

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I
der Universität Würzburg
Direktor: Prof. Dr. med. Stefan Frantz



Einsatz einer Multiplex-PCR zur Erregerdiagnostik bei antibiotisch vorbehandelten Patienten mit Sepsis

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Nils Benjamin Nagler
aus Bremen
Würzburg, August 2017

Referent: Prof. Dr. med. Sebastian Maier
Korreferent: Prof. Dr. med. Thomas Wurmb
Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 15.03.2018

Der Promovend ist Arzt

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

Einsatz einer Multiplex-PCR zur Erregerdiagnostik bei antibiotisch vorbehandelten Patienten mit Sepsis

1. Grundlagen	1
1.1 Einleitung	1
1.2 Definition der Sepsis	1
1.3 Epidemiologie und Kosten	6
1.4 Diagnostik und Therapie	8
1.5 Patientenmanagement in der Medizinischen Klinik und Poliklinik I des Universitätsklinikums Würzburg während der Studie	12
2. Fragestellung	14
3. Material und Methoden	15
3.1 IMPACT-Sepsis Studie	15
3.1.1 Studiendesign	15
3.1.2 Zahl der Patienten und Studiendauer	15
3.1.3 Aufnahme in die Studie	15
3.1.4 Mikrobiologische Untersuchungsmethoden	15
3.1.4.1 Blutkulturen	15
3.1.4.2 VYOO®-Multiplex-PCR	17
3.1.4.3 Laborchemische Untersuchungen	19
3.2 Datenmanagement	19
3.3 Statistische Methoden	19
4. Ergebnisse	21
4.1 Patientenkollektiv	21
4.1.1 Alter und Geschlechtsverteilung	21
4.1.2 Vordiagnosen	22
4.1.3 Immunsuppression	23
4.1.4 Einweisung	23
4.1.5 SIRS- / Sepsis-Kriterien	24
4.1.6 Vitalwerte bei Aufnahme	25
4.1.7 Infektionsfokus	26

4.1.8	Liegedauer und Intensivaufenthalt	26
4.1.9	Letalität und Entlassmanagement	27
4.1.10	Antibiotische Vortherapie	30
4.2	Antibiotikatherapie während des stationären Aufenthaltes	31
4.3	Mikrobiologische Erregerdiagnostik	36
4.4	Erregerdiagnostik und Antibiotikatherapie anhand ausgewählter Patienten	39
5.	Diskussion	54
5.1	Patientenkollektiv	54
5.2	Infektionsfokus	56
5.3	Sepsis-Kriterien	57
5.4	Antibiotikatherapie	58
5.5	Erregernachweis und klinische Konsequenzen	59
5.5.1	Blutkulturdiagnostik und PCR-Diagnostik	59
5.5.2	Klinische Konsequenzen der Erregerdiagnostik	62
5.6	Datenerhebung	63
6.	Zusammenfassung	64
7.	Literaturverzeichnis	65
8.	Abbildungsverzeichnis	78
9.	Tabellenverzeichnis	79
10.	Abkürzungsverzeichnis	81

1. Grundlagen

1.1 Einleitung

Das Krankheitsbild der Sepsis ist eine komplexe systemische Entzündungsreaktion auf eine Infektion und zählt zu den weltweit häufigsten Todesursachen auf nicht kardiologischen oder kardiochirurgischen Intensivstationen.¹ In der Bundesrepublik Deutschland erkranken jährlich ca. 154 000 Menschen an einer Sepsis und von den Erkrankten sterben ca. 56 000 Menschen. Die Sepsis ist somit die dritthäufigste Todesursache in Deutschland.² Trotz des technischen und pharmazeutischen Fortschritts in der Medizin stellt es die behandelnden Ärzte weiterhin vor eine große Herausforderung und die Sterblichkeit bleibt hoch.^{3,4} Um die Behandlung der Patienten und deren Überlebenschancen zu verbessern, ist eine schnelle Therapieeinleitung und Erregerdiagnostik dringend notwendig.

