFA-Score eingeführt. Der Begriff und die Diagnose „SIRS“ sollen in Zukunft nicht mehr benutzt werden.

## Etymologie

Das Wort „Sepsis“ stammt vom altgriechischen Wort „σῆψις“ ab, was übersetzt „Fäulnis“ oder „Zersetzung“ von organischem (tierischem oder pflanzlichem) Gewebe durch Bakterien bedeutet.

Die ersten schriftlichen Erwähnungen kommen vom griechischen Dichter Homer im 7. oder 8. Jahrhundert vor Christus, womit die Entstehung des Wortes auf über 2700 Jahre datiert werden kann. Er verwendete den Begriff „Sepo“, dessen Übersetzung grob als „ich verrottete/verfaulte“ gedeutet werden kann.

Hippokrates benutzte den Begriff „sepidon“ in seinem „Corpus Hippocraticum“, einer Sammlung von medizinischen Texten, um die biologische Auflösung bzw. den Zerfall von Gewebe zu beschreiben.

Weitere Erwähnungen und Abwandlungen finden sich in den Werken von Aristoteles, Plutarch und Galen, die den Begriff gleich wie Hippokrates verwenden. (2)

## Epidemiologie

Als eigenes Teilgebiet der Medizin beschäftigt sich die Epidemiologie mit der quantitativen Untersuchung von Faktoren, die eine Krankheit in einer Population beeinflussen. Die Inzidenz beispielsweise beschreibt dabei die Anzahl der neu aufgetretenen Krankheitsfälle in einer definierten Bevölkerungsgruppe und in einem bestimmten Zeitraum. Um diese Neuerkrankungsrate und andere epidemiologischen Größen wie Risikofaktoren oder die Verteilung einer Sepsis bestimmen zu können, wurden in den letzten Jahrzehnten mehrere Studien in verschiedenen Ländern durchgeführt: In den USA zeigte sich im Zeitraum von 1979 bis 2000 eine jährliche Inzidenzsteigerung von 8,7%, von 164.000 Fällen (82,7 pro 100.000 Einwohner) zu fast 660.000 Fällen (240,4 pro 100.000 Einwohner). Männer waren dabei häufiger betroffen als Frauen (jährliches relatives Risiko 1,28) und Menschen mit nicht-weißer Hautfarbe ebenfalls häufiger im Vergleich zu jenen mit weißer Haut (jährliches relatives Risiko 1,90). (3) Weiterführend zeigt sich in den USA von 2008 bis 2012 für Fälle von schwerer Sepsis ebenfalls eine steigende jährliche Inzidenz von 346 zu 436 Fällen pro 100.000 Einwohner. (4) Außerhalb der USA wurden ähnliche epidemiologische Studien durchgeführt, mit gleichem Ergebnis.



Es zeigte sich, dass ein höheres Alter und das männliche Geschlecht mit einer höheren Inzidenz behaftet sind. (5)

Zusätzlich konnte eine saisonale Abhängigkeit mit einem Gipfel im Winter festgestellt werden, was durch eine erhöhte Infektionsrate im respiratorischen Bereich zu erklären ist. (6)

Als Begründung für diese jährlich ansteigenden Zahlen werden ein höheres Alter, Immunsuppression und multiresistente Keime genannt. (7)

Trotz dieses Wissens lässt sich nur schwer sagen, wie hoch die Zahl der Sepsisfälle weltweit gesehen ist. Weitere Faktoren spielen dabei ebenfalls eine Rolle und erlauben daher nur eine Schätzung.

Als ungefähre Richtwert wird von ungefähr 30 Millionen Fällen pro Jahr auf der gesamten Welt ausgegangen, wobei ungefähr ein Fünftel davon letztendlich verstirbt. Eine Studie aus Australien und Neuseeland mit mehr als 100.000 Patienten und Patientinnen konnte aufzeigen, dass sich die Mortalitätsrate jedoch von 35% im Jahr 2000 auf 20% im Jahr 2012 reduziert hat. (8)

Zusammenfassend kann zwar mit einem Rückgang der Mortalität die Prognose der Patienten und Patientinnen verbessert werden, die steigende Inzidenz zeigt aber auf, dass in diesem Gebiet noch viel geforscht und getan werden muss.

## **Risikofaktoren**

Durch eine genaue Identifizierung und Erkennung von Risikofaktoren soll eine frühzeitige Behandlung gestartet oder im besten Fall das Entstehen einer Sepsis überhaupt erst verhindert werden können.

## **Intensivstation**

Knapp die Hälfte aller Patienten und Patientinnen auf einer Intensivstation erleiden während ihres Aufenthaltes eine nosokomiale Infektion, was für das Entstehen einer Sepsis begünstigend wirkt. (9)

## **Alter**

Die Inzidenz einer Sepsis steigt mit zunehmenden Alter, ab 65 Jahren ist das Risiko nochmal zusätzlich proportional höher. Ein fortgeschrittenes Alter ist auch mit einer rascheren Mortalität assoziiert und gilt als unabhängiger Prädiktor für die Prognose und die Überlebenswahrscheinlichkeit. (10)

## **Diabetes**

Ein länger bestehender Diabetes ist allgemein mit einer erhöhten Anfälligkeit gegenüber Infektionen verbunden. Bei ungefähr einem Fünftel aller Sepsis-Patienten und -Patientinnen kann als Komorbidität ein Diabetes mellitus Typ 2 nachgewiesen werden. Die genauen immunmodulierenden Hintergründe sind jedoch noch nicht genau geklärt. (11)

## **Neoplasien und chronische Krankheiten**

Eine zugrundeliegende Malignität ist mit einer fast zehnfachen Risikoerhöhung für die Entwicklung einer Sepsis assoziiert. Die Art der bösartigen Neoplasien hat auf diese Zahl dabei keinen Einfluss. (12)

Andere chronische Erkrankungen mit einer immunsuppressiven Nebenwirkung, wie z.B. Nierenversagen, Leberinsuffizienz und Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS), bewirken über ähnliche Mechanismen ein erhöhtes Infekt- und Sepsis-Risiko.

## **Genetische Prädisposition**

Mutationen in bestimmten Gensequenzen können zu einer höheren Empfindlichkeit gegenüber pathogenen Krankheitserregern führen. Die dahinterliegende Pathophysiologie ist dabei auf eine gestörte Produktion von Antikörpern, Immunzellen oder Komplementfaktoren zurückzuführen. Das Ausmaß der defekten Immunabwehr kann dabei sehr breitgefächert sein und somit auch die Anfälligkeit für das Entstehen einer Infektion.

## **Vorangehende Krankenhausaufenthalte**

Liegt ein stationärer Aufenthalt weniger als 90 Tage zurück, ist das Risiko eine Sepsis zu entwickeln um mehr als das Dreifache erhöht. Als Grund wird ein verändertes Mikrobiom und gestörte Darmflora angeführt, die durch eine mehrtägige Antibiotika-Gabe verursacht wurde. (13)

## Erreger

Die Häufigkeit und Art der Sepsis verursachenden Erreger und deren ausgehenden Fokus wurde in mehreren Studien untersucht. Einen Einfluss auf diese prozentuale Verteilung hat dabei die geographische Region, ob die Infektion nosokomial oder ambulant erworben ist und ob begleitende Grunderkrankungen vorhanden sind.

Gram-positive Bakterien sind noch für den Großteil aller Infektionen verantwortlich, gram-negative Bakterien verursachen mit knapp der Hälfte aller Fälle mittlerweile schon fast genauso viele Sepsisfälle. (14)

Pilze als Auslöser einer Sepsis machen nur einen Bruchteil aus, deren Inzidenz steigt jedoch auch ebenfalls deutlich an. (3)

In Tabelle 1 wurde die prozentuale Verteilung der Sepsis auslösenden Erreger dargestellt:

*Tabelle 1: Häufigkeit der Erreger bei einer Sepsis*

*Quelle: Kern WV. Sepsis. In: Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. 8. Aufl. Springer Berlin Heidelberg; 2016. S. 810. (Springer-Lehrbuch). Zitiert am 13.08.2019; Leicht modifiziert*

<b>Aerobe grampositive Bakterien</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Aerobe gramnegative Bakterien</b>	<b>Häufigkeit</b>
Stapylococcus aureus	20 - 30%	Escherichia coli	20 - 30%
Koagulase-negative Staphylokokken	10%	Klebsiella spp.	5 - 10%
Pneumokokken	10 - 15%	Proteus mirabilis	< 5%
Sonstige $\alpha$ -Streptokokken	< 5%	Enterobacter spp.	< 5%
$\beta$ -hämolisierende Steptokokken	< 5%	Salmonellen	< 5%
Enterococcus spp.	5 - 10%	Pseudomonas	< 5%
Listerien	< 5%	Meningokokken	< 5%
<b>Anaerobe Bakterien</b>	< 5%	<b>Candida spp.</b>	< 5%

## Infektionsort

Von welchem Organsystem eine Sepsis ihren Ursprung nimmt hat bedeutenden Einfluss auf die Prognose und Mortalität. Für jedes Gewebe gibt es spezifische Keime, die am wahrscheinlichsten für die initiale lokale Infektion verantwortlich sind (siehe Tabelle 2). Eine Urosepsis mit dem Ursprung in den Nieren oder den ableitenden Harnwegen zeigt beispielsweise die niedrigste Letalität mit ungefähr 25%. Liegt der Ursprung hingegen gastrointestinal oder pulmonal ist dieser Wert fast verdreifacht bei 75%. (15)

Tabelle 2: Erregerspektrum nach Sepsisform

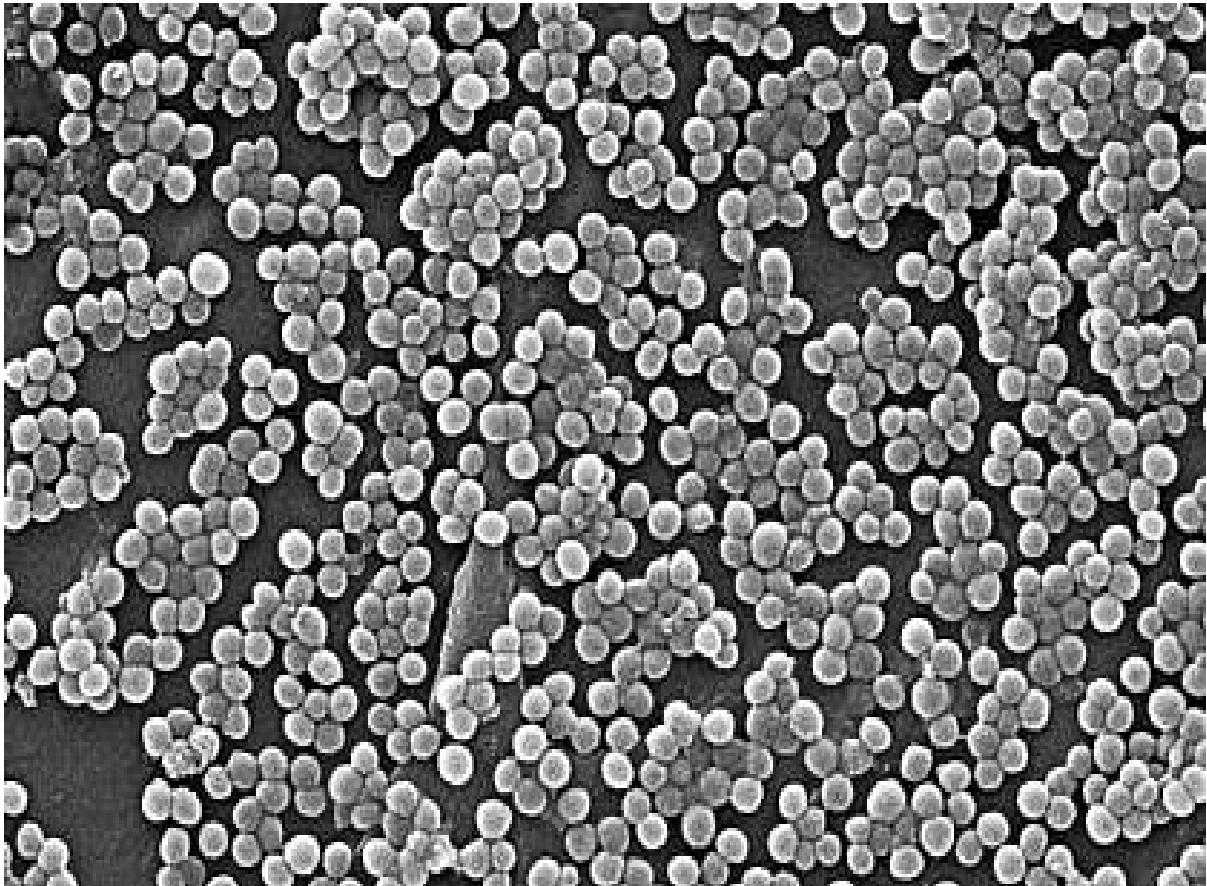
Quelle: Trautmann M, Lepper PM. Sepsis. In: Hahn H, Falke D, Kaufmann SHE, Ullmann U, Herausgeber. Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2005 [zitiert 31. Juli 2019]. S. 905. (Springer-Lehrbuch). Verfügbar unter: [https://doi.org/10.1007/3-540-26529-5\\_112](https://doi.org/10.1007/3-540-26529-5_112)

Sepsisform	Häufigste auslösende Erreger
Urosepsis	Escherichia coli; Pseudomonas aeruginosa
Cholangiogene Sepsis	Escherichia coli; Klebsiella spp.; Anaerobier; Enterokokken
Wundsepsis	Staphylococcus aureus; Enterobacter spp.; Serratia spp.; Enterokokken
Pneumogene Sepsis	Pneumokokken; Klebsiella spp.; Staphylococcus aureus
Nosokomiale pneumogene Sepsis	Staphylococcus aureus; Pseudomonas aeruginosa; Klebsiella spp.
Venenkatheterassoziierte Sepsis	Staphylococcus aureus; Koagulase-negative Staphylokokken; Candida spp.
Sepsis nach Splenektomie	Pneumokokken; Klebsiella spp.; Staphylococcus aureus
Sepsis bei Neutropenie	Escherichia coli; Pseudomonas aeruginosa; Vergrünende Streptokokken
Sepsis bei eitriger Meningitis	Meningokokken; Pneumokokken
Sepsis bei Haut-/Weichteilinfektion	A-Streptokokken; Staphylococcus aureus; Anaerobier; Pseudomonas spp.

Dies verdeutlicht, warum es besonders wichtig ist, den Fokus bei einer Sepsis herauszufinden. Somit kann nicht nur die Prognose eingeschätzt, sondern auch die Möglichkeiten der auslösenden Erreger eingegrenzt werden. Die Wahl des Antibiotikums kann damit auch erleichtert werden, sodass nicht mehrere verschiedene Wirkstoffklassen gleichzeitig eingesetzt werden müssen. Damit soll auch dem Entstehen und der Progredienz von multiresistenten Keimen entgegengewirkt werden.

## **Staphylokokkus spp.**

Staphylokokken sind gram-positive, nicht sporen- oder kapselbildende Bakterien mit einer kugeligen Form. Ihren Namen („staphyle“, griechisch für Traube) haben sie aufgrund ihrer Unbeweglichkeit und ihres Teilungsverhaltens, da sie sich häufig zu dichten Haufen anordnen (siehe Abbildung 1). Als fakultative Anaerobier können sie sich sowohl in anaeroben als auch aeroben Verhältnissen vermehren. (16)



*Abbildung 1: Mikroskopische Aufnahme von Staphylococcus aureus*

*Quelle: Protein Key to Severity of Staph Infections [Internet]. National Institutes of Health (NIH). 2015 [zitiert 29. Juli 2019]. Verfügbar unter: <https://www.nih.gov/news-events/nih-research-matters/protein-key-severity-staph-infections>*

Die wichtigste Differenzierung innerhalb dieser Bakterienart ist die Fähigkeit zur Bildung von freier Koagulase, auch Clumping-Faktor genannt. Dieses Enzym wird in der Zellwand von wenigen Staphylokokken-Arten gebildet. Es wirkt über eine Bindung an den körpereigenen Fibrinogen-Rezeptor, wodurch Fibrinogen zu Fibrin umgewandelt wird. Dadurch bilden sich lokalisierte Abszesse mit einem Wall aus Fibrin.

Koagulase-Reaktion:

Durch diesen Test kann das Vorhandensein des Clumping-Faktors festgestellt und somit die Einteilung in Koagulase-positive oder -negative Staphylokokken vorgenommen werden. Die zu untersuchende Bakterienkolonie wird mit einem Reagenz bestehend aus Latexpartikeln, die mit Fibrinogen beschichtet sind, zusammengeführt. Falls das Enzym nicht vorhanden ist, kommt es zu keiner Reaktion und es liegen Koagulase-negative Bakterien vor. Bei einer Agglutination ist der Test als positiv anzusehen und der Nachweis des Enzyms ist gelungen. (17)

In Abbildung 2 sind diese zwei möglichen Resultate dargestellt:

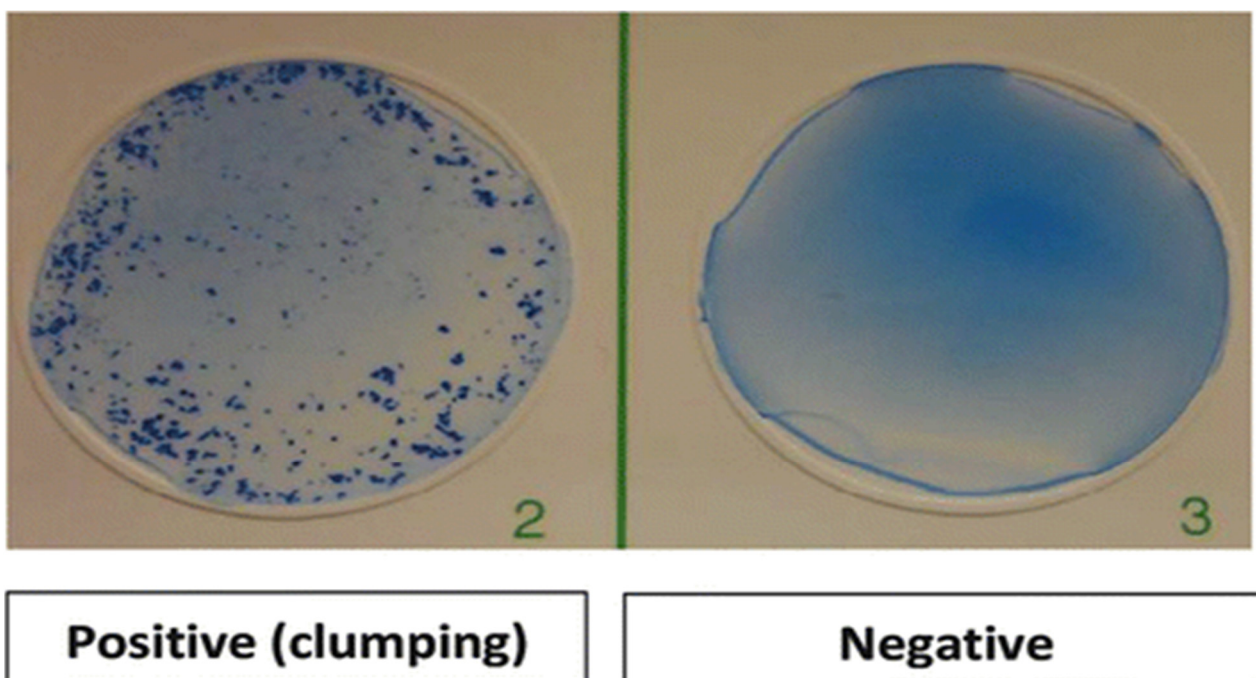


Abbildung 2: Ergebnisse eines Koagulase-Test

Quelle: Shen C, Zhang Y. Enumeration and Identification of *Staphylococcus aureus* in Chicken Salads. In: Shen C, Zhang Y, Herausgeber. Food Microbiology Laboratory for the Food Science Student: A Practical Approach [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2017 [zitiert 29. Juli 2019]. S. 31–6. Verfügbar unter: [https://doi.org/10.1007/978-3-319-58371-6\\_6](https://doi.org/10.1007/978-3-319-58371-6_6)

### *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*)

Die größte Pathogenität und klinische Relevanz besitzt der Hauptvertreter der Koagulase-positiven Staphylokokken: *S. aureus*.

Andere Staphylokokken mit der Fähigkeit der Koagulase-Synthese besitzen eine geringe klinische Relevanz und werden nur selten nachgewiesen (z.B. *Staphylococcus intermedius*). (18)

Die pathogene Potenz von *S. aureus* ist aber von Stamm zu Stamm sehr breitgefächert und ist abhängig von den gebildeten Virulenz-Faktoren. Als Beispiel ist dabei die Bildung von Penicillinase zu nennen, wodurch diese Stämme resistent gegen bestimmte Antibiotika geworden sind. Der Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) zeigt ein noch breiteres Resistenzspektrum, wodurch die Optionen der antimikrobiellen Therapie stark eingeschränkt werden. (16)

Ein weiterer Faktor ist die Resistenz gegenüber körpereigenem Lysozym. Deshalb kann man bei fast 30% aller Menschen eine Besiedelung auf der eigenen Haut oder auch in Schleimhäuten nachweisen. Bevorzugte Körperareale sind dabei Rachen, Nasenvorhof, Achsel und die Rima ani.

*S. aureus* ist einer der häufigsten Ursachen für das Entstehen einer Vielzahl von Infektionen, wie z.B. Endokarditis, Osteomyelitis, Haut- und Weichteilentzündungen sowie Sepsis. (19)

#### Koagulase-negative Staphylokokken (KNS)

Die heterogene Gruppe der Staphylokokken, die keine Koagulase exprimieren können, gelten als opportunistische Krankheitserreger. Viele dieser Stämme finden sich als Bestandteil der saprophytischen Hautflora, wo sie normalerweise keine Entzündungsreaktion auslösen. Dagegen können sie im nosokomialen Bereich und bei Verwendung von Fremdkörpern, wie beispielsweise einem Katheter, zu einer Infektion führen. Hauptvertreter solcher Krankheitsbilder sind *Staphylococcus epidermidis* und *Staphylococcus haemolyticus*. Durch eine leitliniengerechte Hautdesinfektion bei invasiven Eingriffen kann das Risiko einer Kontamination verringert werden. Ein weiterer Vertreter dieser Gruppe bildet *Staphylococcus saprophyticus*, der bei Harnwegsinfektionen häufig nachgewiesen werden kann. (20) Infektionen mit Koagulase-negativen Staphylokokken stellen aus therapeutischer Sicht oft eine Herausforderung dar, da in dieser Gruppe eine Vielzahl von Antibiotika-Resistenzen auftreten kann.

## Streptokokken spp.

Die Bakteriengattung der Streptokokken sind gram-positive Kokken, die sich kettenförmig oder paarig anordnen und in aeroben oder anaeroben Verhältnissen vermehren können. Aufgrund ihres Hämolyse-Verhaltens auf hammelbluthaltigen Kulturmedien können diese Bakterien in 3 Kategorien unterteilt werden:

- $\beta$ -Hämolyse: Diese Streptokokken sind zur vollständigen Hämolyse befähigt und können daher ganze Erythrozyten zersetzen. Der Hämolyse-Hof um diese Kolonien ist somit durchsichtig.
- $\alpha$ -Hämolyse: Streptokokken dieser Gruppe bilden  $H_2O_2$ , welches zweiwertiges Eisen im Hämoglobin zu dreiwertigem oxidieren kann. Durch diese unvollständige Hämolyse kommt es zu einem veränderten Absorptionsspektrums, sodass sich der Hof um die Kolonien grün verfärbt. Dieser Vorgang, bei dem die Erythrozyten intakt bleiben, wird auch als „Vergrünung“ bezeichnet.
- $\gamma$ -Hämolyse: Streptokokken dieser Kategorie besitzen keine Fähigkeit bzw. Enzyme zur Zersetzung von Erythrozyten. Es findet daher keine Hämolyse statt.

Das Hämolyse-Verhalten der drei Kategorien wurde in Abbildung 3 bildlich dargestellt:

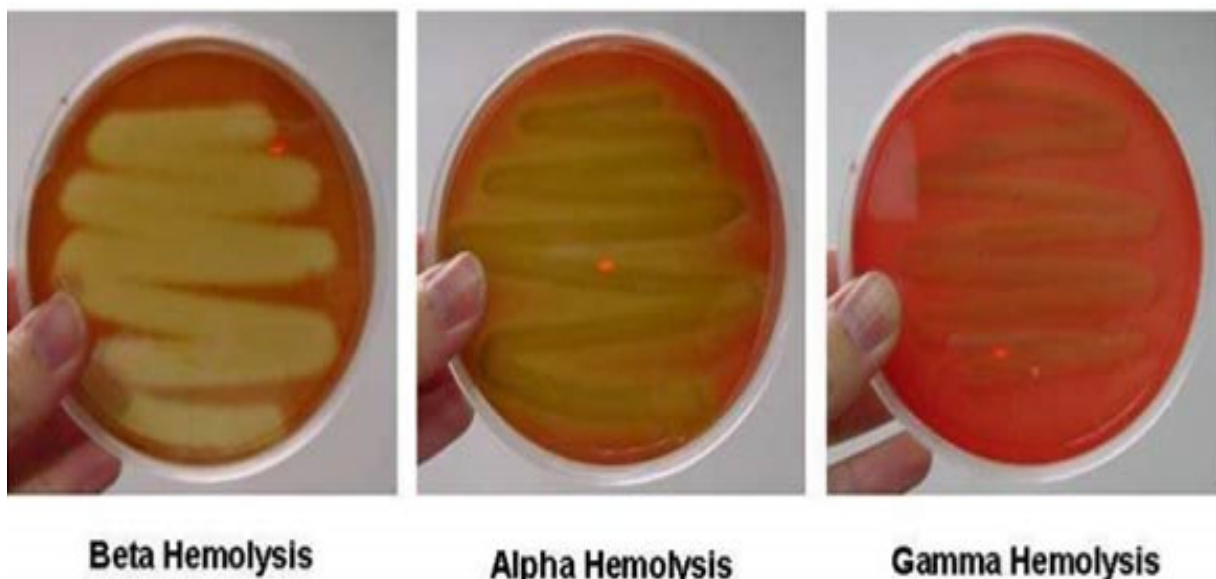


Abbildung 3: Hämolyse-Verhalten von Streptokokken

Quelle: Aryal S. Haemolysis of Streptococci and its types with examples [Internet]. Microbiology Info.com. [zitiert 30. Juli 2019]. Verfügbar unter: <https://microbiologyinfo.com/haemolysis-of-streptococci-and-its-types-with-examples/>; leicht modifiziert



Die Unterteilung der Streptokokken nach dem Hämolyse-Verhalten besitzt auch eine klinische Relevanz, da die meisten  $\alpha$ -Streptokokken physiologisch im Menschen vorkommen, wohingegen  $\beta$ -Streptokokken zu einer Vielzahl von Krankheitsbildern führen können. (21)

Da es viele verschiedene Stämme von  $\beta$ -hämolisierenden Streptokokken gibt, wurde eine weitere Klassifizierung innerhalb dieser Gruppe aufgestellt. Das Lancefield-Schema teilt diese Bakterien aufgrund von Unterschieden in der Antigenität des C-Polysaccharids in der Zellwand auf. Die verschiedenen Sero-Gruppen werden mit Großbuchstaben versehen, wobei die Gruppen A und B die größte klinische Relevanz aufweisen. Die wichtigsten Streptokokken-Arten und deren Krankheiten werden in Tabelle 3 aufgeführt:

Tabelle 3: Streptokokken und deren Krankheitsbilder

Quelle: Hahn H, Miksits K, Gatermann S. Streptokokken. In: Hahn H, Falke D, Kaufmann SHE, Ullmann U, Herausgeber. Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2005 [zitiert 18. Augusti 2019]. S. 199–219. (Springer-Lehrbuch); Leicht modifiziert

<b><math>\beta</math> - hämolysierend</b>	
<i>S. pyogenes</i> (Gruppe A)	Sepsis, oberflächliche und tiefe Abszesse, Scharlach, Rheumatisches Fieber, akute postinfektiöse Glomerulonephritis
<i>S. agalactiae</i> (Gruppe B)	Meningitis und Sepsis (bei Neugeborenen)
Gruppe C, G, F	Abszesse, Sepsis
<b><math>\alpha</math> - hämolysierend</b>	
<i>S. pneumoniae</i>	Lobär- und Bronchopneumonien, Meningitis, Abszesse vor allem im HNO-Bereich, Sepsis
<i>S. bovis</i>	Sepsis, Endokarditis
<i>S. mutans</i> -Gruppe	Endokarditis, Karies
<i>S. sanguis</i>	Sepsis, Endokarditis
<i>S. anginosus</i>	Abszesse, Sinusitis, Meningitis