1.2 Definition der Sepsis

Obwohl der Begriff „Sepsis“ sehr alt ist und erstmalig von Homer vor ca. 2700 Jahren erwähnt wurde,⁵ ist das Krankheitsbild in der Gesellschaft größtenteils unbekannt und wurde lange Zeit unterschätzt.^{3,6} Im Gegensatz zu anderen leichter definierbaren Krankheitsbildern existierte für die Sepsis als komplexe systemische Entzündungsreaktion lange Zeit keine einheitliche Definition. Erst 1991 wurden bei der *Consensus Conference des American College of Chest Physicians (ACCP)/Society of Critical Care Medicine (SCCM)* in Northbrook (Illinois, USA) die Begriffe Infektion, SIRS, Sepsis, schwere Sepsis und septischer Schock einheitlich definiert (Sepsis-1 Definition). Die Gültigkeit dieser Termini wurde 10 Jahre später auf dem Sepsis-Forum in leicht modifizierter Version bestätigt⁷ und für die klinische Diagnosestellung in leicht abgewandelter Form bis 2016 empfohlen (**Tabelle 1**).

Tabelle 1: Sepsis-Definition (mod. nach⁸ und IMPACT-Sepsis Studienprotokoll⁹) nach den ACCP/SCCM Konsensus-Konferenz Kriterien von 1992¹⁰

I. Nachweis eines infektiösen Ursprungs der Inflammation <i>(mind. eines der folgenden Kriterien muss erfüllt sein)</i> <ol style="list-style-type: none"> 1. Mikrobiologisch gesicherte Infektion 2. Klinisch gesicherte Infektion 3. Vermutete Infektion 	
II. Nachweis einer systemischen inflammatorischen Wirtsreaktion (SIRS) <i>(mind. zwei der folgenden Kriterien müssen erfüllt sein)</i> <ol style="list-style-type: none"> 1. Hypothermie ($\leq 36^{\circ}\text{C}$) oder Hyperthermie ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) bestätigt durch eine rektale oder intravasale oder -vesikale Messung 2. Tachykardie ($\geq 90/\text{min}$) 3. Tachypnoe ($\geq 20/\text{min}$) und/oder arterieller $\text{pCO}_2 \leq 4,3 \text{ kPa}$ (33 mmHg) oder maschinelle Beatmung 4. Leukozytose $\geq 12\,000$ Leukozyten/μl oder Leukopenie $\leq 4\,000$ Leukozyten/μl und/oder $\geq 10\%$ unreife Neutrophile im Differenzialblutbild 	
III. Organdysfunktion innerhalb der letzten 24 Stunden <i>(mind. eines der folgenden Kriterien muss erfüllt sein)</i> <ol style="list-style-type: none"> 1. Akute Enzephalopathie (eingeschränkte Vigilanz, Unruhe, Desorientiertheit, Delir ohne Beeinflussung durch Psychotropika) 2. Thrombozytopenie (Thrombozyten $\leq 100\,000/\mu\text{l}$ oder Thrombozytenabfall $> 30\%$ innerhalb von 24 h ohne Blutverlust als Ursache) 3. Arterielle Hypoxämie ($\text{pO}_2 \leq 10 \text{ kPa}$ (75 mmHg) unter Raumluft, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 33 \text{ kPa}$ (250 mmHg) ohne manifeste pulmonale oder kardiale Grunderkrankung als Ursache) 4. Renale Dysfunktion (Urinausscheidung $\leq 0,5 \text{ ml/kg/h}$ über mind. 2 h trotz ausreichender Volumensubstitution und/oder Anstieg des Serum-Kreatinins $\geq 2 \times$ über den Referenzbereich des jeweiligen Labors) 5. Metabolische Azidose (Basendefizit $\geq 5,0 \text{ mEq/l}$ oder eine Plasma-Laktat-Konzentration $\geq 1,5 \times$ oberhalb des Referenzbereichs des jeweiligen Labors) 	
Sepsis:	Kriterien I und II
Schwere Sepsis:	Kriterien I, II und III
Septischer Schock:	Kriterien I und II und trotz adäquater Volumentherapie – und nicht durch eine andere Schockform erklärbarer – für mindestens 1 h anhaltender systolischer Blutdruck $\leq 90 \text{ mmHg}$ oder mittlerer arterieller Blutdruck $\leq 65 \text{ mmHg}$ oder notwendiger Vasopressoreinsatz, um den systolischen arteriellen Blutdruck $\geq 90 \text{ mmHg}$ oder den arteriellen Mitteldruck $\geq 65 \text{ mmHg}$ zu halten

Die neuen Sepsis-3-Kriterien

Die bisher benutzte Definition der Sepsis erwies sich jedoch in der initialen Diagnosestellung im Rettungsdienst, in der Notaufnahme und auf der Intensivstation als zu unspezifisch für eine Infektion oder einen schweren Verlauf. Auch aufgrund einer zwischenzeitlich besser verstandenen Pathophysiologie wurden die gängigen Definitionen überarbeitet und 2016 in einer neuen Sepsis-Definition (Sepsis-3) veröffentlicht.

Die Sepsis wird nun definiert als eine „lebensbedrohliche Organdysfunktion, die aufgrund einer fehlregulierten Wirtantwort auf eine Infektion hervorgerufen wird.“¹¹ Die SIRS-Kriterien, die zu unspezifisch und von geringen klinisch Nutzen seien, wurden gestrichen. Die SIRS-Kriterien können bei einfachen Infekten, Traumata oder bei Patienten nach Reanimation erfüllt sein, aber bei Patienten mit einer lebensbedrohlichen Infektion fehlen. Zusätzlich wurde angemerkt, dass eine entzündliche Reaktion des Wirts nicht zwangsläufig dem Körper schade, sondern ein Abwehrversuch des Körpers auf eine Infektion ist und somit nicht grundsätzlich etwas Negatives sei. Da eine Organdysfunktion jedoch entscheidend für die Prognose von schweren Infektionen ist, wurde die Abbildung der Organdysfunktion mit dem SOFA-Score (*Sequential/Sepsis-related Organ Failure Assessment Score*) in den Fokus gesetzt.

Der SOFA-Score bildet die respiratorische Funktion, das Nervensystem, das kardiovaskuläre System, die Leberfunktion inklusive Gerinnung und die Nierenfunktion ab (**Tabelle 2**).¹¹

Tabelle 2: SOFA-Score

System	0	1	2	3	4
Respiratorisches System PaO ₂ / FiO ₂ [mmHg (kPa)]	≥ 400 (53,3)	< 400 (53,3)	< 300 (40)	Beatmung < 200 (26,7)	Beatmung < 100 (13,3)
Gerinnung Thrombozyten [x 10 ³ /μl]	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20
Leberfunktion Bilirubin [mg/dl (μmol/l)]	< 1,2 (20)	1,2-1,9 (20-32)	2,0-5,9 (33-101)	6,0-11,9 (102-204)	> 12,0 (> 204)
Kardiovaskuläres System Hypotonie [mmHg] Katecholamine [μg/kg/min]	MAD > 70	MAD < 70	Dopamin ≤ 5 oder Dobutamin (jede Dosis)	Dopamin > 5-15 oder Adrenalin ≤ 0,1 oder Noradrenalin ≤ 0,1	Dopamin > 15 oder Adrenalin > 0,1 oder Noradrenalin > 0,1
Nervensystem GCS	15	14-13	12-10	9-6	< 6
Nierenfunktion Kreatinin [mg/dl] Urinausscheidung [ml/Tag]	< 1,2	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9 < 500	≥ 5,0 < 200

Der Ausgangs-SOFA-Score wird bei Patienten ohne vorbekannte Organ-dysfunktion als 0 Punkte angenommen.