## Escherichia coli

*E. coli* ist eines gram-negatives Stäbchenbakterium und ein Keim der physiologischen Darmflora. Ein Merkmal dieser Enterobakterien ist, dass sie sich in aeroben und anaeroben Verhältnissen vermehren können. Außerdem sind sie dazu imstande, verschiedene Kohlehydrate unter Bildung von bestimmten Säuren sowohl oxidativ als auch fermentativ zu spalten. (22)

Die Pathogenität von *E. coli* ist von verschiedenen Virulenzfaktoren abhängig und reicht von apathogen über fakultativ pathogen bis hin zu obligat pathogenen Stämmen. Die im Darm vorkommenden Arten werden nur dann pathogen, wenn sie aus dem Darm in andere Körperregionen oder -höhlen gelangen. Dort können sie dann eine Vielzahl an Infektionen verursachen. (23)

Abbildung 4 zeigt elektronenmikroskopische Aufnahmen von *E. coli* – Bakterien:

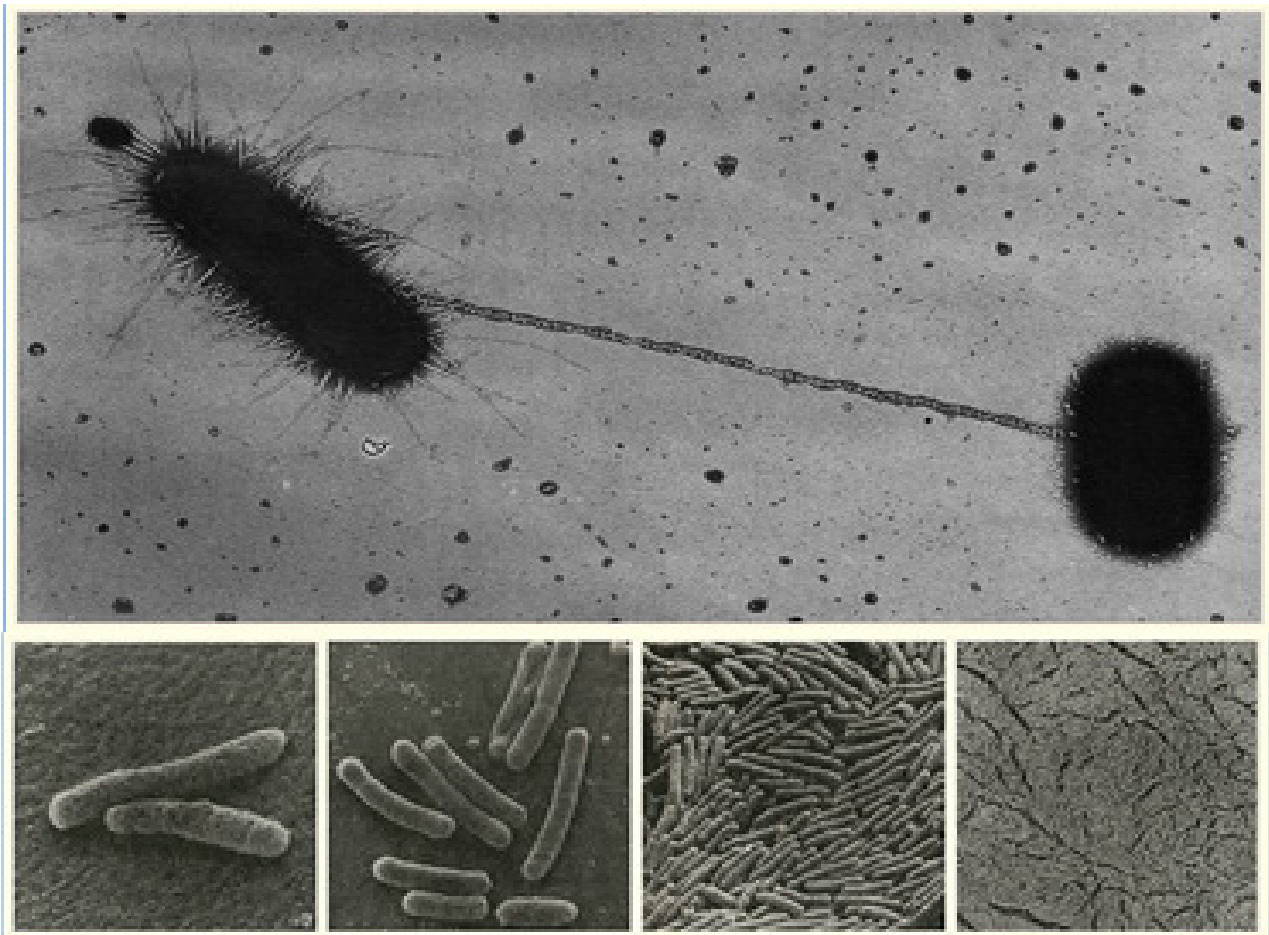


Abbildung 4: Elektronenmikroskopische Aufnahmen von *E. coli*

Quelle: Exhibition - Tinkering with DNA [Internet]. [zitiert 18. August 2019]. Verfügbar unter: <https://www.nlm.nih.gov/exhibition/fromdnatobeer/exhibition-tinkering-with-DNA.html>; Leicht modifiziert

Bezogen auf die Humanpathogenität und den Infektionsort lassen sich die Bakterien in intestinale und extraintestinale *E. coli* unterteilen. Eine Übersicht über diese Klassifikation und deren Krankheitsbilder wurde in Tabelle 4 zusammengefasst:

Tabelle 4: Humanpathogene Subtypen von *E. coli*

Quelle: Allocati N, Masulli M, Alexeyev MF, Di Ilio C. *Escherichia coli* in Europe: An Overview. *Int J Environ Res Public Health*. Dezember 2013;10(12):6235–54; abgerufen am 28.07.2019; aus dem Englischen übersetzt und leicht modifiziert;

	<b>Krankheiten und Symptome</b>	<b>Virulenzfaktoren</b>
<b>Extraintestinale E.coli (ExPEC)</b>		
Uropathogenic E. coli (UPEC)	Harnwegsinfekt und systemische Infektionen	Typ 1 und P Fimbrien; AAFs, Hemolysin
Neonatal Meningitis E. coli (NMEC)	Neonatale Meningitis, Kopfschmerzen	S Fimbrien; K1 Kapsel
Avian Pathogenic E. coli (APEC)	Lebensmittelvergiftung	Typ 1 und P Fimbrien; K1 Kapsel
<b>Intestinale E. coli (InPEC)</b>		
Enterohämorrhagische E.coli (EHEC)	Blutige Kolitis mit Diarrhö; HUS	Shiga Toxin; Intimin, Bfp
Enteropathogene E.coli (EPEC)	Diarrhö bei Kindern; Erbrechen	Bfp, Intimin, LEE
Enterotoxische E.coli (ETEC)	Reisediarrhö, wässriger Stuhl und Erbrechen	Heat-labile and sheat-stable Toxins; CFAs
Enteroinvasive E.coli (EIEC)	Wässrige Diarrhö; Dysenterie	Shiga Toxin; Hemolysin; Cellular Invasion, Ipa
Enteroaggregative E.coli (EAEC)	Diarrhö bei Kindern, Erbrechen	AAFs, Cytotoxine
AAF: aggregative adherence fimbria; Bfp: Bundle-forming-pili; LEE: Locus for enterocyte effacement; CFAs: colonization factor antigen; Ipa: Invasion plasmid antigen; HUS: Hemolytic Uremic Syndrome		

Durch Resistenzentwicklung steigt die weltweite Inzidenz von Durchfallerkrankungen durch *E. coli* stetig an und wird somit immer mehr zu einem globalen Gesundheitsproblem. (23)

### **Klebsiellen spp.**

Klebsiellen sind gram-negative Stäbchen und können Bestandteil einer normalen Darmflora des Menschen sein. Da sie keine Geißeln besitzen sind sie unbeweglich. Die meisten Stämme besitzen jedoch Fimbrien und bilden eine antiphagozytär wirkende Polysaccharid-Kapsel aus. (22)

Der wichtigste Vertreter ist *Klebsiella pneumoniae*, der neben einer Lungenentzündung ebenfalls systemische Infektionen wie eine Sepsis verursachen kann. Diese Gruppe ist grundsätzlich kaum sensibel gegenüber einer Vielzahl von Antibiotika, durch die steigende Resistenzentwicklung wird die zukünftige Therapie noch erschwert. (24)

*Klebsiella oxytoca* ist eine weitere Spezies und löst ähnliche Krankheitsbilder aus. Auch wenn dieses Bakterium nicht so häufig isoliert wird wie *K. pneumoniae*, sind Infektionen oder eine Sepsis mit *K. oxytoca* durch eine höhere Resistenzlage komplizierter und schwieriger zu therapieren. (25)

### **Enterobacter spp.**

Diese gramnegativen Stäbchenbakterien sind den Klebsiellen sehr ähnlich, mit dem Unterschied, dass sie Geißeln zur Fortbewegung besitzen und eine geringer ausgeprägte Kapsel produzieren.

Die zwei wichtigsten Vertreter, *E. aerogenes* und *E. cloacae*, sind vor allem bei nosokomialen Infektionen bei Patienten und Patientinnen auf einer Intensivstation mit mechanischer Beatmung klinisch relevant. (26)

### **Serratia spp.**

Ebenfalls zur Gruppe der Enterobakterien gehörend, können diese gram-negativen Stäbchenbakterien im Darm- und seltener auch im Respirationstrakt des Menschen gefunden werden. *S. marcescens* kann vor allem bei abwehrgeschwächten Personen lebensbedrohliche Infektionen bis hin zu einer Sepsis verursachen. (22,27)

### **Proteus spp.**

Diese gram-negativen stäbchenförmigen Enterobakterien haben die Fähigkeit zur Bildung von Urease, einem hydrolytischen Enzym. *Proteus mirabilis* wird dabei häufig mit einer Harnwegsinfektion und einer Urosepsis in Verbindung gebracht. (28)

## Pseudomonaden

Die Gattung *Pseudomonas* gehört zur Gruppe der nicht-fermentierenden Bakterien, sie sind also nicht imstande, Glucose fermentativ abzubauen. Am relevantesten ist *Pseudomonas aeruginosa*, ein gram-negatives und nicht-sporenbildendes Stäbchenbakterium. Durch die Bildung von bestimmten Pigmenten wie z.B. Pyocyanin und Pyoverdin kommt es zu den typischen grünlich-blauen und metallisch glänzenden Kolonien auf Kulturmedien (siehe Abbildung 5). (29)



Abbildung 5: *Pseudomonas aeruginosa* auf Blutagar

Quelle: Steinmetz I. Nichtfermentierende Bakterien (Nonfermenter): *Pseudomonas*, *Burkholderia*, *Stenotrophomonas*, *Acinetobacter*. In: Suerbaum S, Hahn H, Burchard G-D, Kaufmann SHE, Schulz TF, Herausgeber. *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2012 [zitiert 30. Juli 2019]. S. 266

*Pseudomonas aeruginosa* ist ein opportunistischer Infektionserreger und zählt zu den häufigsten Ursachen nosokomialer Infektionen (ungefähr 10% in Europa). Besonders anfällig für das Entstehen einer Lungenentzündung durch diesen Keim sind Patienten und Patientinnen auf der Intensivstation oder Menschen, die an einer Mukoviszidose leiden. Die bei diesen Patienten und Patientinnen ohnehin schon komplizierte Therapie wird durch eine zunehmende Antibiotikaresistenz zusätzlich erschwert. (30)

## **Candida albicans**

Eine Candidose bezeichnet eine Pilzkrankung beim Menschen, wobei *Candida albicans* der häufigste Erreger ist. Bei einem Großteil der Menschen ist eine Besiedelung mit diesem Pilz festzustellen, wobei dieser als harmloser Kommensale auf Haut und Schleimhaut vorkommt. Unter bestimmten Umständen, in erster Linie Immunsuppression, kann es jedoch zu oberflächlichen Infektionen, wie dem Mundsoor oder einer Vaginalmykose, sowie auch zu invasiven Infektionen wie z.B. Candidämien, kommen. (31)

Das polymorphe Erscheinungsbild von *C. albicans* erklärt sich aufgrund seiner vielen Virulenzfaktoren und anderer Attribute. Durch die Expression von Adhesinen, Invasinen und anderen Enzymen kann sich das morphologische Erscheinungsbild dieses Pilzes als rundliche Hefe- oder längliche Hyphenform präsentieren (siehe Abbildung 6).



Abbildung 6: Mikroskopische Aufnahme von *Candida albicans*

Quelle: *Candida Species* [Internet]. Doctor Fungus. [zitiert 29. Juli 2019]. Verfügbar unter: <https://drfungus.org/knowledge-base/candida-species/>

Die Inzidenz der durch Pilze ausgelöste Infektionen und Sepsis ist in den letzten Jahrzehnten deutlich angestiegen und stellt somit ein wachsendes gesundheitliches Problem dar. (3)

## **Pathophysiologie**

Die Heterogenität der Sepsis bzgl. deren Ätiologie, Symptomatik, Therapie und Prognose ist auf eine noch nicht vollständig verstandene Pathophysiologie zurückzuführen. Durch dieses breite Spektrum erschwert sich das Aufstellen eines für alle Patienten und Patientinnen gültigen Leitfadens für die Diagnosestellung zusätzlich. Durch intensive Forschung sollen die komplizierten körperlichen und immunologischen Vorgänge verstanden und somit eine bessere Diagnostik aufgestellt werden können.

### **Infektion und Immunsystem**

Anders wie in den SIRS-Kriterien angenommen, kommt es am Beginn einer Sepsis nicht nur zu pro-inflammatorischen, sondern gleichzeitig auch zu einer Aktivierung von anti-inflammatorischen Prozessen. (32) Welche dieser beiden Achsen dabei überwiegt, ist von vielen Faktoren abhängig, wie zum Beispiel dem Erreger, die Infektionsseite, genetische Prädispositionen oder Komorbiditäten. (33)

Die Grundlage dieser Reaktionen ist das angeborene Immunsystem des Menschen. Sogenannte Pattern-Recognition-Receptors (PRRs) erkennen bestimmte Signale oder Strukturen von pathogenen Mikroorganismen oder körperfremden Proteinen. (34) Diese Pathogen-assoziierten molecular patterns, kurz PAMPs, sind meist hochkonservierte pathogenspezifische Strukturen, die im menschlichen Körper nicht vorkommen. Bei Bakterien sind dies Lipopolysaccharide und Peptidoglycane, bei Viren bestimmte Nukleinsäure-Sequenzen und bei Pilzen das Chitin. Bei einer Schädigung körpereigener intrazellulärer Moleküle durch Zelluntergang entstehen sogenannte Damage-associated molecular patterns, DAMPs.

Eine Immunantwort wird dann ausgelöst, wenn PRRs in Verbindung mit PAMPs und DAMPs kommen. Dabei werden sowohl entzündungsstimulierende als auch entzündungshemmende Faktoren aktiviert. Die pro-inflammatorische Antwort wird durch eine Aktivierung der Leukozyten, des Komplementsystems und der Koagulationskaskade gesteigert. Eine Immunsuppression wird durch anti-inflammatorische Prozesse wie einer Hemmung von Immunzellen oder der neuroendokrinen Regulation ausgelöst. (32)



Das Prinzip der angeborenen Immunantwort und dessen Aktivierung bei pathogenen Mikroorganismen wird in Abbildung 7 dargestellt:

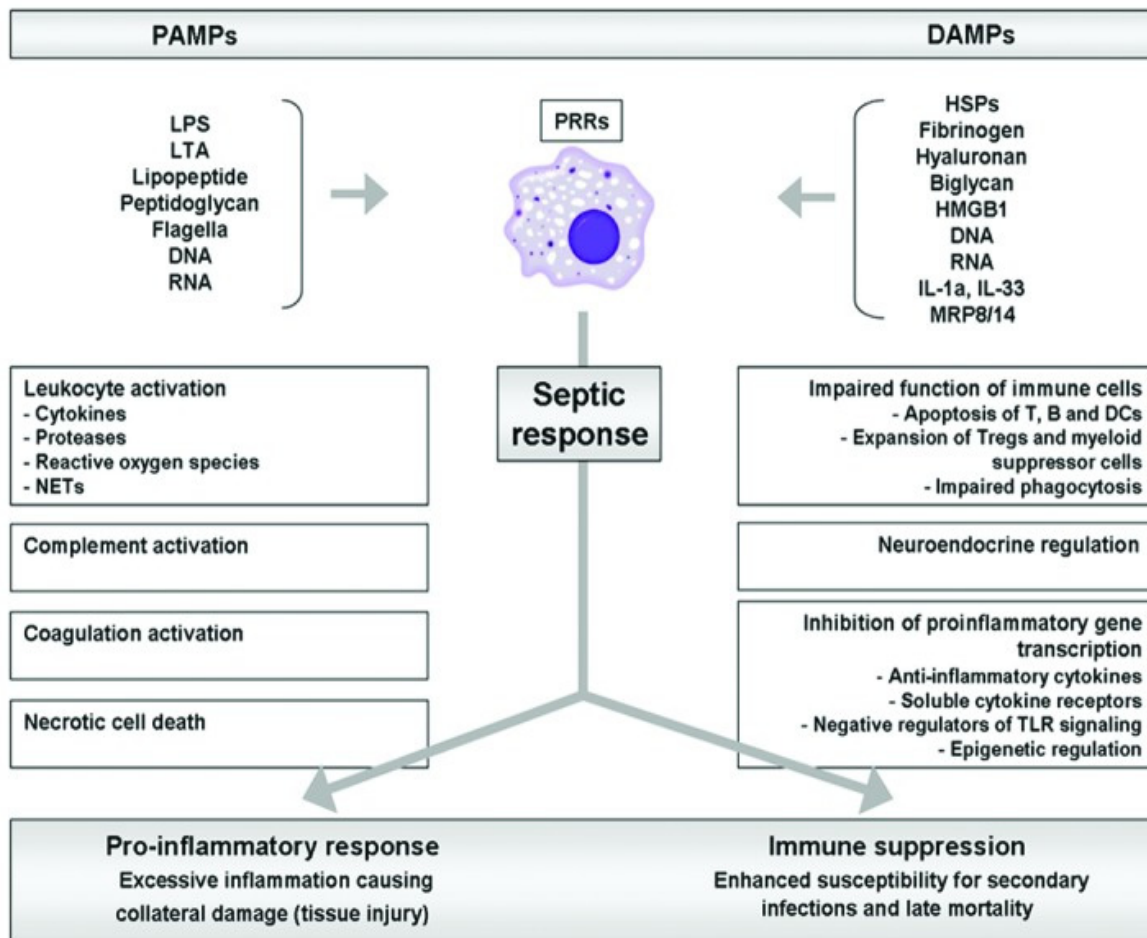


Abbildung 7: Immunantwort bei einer Sepsis

Quelle: Wiersinga WJ, Leopold SJ, Cranendonk DR, van der Poll T. Host innate immune responses to sepsis. *Virulence*. 1. Jänner 2014;5(1):36–44. Abgerufen am 22.07.2019

Der entzündungsstimulierende Signalweg führt zu systemischen Schäden und Gewebsuntergang. Die anti-inflammatorische Gegenreaktion wirkt diesem Prozess entgegen, kann aber durch diese Immunsuppression das Entstehen von Sekundärinfektionen begünstigen.

Bei einer normalen Immunreaktion stehen pro-inflammatorische und anti-inflammatorische Prozesse im Gleichgewicht. Wenn diese beiden Achsen in Balance zueinander stehen und die initiale Infektion abgeklungen ist, kommt es zur Gewebheilung und die Homöostase ist wiederhergestellt. (35)



## **Übergang in eine Sepsis**

Eine Sepsis entsteht dann, wenn es durch ein Überwiegen der pro-inflammatorischen Mediatoren bei einer Infektion zu einer systemischen Generalisierung kommt. Die Infektion ist somit nicht mehr lokal begrenzt, sondern breitet sich im ganzen Körper aus. Die genaue Ursache für die Ausbreitung ist momentan noch nicht ganz geklärt und bedarf weiterer Forschung. Die wichtigsten pro-inflammatorischen Zytokine sind dabei der Tumornekrose-Faktor Alpha (TNF- $\alpha$ ) und Interleukin-1 (IL-1). Beide können am Beginn einer systemischen Ausbreitung in hoher Konzentration nachgewiesen werden und sind bei Persistenz mit einer schlechteren Prognose assoziiert. (36)

## **Systemische Auswirkung**

Eine systemische Ausbreitung mit dysregulierten Zytokinen führt über Zellschädigung zur Organdysfunktion. Die Mechanismen dieses zellulären Schadens sind ebenfalls noch nicht vollständig aufgeklärt, das derzeitige Verständnis umfasst jedoch eine Zytokin-vermittelte Dysregulation, die in drei Kategorien unterteilt werden kann:

- **Gewebe-Ischämie:** Die Minderversorgung der Zellen durch ein Ungleichgewicht in Sauerstoffangebot und -bedarf führt zur Hypoxie. Läsionen in der Mikrozirkulation und der kapillären Endothel-Barrierefunktion sind verantwortlich für die Ischämie im Gewebe. (37)
- **Zytopathie:** Durch eine mitochondriale Dysfunktion kommt es zu einem Zellorganell-Schaden und erniedrigten Energie-Metabolismus, was letztendlich zytotoxische Auswirkungen hat. (38)
- **Apoptose:** Durch eine Induktion des programmierten Zelltods in bestimmten Immunzellen kommt es zu einer verlängerten und verstärkten Entzündungsphase. In Tierexperimenten konnte durch eine Hemmung dieses Zelltodes ein protektiver Faktor bezüglich Organfunktion nachgewiesen werden. (39)

All diese Faktoren tragen entscheidend zur Entstehung von zellulären Schäden im gesamten Körper bei. Ist der Schaden groß genug, kann es zu Einschränkungen in der Funktion eines Organs haben, was definierend für eine Sepsis ist.

## **Organische Auswirkungen**

Eine Sepsis wird zwar durch eine Infektion ausgelöst, für den Verlauf ist aber die dysregulierte Immunreaktion verantwortlich und für die Prognose der organische Schaden bestimmend.

Bei einer systemischen Generalisierung kann es in jedem Organ des Körpers zu einer Dysfunktion kommen, das Ausmaß der Schädigung ist dabei nicht immer gleich.

- Gefäßsystem: Um den gesteigerten Sauerstoffbedarf der Organe nachkommen zu können, reagiert der Körper mit einer Freisetzung von vasodilatatorischen Stoffen, vor allem Stickstoffmonoxid (NO), wodurch eine bessere Durchblutung der Gewebe zustande kommen soll. Jedoch kann dies auf der anderen Seite zu einem deutlichen Blutdruckabfall bis hin zum Schock führen. (40)
- Zusätzlich lässt sich bei einem septischen Schock eine deutlich geringere Konzentration des Antidiuretischen Hormons (ADH) messen, was eine Hypotonie noch zusätzlich aggraviert. (41)
- Lunge: Eine gestörte endotheliale Barrierefunktion in den Lungenkapillaren führt zum Übertritt von Flüssigkeit in die Alveolen und ins Interstitium. Es entsteht ein Lungenödem und ein Ventilations-Perfusions-Missverhältnis, was den hypoxischen Zustand im Körper noch verschlimmert. Dies kann bis zu einem Akuten Atemnotsyndrom (ARDS) führen, das mit einer hohen Mortalität verbunden ist. (42)
- Leber: Eine gestörte Leberfunktion geht mit einer herabgesetzten Entgiftung und Verstoffwechselung toxischer Substanzen einher. Zusätzlich ist die Synthese von Proteinen und Gerinnungsfaktoren eingeschränkt, wodurch der Körper noch anfälliger gegenüber schädlichen Stoffen wird. (43)
- Niere: Eine akute Nierenschädigung ereignet sich bei fast der Hälfte aller Sepsis-Fälle und erhöht das Mortalitätsrisiko um das 6 – 8 fache. Darüber hinaus haben überlebende Patienten und Patientinnen danach ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz.

## Sepsis-1

Im August 1991 wurde zwischen zwei amerikanischen Verbänden, „American College of Chest Physician“ (ACCP) und „Society of Critical Care Medicine“ (SCCM) ein Konsens über die Terminologie und Definitionen der Sepsis und ähnlichen Begriffen gefunden. (44) Damit sollten zukünftige Studien und Behandlungsoptionen leichter und effektiver miteinander verglichen werden, um eine optimale Therapiestrategie für diese Krankheitsbilder und Syndrome finden zu können. Zusätzlich wurde ein Punktesystem entwickelt, das die Wahrscheinlichkeit und die Prognose einer Sepsis und somit die Mortalität vorhersagen sollte. Ausgehend von der Höhe und dem Schweregrad wurden auch therapeutische Empfehlungen aufgestellt.

Folgende Terminologien wurden beschlossen:

Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) = systemische Antwort auf eine Entzündung

Sepsis = systemische Antwort auf eine Infektion

Infektion = Entzündungsreaktion aufgrund von Mikroorganismen, die in steriles Gewebe eindringen

- Lokal: auf einen Gewebsabschnitt beschränkt
- Systemisch: Ausbreitung in der Blutbahn
  - Bakteriämie: Bakterien im Blut nachweisbar
  - Virämie: Viren oder deren Bestandteile im Blut nachweisbar
  - Fungämie: Pilze im Blut nachweisbar
  - Parasitämie: Parasiten im Blut nachweisbar

Somit galt die Sepsis als Teilbereich des SIRS, deren systemische Antwort auf eine Entzündung infektiöser Genese zurückzuführen ist. Dass es auch nicht-infektiöse Ursachen für das Vorliegen einer SIRS gab, war schon bekannt. Als Beispiele wurden Pankreatitis, Trauma mit Gewebeschaden, Ischämie und das künstliche Zuführen von bestimmten Zytokinen angeführt.

Für die beiden Begriffe „Septikämie“ und „septisches Syndrom“ wurde aufgrund der Mehr- bzw. Uneindeutigkeit die Empfehlung ausgesprochen, sie aus dem medizinischen Sprachgebrauch zu streichen.

## SIRS

In die deutsche Sprache übersetzt kann SIRS als „systemische Antwort auf eine Entzündungsreaktion“ gedeutet werden. Da die Ursache dafür nicht immer feststellbar ist, sollten die körperlichen Gegenmaßnahmen bzw. die Antwort des Körpers auf so einen Reiz als Grundlage für das Vorliegen eines SIRS hergenommen werden.

Für Diagnosestellung müssen mindestens 2 der 4 SIRS-Kriterien, die in Tabelle 5 gezeigt werden, erfüllt sein. Mit diesem Cut-Off Wert wurde zwar eine hohe Sensitivität für das Entdecken einer Sepsis erreicht, jedoch war die Spezifität eher niedrig. (45)

Tabelle 5: SIRS-Kriterien

Quelle: Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, u. a. *Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapies in Sepsis. Chest. Juni 1992;101(6):1644–55.*

<b>SIRS-Kriterien</b>	
Temperatur	> 38°C oder < 36°C
Herzfrequenz	> 90 Schläge/min
Tachypnoe	> 20 Atemzüge/min oder $p_a\text{CO}_2 < 32$ mmHg
Leukozyten	> 12.000/mm <sup>3</sup> oder < 4.000/mm <sup>3</sup> oder > 10% unreifer neutrophiler Granulozyten im Differentialblutbild

Diese 4 Punkte wurden aufgrund der einfachen Mess- und Reproduzierbarkeit gewählt und sollten pathologische Prozesse im Körper widerspiegeln. Bei Patienten und Patientinnen, die vor der Evaluierung bereits Auffälligkeiten in den Blutwerten hatten oder eine Chemotherapie bekommen, sind die Kriterien nicht mehr aussagekräftig.

## Erste Sepsis-Definition

Von einer Sepsis wird gesprochen, wenn mind. 2 SIRS-Kriterien erfüllt sind und eine Infektion als Ursache bestätigt worden ist. Die Kombination aus Infektion und systemischer Maßnahmen sind entscheidend für die Diagnosestellung. Der Zusammenhang zwischen diesen Krankheitsbildern wurde in Abbildung 8 dargestellt.

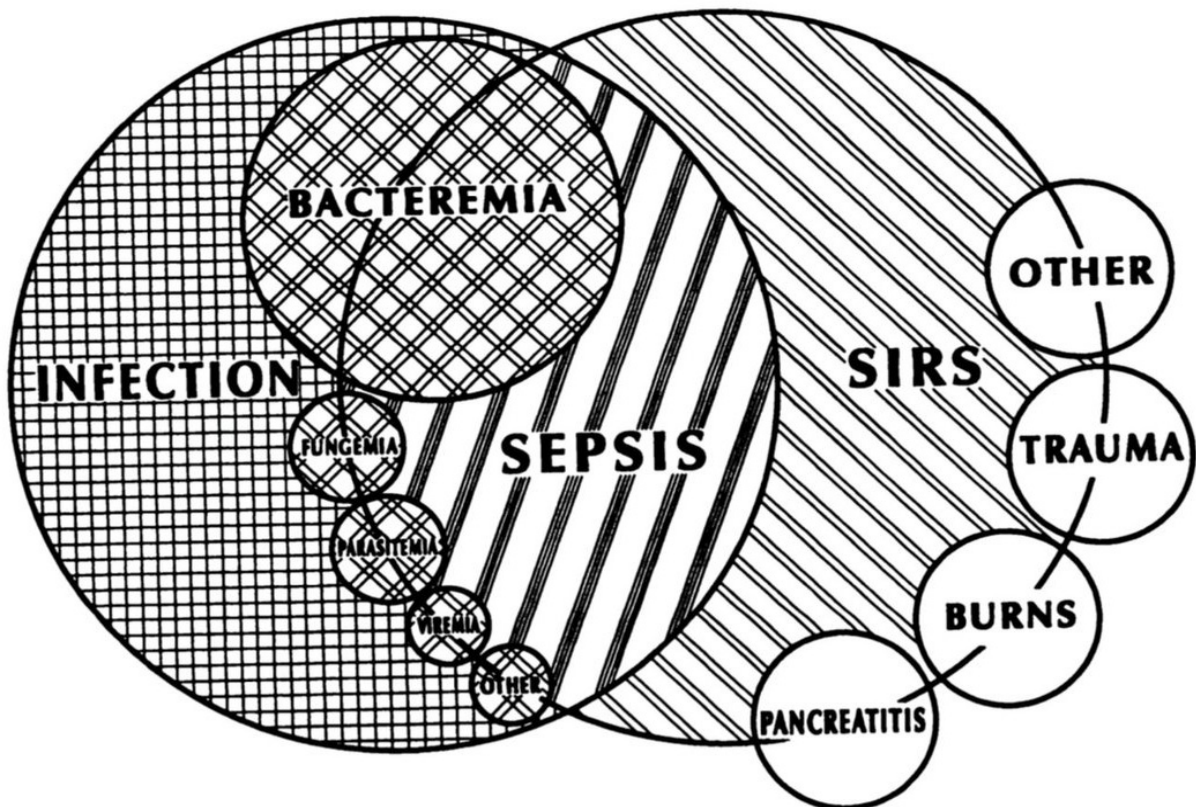


Abbildung 8: Zusammenhang zwischen SIRS, Sepsis und Infektion

Quelle: Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, u. a. Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapies in Sepsis. Chest. Juni 1992;101(6): S. 1645; abgerufen am 14.07.2019, leicht modifiziert

Nach der Diagnosestellung lässt sich die Sepsis anhand des Schweregrades weiter einteilen:

## Schwere Sepsis

Von einer schweren Sepsis wird gesprochen, wenn zusätzlich noch eine Organdysfunktion, eine Hypoperfusion oder eine Hypotonie vorliegt. Eine verminderte Perfusion kann durch das Vorliegen einer Laktatazidose, einer Oligurie oder einem veränderten mentalen Status diagnostiziert werden.

## **Septischer Schock**

Ein septischer Schock liegt vor, wenn eine Sepsis-induzierte Hypotonie trotz adäquater Flüssigkeitszufuhr und eine Hypoperfusion besteht. Die Sepsis-induzierte Hypotonie ist definiert als ein systolischer Blutdruck von weniger als 90mmHg oder ein Abfall um mehr als 40mmHg vom Ausgangswert.

## **Multiorgandysfunktions-Syndrom (MODS)**

Das Vorhandensein einer veränderten Organfunktion, die ohne Behandlung zu Schäden führen kann, wird als MODS bezeichnet. Schon in diesem Konsensus wurde dieses Syndrom mit dem Begriff „sequenzielles Organversagen“ beschrieben, das mit einer erhöhten Monitorisierung und Behandlungsbedarf einhergeht. Genaue Kriterien für das Vorliegen einer Organdysfunktion oder eines -versagen wurden aber nicht angeführt.

## **Limitationen der Sepsis-1 Kriterien**

Die größte Kritik an den vorgestellten Definitionen bezieht sich auf die niedrige Spezifität. Um die Diagnose bei so wenigen wie nur möglich zu übersehen, wurden die Kriterien so gewählt, dass bei mehr als 90% aller Patienten und Patientinnen auf einer Intensivstation ein positiver SIRS-Score festgestellt werden konnte. (46)

Auch die Definition der Sepsis wurde in Frage gestellt, da körperliche Gegenmaßnahmen nicht nur bei systemischen, sondern auch bei lokalen Infektionen physiologisch sind. So können beispielsweise virale Entzündungen der oberen Atemwege ebenfalls Fieber, Leukozytose, Tachykardie und Tachypnoe hervorrufen. Es fehlt die wichtige Unterscheidung zwischen normaler Immunantwort und pathologischen Prozessen. (47)

## **Sepsis-2**

Zehn Jahre nach dem ersten Konsensus, im Dezember 2001, sollten die aktuellen Definitionen von SIRS und Sepsis besprochen und evaluiert werden. Ein Treffen bestehend aus fünf intensivmedizinischen Verbänden (SCCM, ESICM, ACCP, ATS und SIS) sollte die Studien- und Erfahrungsberichte des letzten Jahrzehnts analysieren und überarbeiten. (48)

Auch wenn die Definitionen in diesem Zeitraum weitgehend anerkannt und von medizinischen Einrichtungen weltweit benutzt wurden, forderten Experten und Expertinnen eine Verbesserung aufbauend auf den neuesten Erkenntnissen.

### **Beschlüsse**

Unzählige Schwerpunkte und Themen wurden präsentiert und diskutiert, die fünf wichtigsten Erkenntnisse des Konsensus wurden kurz zusammengefasst:

- Die 1991 aufgestellten Definitionen von Infektion, Sepsis, schwerer Sepsis und septischer Schock sollen weiterhin verwendet werden.
- Ein genaues Staging über die körperliche Antwort lässt sich mit den Definitionen jedoch nicht aufstellen.
- Eine Sepsis kann sich mit viel mehr verschiedenere Symptomen präsentieren als in den SIRS-Kriterien beschrieben ist.
- Eine weiterentwickelte Liste dieser Symptome wurde präsentiert.
- Ein Punktesystem (PIRO) wurde aufgestellt, dass die Progression und den Schweregrad einer Sepsis vorhersagen soll.

Der Konsensus einigte sich, dass Sepsis als Syndrom zu breitgefächert und vielschichtig ist, um es mit einfachen Definitionen beschreiben zu können. Aufgrund mangelnden Verständnisses über dessen Pathophysiologie wurden die alten Definitionen übernommen und teilweise ergänzt.

## **Symptomerweiterung**

Die Spezifität und Sensitivität des SIRS-Scores wurde mehrmals angesprochen. Da es zu diesem Zeitpunkt aber kein besseres Modell zur Diagnosestellung gab, wurden die alten Definitionen übernommen und nur erweitert.

Neben den 4 SIRS-Kriterien wurden weitere pathologische Prozesse angeführt, die auf eine Infektion hinweisen können: ein veränderter mentaler Status, das Vorliegen von Ödemen oder eine positive Flüssigkeitsbilanz und eine Hyperglykämie bei Nicht-Diabetikern. Als Entzündungs-Parameter wurden, neben der bereits bestehenden Leukopenie bzw. -zytose, eine Erhöhung des CRPs und Procalcitonins angeführt.

Eine Organdysfunktion kann mit verschiedenen klinischen oder laborchemischen Ergebnissen diagnostiziert werden:

- Arterielle Hypoxämie (Oxygenierungsindex <300)
- Oligurie (<0,5mL/kg/h)
- Kreatininanstieg um >0,5 mg/dL
- Gerinnungs-Abnormalitäten (INR>1,5 oder aPPT >60s)
- Ileus (auskultatorisches Fehlen von Darmgeräuschen)
- Thrombopenie (<100.000 /  $\mu$ L)
- Bilirubinanstieg (>4 mg/dL)
- Hämodynamische Veränderungen (veränderter mittlerer arterieller Blutdruck)
- Gestörte Organperfusion (Laktatanstieg)

## **PIRO**

Inspiziert von der TNM-Klassifikation bei Neoplasien wurde ein Punktesystem entwickelt, um den Schweregrad einer Sepsis besser beschreiben zu können. Das Akronym „PIRO“ geht auf bestimmte krankheitsmodulierende Faktoren ein und besteht aus den folgenden 4 Kategorien:



**Predisposition:** So wie das Geschlecht, das Alter und Ethnizität die Inzidenz einer Sepsis beeinflussen, spielen diese Faktoren auch eine Rolle beim Verlauf und der Prognose mit. Vorerkrankungen oder andere genetische Prädispositionen verändern ebenfalls den Schweregrad der Erkrankung.

**Infection:** Der Krankheitsverlauf ist auch davon abhängig, welcher Erreger in welcher Art für eine körperliche Reaktion verantwortlich ist. So ist beispielsweise eine ambulant erworbene Pneumonie mit einer besseren Prognose verbunden, als eine nosokomial entstandene Peritonitis.

**Response:** Die Art der Therapie wird nicht nur aufgrund des verursachenden Erregers getroffen, sondern auch von dem Ausmaß der körperlichen Reaktion, gemessen mit dem SIRS-Score und weiteren Laborparametern.

**Organdysfunktion:** Angelehnt an den Metastasierungsgrad bei Malignomen beim TNM-System, zeigt dieser Punkt das Ausmaß von betroffenen Organen an. Der Schweregrad der Organdysfunktion korreliert mit der Mortalität und bedarf einer strikteren Therapie.

PIRO soll damit die Vielschichtigkeit und Heterogenität einer Sepsis besser einfangen können und in der weiteren Therapieplanung helfen. Es wurde aber auch klargestellt, dass dieses System genauestens und mehrmals überprüft werden müsse, um dessen Nützlichkeit im klinischen Alltag nachweisen zu können.

### **Limitationen der Sepsis-2 Kriterien**

Hauptkritikpunkt am zweiten Konsensus zum Sepsis-Thematik war die fehlende Überarbeitung der Definitionen. Auch wenn eine Ergänzung der möglichen Symptome und ein Risiko- bzw. Prognose-Score eingeführt wurden, bleiben die krankheitsauslösenden Mechanismen unverändert. Dieses Problem soll durch zukünftige Erkenntnisse in der Pathophysiologie und Immunologie dieses Syndroms gelöst werden. Voraussetzung dafür sind genaue Studien und Evaluierungen der neu eingeführten Klassifikation.

## **Sepsis-3**

Neue Erkenntnisse in den Bereichen Pathophysiologie, Biochemie und Immunologie gemeinsam mit den Limitationen der gängigen Terminologie machten eine erneute Evaluierung der Definitionen notwendig. Eine Arbeitsgruppe bestehend aus 19 fachärztlichen Experten und Expertinnen sollte zeitgerechte Kriterien für diese Krankheitsbilder aufstellen. Nach mehreren persönlichen und elektronischen Gesprächen und durch Analyse unzähliger Studien und Datenbanken konnte nach drei Jahren schließlich ein Konsensus gefunden werden.

Sepsis ist definiert als lebensbedrohlicher Zustand mit Organdysfunktion aufgrund einer dysregulierten Immunantwort des Körpers bei einer Infektion. Eine Organdysfunktion kann mit Hilfe eines akuten Anstiegs des SOFA-Scores um mindestens 2 Punkte gemessen werden. Für die ambulante Erkennung einer möglichen Entwicklung einer Sepsis und somit einer Organschädigung wurde der qSOFA-Score eingeführt.

### **SOFA-Score**

Um den Schweregrad einer Organschädigung feststellen und messen zu können wurden mehrere bereits existierende Punktesysteme verglichen. Der Konsensus entschied sich für den Sequential Organ-Failure Assessment (SOFA)- Score (siehe Tabelle 6).

Mit diesem Score können pathologische Veränderungen der 6 wichtigsten Organsysteme detektiert und quantitativ eingeteilt werden:

1. Respiratorisches System
2. Gerinnungssystem
3. Hepatisches System
4. Kardiovaskuläres System
5. Zentrales Nervensystem
6. Renales System

Tabelle 6: SOFA-Score

Quelle: Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, u. a. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 23. Februar 2016;315(8):804; aus dem Englischen übersetzt und leicht modifiziert

Organsystem	0	1	2	3	4
<b>Respirationssystem</b>					
PaO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub> [mmHg]	≥ 400	300 - 399	200 - 299	100 – 199 und Beatmung	0 – 99 und Beatmung
<b>Gerinnungssystem</b>					
Thrombozyten [ $\times 10^3/\mu\text{L}$ ]	≥ 150	100 - 149	50 - 99	20 - 49	< 20
<b>Hepatisches System</b>					
Bilirubin [mg/dL]	< 1.2	1.2 - 1.9	2.0 - 5.9	6.0 - 11.9	>12.0
<b>Kardiovaskuläres System</b>					
MAP [mmHg] oder Vasopressor [ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ]	MAP ≥ 70	MAP < 70	Dopamin < 5 oder Dobutamin	Dopamin 5.1 - 15 oder (Nor-) Epinephrin <0.1	Dopamin > 15 oder (Nor-) Epinephrin > 0.1
<b>Zentrales Nervensystem</b>					
Glasgow Coma Scale	15	13 - 14	10 - 12	6 - 9	< 6
<b>Renales System</b>					
Kreatinin [mg/dL]	< 1.2	1.2 - 1.9	2.0 - 3.4	3.5 - 4.9	> 5.0
Urinmenge [mL/d]				< 500	< 200

Für die Berechnung des SOFA-Scores werden somit mehrere Labor- und Vitalparameter benötigt: PaO<sub>2</sub>, Thrombozyten, Bilirubin, Blutdruck, Kreatinin und der Glasgow Coma Scale. Für jede dieser sechs Kategorien ergibt sich dann ein Punktwert zwischen 0 und 4, durch Addition erhält man dann den SOFA-Score, der von 0 bis 24 Punkte reichen kann. Je höher der Wert, desto fortgeschrittener ist die organische Dysfunktion und desto schlechter ist die Prognose. (49)

Eine Organdysfunktion ist weiterhin definiert als ein akuter Anstieg des SOFA-Scores um mindestens 2 Punkte als Folge einer Infektion. Dieser Grenzwert wurde nach der Analyse von mehreren Studien gesetzt und zeigt eine signifikante prognostische Relevanz. Im Vergleich liegt die Mortalität bei einer Erhöhung um mindestens 2 Punkten bei 10% und ist somit um ein Vielfaches höher wie bei Werten unter 2. (50)

Bei vorher bekannten oder chronischen Erkrankungen kann dieser Punktwert bereits im Vorfeld positiv sein. In diesen Fällen wird diese Punktezahl als „Baseline“ oder Ausgangswert genommen. Voraussetzung dafür sind frühere Ergebnisse von laborchemischen oder physikalischen Untersuchungen. Wenn keine Vorerkrankungen bekannt sind, wird der Baseline-Wert mit 0 Punkten festgesetzt. Somit wird sichergestellt, dass Veränderungen im SOFA-Score akut durch die infektiöse Dysregulation zu erklären sind und nicht durch andere Pathologien.

## 1. Respiratorisches System:

Das Ausmaß der arteriellen Sauerstoffanreicherung durch die Atemtätigkeit wird mit dem Oxygenierungsindex ermittelt. Für dessen Berechnung muss der arterielle Sauerstoffpartialdruck ( $p_{aO_2}$ ) mittels einer Blutgasanalyse bestimmt werden und der inspiratorische  $O_2$ -Anteil ( $F_{iO_2}$ ) bekannt sein. Der Index errechnet sich dann durch die Division des Partialdruckes durch die eingeatmete  $O_2$ -Fraktion:

$$\text{Oxygenierungsindex} = \frac{p_{aO_2}}{F_{iO_2}}$$

Bei einem gesunden Menschen liegt  $p_{aO_2}$  bei ca. 100mmHg, die inspiratorische Sauerstoffkonzentration beträgt bei Raumluft 21%. Das ergibt einen physiologischen Oxygenierungsindex von 500mmHg.

Bei einem SOFA-Score sind Werte bis 400 noch als normal anzusehen. Fällt der Index unter diesen Grenzwert, werden je nach Höhe entsprechende Punkte vergeben.

Wenn diese respiratorische Verschlechterung akut einsetzt und nicht durch Herzinsuffizienz oder Volumsüberschuss zu erklären ist, liegt ein ARDS vor. Dieses Syndrom des akuten Lungenversagens, auch Schocklunge genannt, wurde 2012 überarbeitet und wird ebenfalls mittels des Oxygenierungsindex eingeteilt (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Berlin-Definition von ARDS

Quelle: Acute Respiratory Distress Syndrome: The Berlin Definition. JAMA. 20. Juni 2012;307(23):2526–33. Abgerufen am 08.08.2019; leicht modifiziert

ARDS-Schweregrad	Oxygenierungsindex	Mortalität
Mildes ARDS	201 - 300	27% [95% CI, 24% - 30%]
Moderates ARDS	101-200	32% [95% CI, 29% - 34%]
Schweres ARDS	0 - 100	45% [95% CI, 42% - 48%]

Ein niedriger Oxygenierungsindex und somit höherer ARDS - Schweregrad ist mit einer höheren Mortalität assoziiert. (51)

## 2. Gerinnungssystem:

Eine gestörte Koagulation mit dadurch erhöhter Blutungsneigung wird beim SOFA-Score mit einem Abfall der Thrombozyten-Zahl gemessen. Je niedriger die Thrombozyten-Zahl unterhalb des Grenzwertes von 150.000/ $\mu$ L ist, desto höher die Punktezahl beim SOFA-Score.

Thrombozyten sind 2-4 $\mu$ m kleine, kernlose zytoplasmatische Fragmente im peripheren Blutstrom, gebildet von polyploiden Megakaryozyten in sinusoidalen Blutgefäßen des Knochenmarks. Nach einer ungefähren Lebensdauer von 10 Tagen werden sie von Makrophagen in der Milz oder von Hepatozyten abgebaut. (52) Die Funktion der Blutplättchen beschränkt sich jedoch nicht nur auf die primäre Hämostase, sondern auch auf die Immunantwort. Bei einer Infektion oder anderen entzündlichen Prozessen wirken sie als vaskuläre Protektoren und Förderer der Gewebsheilung mit. Zusätzlich spielen sie auch bei der Erkennung von pathogenen Strukturen eine Rolle und können durch direkte Bindung mit den Erregern andere Immunzellen triggern und somit die Immunabwehr stimulieren. (53)

Abbildung 9 zeigt fluoreszenzgefärbte Blutplättchen (engl. „platelets“) und deren Interaktion mit zwei verschiedenen Bakterien:

Human platelets alone    Platelets with *E. coli*    Platelets with *S. aureus*

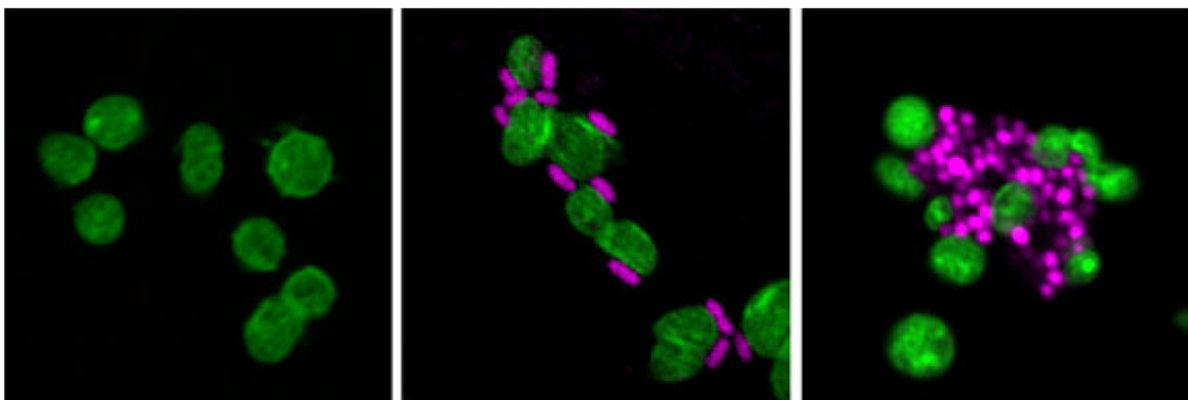


Abbildung 9: Interaktion von Thrombozyten und bakteriellen Pathogenen

Quelle: Vieira-de-Abreu A, Campbell RA, Weyrich AS, Zimmerman GA. Platelets: versatile effector cells in hemostasis, inflammation, and the immune continuum. *Semin Immunopathol.* Jänner 2012;34(1):5–30; abgerufen am 05.08.2019

Eine Thrombozytopenie in septischen Patienten und Patientinnen gilt als unabhängiger Prognosefaktor für das Überleben und ist mit einer Erhöhung der Mortalität assoziiert. (54)

### 3. Hepatisches System:

Einschränkungen der hepatischen Funktion werden im SOFA-Score mit einem Anstieg des Gesamt-Bilirubins gemessen. Die Leber spielt eine zentrale Rolle in der metabolischen und immunologischen Homöostase des menschlichen Körpers. Die Aufgabenbereiche sind sehr vielseitig und reichen von Energiebereitstellung über Entgiftung bis hin zu Gerinnungsfaktor- und Hormonproduktion. Eine hepatische Dysfunktion geht mit einer Erhöhung von mehreren Laborparametern einher, für die Berechnung des Scores wird jedoch nur das Bilirubin herangezogen. Bilirubin fällt beim Abbau von Hämoglobin, Myoglobin und anderen Proteinen oder Enzymen ab, ein kleiner Anteil entsteht auch durch eine ineffektive Erythropoese im Knochenmark. Das indirekte Bilirubin wird durch Bindung an Albumin zur Leber transportiert, wo es in mehreren Schritten zweifach konjugiert und als direktes Bilirubin in die Gallenkanälchen abgegeben wird. (55)

Der normale Bilirubin-Spiegel im Blut bewegt sich in einem Gleichgewicht zwischen Produktion und Ausscheidung und beträgt beim gesunden Menschen maximal 1,0mg/dL. Bei einer Überproduktion, gestörtem hepatischem Metabolismus oder cholestatischem Rückstau kann es jedoch zu einer Erhöhung des Wertes kommen. Bei einer Sepsis wird durch die Einwirkung von Pathogenen oder deren Toxinen eine Schädigung der Hepatozyten hervorgerufen. Störungen in dieser Funktion führen zu einer Vielzahl von pathologischen Prozessen, die eine verursachende Infektion noch verstärken und die Prognose verschlechtern können (siehe Tabelle 8).

*Tabelle 8: Serumbilirubin und Mortalität bei einer Sepsis*

*Quelle: Patel JJ, Taneja A, Niccum D, Kumar G, Jacobs E, Nanchal R. The association of serum bilirubin levels on the outcomes of severe sepsis. J Intensive Care Med. Jänner 2015;30(1):23–9.; abgerufen am 11.08.2019*

<b>Gesamt-Bilirubin [mg/dL]</b>	<b>Mortalität</b>	<b>Adjusted Odds der Mortalität</b>
< 1,0	12%	
1,1 - 2,0	24%	3,85 [95% CI, 1,21 - 12,2]
> 2,0	42%	9,85 [95% CI, 1,92 - 50,5]

Bei einer Sepsis ist eine Erhöhung des Bilirubins in den ersten 72h ein Anzeichen einer hepatischen Dysfunktion und mit einer erhöhten Mortalität assoziiert. (56)

#### 4. Kardiovaskuläres System:

Ein abfallender Blutdruck als Zeichen einer Hypovolämie oder Beginn eines Schockzustandes werden ebenfalls im SOFA-Score quantifiziert. Als Bezugswert wurde der mittlere arterielle Druck (MAP) genommen, der im Kreislaufsystem des Körpers für eine adäquate Durchblutung aller Organe gewährleistet. Wie der Name schon vermuten lässt, ist dies jener Druck, der durchschnittlich zwischen zwei systolischen Herzaktionen im Gefäßsystem vorliegt. Die Verwendung von Katecholaminen zur Blutdrucksteigerung hat ebenfalls Bedeutung bei der Berechnung.

Der Blutdruck allgemein ist abhängig vom kardialen Herzzeitvolumen und vom peripheren Gefäßwiderstand: (57)

- Das Herzzeitvolumen ist die Menge an Blut, die in einer bestimmten Zeitspanne vom Herzen ausgeworfen wird. Es ist abhängig von der Herzfrequenz und vom Schlagvolumen, die wiederum durch mehrere Faktoren beeinflusst werden können.
- Der periphere Gefäßwiderstand wird durch den Innenradius der Blutgefäße bestimmt. Eine Vasokonstriktion führt zu einer Erhöhung des Widerstandes, eine -dilatation zur Verminderung. Zusätzlich spielt auch die Viskosität bzw. der Hämatokrit-Wert des Blutes eine Rolle auf den peripheren Gefäßwiderstand.

Für eine einfache Bestimmung des MAP muss der periphere Blutdruck gemessen und der systolische (SP) und diastolische Wert (DP) in die Formel eingesetzt werden:

$$MAP = DP + \frac{(SP - DP)}{3}$$

Um eine ausreichende Organperfusion zu gewährleisten, muss der MAP > 60 mmHg betragen, da es ansonsten zu Minderversorgung der Gewebe kommt. Auch wenn der Körper mehrere Mechanismen besitzt, einem zu starken Abfall des Blutdrucks entgegenzuwirken, kann es bei manchen Krankheiten oder pathologischen Prozessen dennoch dazu kommen. Therapeutisch ist es dann wichtig, durch eine ausreichende systemische Volumenzufuhr ein weiteres Absinken zu vermeiden und gegebenenfalls durch Applikation von Katecholaminen den MAP über die kritische Grenze von 60 mmHg zu heben. (58)



## 5. Zentrales Nervensystem:

Das Ausmaß von Beeinträchtigungen des Gehirns ist ein Bestandteil des SOFA-Scores und wird mit dem Glasgow Coma Scale (GCS) ermittelt. Auch wenn dieser ursprünglich zur Bewertung einer Vigilanzminderung bei einem Schädelhirntrauma entwickelt wurde, findet dieser Score bei einer Vielzahl von anderen Krankheitsbildern und Syndromen seine Anwendung. (59) Die Punkte ergeben sich durch Addition der 3 Kategorien, wobei jede eine unterschiedliche Maximalpunktzahl besitzt: Augenöffnen (1 - 4 Punkte); die verbale Reaktion (1 - 5 Punkte) und die motorische Reaktionsfähigkeit (1 - 6 Punkte).

Je nach Zustand und Reaktion ergibt sich eine Punktzahl zwischen 3 bis 15, wobei letzteres eine normale und unbeeinträchtigte Vigilanz bedeutet. Die Definitionen der einzelnen Kategorien wurden in Tabelle 9 veranschaulicht:

Tabelle 9: Glasgow Coma Scale

Quelle: Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet Lond Engl.* 13. Juli 1974;2(7872):81–4; aus dem Englischen übersetzt und leicht modifiziert

<b>Punkte</b>	<b>Augenöffnen</b>	<b>Verbale Reaktion</b>	<b>Motorische Reaktion</b>
6			befolgt Aufforderungen
5		orientiert	gezielte Schmerzabwehr
4	Spontan	desorientiert	ungezielte Schmerzabwehr
3	Bei Aufforderung	unzusammenhängende Wörter	reagiert mit Beugesynergismus auf Schmerzreiz
2	Auf Schmerzreiz	unverständliche Laute	reagiert mit Streckesynergismus auf Schmerzreiz
1	Keine Reaktion	Keine Reaktion	Keine Reaktion

Auch wenn der GCS einen guten aber auch nur groben Überblick über den neurologischen Zustand gibt, ist eine gründliche Untersuchung und Betrachtung der drei Einzelwerte wichtig. Nicht nur die Höhe des addierten Punktwertes ist von Bedeutung, sondern auch die Punkteverteilung der drei einzelnen Werte. Je nachdem, welche Kategorie das größte Defizit aufweist, lassen sich genauere Risikoeinschätzungen aufstellen. Trotzdem kann allgemein mit einem Absinken des GCS eine erhöhte Mortalität vorhergesagt werden. (60)

## 6. Renales System:

Eine gestörte Nierenfunktion wird mit einem Anstieg des Kreatinins im Blut, oder bei fortgeschrittener renaler Schädigung auch über die verringerte Urinmenge pro Tag gemessen.

Kreatinin entsteht im Muskelgewebe als Abbauprodukt des Kreatinphosphats und wird konstant renal ausgeschieden, wodurch es zur Gruppe der harnpflichtigen Substanzen gehört. Sofern kein übermäßiger Konsum von Fleischprodukten oder ein Muskeltrauma vorliegt, ist die Serumkonzentration nahrungsunabhängig und kann als Korrelat zur GFR herangezogen werden. (61)

Bei einer Nierenschädigung sinkt die glomeruläre Filtrationsrate (GFR), erst ab einem Verlust von mehr als 50% macht sich dies in einem Anstieg des Serum-Kreatinins bemerkbar. Eine erhöhte Konzentration ist daher mit einem fortgeschrittenen Nierenschaden verbunden, umgekehrt schließen normwertige Konzentrationen eine Schädigung nicht aus.

Da die Nieren bei einer Sepsis besonders häufig betroffen sind, wurde ein eigener Begriff geschaffen: Sepsis-associated acute kidney injury (SA-AKI), was übersetzt Sepsis-assoziierte akute Nierenschädigung bedeutet. (62)

Der Grund für diese Anfälligkeit der Nieren und die genaue Pathophysiologie dahinter sind noch nicht genau geklärt. Immunhistochemische Analysen zeigen jedoch eine erhöhte Anzahl von Neutrophilen und Makrophagen sowie vermehrte Fibrinablagerungen in den Nieren betroffener Patienten und Patientinnen. (63)

Nicht nur die Unfähigkeit zur Ausscheidung harnpflichtiger Substanzen, sondern auch die verminderte Filtration und Bildung von Harn ist ein Zeichen einer akuten Nierenschädigung. Eine reine Verringerung der Tagesurinmenge hat eine ähnliche Mortalität wie eine Kreatinin-Erhöhung des entsprechenden Definition-Stadiums. Sind beide Werte pathologisch, ist mit einer erhöhten Krankenhaus-Aufenthaltsdauer und zusätzlichen Prognoseverschlechterung zu rechnen. (64)

Eine akute Nierenschädigung ereignet sich bei fast der Hälfte aller Sepsis-Fälle und erhöht das Mortalitätsrisiko um das 6 – 8 fache. Darüber hinaus haben überlebende Patienten und Patientinnen danach ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz. (65)

## qSOFA-Score

Innerhalb einer Intensivstation können durch ständiges Überwachen der Vitalparameter und regelmäßiger Blutuntersuchungen frühzeitig Veränderungen im Zustand des Patienten oder der Patientin entdeckt werden. Um dieses schnelle Erkennen auch bei Patienten und Patientinnen außerhalb intensivmedizinischer Betreuung möglich zu machen, wurde ein zusätzlicher Score eingeführt: qSOFA. Dieser besitzt bei ambulanten Patienten und Patientinnen eine vergleichbare Vorhersagekraft bzgl. der Prognose wie der SOFA-Score in der Intensivstation. (50)

Der qSOFA-Score setzt sich aus 3 Kategorie zusammen (siehe Abbildung 10)

1. GCS < 15
2. Atemfrequenz  $\geq 22$ /min
3. Systolischer Blutdruck  $\leq 100$  mmHg

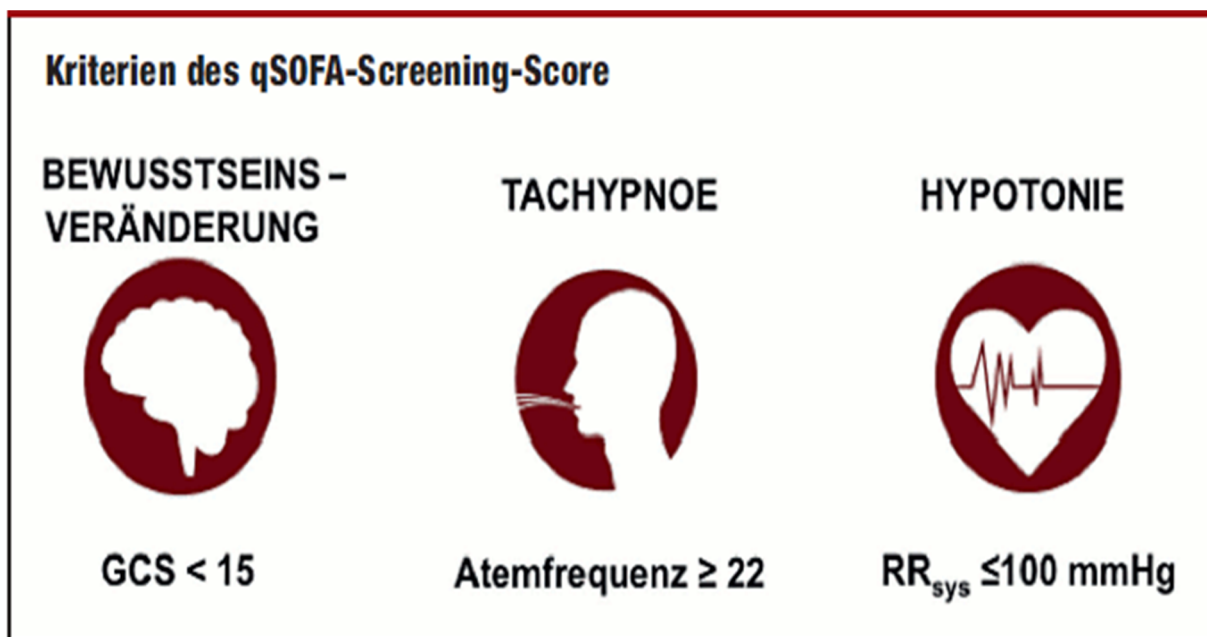


Abbildung 10: Diagnosekriterien des qSOFA-Scores

Quelle: Ärzteblatt DÄG Redaktion Deutsches. Sepsis 2017: Eine neue Definition führt zu neuen Konzepten [Internet]. Deutsches Ärzteblatt. 2017 [zitiert 15. August 2019]. Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/192597/Sepsis-2017-Eine-neue-Definition-fuehrt-zu-neuen-Konzepten>; Leicht modifiziert

Im Gegensatz zum SOFA-Score, bei dem jede Kategorie mehrere Abstufungen und höhere Werte je nach Schweregrad besitzt, gibt es beim qSOFA-Score maximal 1 Punkt pro Kategorie. Damit ergibt sich eine Spannweite von 0 bis 3 Punkten. Als Grenzwert für ein erhöhtes Risiko und Prognoseverschlechterung wurde wieder eine Mindestpunktzahl von 2 gewählt.

Der Vorteil von qSOFA ist, dass für die Bestimmung der Atemfrequenz, der Vigilanz und des Blutdrucks keine zeitaufwendigen Untersuchungen oder Blutabnahmen notwendig sind. Somit kann der Score schnell, innerhalb weniger Minuten, ermittelt werden, was auch namensgebend für den Test ist (quick = engl.: schnell).

Bei einem positiven qSOFA-Score sollen weitere Untersuchungen vorgenommen werden, da eine Infektion als Ursache wahrscheinlich ist. Er dient somit als Hilfsmittel, um Patienten und Patientinnen mit erhöhtem Risiko früh entdecken und dadurch gezieltere diagnostische und therapeutische Optionen einzuleiten zu können.

### **Septischer Schock**

Patienten und Patientinnen mit septischen Schock haben eine so tiefgreifende Dysregulation des zellulären und metabolischen Haushalts, dass deren Mortalität auf 40% ansteigt. Diese Teilgruppe der Sepsis-Fälle bedarf somit einer strengeren und intensiveren Überwachung sowie Therapie, da die Prognose bei diesem Zustand deutlich schlechter ist.

Die Diagnosestellung kann getroffen werden, wenn bestimmte Kriterien erfüllt sind:

1. Persistierende Hypotension trotz Vasopressoren- und Flüssigkeitsgabe um einen MAP > 65mmHg zu erreichen
2. Laktatämie > 2 mmol/L

Hypotension, Vasopressoren-Bedarf und Hyperlaktatämie sind unabhängig voneinander mit einer schlechteren Prognose assoziiert, auch wenn nur eines oder zwei der Kriterien erfüllt sind. Die Kombination hat dann einen zusätzlichen signifikanten Anstieg der Mortalität. Deswegen sollte bei Patienten und Patientinnen mit einer therapierefraktären Hypotension regelmäßig das Laktat bestimmt werden, um die Entwicklung eines septischen Schocks früh genug entdecken zu können.

## Diagnose

Mit Hilfe der neuen Definitionen und Diagnosekriterien soll das Erkennen und die Risikoeinschätzung bei Patienten und Patientinnen mit Verdacht auf Sepsis erleichtert werden. Für den klinischen Alltag wurde weitergehend ein Algorithmus (Abbildung 11) aufgestellt, der diese Punkte am besten widerspiegelt und als Anleitung dienen soll:

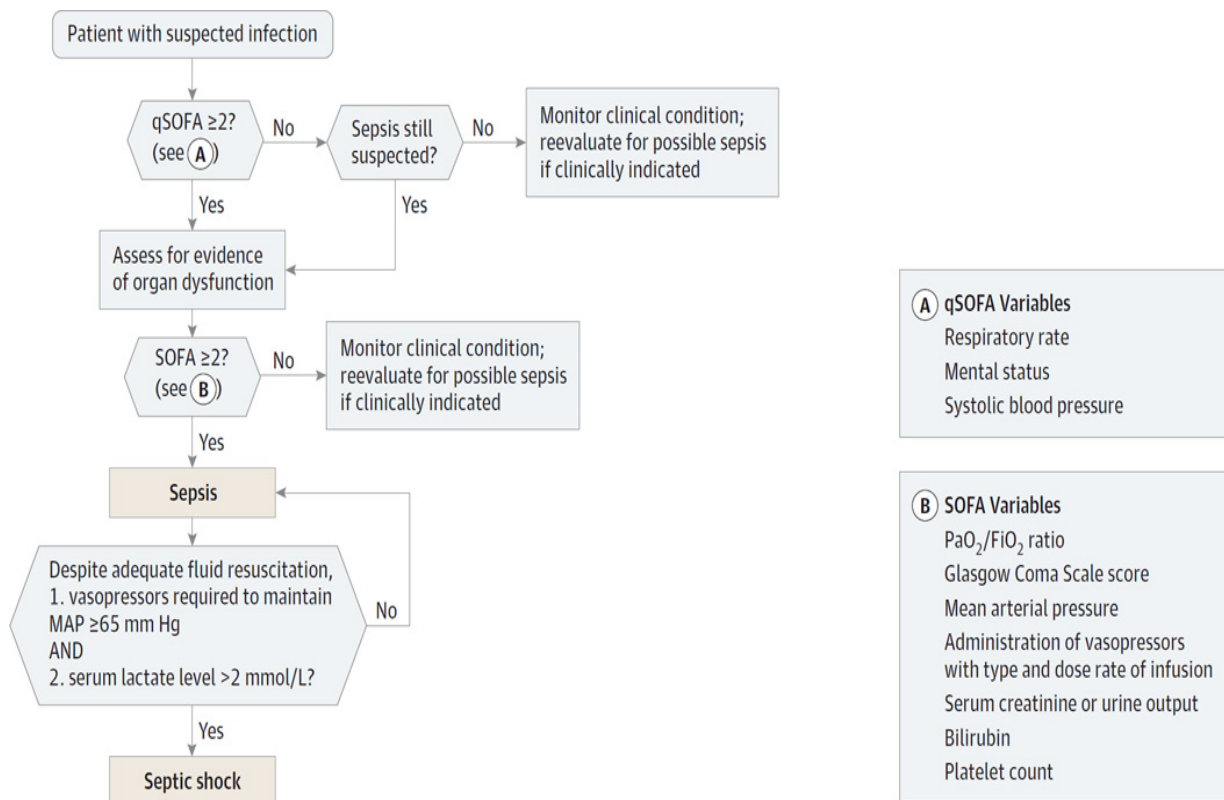


Abbildung 11: Algorithmus zur Diagnosestellung bei Verdacht auf Sepsis

Quelle: Singer M et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 23. Februar 2016;315(8):808; Leicht modifiziert

Der SOFA- und qSOFA-Score sollen dabei helfen, eine suspierte Sepsis zu bestätigen oder zumindest wahrscheinlicher zu machen. Zum definitiven Ausschluss der Diagnose, wenn beide Scores negativ sind, sollen sie jedoch nicht verwendet werden. Bei weiterhin klinischem Verdacht auf eine systemische Infektion kommt es auf die Erfahrung des medizinischen Teams an, ob der Verdacht weiterbesteht oder nicht. Durch die leichte Reproduzierbarkeit der Tests kann in solchen Fällen der weitere Verlauf des Patienten oder der Patientin genau beobachtet und immer wieder neu evaluiert werden.

## **Therapie**

Auch wenn es zahlreiche Studien und Empfehlungen für das Management einer Sepsis gibt, sind einheitliche Herangehensweisen für dieses Syndrom schwierig, da es viele therapeutische Optionen gibt, deren Einsatz von individuellen und situativen Faktoren abhängig ist.

### **Sofortmaßnahmen**

Sobald der Verdacht einer Sepsis oder septisches Schock besteht, sind Atemwegssicherung und das Legen eines venösen Zugangs der erste Schritt. (66)

#### **Atemwegssicherung**

Eine suffiziente Respiration kann schnell und nicht-invasiv mithilfe eines Pulsoxymeters festgestellt oder ausgeschlossen werden. Bei Normalwerten sind keine weiteren Maßnahmen zur Verbesserung der Oxygenierung notwendig. Eine kontinuierliche Messung ist aber dennoch unabdingbar um eine Verschlechterung ( $\text{SaO}_2 < 95\%$ ) sofort detektieren und entgegenwirken zu können. Um eine Minderversorgung des Körpers und somit Organschäden zu vermeiden (Definition der Hypoxie), soll dem Patienten oder der Patientin zusätzlich Sauerstoff zugeführt werden. Reicht die eigene Atmung trotz maximaler äußerer  $\text{O}_2$ -Zufuhr nicht aus, muss eine Intubation und mechanische Beatmung vorgenommen werden.

#### **Venöser Zugang**

Das Legen eines venösen Zugangs hat sowohl diagnostische als auch therapeutische Hintergründe. Einerseits kann dadurch Blut für laborchemische Untersuchungen und für die Kultivierung von Blutkultur-Flaschen gewonnen werden. Andererseits können mit einer korrekt liegenden Leitung intravenöse Flüssigkeit zum Korrigieren eines Volumenmangels und Medikamente zur Behandlung verabreicht werden. Als Sofortmaßnahme ist ein peripherer venöser Zugang/Katheter (PVK) vorzuziehen, auch wenn im weiteren Verlauf ein zentraler venöser Katheter (ZVK) oft notwendig wird. Da für einen ZVK aber bestimmte Vorbereitungen mit erhöhtem Zeitaufwand nötig sind, ist ein PVK in jedem Fall vorzuziehen, um schnellstmöglich Volumen oder Therapeutika systemisch zuführen zu können.

## **Fokussuche und -sanierung**

Eine schnelle Identifizierung des infektiösen Fokus ist entscheidend für die empirische Wahl der Antibiotika und anderer unterstützender Maßnahmen und somit wichtig für die Prognose des Patienten oder der Patientin. Wegweisend hierfür stehen die Anamnese, körperliche Untersuchung und bildgebende Verfahren zur Verfügung. Durch eine schnelle Identifikation der Infektionsquelle und anschließender Sanierung kann eine Mortalitätssenkung erreicht werden. (67)

## **Hour-1 Bundle**

Für eine strukturierte und evidenzbasierte Anleitung zur Therapie einer Sepsis wurde im Jahr 2018 ein „Bündel“ aus 5 Checkpunkten aufgestellt. (68) Das Einhalten dieser Vorgaben innerhalb einer Stunde, anstatt der zuvor empfohlenen 6 bzw. 3 Stunden, ist mit einer besseren Prognose und Überleben bei septischen Patienten und Patientinnen verbunden. (69) Die Mortalität im Krankenhaus sinkt, je schneller diese Punkte abgearbeitet und erledigt werden. (70)

- Bestimmen des Serum-Laktats mit Wiederholung bei einem Wert  $>2\text{mmol/L}$
- Anlegen von Blutkulturen vor der Antibiotikagabe
- Verabreichen von Breitband-Antibiotika
- Schnelle intravenöse Verabreichung von  $30\text{mL/kg KG}$  kristalloider Flüssigkeit bei Hypotension oder einem Laktat-Wert  $\geq 4\text{mmol/L}$   
(Die intravenöse Gabe der Flüssigkeitsmenge kann länger als eine Stunde benötigen, jedoch sollte die Applikation innerhalb dieses Zeitraums beginnen)
- Verabreichen von Vasopressoren wenn trotz der Flüssigkeitsgabe eine Hypotension besteht und um einen  $\text{MAP} \geq 65\text{ mmHg}$  zu erreichen

## **Serum-Laktat**

Ein Anstieg des Laktats ist hinweisend für Gewebeschaden durch Hypoxie und somit hilfreich zur Einschätzung des metabolischen Zustands des Körpers. Höhere Werte sind mit einer höheren Mortalität verbunden, weswegen weitere Bestimmungen des Laktats alle 2 bis 4 Stunden erfolgen sollen. (71)

## **Blutkulturen**

Für eine resistenzgerechte und gezielte Antibiotikatherapie ist die Identifizierung des auslösenden Erregers notwendig. Darum sollte vor der systemischen Gabe die Abnahme der Kulturen erfolgen, da bereits nach wenigen Minuten nach der Antibiotika-Applikation ein verfälschtes Ergebnis auftreten kann. (72)

Für ein aussagekräftiges Ergebnis sollen mindestens zwei Sets, idealerweise drei Sets, bestehend aus aeroben und anaeroben Nährmedien, abgenommen werden. (68)

## **Antibiotika**

Eine empirische Therapie mit Breitband-Antibiotika sollte so früh wie möglich initiiert werden, nachdem die benötigten Blutkulturen abgenommen wurden. Eine Verzögerung der systemischen Gabe ist mit einer höheren Mortalität assoziiert und sollte daher vermieden werden. (73,74)

Mit Hilfe der Tarragona-Strategie kann die Wahl des initialen Antibiotikums aufgrund mehrerer Kriterien erleichtert und spezifiziert werden, wodurch sich ebenfalls eine Reduktion der Mortalität erreichen lässt. Das Konzept beruht dabei vereinfacht auf den Prinzipien: „look at your patient, listen to your hospital, hit hard and early“. (75)

Eine frühe Umstellung des Wirkstoffs soll bei Erreger- und Resistenznachweis durchgeführt werden. Wenn in weiterer Folge eine Infektion als Ursache ausgeschlossen wurde, kann die antibiotische Therapie abgebrochen werden. (68)

## **Flüssigkeitszufuhr**

Eine rasche und großzügige Applikation von Flüssigkeit über einen venösen Zugang ist essentiell um einen intravasalen Volumenmangel oder Blutdruckabfall und eine damit einhergehende Minderperfusion von Organen vorzubeugen. (68)

Kristalloide Flüssigkeiten sind dabei zu bevorzugen, da sie im Vergleich zu anderen Flüssigkeiten eine bessere Datenlage vorweisen können. (76)



Die Empfehlung von 30mL/kg KG soll innerhalb der ersten 3 Stunden verabreicht werden, höhere Mengen sollen aufgrund von möglichen Komplikationen einer Hyperhydratation jedoch vermieden werden. (77)

### **Vasopressoren**

Wenn trotz ausreichender Flüssigkeitszufuhr keine Blutdrucksteigerung in den Zielbereich (MAP $\geq$ 65 mmHg) erfolgt, ist der Einsatz von vasoaktiven Substanzen indiziert. Norepinephrin zeigt dabei eine niedrigere Mortalitäts- und Nebenwirkungsrate als Dopamin und ist daher vorzuziehen. (78)

Die fünf Checkpunkte wurden in mehreren Studien und Analysen überprüft und überarbeitet. (69,70) Die derzeitige Datenlage bzgl. der Evidenz und Empfehlung wurde in Tabelle 10 dargestellt:

*Tabelle 10: Empfehlungs- und Evidenzgrad des Hour-1 Bundle*

Quelle: Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update. Intensive Care Med. Juni 2018;44(6):926. Abgerufen am 11.07.2019; Leicht modifiziert

<b>Checkpunkte</b>	<b>Empfehlungsgrad</b>	<b>Evidenzgrad</b>
Messung des Serum-Laktats	Schwach	Schwach
Anlegen von Blutkulturen vor Antibiotikagabe	Stark	Stark
Verabreichen von Breitband-Antibiotika	Stark	Moderat
Schnelle intravenöse Flüssigkeitszufuhr	Stark	Schwach
Verabreichen von Vasopressoren	Stark	Moderat

# **Methoden**

## **Studiendesign und -zeitraum**

Bei dieser Diplomarbeit handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse von Patienten und Patientinnen aus der NOBIS-Kohorte. Bei dieser Gruppe handelt es sich um Patienten und Patientinnen, die im Zeitraum von 2010 bis 2013 stationär im LKH-Universitätsklinikum aufgrund eines Verdachts auf eine Sepsis aufgenommen und genauer dokumentiert wurden. Zur Bestätigung oder Ausschluss für das Vorliegen einer Sepsis wurden mehrere Blutkulturen zur Erregerbestimmung abgenommen.

## **Ein- und Ausschlusskriterien**

Als erstes Einschlusskriterium wurde ein vollendetes 18. Lebensjahr zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme ausgewählt.

Da für die Berechnung der 3 Scores viele verschiedene Werte und Parameter benötigt und ein möglichst vollständiger Datensatz erreicht werden sollte, wurden zusätzlich nur jene Patienten und Patientinnen eingeschlossen, die intensivmedizinisch überwacht wurden. Als einziges Ausschlusskriterium wurde zunächst nur das Vorliegen einer Schwangerschaft gewählt.

Mit diesen Kriterien wurde die Kohorte auf 213 Patienten und Patientinnen reduziert und es konnte mit dem Erheben der Daten begonnen werden.

## **Patienten- und Patientinnenkollektiv**

Von den 213 Fällen konnte bei 189 Patienten und Patientinnen ein Erreger in der Blutkultur isoliert und nachgewiesen werden.

## Blutkulturen

Der Abnahmezeitpunkt der Blutkulturen stellt das Ende des 24-Stunden-Zeitraums dar, in dem die Parameter für die Berechnung der Scores erhoben wurden. Das Ergebnis der Kultur bestätigt oder verringert den Verdacht einer systemischen Erregerausbreitung in der Blutbahn. Da in den meisten Fällen gleich im Anschluss eine empirische Antibiotikatherapie gestartet wurde, sind Abnahmen von Blutkulturen ab diesem Zeitpunkt nicht mehr repräsentativ.

Beim Verdacht einer Sepsis wurden für jeden Patient und jede Patientin insgesamt sechs Blutkulturflaschen abgenommen, drei aerobe und drei anaerobe. Dabei muss auf eine sterile und leitliniengerechte Durchführung geachtet werden, damit es zu keiner Kontamination kommt, die das Ergebnis verfälschen würde.

Nach Dokumentation des Abnahmezeitpunkts und Beschriftung wurden die Flaschen in weiterer Folge ins Mikrobiologische Labor am LKH Graz gebracht.

Dort wurden die einzelnen Flaschen im BACTEC™ Blutkultur-System platziert und für maximal 7 Tage inkubiert. In Abbildung 12 sieht man die geöffnete Maschine mit mehreren Blutkulturflaschen:

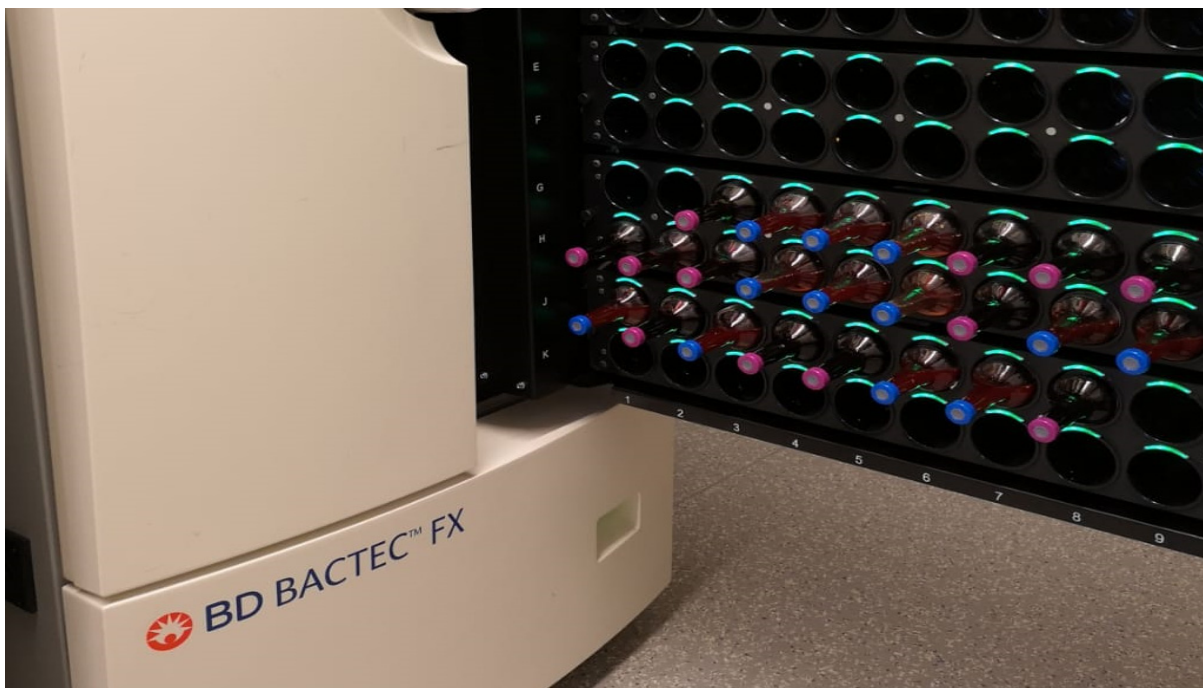


Abbildung 12: BACTEC™ Blutkultur-System

Quelle: Eigene Darstellung; September 2019

Kommt es innerhalb dieses Zeitraums zu einem Wachstum von Erregern, kann das Gerät dies über eine fluoreszenzbasierte Messung feststellen. Daraufhin verändert sich das Farbsignal über der jeweiligen Kulturflasche von Grün auf Rot.

Die weitere Eingrenzung erfolgt dann über eine entsprechende Färbung des Flascheninhaltes mit anschließender Mikroskopie. Dadurch können Aussagen über die Morphologie (Kokken, Stäbchen,...) und Verhalten (Haufen, Paare, Ketten,...) getroffen werden.

Durch dieses Wissen über die Eigenschaften der Bakterien können dann gezielte Selektivmedien angelegt, auf dem der Erreger nochmals kultiviert werden soll. Dadurch kann danach durch weitere Testverfahren die endgültige Identifizierung des Erregers erfolgen.

Zusätzlich werden die Kulturmedien dazu benutzt, ein Antibiogramm des Erregers herzustellen (siehe Abbildung 13). Dafür wird die Oberfläche mit der Keimsuspension beimpft, Antibiotika-Plättchen aufgetragen und anschließend für 24 Stunden in einem Brutschrank bebrütet. Bei Vorliegen einer Sensibilität kommt es zur Ausbildung von Hemmhöfen, deren Radius bezogen auf die vergangene Zeit entscheidend ist, entsprechend den aktuellen EUCAST Guidelines. Bei einer Resistenz wird das Wachstum nicht oder nur minimal gehindert.

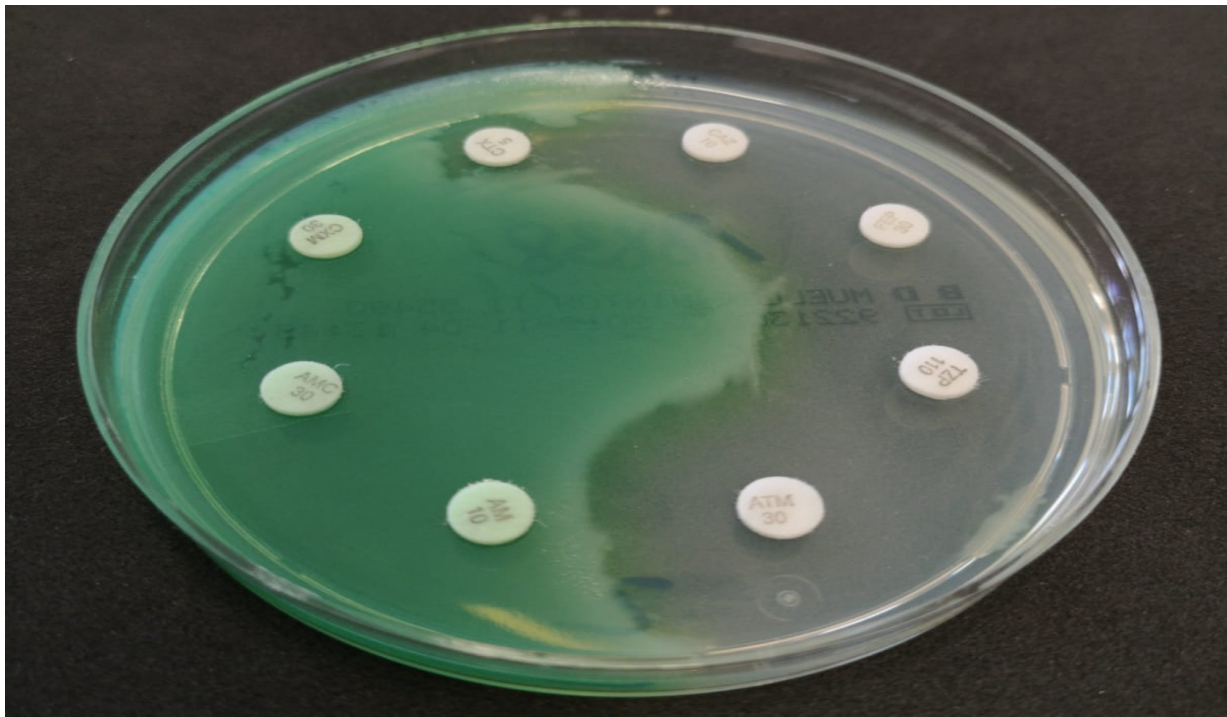


Abbildung 13: Kulturmedium mit Antibiogramm

Quelle: Eigene Abbildung; September 2019

## **Ethikvotum**

Die Durchführung der retrospektiven Studie wurde durch die Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz genehmigt (EK-Nummer 21-469).

## **Studienablauf**

Für die NOBIS-Studie wurden für jeden der eingeschlossenen Patienten und Patientinnen bereits einige Daten sowie das Outcome ermittelt und dokumentiert.

Für die Berechnung der 3 Scores sollen jedoch nur Daten und Werte aus dem 24-Stunden-Zeitraum vor Abnahme der Blutkulturen genommen werden. Deswegen wurden die Werte nochmals einzeln überprüft und dokumentiert.

Falls es in dem Zeitraum mehrere Werte für einen Punkt gegeben hat, wurde der jeweils schlechteste Wert notiert.

Für den qSOFA-Score wurden ermittelt:

- Systolischer Blutdruck: niedrigster Wert
- GCS: niedrigster Wert
- Atemfrequenz: höchster Wert

Für den SIRS-Score wurden ermittelt:

- Körpertemperatur: niedrigster und höchster Wert
- Atemfrequenz: höchster Wert
- Herzfrequenz: höchster Wert
- Leukozyten: niedrigster und höchster Wert

Bei den 2 Punkten „Körpertemperatur“ und „Leukozyten“ können sowohl zu niedrige als auch zu hohe Werte zu einem positiven Ergebnis führen. Deshalb wurden hier beide Werte ermittelt und danach verglichen. Sobald einer davon als pathologisch anzusehen ist, wird der jeweilige Punkt als positiv angesehen.

Für den SOFA-Score wurden ermittelt:

- Oxygenierungsindex: niedrigster Wert
- Gesamt-Bilirubin: höchster Wert
- Gesamt-Kreatinin: höchster Wert
- Thrombozyten: niedrigster Wert
- GCS: niedrigster Wert
- Mittlerer arterieller Blutdruck und Verabreichung von Katecholaminen: niedrigster Wert

Für jeden einzelnen Fall wurden somit insgesamt 13 Werte retrospektiv aus Arztbriefen, Laborchemie-Resultaten, Intensivstation-Dokumentationen, Aufnahme- und Anamnesebögen erhoben und dokumentiert.

Diese Daten wurden in einer Excel-Tabelle eingetragen und anschließend die Scores berechnet.

Trotz der genauen Überwachung auf der Intensivstation konnten nur bei einem Teil der Patienten und Patientinnen alle Daten erhoben werden. Somit wurde die Gruppengröße nochmals reduziert.

## **Daten-Unklarheiten**

Bei einigen Punkten für die Scores war nicht immer eindeutig, ob das Ergebnis als positiv oder negativ anzusehen ist, da keine numerische Zahlen, sondern beschreibende Worte dokumentiert wurden. Für dieses Problem wurde ein gemeinsamer Konsens gefunden, welche Aussagen wie gewertet werden sollen.

1. GCS (qSOFA und SOFA)
  - Voll ansprechbar, in allen Qualitäten orientiert = GCS 15
  - Desorientiertheit = GCS 14 (6+4+4)
  - (Analgo-) sediert mit maschineller Beatmung = ausgeschlossen

## 2. Atemfrequenz (qSOFA und SIRS)

- Ruhige Vesikulärratmung beidseits = 0
- Respiratorisch suffizient mit normalem Oxygenierungsindex = 0
- Eupnoe = 0
- Tachypnoe = 1
- Dyspnoe und Kurzatmigkeit = 1
- Respiratorisch instabil = 1
- Respiratorische Verschlechterung, sodass intubiert werden musste = 1
- BIPAP/CPAP – Beatmung ohne Spontanatmung = ausgeschlossen
- Fehlende Angabe = 0

## 3. Blutdruck (SOFA)

- Hämodynamisch stabil ohne Katecholamingabe = 0
- Hämodynamisch instabil ohne Katecholamingabe = 1
- Niedrige Dosis Katecholamine = 3
- Hohe Dosis Katecholamine = 4
- Fehlende Angabe = 0

## 4. Bilirubin (SOFA)

- Ikterie negativ und Cholestase-Parameter normwertig = 0

## 5. Temperatur

- Afebril = 0
- Subfebril = 0
- Febril = 1

## 6. Herzfrequenz

- Normokard = 0
- Bradykard = 0
- Tachykard = 1

Somit konnte die Gruppengröße letztendlich auf 120 eingegrenzt und mit der statistischen Auswertung begonnen werden.

## **Statistische Auswertung**

Für die Auswertung wurden einerseits Tabellen in Microsoft Excel angefertigt, andererseits statistische Tests in SPSS durchgeführt.

Dabei gelten ein Anstieg um mind. 2 Punkte im qSOFA, SOFA oder SIRS Score als positiv. Für die Evaluierung der drei Scores wurden der PPV, NPV, Boxplots und Receiver Operating Characteristic (ROC) -Kurven mit dem Outcome der Patienten und Patientinnen verglichen.



## Ergebnis

Die Ergebnisse aus der Datenerhebung und -auswertung mittels statistischer Verfahren sind in diesem Kapitel aufgeführt. Es beinhaltet sowohl deskriptive, als auch analysierende Informationen.

### Daten-Vollständigkeit

Insgesamt wurden 120 Patienten und Patientinnen eingeschlossen und die medizinische Historie auf die jeweiligen Daten für alle 3 Scores angeschaut (detaillierte Informationen unter dem Punkt „Daten-Unklarheiten“)

Die nachfolgende Tabelle 11 zeigt die Vollständigkeit bzw. die fehlenden Werte in absoluten sowie in relativen Zahlen:

*Tabelle 11: Datenvollständigkeit und fehlende Werte*

Parameter		n	%
vollständig		59	49,2
fehlend	Blutdruck	33	27,5
	Atemfrequenz	17	14,2
	Blutdruck + Atemfrequenz	10	8,3
	Blutgasanalyse	1	0,8
<b>Total</b>		<b>120</b>	<b>100</b>

Für knapp die Hälfte aller Fälle (49,2%) konnten jedoch alle Werte gefunden und somit alle drei Scores genau berechnet werden.

Die nicht-dokumentierten Parameter waren dabei fast ausschließlich die Atemfrequenz (27,5%) und der Blutdruck (14,2%), beide kombiniert fehlten in 8,3% der Fälle. Nur in einem Fall (0,8%) wurde keine arterielle Blutgasanalyse durchgeführt.

## Patienten und Patientinnen

Demographische und individuelle Informationen zu den Patienten und Patientinnen sind in den folgenden Tabellen und Abbildungen zusammengefasst.

Tabelle 12: Allgemeine Daten zu den Patienten und Patientinnen

	n	Häufigkeit	Mittel	SD	Median	IQR	Minimum	Maximum
Alter	120	100 %	64,52	14,08	65,78	20,31	23,1	90,17
Tage im Krankenhaus	111	92,5 %	21	20,59	14	19	0	122
Tage in einer ICU	91	75,8 %	13	17,48	6,0	13	0	90
Größe [cm]	96	80 %	170,2	9,1	170,5	11,75	150	196
Gewicht [kg]	96	80 %	80,6	24,3	75,5	27,25	42	206
BMI	96	80 %	27,4	6,9	25,5	8,24	16,3	53,6

Von den 120 eingeschlossenen Patienten und Patientinnen sind 50 weiblich (41,7%) und 70 männlich (58,3%), das durchschnittliche Alter liegt bei 65 Jahren (Minimum 23 Jahre; Maximum 90 Jahre). Somit ist die Spannweite bezogen auf das Alter sehr groß. Dies zeigt auf, dass die Häufigkeit einer Sepsis mit dem Alter zwar zunimmt, jedoch Personen in jedem Alter betreffen kann (siehe Tabelle 13).

Abbildung 14 zeigt die annähernd glockenförmige Verteilung des Alters aller Patienten und Patientinnen mit dem Höhepunkt zwischen 60 und 70 Jahren.

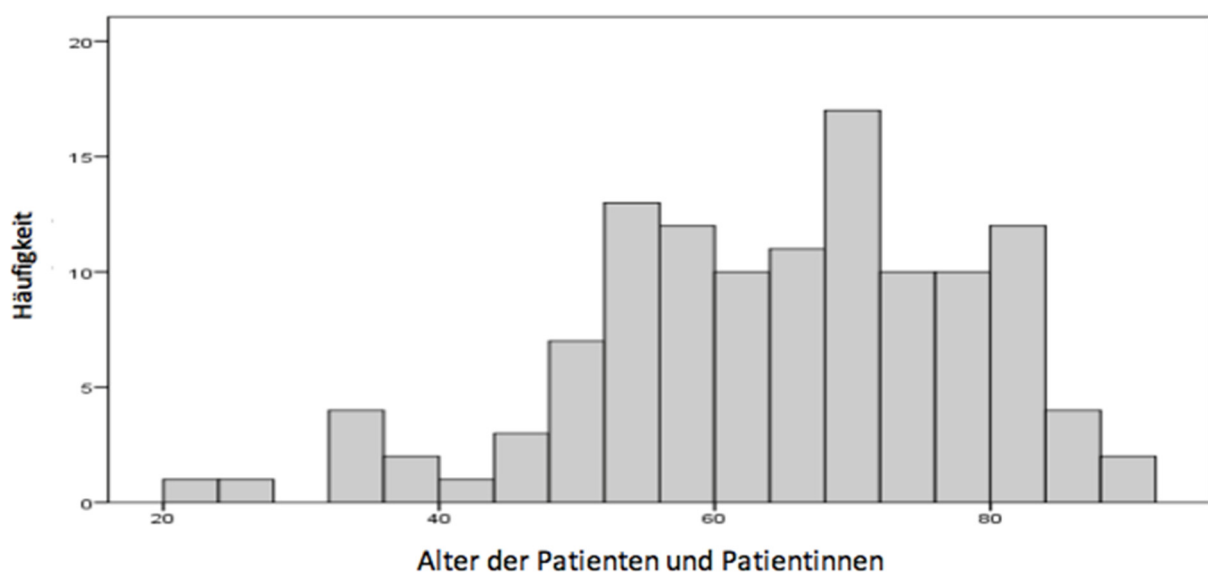


Abbildung 14: Altersverteilung der Patienten und Patientinnen

Die Körpergröße wurde in 96 Fällen (80,0%) dokumentiert und reicht dabei von 150cm bis zu 190cm. Die mittlere Größe beträgt 170,2cm mit einer Standardabweichung von  $\pm 9,1$ cm. Das Körpergewicht wurde bei den gleichen Patienten und Patientinnen notiert, wodurch ebenfalls Werte von 96 Fällen (80,0%) vorliegen. Die Spannweite beginnt bei 42kg und endet bei 206kg, das Mittel beträgt 80,6kg mit einer Standardabweichung von  $\pm 24,3$ kg.

Durch das Einsetzen von Körpergröße und -gewicht in die nachfolgende Formel kann der Body Mass Index (BMI) ausgerechnet werden:

$$\text{BMI} = (\text{Körpergewicht in kg}) / (\text{Körpergröße in m})^2$$

Der BMI der 96 Patienten und Patientinnen (80,0%) reicht dabei von 16,3 bis 53,6. Mit einem Mittelwert von 27,4 und einer Standardabweichung von  $\pm 6,9$  liegt dieser Wert bereits im präadipösen Bereich.

Die stationäre Aufenthaltsdauer beträgt im Mittel bei 21 Tagen, die mittlere Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation bei 13 Tagen.

Die zwei nachfolgenden Histogramme zeigen die exponentiell absteigende Verteilung bezüglich der Aufenthaltsdauer im Krankenhaus (Abbildung 15 - A) und in einer Intensivstation (Abbildung 15 - B).

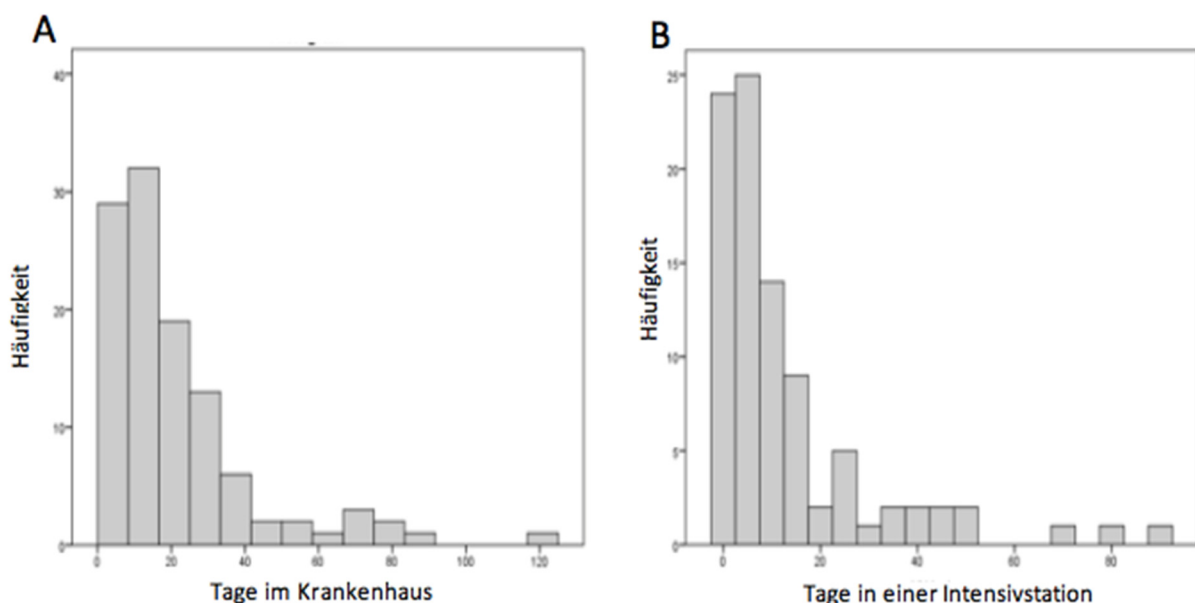


Abbildung 15: Aufenthaltsdauer im Krankenhaus (A) und auf Intensivstation (B)

## Erregerspektrum

Bei allen 120 eingeschlossenen Studienpatienten und -patientinnen wurden mehrere aerobe und anaerobe Blutkulturen abgenommen.

Bei 21 Fällen (17,5%) konnte kein Erreger mittels der Blutkultur nachgewiesen werden und sie dienen daher als Kontrollkohorte. Bei den restlichen 99 Patienten und Patientinnen (82,5%) konnte ein Erreger nachgewiesen werden, genaue keimspezifische Daten sind in Tabelle 13 dargestellt:

Tabelle 13: Erregerspektrum bei positiven Blutkulturen

	Nachgewiesener Keim in der Blutkultur							Total
	E. coli	Staph. Aureus	Streptokokken	Enterokokken	Andere Gram negative	Koagulase negative Staph.	Pilze	
Escherichia coli	20							20
Staphylococcus Aureus		16						16
Pneumokokken			9					9
Strep. salivarius			1					1
Strep. agalacticae			1					1
Streptokokken Gruppe A			2					2
Streptokokkus mitis			2					2
Streptokokkus oralis			2					2
Streptokokkus sanguis			1					1
Enterokokken				8				8
Enterobacter spp.					8			8
Klebsiella pneumoniae					4			4
Pseudomonas aerog.					2			2
Proteus spp.					2			2
Bacteroides sp.					1			1
Meningokokken					1			1
Morganella morganii					1			1
Serratia marcescens					1			1
Staph. epidermidis						8		8
Staph. caprae						2		2
Staph. hominis						2		2
Staph. capitis						1		1
Candida albicans							4	4
<b>Total</b>	<b>20</b>	<b>16</b>	<b>18</b>	<b>8</b>	<b>20</b>	<b>13</b>	<b>4</b>	<b>99</b>

In absoluten Zahlen gesehen, sind die am häufigsten nachgewiesenen Erreger in der Blutkultur *E. coli* (n = 20) und *Staphylococcus aureus* (n = 16). Die drei zusammengefassten Bakteriengruppen bestehend aus den KNS (n = 13), den Streptokokken (n = 18) und anderen Gram negativen Bakterien (n = 20) haben eine ähnliche Häufigkeit. Enterokokken wurden ebenfalls in mehreren Fällen (n = 8) nachgewiesen, bei den Pilzen wurde lediglich *Candida albicans* (n = 4) identifiziert. Die relative Häufigkeit der Blutkultur-Ergebnisse wird in Tabelle 14 gezeigt und soll einen besseren Überblick über die prozentuale Verteilung geben:

Tabelle 14: Prozentuale Ergebnisse der Blutkulturen

Ergebnis der Blutkultur	Anzahl	Häufigkeit bezogen auf alle Fälle (n=120)	Häufigkeit bezogen auf positive Kulturen (n=99)
Escherichia coli	20	16,7%	20,2%
Staphylokokken	16	13,3%	16,2%
Streptokokken	18	15,0%	18,2%
Enterokokken	8	6,7%	8,1%
Andere Gram neg.	20	16,7%	20,2%
Koagulase neg. Staph.	13	10,8%	13,1%
Pilze	4	3,3%	4,0%
negative Blutkultur	21	17,5%	

Die Häufigkeit kann dabei auf alle eingeschlossenen Fälle (n = 120), oder auf die positiven Blutkulturen (n = 99) bezogen werden. Nachfolgende Werte beziehen sich auf letzteres: *E. coli* wurde in mehr als einem Fünftel (20,2%) nachgewiesen, der zweithäufigste Erreger ist *S. aureus* mit 16,2%. Die verschiedenen Streptokokken-Arten kommen auf 18,2%, wobei die Hälfte dieses Wertes von Pneumokokken (9,1%) gebildet wird. Die heterogene Gruppe der restlichen gram-negativen Bakterien machen 20,2% aus, wobei *Enterobacter spp.* den größten Anteil mit 8,1% ausmachen. Genauso oft wurden auch Enterokokken (8,1%) nachgewiesen. Die Gruppe der Koagulase-negativen Staphylokokken kommen auf 13,1%, wobei *S. epidermidis* der bei weitem häufigste Erreger ist. Von den Pilzen konnte nur *Candida albicans* (4,0%) nachgewiesen werden.

## Scores

Um eine Aussage über die Wertigkeit treffen zu können, wurde vor der Gegenüberstellung der verschiedenen Scores jeder der drei einzeln ausgewertet und analysiert.

### SIRS-Score

Die absolute und relative Häufigkeit der einzelnen Kriterien und des Gesamtpunktwert wurde in Tabelle 15 zusammengefasst:

*Tabelle 15: Statistische Verteilung beim SIRS-Score*

<b>SIRS - Kriterien</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Temperatur >38 oder <36°C	81	67,5
HF >90/min	93	77,5
AF >20/min	78	65
WBC >12000 oder <4000	89	74,2
<b>SIRS-Score</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
0	0	0
1	13	10,8
2	26	21,7
3	48	40
4	33	27,5

Jeder der vier Werte des SIRS-Score war in mehr als der Hälfte der Fälle positiv, annähernd in zwei Drittel. Eine Herzfrequenz von mehr als 90 Schlägen pro Minute konnte sogar bei mehr als drei Viertel aller Patienten und Patientinnen festgestellt werden.

Die Höhe dieser positiven Kriterien spiegelt sich auch in der Verteilung der Scores wider. Der niedrigste Wert wurde nie erreicht, der höchste hingegen in 27,5% der Fälle. Der häufigste Score mit 3 von 4 Punkten wurde sogar in 40% der Fälle dokumentiert. Da ab einem Wert von mindestens 2 Punkten der Score positiv wird, ergibt das zusammengezählt eine Häufigkeit von 89,2%. Ein negativer Score, in diesem Fall nur bei Vorliegen von 1 Punkt, wurde bei nur 10,8% festgestellt.

## qSOFA-Score

Auch für den qSOFA-Score wurden die Häufigkeiten der einzelnen Kriterien und der Gesamtpunktwert ermittelt und in Tabelle 16 eingetragen:

Tabelle 16: Statistische Verteilung beim qSOFA-Score

qSOFA - Kriterien	n	%
Atemfrequenz $\geq$ 22/min	78	65
GCS < 15	56	46,7
Syst. Blutdruck $\leq$ 100	90	75
qSOFA Score	n	%
0	10	8,3
1	30	25
2	46	38,3
3	34	28,3

Der am häufigsten positive Wert war der verminderte systolische Blutdruck mit 75%. Danach folgt die Tachypnoe mit 65% und der veränderte mentale Status war mit 46,7% bei weniger als der Hälfte der Patienten und Patientinnen positiv.

Da auch beim qSOFA-Score ein positives Ergebnis bei mindestens 2 Punkten vorliegt, kann bei 66,6% der Fälle dies verzeichnet werden. Ein Punktwert von 2 wurde in 38,3%, der Maximalwert von 3 bei 28,3% der Patienten und Patientinnen erreicht.

Bei einem Punktwert von 0, der bei 8,3% ermittelt, und ein Wert von 1, der bei 25% der Fälle erreicht wurde, fällt der Test negativ aus. Addiert ergibt das einen negativen Score bei 33,3% der eingeschlossenen Patienten und Patientinnen.

Die Häufigkeit eines positiven qSOFA-Scores war somit doppelt so hoch wie der eines negativen.

## SOFA-Score

Da für den SOFA-Score 6 verschiedene Kriterien mit je einer Punktespannweite von 0 - 4 Punkten existieren, wurden die Ergebnisse der einzelnen Kriterien und die Häufigkeit der Gesamtpunktemenge auf zwei Tabellen aufgeteilt. Somit soll eine bessere Übersicht der vielen Daten hergestellt werden.

Tabelle 17 zeigt die Häufigkeiten der sechs verschiedenen SOFA-Kriterien und deren Punkteverteilung:

*Tabelle 17: Statistische Verteilung der SOFA-Kriterien*

SOFA - Kriterien	Score	n	%		SOFA - Kriterien	Score	n	%
Oxygenierungsindex					MAP			
	0	10	8,3			0	29	24,2
	1	10	8,3			1	36	30
	2	35	29,2			2	4	3,3
	3	52	43,3			3	36	30
	4	13	10,8			4	15	12,5
Thrombozyten					GCS			
	0	55	45,8			0	64	53,3
	1	28	23,3			1	23	19,2
	2	21	17,5			2	14	11,7
	3	12	10			3	9	7,5
	4	4	3,3			4	10	8,3
Bilirubin					Kreatinin			
	0	76	63,3			0	29	24,2
	1	10	8,3			1	32	26,7
	2	23	19,2			2	32	26,7
	3	5	4,2			3	15	12,5
	4	6	5			4	12	10

Zusammenfassend und für einen besseren Überblick wurde für jedes Kriterium der häufigste und seltenste Wert herausgesucht:

OI:	am häufigsten: 3 (43,3%)	am seltensten: 0 & 1 (8,3%)
Thrombozyten:	am häufigsten: 0 (45,8%)	am seltensten: 4 (3,3%)
Bilirubin:	am häufigsten: 3 (63,3%)	am seltensten: 4 (5,0%)
MAP:	am häufigsten: 1 & 3 (30%)	am seltensten: 2 (3,3%)
GCS:	am häufigsten: 0 (53,3%)	am seltensten: 3 (7,5%)
Kreatinin:	am häufigsten: 1 & 2 (26,7%)	am seltensten: 4 (10%)



Während bei manchen Kriterien die Häufigkeit des Ergebnisses erwartungsgemäß mit einem Anstieg der Punktezahl, und somit mit pathologischeren Werten, abnimmt (Thrombozyten, GCS, Kreatinin), kann beim Oxygenierungsindex (OI) beispielsweise eine fast gegensätzliche Verteilung beobachtet werden.

Durch Addition der sechs einzelnen Punkte wird der SOFA-Score errechnet, dessen Verteilung in Tabelle 18 aufgezeigt wird:

*Tabelle 18: Statistische Verteilung beim SOFA-Score*

SOFA - Score	n	%		12	5	4,2
0	0	0		13	6	5
1	2	1,7		14	5	4,2
2	2	1,7		15	2	1,7
3	7	5,8		16	3	2,5
4	11	9,2		17	2	1,7
5	10	8,3		18	3	2,5
6	15	12,5		19	1	0,8
7	8	6,7		20	0	0
8	11	9,2		21	0	0
9	5	4,2		22	0	0
10	11	9,2		23	0	0
11	11	9,2		24	0	0

Die Verteilung des gesamten SOFA-Scores kann annähernd mit einer Glockenkurve gleichgesetzt werden. Weder der kleinste (Score 0) noch die fünf höchsten Werte (Score 20-24) wurden ein einziges Mal verzeichnet, wodurch die Kurve nach links verschoben wird. Den Gipfel erreicht die Verteilung bei einem Wert von 6 Punkten (12,5%).

Der Minimalwert von 1 Punkt wurde zweimal dokumentiert (1,7%), der Maximalwert mit 19 Punkten nur einmal (0,8%).

## Outcome

Das Outcome bei dieser Studie bezogen auf das Überleben bzw. Mortalität der eingeschlossenen Patienten und Patientinnen ergibt folgendes Ergebnis, das in Tabelle 19 zusammengefasst wurde:

*Tabelle 19: Überleben und Mortalität*

<b>Outcome</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
verstorben 00h - 48h	11	9,2
verstorben 48h - 30d	17	14,2
verstorben 31d - 90d	6	5,0
überlebend > 90d	86	71,7

Der zuvor definierte Beobachtungszeitraum von 90 Tagen wurde, angelehnt an ähnliche Studien, in drei unterschiedliche Zeiträume unterteilt.

In den ersten zwei Tagen nach Abnahme der Blutkultur (=Studieneinschluss) verstarben 11 der 120 Personen (9,2%). Ab Tag 2 bis einschließlich Tag 30 nach Abnahme der Blutkultur verstarben zusätzlich 17 Patienten und Patientinnen (14,2%). Im Zeitraum ab Tag 31 bis Tag 90 wurden 6 Todesfälle dokumentiert (5,0%).

Als Überlebend wurden jene Patienten und Patientinnen klassifiziert, die nach dem definierten Beobachtungszeitraum von 90 Tagen nach Abnahme der Blutkultur nicht verstorben sind, was eine Gesamtzahl von 86 (71,7%) ausmacht.

Ob ein kausaler Zusammenhang zwischen Höhe der drei einzelnen Scores und dem Outcome der Patienten und Patientinnen besteht, wurde in weiterführenden statistischen Auswertungen untersucht.

## Boxplots

Diese kastengraphische Darstellung (auch Whisker-Plot genannt) ordinalskalierteter Merkmale wird dann verwendet, wenn Streuungs- und Lagemaße anschaulich wiedergegeben werden sollen.

Ein grünes Rechteck (englisch: box) entspricht dabei die mittleren 50% der gereihten Daten, bei 120 vorhandenen Werten werden somit die 31. bis zur 90. Zahl dargestellt. Das höhere Ende steht für das obere Quartil (90. Zahl), das untere Ende für das untere Quartil (31. Zahl), die Höhe des Rechteckes entspricht somit dem Interquartilsabstand (IQR).

Der dickere Querstrich in, oder am oberen oder unterem Rechteck-Ende stellt den Median dar.

Von den Rechteck-Ende ausgehend können noch zusätzlich sogenannte Antennen (englisch: whiskers) abgehen, die die Bereiche der untersten und obersten Quartilen darstellen können.

Die nachfolgenden Boxplot-Darstellungen zeigen die Verteilung der Gesamtpunktzahl der 3 Scores bezogen auf die 4 verschiedenen Möglichkeiten des Outcome:

- Abbildung 16 zeigt den SIRS-Score
- Abbildung 17 zeigt den qSOFA-Score
- Abbildung 18 zeigt den SOFA-Score

## SIRS-Score

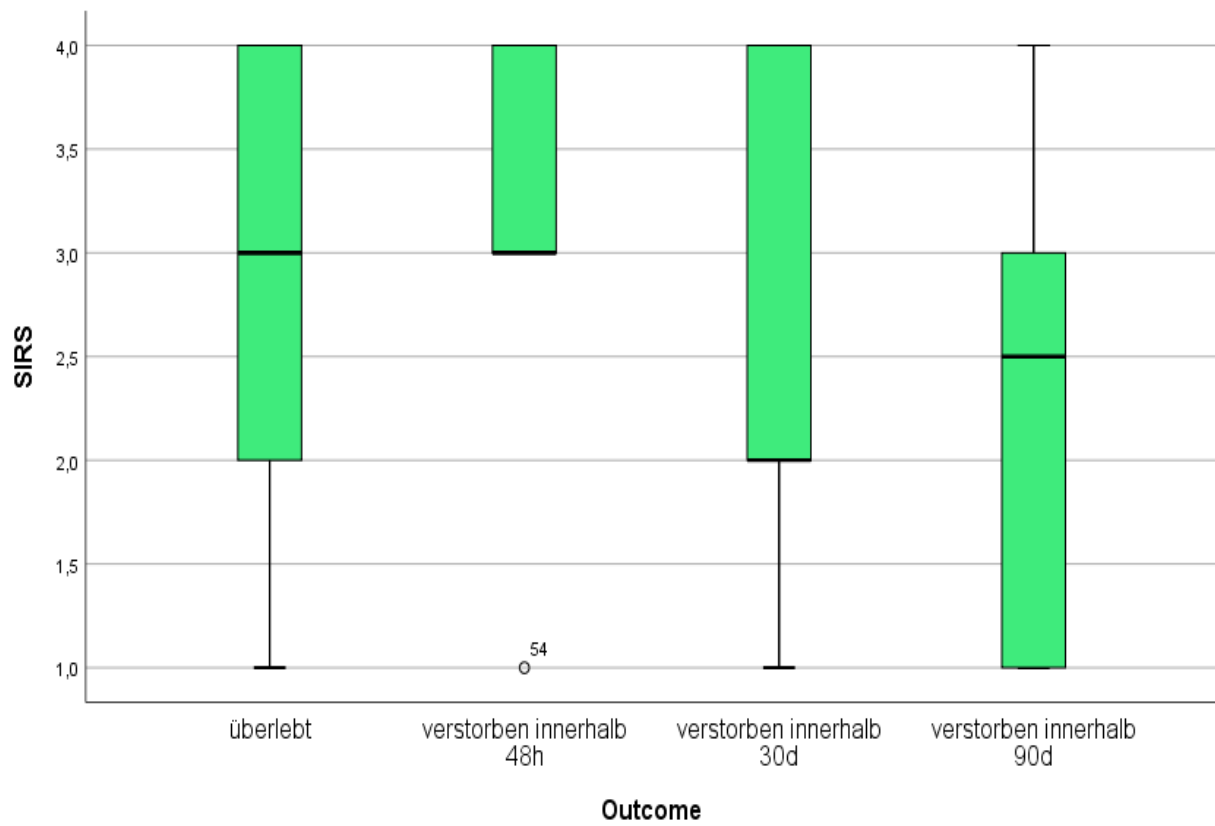


Abbildung 16: Boxplot-Darstellung beim SIRS-Score

Auffällig ist, dass bei den Patienten und Patientinnen, die innerhalb von 48 Stunden verstorben sind, sehr hohe SIRS-Gesamtpunkte mit einem Median von 3 Punkten verzeichnet wurden. Ein Ausreißer liegt zwar bei einem Punkt, die restlichen Werte liegen jedoch alle bei 3 oder 4 Punkten.

Auch im nächsten Zeitraum, verstorben innerhalb von 30 Tagen, zeigt sich ein ähnliches Ergebnis, nur das auch niedrigere Werte beobachtet wurden. Der Median liegt bei 2 Punkten, der IQR bei 2-4 Punkten.

Die Kastengrafik der überlebenden Patienten und Patientinnen zeigt jedoch ein fast identes Bild, was wieder das Problem der niedrigen Spezifität widerspiegelt. Ein hohes bzw. positives Ergebnis im SIRS-Score bedeutet also nicht unbedingt, dass die Prognose schlechter ist. Bei den überlebenden Patienten und Patientinnen liegt der SIRS-Median bei 3 Punkten, der IQR reicht von 2 bis 4 Punkten.

## qSOFA-Score

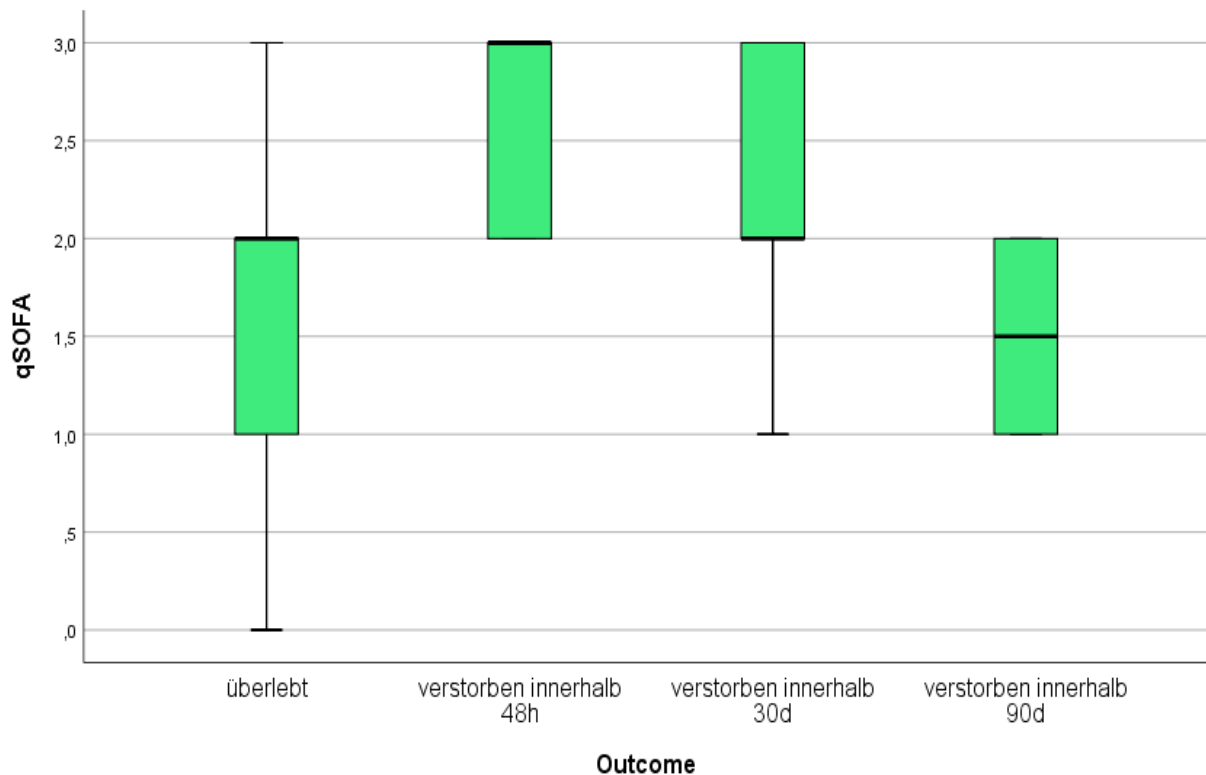


Abbildung 17: Boxplot-Darstellung beim qSOFA-Score

Der qSOFA-Score bei den Überlebenden haben eine hohe Streubreite mit einem Median von 2 Punkten und einem IQR von 1 bis 2 Punkten. Die unteren 75% der überlebenden Patienten und Patientinnen haben somit einen negativen qSOFA-Wert. Bei den drei Boxplots, die die verstorbenen Patienten und Patientinnen anzeigen, kann eine engere Verteilung festgestellt werden.

Die innerhalb der ersten 48 Stunden Verstorbenen weisen alle eine hohe Punktezahl auf. Alle Werte liegen zwischen 2 und 3 Punkten, wodurch für diesen Zeitraum alle verstorbenen Patienten und Patientinnen einen positiven qSOFA-Score hatten.

Die Verstorbenen im letzten Zeitraum (30 – 90 Tagen) zeigen ein deutliches Absinken der Gesamtpunktezahl an. Bei keinem dieser Zeiträume sind jedoch Werte ganz unten, also bei 0, vorzufinden.

Eine höhere Punktezahl beim qSOFA-Score sieht, graphisch gesehen, nach einer schlechteren Prognose aus. Ein niedriger Wert hingegen spricht dafür eher für eine bessere Überlebenschance.

## SOFA-Score

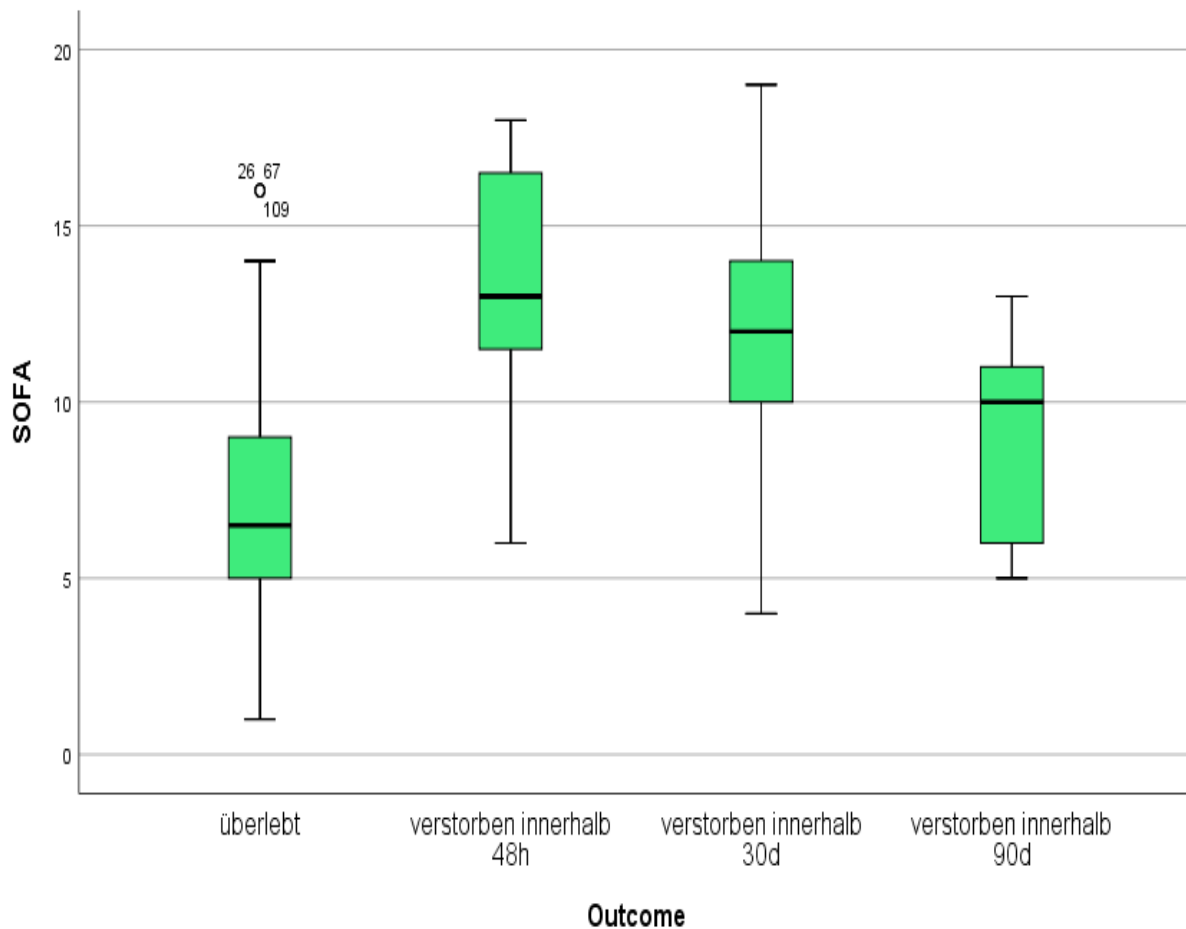


Abbildung 18: Boxplot-Darstellung beim SOFA-Score

Die Verteilung des SOFA- und qSOFA-Scores sind sehr ähnlich. Da der SOFA-Score jedoch eine wesentlich größere Spannweite an Gesamtpunkten besitzt, kann man hier auch einige Ausreißer (mit jeweils 16 Punkten) entdecken. Die Verteilung der Überlebenden zeigt eine niedrigere Gesamtpunkteanzahl als die der Verstorbenen, der Hauptanteil ist im unteren Punktebereich. Bei den verstorbenen Patienten und Patientinnen innerhalb der 48h ist der Boxplot am oberen Ende der Punkteskala vorzufinden. Die Verteilung im nächsten Zeitraum zeigt eine größere Streuung, der Median liegt niedriger als im vorigen Zeitraum. Die Bereiche bei der 90d Mortalität liegen dann insgesamt wieder deutlich unter den zwei vorherigen.

Auch ist eine höhere Gesamtpunkteanzahl eher mit einer höheren Mortalität zu assoziieren, während ganz niedrige Werte mit einer besseren Prognose behaftet zu sein scheinen.

## Vierfeldertafel

Darunter versteht man eine Kontingenztafel, die die möglichen Ergebnisse eines Tests tabellarisch darstellt (Tabelle 20) und auf dessen Grundlage weitere Größen bestimmt werden können.

Tabelle 20: Vierfeldertafel

Testergebnis	Krank	Gesund
positives Ergebnis	Richtig Positiv (A)	Falsch Positiv (B)
negatives Ergebnis	Falsch Negativ (C)	Richtig Negativ (D)

- Spezifität (SPE) =  $D / (B + D)$

Die Spezifität eines Testes gibt die Wahrscheinlichkeit an, dass eine gesunde Person auch tatsächlich ein negatives Testergebnis erhält (und somit auch richtig als gesund erkannt wird).

$$\text{SPE} = (\text{Richtig als Gesund erkannt}) / (\text{Alle Gesunden})$$

- Sensitivität (SEN) =  $A / (A + C)$

Die Sensitivität eines Testes gibt die Wahrscheinlichkeit an, dass eine kranke Person auch tatsächlich ein positives Testergebnis erhält (und somit auch richtig als krank erkannt wird).

$$\text{SEN} = (\text{Richtig als Krank erkannt}) / (\text{Alle Kranken})$$

- Positive Prädiktive Wert (PPV) =  $A / (A + B)$

Der positive Vorhersagewert dient zur Einschätzung der Aussagekraft eines Testes und gibt an, wie viele der positiv getesteten Personen auch wirklich krank sind.

$$\text{PPV} = (\text{Richtig als Positiv erkannt}) / (\text{Richtig Positive} + \text{Falsch Positive})$$

- Negative Prädiktive Wert (NPV) =  $D / (C + D)$

Der negative Vorhersagewert dient zur Einschätzung der Aussagekraft eines Testes und gibt an, wie viele der negativ getesteten Personen auch wirklich gesund sind.

$$\text{NPV} = (\text{Richtig als Negativ erkannt}) / (\text{Richtig Negative} + \text{Falsch Negativ})$$

## SIRS-Score

Tabelle 21: Sensitivität und Spezifität des SIRS-Scores

<b>A</b>	verstorben innerhalb von 48h	nicht verstorben innerhalb von 48h	Total		
Score $\geq 2$	10	97	107	0,09	PPV
Score $< 2$	1	12	13	0,92	NPV
Total	11	109	120		
	0,91 Sensitivität	0,11 Spezifität			

<b>B</b>	verstorben innerhalb von 30d	nicht verstorben innerhalb von 30d	Total		
Score $\geq 2$	23	84	107	0,21	PPV
Score $< 2$	5	8	13	0,62	NPV
Total	28	92	120		
	0,82 Sensitivität	0,09 Spezifität			

<b>C</b>	verstorben innerhalb von 90d	nicht verstorben innerhalb von 90d	Total		
Score $\geq 2$	27	80	107	0,25	PPV
Score $< 2$	7	6	13	0,46	NPV
Total	34	86	120		
	0,79 Sensitivität	0,07 Spezifität			

Tabelle 21 zeigt die Spezifität und Sensitivität des SIRS-Scores in den drei verschiedenen Beobachtungszeiträumen. Die obere Tabelle zeigt die Resultate in den ersten 48 Stunden (A), die mittlere Tabelle die für 30 Tage (B) und die untere für den 90-Stunden-Zeitraum (C).

Die Spezifität liegt bei 48h bei einem Wert von 11% (A) und sinkt mit dem Ansteigen des Beobachtungszeitraum auf 9% bei 30d (B) und auf 7% bei 90d (C). Ein Absinken der Sensitivität ist ebenfalls zu beobachten, nur dass die Werte der 48h Mortalität viel höher sind und somit für den Test sprechen. Beginnend bei 91% bei 48h (A), sinkt der Wert bei 30d auf 82% (B) und bei der 90d Mortalität auf 79% (C).



## qSOFA-Score

Tabelle 22: Sensitivität und Spezifität des qSOFA-Scores

<b>A</b>	verstorben innerhalb von 48h	nicht verstorben innerhalb von 48h	Total		
Score $\geq 2$	11	69	80	0,14	PPV
Score $< 2$	0	40	40	1	NPV
Total	11	109	120		
	1	0,37			
	Sensitivität	Spezifität			

<b>B</b>	verstorben innerhalb von 48h	nicht verstorben innerhalb von 48h	Total		
Score $\geq 2$	25	55	80	0,31	PPV
Score $< 2$	3	37	40	0,93	NPV
Total	28	92	120		
	0,89	0,4			
	Sensitivität	Spezifität			

<b>C</b>	verstorben innerhalb von 48h	nicht verstorben innerhalb von 48h	Total		
Score $\geq 2$	28	52	80	0,35	PPV
Score $< 2$	6	34	40	0,85	NPV
Total	34	86	120		
	0,82	0,4			
	Sensitivität	Spezifität			

Im ersten Zeitraum von 48h (A) kann eine Sensitivität von 100% festgestellt werden, das bestmögliche Ergebnis. Innerhalb der 30d Mortalität (B) liegt diese bei 89% und bei der 90d Mortalität (C) bei 82%. Auch wenn die Sensitivität in den 3 Beobachtungszeiträumen absinkt, zeigen sich doch sehr gute Werte.

Die Spezifität in den drei Beobachtungszeiträumen hält sich auf einem niedrig stabilem Wert. Bei der 48h Mortalität liegt diese bei 37% (A), nach 30d (B) und nach 90d (C) bei einem Wert von 40% (siehe Tabelle 22).

## SOFA

Tabelle 23: Sensitivität und Spezifität des SOFA-Scores

<b>A</b>	verstorben innerhalb von 48h	nicht verstorben innerhalb von 48h	Total		
Score $\geq 2$	11	107	118	0,09	PPV
Score $< 2$	0	2	2	1	NPV
Total	11	109	120		
	1	0,02			
	Sensitivität	Spezifität			

<b>B</b>	verstorben innerhalb von 48h	nicht verstorben innerhalb von 48h	Total		
Score $\geq 2$	28	90	118	0,24	PPV
Score $< 2$	0	2	2	1	NPV
Total	28	92	120		
	1	0,02			
	Sensitivität	Spezifität			

<b>C</b>	verstorben innerhalb von 48h	nicht verstorben innerhalb von 48h	Total		
Score $\geq 2$	34	84	118	0,29	PPV
Score $< 2$	0	2	2	1	NPV
Total	34	86	120		
	1	0,02			
	Sensitivität	Spezifität			

Beim SOFA-Score zeigt sich aufgrund des sehr geringen Anteils an negativen Score-Resultate keine Veränderungen bei den Test-Vorhersagewerten.

Die Sensitivität liegt sowohl bei 48h (A), nach 30d (B) als auch nach 90d Mortalität (C) bei einem Wert von 2%. Der niedrige Wert hier erklärt sich durch die hohe Spezifität. Diese liegt bei 48h (A), nach 30d (B) und nach 90d Mortalität (C) beim Maximalwert von 100%, das höchstmögliche Resultat (siehe Tabelle 23).

Für einen besseren Vergleich wurden die positiven und negativen Vorhersagewerte in den drei Beobachtungszeiträumen nochmal in Tabelle 24 gegenübergestellt:

Tabelle 24: Positive und negative prädiktive Werte der 3 Scores

Outcome	SIRS		qSOFA		SOFA	
	PPV	NPV	PPV	NPV	PPV	NPV
Innerhalb von 48h verstorben	0,09	0,92	0,14	1,00	0,09	1,00
Innerhalb von 30d verstorben	0,21	0,62	0,31	0,93	0,24	1,00
Innerhalb von 90d verstorben	0,25	0,46	0,35	0,85	0,29	1,00

Die Gegenüberstellung der prädiktiven Vorhersagewerte lässt einen groben Vergleich bzgl. der Testgenauigkeit der drei Tests schließen.

Der negative prädiktive Wert (NPV) des SOFA- und qSOFA-Scores beginnt bei 100%, des SIRS-Scores bei 92%. Beim SOFA-Score bleibt dieser Wert über die beiden anderen Zeiträume bei 100%, beim qSOFA-Score sinkt er geringgradig ab, auf 93% nach 30d und auf 85% nach 90d. Beim SIRS-Score hingegen sinkt der Wert viel stärker ab, auf 62% nach 30d und auf 46% nach 90d.

Beim positiven prädiktiven Wert (PPV) lässt sich eine ähnliche Tendenz feststellen: In den ersten 48h beginnen der SOFA- und der SIRS-Score bei einem Wert von 9%, der qSOFA-Score bei 14%. Nach 30d bzw. 90d steigen die Werte beim qSOFA auf 31% bzw. 35%, die von SOFA auf 24% bzw. 29% und vom SIRS-Score auf 21% bzw. 25%.

Der SIRS-Score weist bei beiden Werten das schlechteste Ergebnis auf, der SOFA-Score hat über alle drei Zeiträume den besseren NPV und Sensitivität. Der qSOFA-Score weist die beste PPV in allen drei Beobachtungszeiträumen auf und hat insgesamt ein sehr gutes Resultat.

## ROC-Kurven

Die Spezifität und Sensitivität eines medizinischen Tests sind auch maßgeblich von dem vorher definierten Schwellenwert abhängig. Beide Werte verändern sich gegengleich, wenn der Cut-Off Wert, ab dem ein Testergebnis positiv und nicht mehr negativ ist, erhöht oder erniedrigt wird.

Je höher die Sensitivität, desto geringer ist die Spezifität und umgekehrt. Bei der Entscheidung des Schwellenwerts sollte ein Kompromiss gefunden werden, wo beide Werte möglichst hoch sind und wie viele falsch positive oder falsch negative Ergebnisse man dafür in Kauf nehmen will.

Zur graphischen Darstellung dieses Zusammenhanges gibt es die Receiver Operating Characteristics (ROC) -Kurven, die in einem Diagramm abgebildet sind. Auf der X-Achse wird der Kehrwert der Spezifität (SPE 1 bis 0) und auf der Y-Achse die Sensitivität (SEN 0 bis 1) aufgetragen. Für jeden angenommenen Schwellenwert gibt es dann eine eigene Spezifität und Sensitivität, die als Punkt in dem quadratischen Diagramm eingetragen wird. Durch Verbinden all dieser Punkte ergibt sich die ROC-Kurve.

In der linken oberen Ecke sind Spezifität und Sensitivität bei 100%, was in so gut wie keinem Test je der Fall ist. Je näher sich die ROC-Kurve aber dieser Ecke annähert, umso aussagekräftiger ist der Test.

Numerisch lässt sich dies durch die Fläche unter der Kurve, der AUC, ausdrücken, die in diesem theoretischen Fall den Wert 1 besitzen würde. Die Diagonale von links unten nach rechts oben entspricht der zufälligen Ratewahrscheinlichkeit und hat eine dementsprechende AUC von 0,5. Je höher die AUC eines Tests ist, umso besser ist die Diskriminierungsfähigkeit der gewählten Parameter. Eine Kurve mit einer Fläche kleiner als 0,5 würden die Ergebnisse falsch interpretiert, bzw. die positiven und negativen Resultate vertauscht.

Die nachfolgenden Abbildungen und Tabellen zeigen graphisch und numerisch die Aussagekraft der drei einzelnen Scores in den drei verschiedenen Zeiträumen.

Tabelle 25: Ergebnisse der ROC-Kurven und AUROC-Berechnung nach 48h

Fläche unter der Kurve					
Variable(n) für Testergebnis	Fläche	Std.-Fehler <sup>a</sup>	Asymptotische Signifikanz <sup>b</sup>	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
qSOFA	,761	,060	,004	,643	,879
SOFA	,837	,058	,000	,724	,951
SIRS	,649	,084	,104	,485	,813

Bei der bzw. den Variable(n) für das Testergebnis: qSOFA, SOFA, SIRS liegt mindestens eine Bindung zwischen der positiven Ist-Zustandsgruppe und der negativen Ist-Zustandsgruppe vor. Die Statistiken sind möglicherweise verzerrt.

a. Unter der nichtparametrischen Annahme

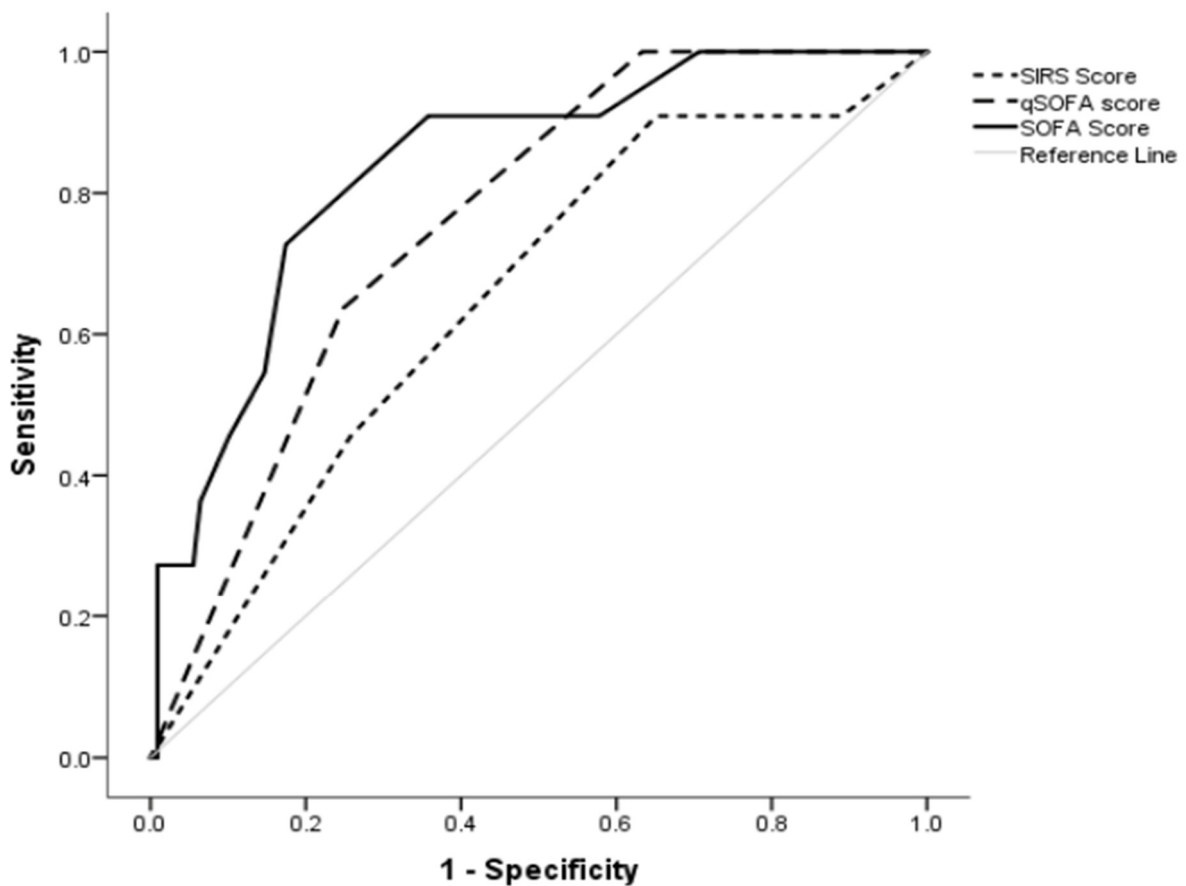


Abbildung 19: ROC-Kurven der 3 Scores nach 48h

Das beste Ergebnis der ROC-Kurvenberechnung (siehe Abbildung 19) in den ersten 48h zeigt der SOFA-Score mit einer AUC von 0,84 (95% CI, 0,72 – 0,95), gefolgt vom qSOFA-Score mit einer AUC von 0,76 (95% CI, 0,64 – 0,88) und dem SIRS-Score mit 0,65 (95% CI, 0,49 - 0,81). Die errechneten Werte sind in Tabelle 25 aufgeführt.

Tabelle 26: Ergebnisse der ROC-Kurven und AUROC-Berechnung nach 30d

Variable(n) für Testergebnis	Fläche unter der Kurve				
	Fläche	Std.-Fehler <sup>a</sup>	Asymptotische Signifikanz <sup>b</sup>	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
qSOFA	,624	,068	,102	,490	,757
SOFA	,787	,056	,000	,678	,896
SIRS	,410	,085	,236	,243	,577

Bei der bzw. den Variable(n) für das Testergebnis: qSOFA, SOFA, SIRS liegt mindestens eine Bindung zwischen der positiven Ist-Zustandsgruppe und der negativen Ist-Zustandsgruppe vor. Die Statistiken sind möglicherweise verzerrt.

- a. Unter der nichtparametrischen Annahme
- b. Nullhypothese: Wahrheitsfläche = 0.5

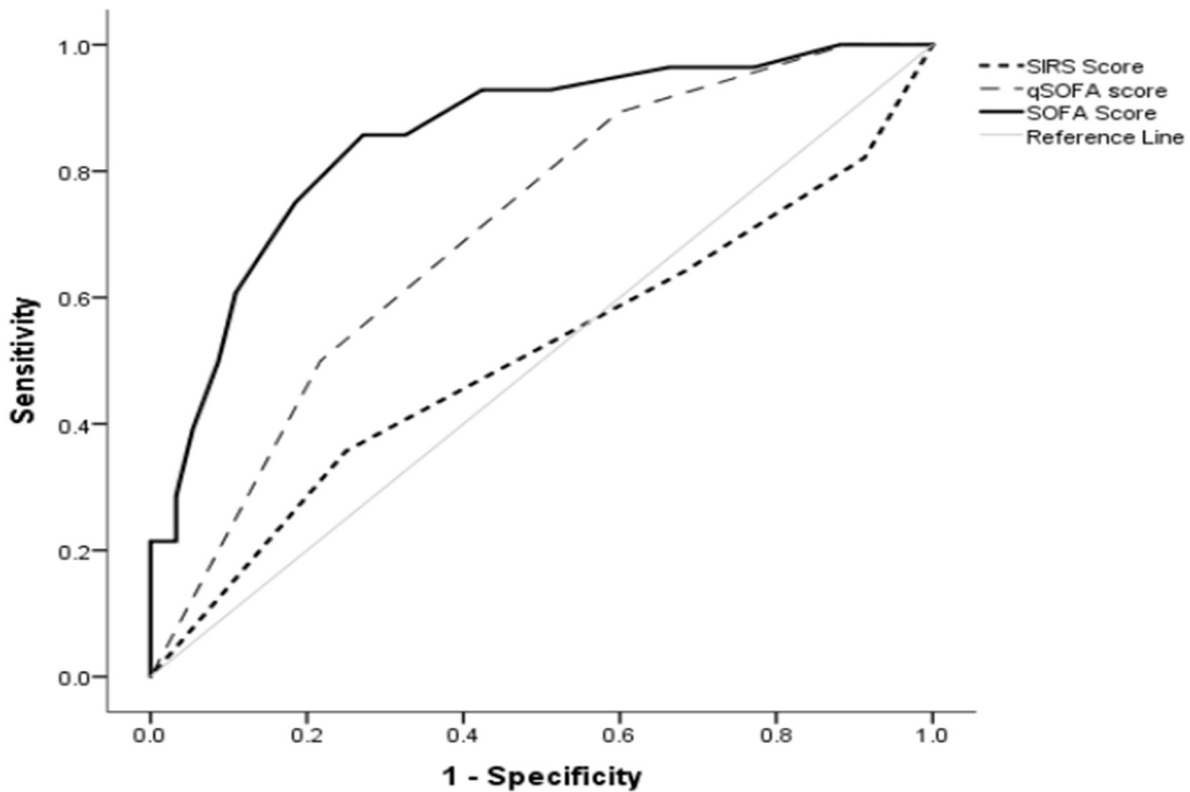


Abbildung 20: ROC-Kurven der 3 Scores nach 30d

Bezüglich des Outcomes und den ROC-Kurven der 30d Mortalität ist ein ähnliches Ergebnis festzustellen (siehe Abbildung 20). Auch hier zeigt der SOFA-Score das beste Ergebnis, mit einer AUC von 0,79 (95% CI, 0,68 – 0,90). Wieder an zweiter Stelle ist der qSOFA-Score mit einer AUC von 0,62 (95% CI, 0,49 – 0,76). Der SIRS-Score ist mit einer AUC von 0,41 (95% CI, 0,24 – 0,58) unter 0,50 und an letzter Stelle. Die genauen Werte sind in Tabelle 26 aufgeführt.

Tabelle 27: Ergebnisse der ROC-Kurven und AUROC-Berechnung nach 90d

<b>Fläche unter der Kurve</b>					
Variable(n) für Testergebnis	Fläche	Std.-Fehler <sup>a</sup>	Asymptotische Signifikanz <sup>b</sup>	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
qSOFA	,360	,081	,248	,201	,518
SOFA	,570	,095	,563	,384	,756
SIRS	,366	,127	,271	,118	,615

Bei der bzw. den Variable(n) für das Testergebnis: qSOFA, SOFA, SIRS liegt mindestens eine Bindung zwischen der positiven Ist-Zustandsgruppe und der negativen Ist-Zustandsgruppe vor. Die Statistiken sind möglicherweise verzerrt.

a. Unter der nichtparametrischen Annahme

b. Nullhypothese: Wahrheitsfläche = 0.5

Die ROC-Kurven und deren AUC (siehe Tabelle 27) zeigen im dritten Zeitraum, innerhalb der ersten 90d, wiederum das beste Ergebnis für den SOFA-Score mit einer AUC von 0,57 (95% CI, 0,38 – 0,76). Jedoch sind hierbei die AUC des SIRS- und qSOFA-Scores deutlich unterhalb der 0,50-Grenze und dementsprechend für den klinischen Einsatz nicht aussagekräftig.

Die Ergebnisse der Analyse aller ROC-Kurven wurden in Tabelle 28 zusammengefasst, um einen besseren Überblick und Vergleich über die Entwicklung der Werte zu erhalten:

Tabelle 28: Entwicklung der AUROC bei den 3 Scores

<b>AUROC</b> (95% Confidence Interval)			
<b>Zeitraum</b>	<b>SIRS</b>	<b>qSOFA</b>	<b>SOFA</b>
48h	<b>0,65</b> (0,49 - 0,81)	<b>0,76</b> (0,64 - 0,88)	<b>0,84</b> (0,72 - 0,95)
30d	<b>0,41</b> (0,24 - 0,58)	<b>0,62</b> (0,49 - 0,76)	<b>0,79</b> (0,68 - 0,90)
90d	<b>0,37</b> (0,12 - 0,62)	<b>0,36</b> (0,20 - 0,52)	<b>0,57</b> (0,38 - 0,76)

Im Vergleich schneidet der SOFA-Score in allen drei Beobachtungszeiträumen am besten ab, gefolgt vom qSOFA-Score und zuletzt der SIRS-Score mit der geringsten Aussagekraft.

In den ersten 48h zeigen alle drei Scores ein gutes Ergebnis mit AUC-Werten bis zu 0,84. Im zweiten Zeitraum (30d Mortalität) hat der SOFA-Score eine fast unverändert gute AUC, der SIRS-Score war in diesem Zeitraum mit einem Wert unter 0,50 bereits nicht mehr aussagekräftig. Der qSOFA-Score war mit einer AUC von 0,62 noch darüber.

Im Beobachtungszeitraum der 90d Mortalität zeigen sich deutlich tiefere AUC-Ergebnisse, beim SOFA-Score ist aber noch ein Wert über 0,50 zu sehen. Sowohl SIRS als auch qSOFA sind deutlich unter 0,50 und dementsprechend nicht mehr aussagekräftig.



## **Diskussion**

Als Vergleich für diese Diplomarbeit wird die Studie von Raith et al. (79) hergenommen, da diese die ebenfalls die Wertigkeit der neu eingeführten Sepsis-Kriterien und Definitionen überprüft, sehr ähnliche Ein- bzw. Ausschlusskriterien aufweist und eine hohe Fallzahl von mehr als 100.000 eingeschlossenen Patienten und Patientinnen besitzt.

### **Datenvollständigkeit und retrospektives Studiendesign**

Eines der Hauptprobleme bei einer retrospektiven Studie ist die Abhängigkeit von den dokumentierten Werten. Anders als bei prospektiven Analysen, bei denen man die gewünschten Parameter genau messen bzw. ermitteln kann, muss bei einer rückblickenden Studie mit den vorhandenen Informationen gearbeitet werden. In diesem Fall konnte durch das Verwenden einer bereits definierten Kohorte, bei der viele Werte dokumentiert wurden, eine gute Vollständigkeit der Daten und somit ein gutes Ergebnis erreicht werden.

Der Sinn des qSOFA-Scores ist die schnelle Durchführ- und Reproduzierbarkeit, ohne spezielle labormedizinische bzw. radiologische Untersuchungen, sodass durch den simplen klinischen Status innerhalb von wenigen Minuten bereits eine erste Entscheidung getroffen werden kann.

Was eigentlich positiv sein soll, zeigt in diesem Fall auch die Problematik. Die Vollständigkeit und Errechnung des Scores sind vom aufnehmenden bzw. behandelnden Arzt abhängig. Selbst wenn eine systemische Infektion vermutet wird ist nicht selbstverständlich, dass die drei für den qSOFA-Score benötigten Werte immer ermittelt und genau dokumentiert werden. Hinzu kommt noch, dass sich die neuen Definitionen und Kriterien noch nicht überall durchgesetzt und etabliert haben, sodass teilweise immer noch der SIRS-Score berechnet wird.

Die Lösung für diese Probleme wäre das Durchführen von prospektiven Studien. Dadurch würde man einerseits alle benötigten Werte für die Berechnung bekommen, andererseits das medizinische Personal über die neuen Definitionen aufklären und aufmerksam machen.

## Epidemiologie

Durch die Ergebnisse der epidemiologischen Auswertung konnte gezeigt werden, dass Sepsis ein Syndrom ist, das jeden Menschen unabhängig vom Alter und Geschlecht betreffen kann. Jedoch ist bei einem höheren Lebensalter eine erhöhte Inzidenz zu beobachten. Die Gründe dafür wurden in den Risikofaktoren bereits angesprochen.

In dieser Studie liegt der Mittelwert des Alters bei 64,5 Jahren mit einer Standardabweichung von  $\pm 14,1$  Jahren. In der Vergleichsstudie wurde ein fast gleiches Ergebnis festgestellt, das mittlere Alter hier beträgt  $62,9 \pm 17,4$  Jahre.

Bei der Geschlechterverteilung konnte in dieser Diplomarbeit ein weiblicher Anteil von 41,7 % (männlich 58,3%) beobachtet werden, in der Vergleichsstudie liegt der Frauenanteil bei 44,6% (Männer 55,4%). Somit kann bei beiden Studien von einer geringen männlichen Prädominanz gesprochen werden.

## Erreger

In der Einleitung wurde bereits ein Überblick über die häufigsten verursachenden Keime einer Sepsis beschrieben. In dieser Arbeit konnte bei 99 von 120 eingeschlossenen Patienten und Patientinnen ein Keim durch eine Blutkultur nachgewiesen werden. Das Erregerspektrum dieser Studie wurde anschließend mit der allgemeinen Häufigkeitsverteilung (siehe Tabelle 1) verglichen und in der nachfolgenden Tabelle 29 zusammengefasst:

Tabelle 29: Vergleich der nachgewiesenen Erreger in den Blutkulturen

Erreger	Häufigkeit in %	
	Allgemein	Graz
<b>Aerobe grampositive Bakterien</b>		
Stapylococcus aureus	20 - 30	16,2
Koagulase-negative Staphylokokken	10	13,1
Pneumokokken	10 - 15	9,1
Sonstige $\alpha$ -Streptokokken	< 5	6,1
$\beta$ -hämolisierende Streptokokken	< 5	3,0
Enterococcus spp.	5 – 10	8,1
Listerien	< 5	0,0
<b>Aerobe gramnegative Bakterien</b>		
Escherichia coli	20 – 30	20,2
Klebsiella spp.	5 - 10	4,0
Proteus spp.	< 5	2,0
Enterobacter spp.	< 5	8,1
Salmonellen	< 5	0,0
Pseudomonas	< 5	2,0
Meningokokken	< 5	1,0
<b>Anaerobe Bakterien</b>	< 5	3,0
<b>Candida spp.</b>	< 5	4,0

Trotz der geringen Fallzahl entspricht die Verteilung der verursachenden Erreger fast genau den Erwartungen (mit „Allgemein“ gekennzeichnet). Somit kann selbst bei kleinen Fallzahlen eine repräsentative Analyse erfolgen, da die Verteilung annähernd identisch mit großen Fallzahlen ist.

## Scores

In Abbildung 21 wird die Verteilung des SIRS-Scores von dieser Diplomarbeit (mit „Graz“ gekennzeichnet und in grüner Farbe) und der Studie von Raith et. al (mit „Raith et al.“ gekennzeichnet und in blauer Farbe) gegenübergestellt:

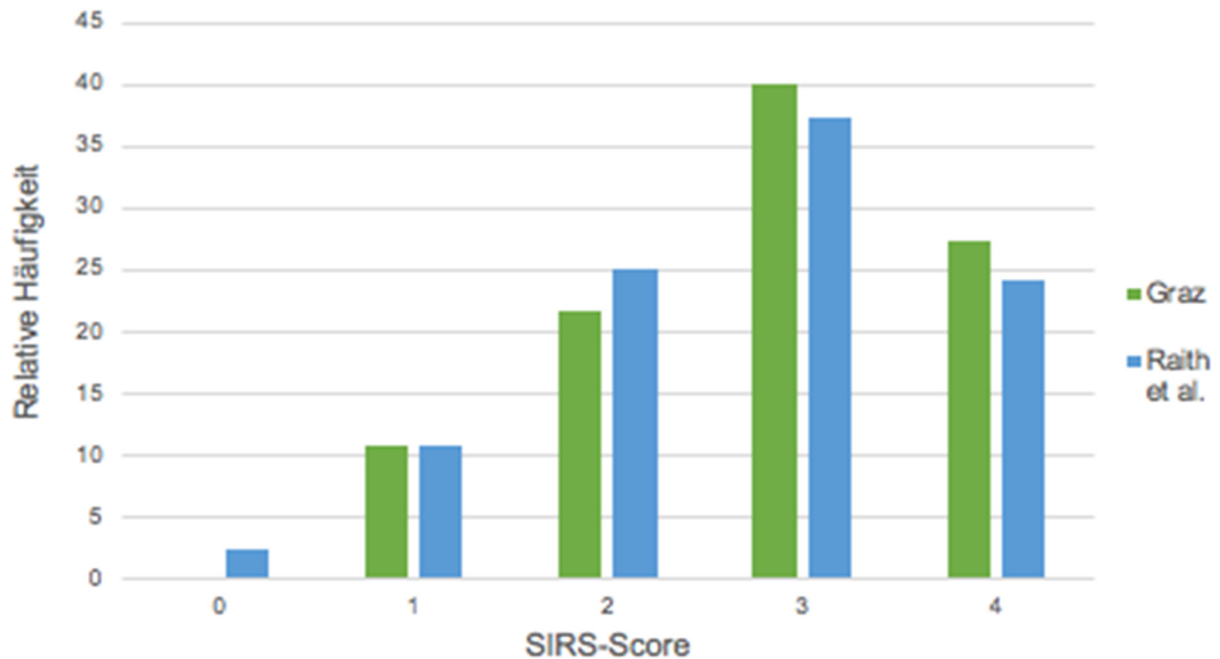


Abbildung 21: Vergleich der Punktaufteilung beim SIRS-Score

Obwohl die Vergleichsstudie mehr als tausendmal so viele Patienten und Patientinnen einschließt (120 : 136.893) ist die Verteilung der Ergebnisse des SIRS-Scores sehr ähnlich. Verlauf und Höhepunkt sind bei beiden Studien gleich, mit einem Anstieg bis 3 Punkten und einem Abfall danach bei 4 Punkten.

In Tabelle 30 sind die relativen Häufigkeiten der beiden Studien aufgelistet, wo man auch eine fast idente Verteilung feststellen kann:

Tabelle 30: Vergleich der Ergebnisse beim SIRS-Score

SIRS-Score	Graz	Raith et al.
0	0	2,52
1	10,83	10,75
2	21,67	25,18
3	40	37,44
4	27,5	24,11
Total	100	100

Auch für den qSOFA-Score wurde die gleiche Gegenüberstellung durchgeführt, das Ergebnis ist in Form eines Diagramms (siehe Abbildung 22) und tabellarisch (siehe Tabelle 31) dargestellt:

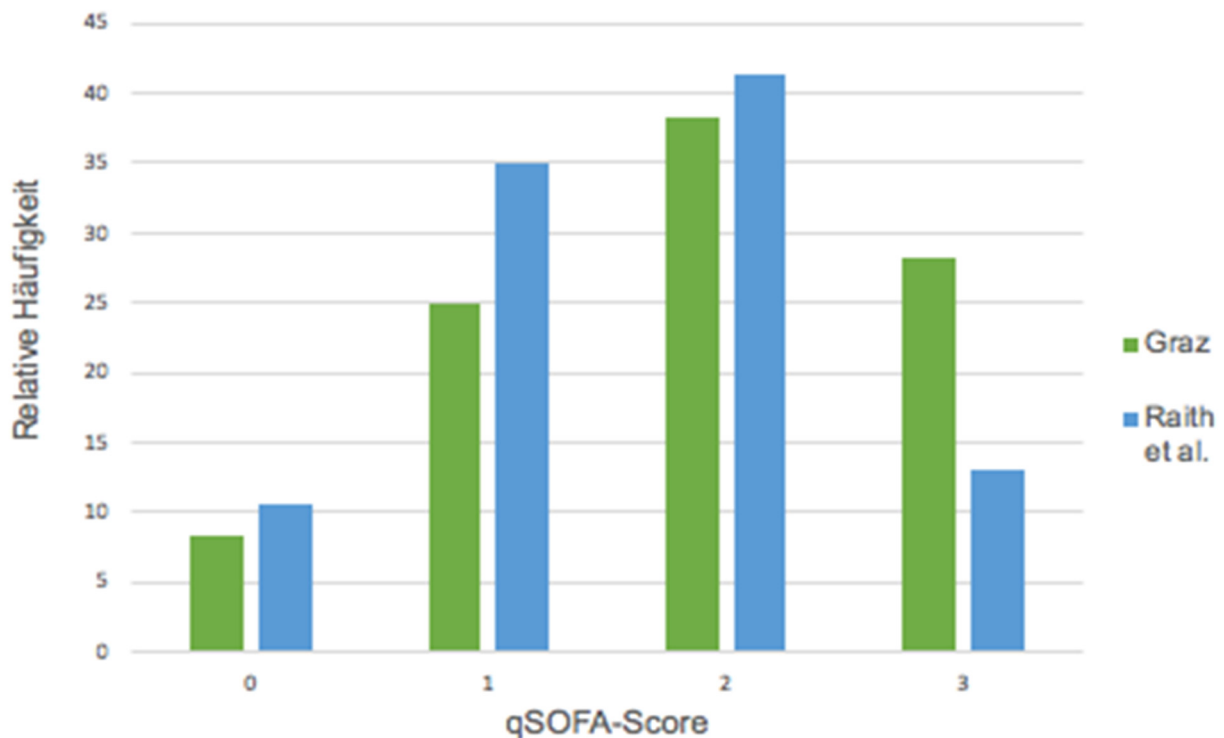


Abbildung 22: Vergleich der Punktaufteilung beim qSOFA-Score

Beim Vergleichen der beiden Studien, bei denen ebenfalls wieder ein großer Unterschied in den eingeschlossenen Fallzahlen liegt (120 : 183.078), ist erneut eine ähnliche Verteilung festzustellen. Beginnend bei 0 bis hin zu 2 Punkten findet ein Anstieg der relativen Häufigkeit statt, wobei bei allen drei Werten die Balken der Vergleichsstudie etwas höher sind. Die Maximalpunktzahl von 3 Punkten ist bei beiden dann wieder geringer, wobei hier die Häufigkeit der Vergleichsstudie halb so groß ist.

Tabelle 31: Vergleich der Ergebnisse beim qSOFA-Score

qSOFA-Score	Graz	Raith et al.
0	8,4	10,6
1	25	35
2	38,3	41,3
3	28,3	13,1
Total	100	100

Die Gegenüberstellung beider Studien bezogen auf den SOFA-Score wird in Abbildung 23 und in Tabelle 32 gezeigt:

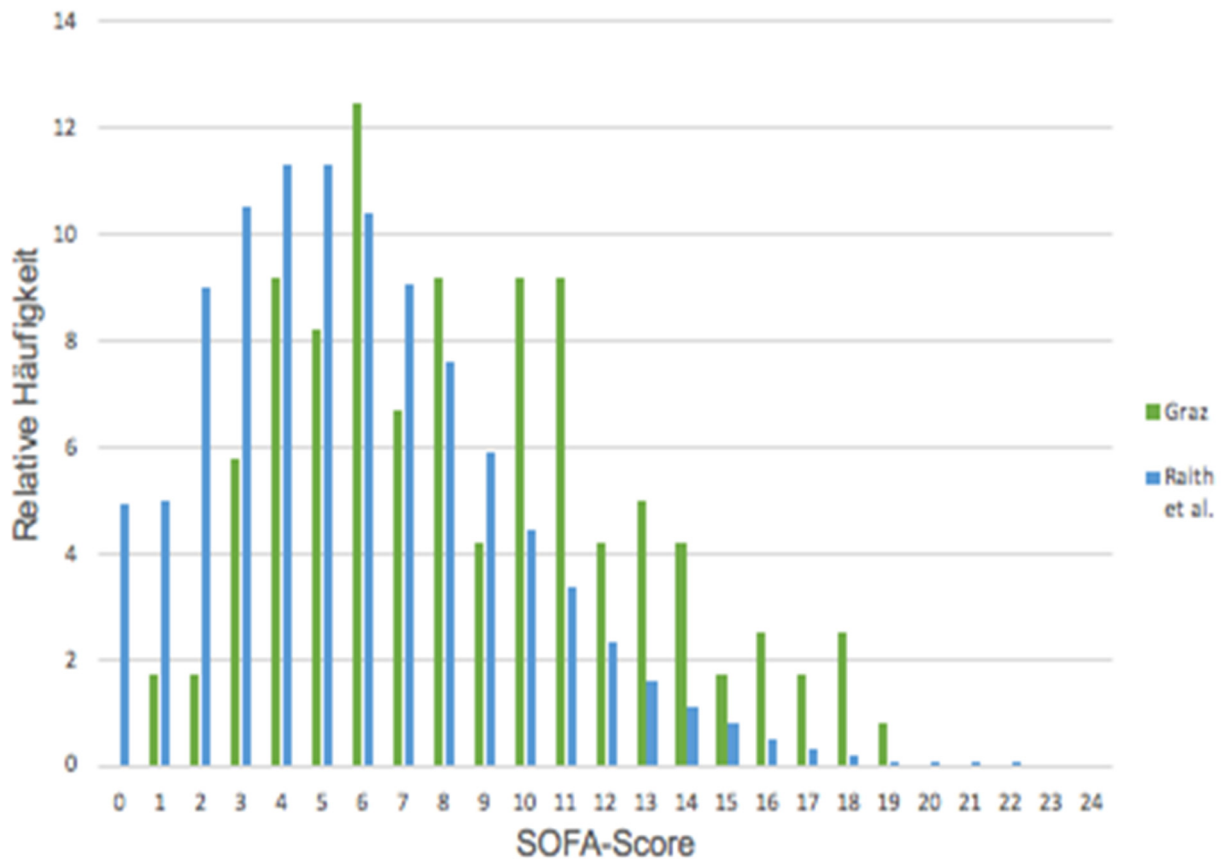


Abbildung 23: Vergleich der Punkteaufteilung beim SOFA-Score

Tabelle 32: Vergleich der Ergebnisse beim SOFA-Score

SOFA-Score	Graz	Raith et al.	SOFA-Score	Graz	Raith et al.
0	0	4,97	13	5	1,59
1	1,7	4,98	14	4,2	1,14
2	1,7	9	15	1,7	0,79
3	5,8	10,52	16	2,5	0,52
4	9,2	11,35	17	1,7	0,32
5	8,2	11,3	18	2,5	0,17
6	12,5	10,39	19	0,8	0,1
7	6,7	9,06	20	0	0,05
8	9,2	7,6	21	0	0,03
9	4,2	5,94	22	0	0,01
10	9,2	4,48	23	0	0
11	9,2	3,36	24	0	0
12	4,2	2,35		100	100

Da es beim SOFA-Score insgesamt 25 verschiedene Möglichkeiten gibt, wie das Ergebnis ausfallen kann, ist die Verteilung der relativen Häufigkeiten auch viel breiter als beim SIRS-Score (5 Möglichkeiten) und beim qSOFA-Score (4 Möglichkeiten). Dadurch wird bei der Fallzahl von 120 eingeschlossenen Patienten und Patientinnen von dieser Diplomarbeit kein so eindeutiger auf- und absteigender Verlauf wie bei der Vergleichsstudie (mit einer Fallzahl von 183.331) erreicht.

Dennoch lassen sich einige Ähnlichkeiten zwischen den beiden Studien erkennen. Zu Beginn findet ein Anstieg der Häufigkeiten statt, der dann langsam abflacht und schließlich wieder absinkt. Bei beiden Kohorten kann festgestellt werden, dass je höher die Gesamtpunktzahl des SOFA-Scores gegen Ende hin wird, desto geringer ist die Häufigkeit.

Die hohe Ähnlichkeit der relativen Häufigkeit der Punkteverteilung der 3 Scores kann durch mehrere Punkte erklärt werden: Einerseits wurde bei beiden Studien eine gründliche Datenerhebung durchgeführt, die aufgrund der neuen Kriterien klar definiert und dadurch gut vergleichbar ist. Andererseits wird veranschaulicht, wie beim Vergleich der epidemiologischen Daten bereits gezeigt wurde, dass der Schweregrad und die Art der Symptomatik weltweit gesehen ebenfalls sehr ähnlich ist. Das Modell lässt sich somit auf Intensivstationen in der ganzen Welt anwenden, wodurch ein noch besserer Vergleich dieser Definitionen erfolgen kann.

Bei allen 3 Scores ist eine Punktezahl von  $\geq 2$  als ein positives Testergebnis anzusehen. Durch die hohe Ähnlichkeit der Punkteverteilung ist auch hier ein vergleichbares Resultat festzustellen.

In dieser Diplomarbeit konnte bei 98,3% ein positiver SOFA-Score verzeichnet werden, in der Vergleichsstudie liegt der Wert ebenfalls hoch bei 90,1%. Bei beiden Arbeiten zeigt der SOFA-Score die höchste Zahl der positiven Testergebnisse der 3 Scores.

Diese hohe Zahl kann dadurch erklärt werden, dass der Grenzwert, ab dem ein positives Ergebnis vorliegt, niedrig gewählt wurde. Eine Punktezahl von 2 wird dabei schnell erreicht, da beim SOFA-Score sechs verschiedene Kategorien mit zusätzlicher Schweregrad-Abstufung vorliegen. Wenn dabei eine Kategorie mäßig oder zwei verschiedene Kategorien gering auffällig sind, liegt bereits ein positiver SOFA-Score vor. Durch diesen niedrigen Schwellenwert sinkt zwar die Spezifität, zumindest in dieser Arbeit mit 120 eingeschlossenen Fällen, jedoch beträgt die Sensitivität auch 100%.

Als weiterführende Fragestellung wäre interessant, inwiefern sich die Testgenauigkeit verändern würde, wenn man höhere Grenzwerte für den SOFA-Score verwenden würde.

Ein fast identes Resultat ist beim SIRS-Score festzustellen, in dieser Arbeit wurde in 89,2% und in der Vergleichsstudie in 86,7% ein positives Testergebnis festgestellt. Die Problematik dieser niedrigen Spezifität wurde bereits angesprochen und konnte sich in dieser Arbeit erneut bestätigen lassen. Die Sensitivität ist mit einem Wert von 91% nach 48h zwar hoch, die Spezifität liegt mit 11% aber sehr niedrig.

Positive Testresultate beim qSOFA-Score waren bei beiden Studien am wenigsten häufig im Vergleich zu den beiden anderen Scores und zeigen dadurch eine ausgeglichen gute Sensitivität und Spezifität. In dieser Diplomarbeit konnte in 66,6% der Fälle ein positiver qSOFA-Score festgestellt werden, in der Vergleichsstudie sind es 54,4%.



## Outcome

Wie bei den Ergebnissen aufgezeigt wurde, sind die drei Scores in einem Beobachtungszeitraum von 90d nicht mehr aussagekräftig und es wird deswegen nicht mehr weiter darauf eingegangen.

Deswegen werden nur die Resultate der anderen Zeiträume (48h und 30d) zum Vergleich gewählt (siehe Tabelle 33).

*Tabelle 33: Vergleich der AUROC-Ergebnisse*

<b>AUROC</b>	<b>Graz (48h)</b>	<b>Graz (30d)</b>	<b>Raith et al.</b>
SIRS-Score	0,65	0,41	0,59
qSOFA-Score	0,76	0,62	0,61
SOFA-Score	0,84	0,79	0,75

Aufgrund der viel höheren Fallzahl kann bei der Vergleichsstudie ein viel engeres und repräsentativeres Konfidenzintervall der AUROC-Ergebnisse errechnet werden. Bei dieser Diplomarbeit ist dieses Intervall leider etwas breiter (siehe Tabelle 28).

Dennoch kann bei allen drei Auswertungen die gleiche Reihenfolge der AUROC-Ergebnisse beobachtet werden. Am besten schneidet der SOFA-Score ab, gefolgt vom qSOFA- und zuletzt der SIRS-Score. Auffallend ist nur, dass bei der Vergleichsstudie die Ergebnisse der letzten beiden Scores näher und fast gleich sind.

Bei genauerer Betrachtung der Ergebnisse von der Kohorte aus Graz beim SIRS-Score wird klar, warum eine Überarbeitung der Definitionen nötig wurde. Eine zu niedrige Spezifität und geringe Aussagekraft bzgl. des Outcomes sind die ausschlaggebenden Kritikpunkte und sprechen klar gegen die Weiterverwendung. Im Vergleich schnitt der SIRS-Score in allen Analysepunkten schlechter ab und zeigt ein wenig zufriedenstellendes Resultat. Ein Streichen des Begriffes und der Diagnose aus dem medizinischen Gebrauch können aufgrund der Resultate dieser Arbeit nachvollzogen und gutgeheißen werden.

Der SOFA-Score weist insgesamt die besten Ergebnisse auf, was aufgrund der höheren Datenmenge für dessen Berechnung nicht verwunderlich ist. Bei der Auswertung der Boxplots und ROC-Kurven kann eine eindeutige Tendenz bzgl. der Verteilung der Punkte gesehen werden. Während niedrige Punkte für ein besseres Outcome stehen, kann man bei höheren Punktezahlen eine weitaus schlechtere Prognose und höhere Mortalität feststellen.

Der Score wurde grundsätzlich auch für Patienten und Patientinnen auf einer Intensivstation entwickelt, was genau den Einschlusskriterien dieser Arbeit entspricht.

Der qSOFA-Score hingegen soll eigentlich bei Patienten und Patientinnen außerhalb dieses Bereiches eingesetzt und als Indikator für eine suspektierte Sepsis verwendet werden. Dass er bei dieser Arbeit trotzdem ein repräsentatives und gutes Ergebnis erzielt, spricht stark für diesen Test.

Der qSOFA-Score punktet darum nicht nur bei der einfachen und schnellen Durchführbarkeit, sondern obendrein auch noch bei der Genauigkeit und Aussagekraft bzgl. der Vorhersagekraft.

## **Limitationen**

Die größten Limitationen dieser Diplomarbeit wurden bereits angesprochen:

Durch das retrospektive Studienmodell muss mit den Daten gearbeitet werden, die dokumentiert und im System zu finden sind, womit eine gewisse Unvollständigkeit der benötigten Parameter einhergeht. Waren bei einem Patienten oder einer Patientin zu viele Werte fehlend, wurde dieser Fall von der Studie exkludiert, um die Resultate nicht zu verfälschen.

Die Fallzahl von 120 eingeschlossenen Patienten und Patientinnen ist, im Vergleich mit ähnlichen Studien mit mehr als 1000 so vielen Fällen, gering. Die Ein- und Ausschlusskriterien von dieser Arbeit wurden aber deshalb so streng ausgewählt, um ein möglichst genaues und repräsentatives Ergebnis zu erzielen.

Dennoch konnten durch diese Kriterien ein gutes und zu erwartendes Resultat erreicht werden, was die Gegenüberstellung mit der bereits erwähnten Vergleichsstudie deutlich aufgezeigt hat.

Abgesehen davon gibt es noch ein paar kleinere Kritikpunkte, auf die kurz eingegangen werden sollen:

### **Blutdruck**

Bei dieser Diplomarbeit stellte der Blutdruck aufgrund der fehlenden und ungenauen Dokumentation ein Problem dar.

Insgesamt wurde der Wert in 43 Fällen (35,8%) nicht niedergeschrieben oder auf die Kreislaufsituation des Patienten oder der Patientin eingegangen.

In ein paar wenigen Fällen wurde kein genauer systolischer oder diastolischer Wert notiert, sondern nur eine Umschreibung. Eine beschriebene hämodynamische Stabilität oder Instabilität ist schwer zu quantifizieren, was vor allem beim SOFA-Score wichtig wäre. Auch die genaue Dosis bei einer Katecholamin-Gabe ist entscheidend, jedoch wurde in wenigen Fällen auch nur eine „geringe“ oder „hohe“ Dosis notiert.

Eine genaue Dokumentation des Blutdrucks und Katecholamin-Dosis sind nötig, um ein ganz exaktes Resultat zu erzielen. Inwiefern die Einnahme von blutdruckregulierenden Medikamenten einen Einfluss auf diesen Score haben, muss in zukünftigen Studien ebenfalls noch geklärt werden.

## **Körpertemperatur**

Anstatt eines richtigen Wertes für die Körpertemperatur wurde in einigen Fällen eine Deskription in Worten vorgenommen. Eine genaue Einteilung konnte aber dennoch vorgenommen werden, da die Temperaturbereiche für „afebril“, „subfebril“ und „febril“ eigentlich klar definiert sind. Dennoch sind für genau solche Studienfragen eine numerische und somit genaue Dokumentation des Wertes wünschenswert.

Die Art und die Körperstelle, wo gemessen wurde, spielt auch eine Rolle und sollte bei zukünftigen Studien ebenfalls dokumentiert werden.

Ob die Einnahme von fiebersenkenden Mitteln vor der Bestimmung der Körpertemperatur eine Rolle spielt, ist ebenfalls nicht genau definiert.

## **Respirationssystem**

Um den Zustand des respiratorischen Systems einschätzen zu können, wird beim SOFA-Score der Oxygenierungsindex herangezogen. Da für dessen Berechnung jedoch zwei Werte benötigt werden, ist eine genaue Dokumentation notwendig. Diese Abhängigkeit stellt bei dieser retrospektiven Datenanalyse eine gewisse Problematik dar:

Einerseits muss eine Blutgasanalyse (BGA) durchgeführt werden, um den arteriellen Sauerstoff-Partialdruck herauszufinden. Andererseits muss dabei gleichzeitig die inspiratorische Sauerstoffkonzentration bekannt sein und niedergeschrieben werden. Im Falle einer nicht-durchgeführten BGA (0,8% der Fälle) kann kein Oxygenierungsindex berechnet werden. Wurde anstatt einer Arterie eine Vene punktiert und davon das Blut analysiert, ist das Ergebnis ebenfalls nicht aussagekräftig, da die venöse Sauerstoffkonzentration nicht mehr repräsentativ für die Lungenfunktion ist.

Bei einer vorhandenen BGA ohne Dokumentation der eingeatmeten Sauerstoffkonzentration wurde davon ausgegangen, dass keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfolgt ist. In solchen Fällen wurde der Wert der Raumluft von 21% eingesetzt.

Beim qSOFA- und SIRS-Score werden anstatt des Oxygenierungsindex die Atemfrequenz zur Berechnung benötigt. Hier liegt das Problem in der Messung und der Dokumentation des Wertes. In der Intensivstation bei mechanischer Beatmung wird die Frequenz zwar kontinuierlich maschinell bestimmt, im ambulanten Arbeitsfeld fehlt dies jedoch. Zusätzlich wird anstatt der pro Minute getätigten Atemzüge oftmals

eine wörtliche Umschreibung für die respiratorische Situation des Patienten oder der Patientin verwendet. Viele der Begriffe wie „Eupnoe“, „Tachypnoe“ oder „ruhige vesikuläre Atmung“ sind sehr eindeutig und klar zu bewerten, andere Ausdrücke wie „Dyspnoe“ oder „Kurzatmigkeit“ sind schwieriger zu klassifizieren. Für zukünftige und prospektive Arbeiten wäre eine klar numerische Beschreibung der Atemfrequenz wünschenswert.

Eine weitere Problematik liegt in der willkürlichen Beeinflussung der Atemfrequenz. Ob es beim Mitzählen zu einer bewussten oder unbewussten Veränderung der Atemfrequenz kommt, kann schwer gesagt werden.

### **Bilirubin**

Als Marker für eine physiologische oder pathologische Leberfunktion wurde der Gesamt-Bilirubinwert im Blut gewählt. Diese Auswahl und die Einteilung stellen jedoch einige Probleme dar und lassen Fragen aufkommen:

Ein Blick zurück auf Tabelle 8 zeigt die Organdysfunktionen beim SOFA-Score und somit die Punkteabstufungen bei einer hepatischen Störung an. Zwischen 0 und 1 Punkt ist die Grenze klar definiert, ab einem Wert von 1.2mg/dL ist 1 Punkt zu vergeben. Bei den anderen Schwellenwerten gibt es jedoch einen Graubereich von 0.1mg/dL.

Bilirubin-Werte mit der Einheit [ $\mu\text{mol/L}$ ] ausgedrückt haben einen viel schmäleren Graubereich als die klassische Form in [mg/dL]. Dadurch können die meisten dieser unklaren Werte dann noch richtig eingeteilt werden.

Serum-Bilirubin (gesamt):  $[\mu\text{mol/L}] = [\text{mg/dL}] \times 17,09$

Diese Problematik lässt sich auch beim renalen System und der Einteilung basierend auf dem Kreatininwert feststellen. Auch hier gibt es zwar als zweite Einheit [ $\mu\text{mol/L}$ ] zum Umrechnen, sodass dazwischenliegende Laborwerte noch richtig zugeteilt werden können.

Eine Überarbeitung der Grenzen und klares Definieren der Schwellenwerte bei der Einheit [mg/dL] ohne Graubereiche würde dieses Problem lösen. Auch wenn dies nur bei einem kleinen Bruchteil der Patienten und Patientinnen vorkommt, sollte dies aufgrund der statistischen Genauigkeit schon klar zugeteilt werden können.

## **Abschluss-Statement**

Eine Sepsis weist, trotz voranschreitenden diagnostischen und therapeutischen Mitteln, eine hohe Mortalität auf und ist für ungefähr 6 Millionen Todesfälle weltweit pro Jahr verantwortlich. Um diese hohe Zahl der letalen Verläufe zu erniedrigen, wurden in den letzten Jahren mehrere Studien durchgeführt, um die Prognose der betroffenen Patienten und Patientinnen verbessern zu können. Als wesentlicher Grundpfeiler für dieses Ziel ist die frühe Erkennung dieses Krankheitsbildes sehr wichtig, um so rasch wie möglich eine adäquate Therapie einleiten zu können. Eine Überarbeitung der früheren Definitionen und Einführung neuer Scores sollte genau dies erreichen.

Die initiale Fragestellung bezüglich der Wertigkeit des qSOFA-Scores im Vergleich zu den beiden anderen Scores, konnte mit dieser Diplomarbeit beantwortet werden: Bei Patienten und Patientinnen auf einer Intensivstation macht die Anwendung des ausführlichen SOFA-Scores mehr Sinn und hat auch eine bessere Aussagekraft. Außerhalb dieses Bereiches stellt der schnell durchführbare und leicht wiederholbare qSOFA-Score eine bessere Option dar. Mit der Berechnung des qSOFA-Scores kann selbst bei intensivmedizinisch betreuten Patienten und Patientinnen ein gutes und zufriedenstellendes Ergebnis erzielt werden, weswegen seine Anwendung in anderen Bereichen ebenfalls durchaus gerechtfertigt ist. Der SIRS-Score soll aufgrund der schlechten Resultate nicht mehr als Entscheidungsgrundlage bei einer suspeziierten Sepsis verwendet werden, kann aber jederzeit zusätzlich noch zur Unterstützung berechnet werden.

## Literaturverzeichnis

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, u. a. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 23. Februar 2016;315(8):801–10.
2. Geroulanos S, Douka ET. Historical perspective of the word “sepsis”. *Intensive Care Med*. 27. November 2006;32(12):2077.
3. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med*. 17. April 2003;348(16):1546–54.
4. Mayr FB, Yende S, Angus DC. Epidemiology of severe sepsis. *Virulence*. 1. Jänner 2014;5(1):4–11.
5. Knoop ST, Skrede S, Langeland N, Flaatten HK. Epidemiology and impact on all-cause mortality of sepsis in Norwegian hospitals: A national retrospective study. *PloS One*. 2017;12(11):e0187990.
6. Zhou J, Tian H, Du X, Xi X, An Y, Duan M, u. a. Population-Based Epidemiology of Sepsis in a Subdistrict of Beijing. *Crit Care Med*. Juli 2017;45(7):1168–76.
7. Esper AM, Martin GS. Extending international sepsis epidemiology: the impact of organ dysfunction. *Crit Care*. 2009;13(1):120.
8. pubmeddev, al KK et. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. - PubMed - NCBI [Internet]. [zitiert 6. August 2019]. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24638143>
9. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoin MH, u. a. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA*. 23. August 1995;274(8):639–44.

10. Martin GS, Mannino DM, Moss M. The effect of age on the development and outcome of adult sepsis. *Crit Care Med*. Jänner 2006;34(1):15–21.
11. Koh GCKW, Peacock SJ, van der Poll T, Wiersinga WJ. The impact of diabetes on the pathogenesis of sepsis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. April 2012;31(4):379–88.
12. Williams MD, Braun LA, Cooper LM, Johnston J, Weiss RV, Qualy RL, u. a. Hospitalized cancer patients with severe sepsis: analysis of incidence, mortality, and associated costs of care. *Crit Care*. 2004;8(5):R291–8.
13. Prescott HC, Dickson RP, Rogers MAM, Langa KM, Iwashyna TJ. Hospitalization Type and Subsequent Severe Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1. September 2015;192(5):581–8.
14. Kern WV. Sepsis. In: *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. 8. Aufl. Springer Berlin Heidelberg; 2016. S. 807–12. (Springer-Lehrbuch).
15. Leligdowicz A, Dodek PM, Norena M, Wong H, Kumar A, Kumar A. Association between Source of Infection and Hospital Mortality in Patients Who Have Septic Shock. *Am J Respir Crit Care Med*. 17. März 2014;189(10):1204–13.
16. Hahn H, Miksits K, Gatermann S. Staphylokokken. In: Hahn H, Falke D, Kaufmann SHE, Ullmann U, Herausgeber. *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2005 [zitiert 29. Juli 2019]. S. 187–98. (Springer-Lehrbuch). Verfügbar unter: [https://doi.org/10.1007/3-540-26529-5\\_23](https://doi.org/10.1007/3-540-26529-5_23)
17. Wang D, Bortolussi R, Noble M. Latex agglutination test to identify coagulase, clumping factor and protein A produced by staphylococci. *Clin Investig Med Med Clin Exp*. 1983;6(4):301–4.
18. Wang N, Neilan AM, Klompas M. Staphylococcus Intermedius Infections: Case Report and Literature Review. *Infect Dis Rep* [Internet]. 22. Jänner 2013 [zitiert 30. September 2019];5(1). Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3892614/>



19. Tong SYC, Davis JS, Eichenberger E, Holland TL, Fowler VG, Jr. *Staphylococcus aureus* Infections: Epidemiology, Pathophysiology, Clinical Manifestations, and Management. *Clin Microbiol Rev.* Juli 2015;28(3):603.
20. Becker K, Heilmann C, Peters G. Coagulase-Negative Staphylococci. *Clin Microbiol Rev.* Oktober 2014;27(4):870–926.
21. Hahn H, Miksits K, Gattermann S. Streptokokken. In: Hahn H, Falke D, Kaufmann SHE, Ullmann U, Herausgeber. *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2005 [zitiert 30. Juli 2019]. S. 199–219. (Springer-Lehrbuch). Verfügbar unter: [https://doi.org/10.1007/3-540-26529-5\\_24](https://doi.org/10.1007/3-540-26529-5_24)
22. Suerbaum S, Bockemühl J, Karch H. Enterobakterien. In: Hahn H, Kaufmann SHE, Schulz TF, Suerbaum S, Herausgeber. *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2009 [zitiert 28. Juli 2019]. S. 237–68. (Springer-Lehrbuch). Verfügbar unter: [https://doi.org/10.1007/978-3-540-46362-7\\_29](https://doi.org/10.1007/978-3-540-46362-7_29)
23. Allocati N, Masulli M, Alexeyev MF, Di Ilio C. *Escherichia coli* in Europe: An Overview. *Int J Environ Res Public Health.* Dezember 2013;10(12):6235–54.
24. Calfee DP. Recent advances in the understanding and management of *Klebsiella pneumoniae*. *F1000Research* [Internet]. 27. September 2017 [zitiert 29. Juli 2019];6. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5621103/>
25. Singh L, Cariappa MP, Kaur M. *Klebsiella oxytoca*: An emerging pathogen? *Med J Armed Forces India.* Dezember 2016;72(Suppl 1):S59–61.
26. Davin-Regli A, Pagès J-M. *Enterobacter aerogenes* and *Enterobacter cloacae*; versatile bacterial pathogens confronting antibiotic treatment. *Front Microbiol* [Internet]. 18. Mai 2015 [zitiert 29. Juli 2019];6. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4435039/>
27. Khanna A, Khanna M, Aggarwal A. *Serratia Marcescens*- A Rare Opportunistic Nosocomial Pathogen and Measures to Limit its Spread in Hospitalized Patients. *J Clin Diagn Res JCDR.* Februar 2013;7(2):243–6.

28. Armbruster CE, Mobley HLT, Pearson MM. Pathogenesis of *Proteus mirabilis* Infection. *EcoSal Plus*. 2018;8(1).
29. Steinmetz I. Nichtfermentierende Bakterien (Nonfermenter): *Pseudomonas*, *Burkholderia*, *Stenotrophomonas*, *Acinetobacter*. In: Suerbaum S, Hahn H, Burchard G-D, Kaufmann SHE, Schulz TF, Herausgeber. *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2012 [zitiert 30. Juli 2019]. S. 265–74. (Springer-Lehrbuch). Verfügbar unter: [https://doi.org/10.1007/978-3-642-24167-3\\_30](https://doi.org/10.1007/978-3-642-24167-3_30)
30. Driscoll JA, Brody SL, Kollef MH. The epidemiology, pathogenesis and treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Drugs*. 2007;67(3):351–68.
31. Mayer FL, Wilson D, Hube B. *Candida albicans* pathogenicity mechanisms. *Virulence*. 15. Februar 2013;4(2):119–28.
32. Wiersinga WJ, Leopold SJ, Cranendonk DR, van der Poll T. Host innate immune responses to sepsis. *Virulence*. 1. Jänner 2014;5(1):36–44.
33. Iskander KN, Osuchowski MF, Stearns-Kurosawa DJ, Kurosawa S, Stepien D, Valentine C, u. a. Sepsis: Multiple Abnormalities, Heterogeneous Responses, and Evolving Understanding. *Physiol Rev*. Juli 2013;93(3):1247–88.
34. Kawai T, Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. *Nat Immunol*. Mai 2010;11(5):373–84.
35. Bone RC. Immunologic dissonance: a continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the multiple organ dysfunction syndrome (MODS). *Ann Intern Med*. 15. Oktober 1996;125(8):680–7.
36. Pinsky MR, Vincent JL, Deviere J, Alegre M, Kahn RJ, Dupont E. Serum cytokine levels in human septic shock. Relation to multiple-system organ failure and mortality. *Chest*. Februar 1993;103(2):565–75.
37. McGown CC, Brown NJ, Hellewell PG, Brookes ZLS. ROCK induced inflammation of the microcirculation during endotoxemia mediated by nitric oxide synthase. *Microvasc Res*. Mai 2011;81(3):281–8.

38. Harrois A, Huet O, Duranteau J. Alterations of mitochondrial function in sepsis and critical illness. *Curr Opin Anaesthesiol*. April 2009;22(2):143–9.
39. Coopersmith CM, Stromberg PE, Dunne WM, Davis CG, Amiot DM, Buchman TG, u. a. Inhibition of intestinal epithelial apoptosis and survival in a murine model of pneumonia-induced sepsis. *JAMA*. 3. April 2002;287(13):1716–21.
40. Vincent J-L, Zhang H, Szabo C, Preiser J-C. Effects of Nitric Oxide in Septic Shock. *Am J Respir Crit Care Med*. 1. Juni 2000;161(6):1781–5.
41. Landry DW, Levin HR, Gallant EM, Ashton RC, Seo S, D’Alessandro D, u. a. Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. *Circulation*. 4. März 1997;95(5):1122–5.
42. Kim W-Y, Hong S-B. Sepsis and Acute Respiratory Distress Syndrome: Recent Update. *Tuberc Respir Dis*. April 2016;79(2):53–7.
43. Woźnica E, Ingot M, Woźnica R, Łysenko L. Liver dysfunction in sepsis. *Adv Clin Exp Med*. 30. April 2018;27(4):547–52.
44. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, u. a. Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapies in Sepsis. *Chest*. Juni 1992;101(6):1644–55.
45. Knaus WA, Sun X, Nystrom O, Wagner DP. Evaluation of definitions for sepsis. *Chest*. Juni 1992;101(6):1656–62.
46. Sprung CL, Sakr Y, Vincent J-L, Le Gall J-R, Reinhart K, Ranieri VM, u. a. An evaluation of systemic inflammatory response syndrome signs in the Sepsis Occurrence In Acutely Ill Patients (SOAP) study. *Intensive Care Med*. März 2006;32(3):421–7.
47. Vincent J-L, Opal SM, Marshall JC, Tracey KJ. Sepsis definitions: time for change. *Lancet Lond Engl*. 2. März 2013;381(9868):774–5.
48. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, u. a. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*. April 2003;31(4):1250–6.

49. Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, u. a. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on „sepsis-related problems“ of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med*. November 1998;26(11):1793–800.
50. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, u. a. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 23. Februar 2016;315(8):762–74.
51. Acute Respiratory Distress Syndrome: The Berlin Definition. *JAMA*. 20. Juni 2012;307(23):2526–33.
52. Blood platelets and sepsis pathophysiology: A new therapeutic prospect in critical ill patients? [Internet]. [zitiert 6. August 2019]. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5709271/>
53. Vieira-de-Abreu A, Campbell RA, Weyrich AS, Zimmerman GA. Platelets: versatile effector cells in hemostasis, inflammation, and the immune continuum. *Semin Immunopathol*. Jänner 2012;34(1):5–30.
54. Sanderson M, Chikhani M, Blyth E, Wood S, Moppett IK, McKeever T, u. a. Predicting 30-day mortality in patients with sepsis: An exploratory analysis of process of care and patient characteristics. *J Intensive Care Soc*. November 2018;19(4):299–304.
55. Sticova E, Jirsa M. New insights in bilirubin metabolism and their clinical implications. *World J Gastroenterol WJG*. 14. Oktober 2013;19(38):6398–407.
56. Patel JJ, Taneja A, Niccum D, Kumar G, Jacobs E, Nanchal R. The association of serum bilirubin levels on the outcomes of severe sepsis. *J Intensive Care Med*. Jänner 2015;30(1):23–9.
57. Magder S. Volume and its relationship to cardiac output and venous return. *Crit Care* [Internet]. 10. September 2016 [zitiert 11. August 2019];20(1). Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5018186/>

58. Gamper G, Havel C, Arrich J, Losert H, Pace NL, Müllner M, u. a. Vasopressors for hypotensive shock. *Cochrane Database Syst Rev*. 15. Februar 2016;2:CD003709.
59. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet Lond Engl*. 13. Juli 1974;2(7872):81–4.
60. Reith FCM, Lingsma HF, Gabbe BJ, Lecky FE, Roberts I, Maas AIR. Differential effects of the Glasgow Coma Scale Score and its Components: An analysis of 54,069 patients with traumatic brain injury. *Injury*. September 2017;48(9):1932–43.
61. Herold G. *Innere Medizin 2019*. Walter de Gruyter GmbH & Co KG; 2019. 1009 S.
62. Poston JT, Koyner JL. Sepsis associated acute kidney injury. *BMJ*. 9. Jänner 2019;364:k4891.
63. Aslan A, van den Heuvel MC, Stegeman CA, Popa ER, Leliveld AM, Molema G, u. a. Kidney histopathology in lethal human sepsis. *Crit Care [Internet]*. 27. Dezember 2018 [zitiert 11. August 2019];22. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6307291/>
64. Kellum JA, Sileanu FE, Murugan R, Lucko N, Shaw AD, Clermont G. Classifying AKI by Urine Output versus Serum Creatinine Level. *J Am Soc Nephrol JASN*. September 2015;26(9):2231–8.
65. Gómez H, Kellum JA. Sepsis-induced acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care*. Dezember 2016;22(6):546–53.
66. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, u. a. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*. 1. März 2017;43(3):304–77.
67. Bloos F, Rüdgel H, Thomas-Rüdgel D, Schwarzkopf D, Pausch C, Harbarth S, u. a. Effect of a multifaceted educational intervention for anti-infectious measures on sepsis mortality: a cluster randomized trial. *Intensive Care Med*. November 2017;43(11):1602–12.
68. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update. *Intensive Care Med*. Juni 2018;44(6):925–8.

69. Farrell C, Casserly B. Sepsis, the earlier the better, 3- to 1-hour bundle. *J Emerg Crit Care Med.* Oktober 2018;2:85–85.
70. Pruinelli L, Westra BL, Yadav P, Hoff A, Steinbach M, Kumar V, u. a. Delay Within the 3-Hour Surviving Sepsis Campaign Guideline on Mortality for Patients With Severe Sepsis and Septic Shock\*: *Crit Care Med.* April 2018;46(4):500–5.
71. Kahn CB. Lactate Measurements in Sepsis-Induced Tissue Hypoperfusion: Results From the Surviving Sepsis Campaign Database. *J Emerg Med.* August 2015;49(2):255–6.
72. Zadroga R, Williams DN, Gottschall R, Hanson K, Nordberg V, Deike M, u. a. Comparison of 2 Blood Culture Media Shows Significant Differences in Bacterial Recovery for Patients on Antimicrobial Therapy. *Clin Infect Dis.* 15. März 2013;56(6):790–7.
73. Liu VX, Fielding-Singh V, Greene JD, Baker JM, Iwashyna TJ, Bhattacharya J, u. a. The Timing of Early Antibiotics and Hospital Mortality in Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* Oktober 2017;196(7):856–63.
74. Kim RY, Ng AM, Persaud AK, Furmanek SP, Kothari YN, Price JD, u. a. Antibiotic Timing and Outcomes in Sepsis. *Am J Med Sci.* Juni 2018;355(6):524–9.
75. Engelmann L, Schmitt DV. [Tarragona strategy--appropriate antibiotic therapy in the ICU]. *Med Klin Intensivmed Notfallmedizin.* April 2014;109(3):156–61.
76. Jiang L, Jiang S, Zhang M, Zheng Z, Ma Y. Albumin versus Other Fluids for Fluid Resuscitation in Patients with Sepsis: A Meta-Analysis. *PLOS ONE.* 4. Dezember 2014;9(12):e114666.
77. Mitchell KH, Carlbom D, Caldwell E, Leary PJ, Himmelfarb J, Hough CL. Volume Overload: Prevalence, Risk Factors, and Functional Outcome in Survivors of Septic Shock. *Ann Am Thorac Soc.* Dezember 2015;12(12):1837–44.
78. De Backer D, Aldecoa C, Njimi H, Vincent J-L. Dopamine versus norepinephrine in the treatment of septic shock: A meta-analysis\*. *Crit Care Med.* März 2012;40(3):725–30.

79. Raith EP, Udy AA, Bailey M, McGloughlin S, Maclsaac C, Bellomo R, u. a. Prognostic Accuracy of the SOFA Score, SIRS Criteria, and qSOFA Score for In-Hospital Mortality Among Adults With Suspected Infection Admitted to the Intensive Care Unit. *JAMA*. 17 2017;317(3):290–300.