Sepsis

Eine Sepsis liegt dann vor, wenn sich ein Patient akut um ≥ 2 Punkte nach dem SOFA-Score verschlechtert und reflektiert in der allgemeinen Krankenhaus-population eine Sterblichkeit von ≥ 10%.

Septischer Schock

Der septische Schock ist nach den neuen Kriterien definiert als eine „Untergruppe der Sepsis, bei der die vorliegenden zirkulatorisch zellulären/metabolischen Störungen so ausgeprägt sind, dass die Sterblichkeit substantiell zunimmt.“¹¹

Klinische Kriterien für einen septischen Schock sind:

1. Vasopressorengabe erforderlich, um bei persistierender Hypotonie einen mittleren arteriellen Druck von ≥ 65 mmHg aufrecht zu erhalten
2. Serum-Laktat > 2 mmol/l (> 18 mg/dl) trotz adäquater Volumensubstitution

Bei Patienten mit einem septischen Schock wird eine Sterblichkeit von $> 40\%$ angenommen.¹¹

qSOFA-Score

Zusätzlich zu den neuen Sepsis-Kriterien wurde als einfaches Screening Instrument für den ersten Patientenkontakt z.B. im Rettungsdienst, in der Arztpraxis oder in der Notaufnahme der quick (q)SOFA-Score eingeführt (**Tabelle 3**).

Tabelle 3: qSOFA-Score

Atemfrequenz	$\geq 22/\text{min}$
Verwirrtheit / Vigilanzstörung (GCS)	< 15
Systolischer Blutdruck	≤ 100 mmHg

Falls der qSOFA-Score 2 Punkte ergibt, ist von einer 3-fach erhöhten Sterblichkeit, bei 3 Punkten von einer 14-fach erhöhten Sterblichkeit auszugehen.¹²

1.3 Epidemiologie und Kosten

Da die Sepsis-Kriterien bis 1991 nicht einheitlich definiert waren und die Daten oft in retrospektiven Analysen erhoben wurden,^{7,10} ist die epidemiologische Datenlage trotz intensiver Sepsis-Forschung in den letzten Jahren weiterhin lückenhaft und variiert zwischen den einzelnen Ländern und Krankenhäusern stark. Somit ist davon auszugehen, dass die vorliegenden Zahlen eine grobe Annäherung sind und weitere Forschung notwendig ist.

In der 2007 vom *Kompetenznetzwerk Sepsis* veröffentlichten Epidemiologie-Studie betrug die Prävalenz der Sepsis in Deutschland 12,4%, die der schweren Sepsis und des septischen Schockes 11,0%, bezogen auf die Gesamtbevölkerung. In der Studie wurde die Inzidenz der Sepsis, der schweren Sepsis und des septischen Schocks mit 76-110/100 000 Einwohner angegeben. Die Mortalität der schweren Sepsis und des septischen Schocks lag bei 48,4% auf der Intensivstation und bei 55,2% im Krankenhaus.²

In den aktuellen vom *Kompetenznetzwerk Sepsis* 2016 veröffentlichten epidemiologischen Daten wurde die Prävalenz der schweren Sepsis und des septischen Schockes in der Studienpopulation mit 17,9% beschrieben. Die Inzidenz der schweren Sepsis und des septischen Schocks gab das *Kompetenznetzwerk Sepsis* mit 11,6% bezogen auf 1000 Intensivbehandlungstage an. Die Mortalität auf der Intensivstation wurde mit 34,3% und die Sterblichkeit während der Hospitalisierung mit 40,4% angegeben. Da die teilnehmenden Krankenhäuser jedoch nicht repräsentativ für die Gesamtheit der Kliniken in Deutschland waren, konnten im Gegensatz zu der 2007 veröffentlichten Studie keine Rückschlüsse auf die Gesamtbevölkerung getroffen werden.¹³

Vergleichbare Daten wurden in anderen Ländern erhoben. In Studien aus verschiedenen europäischen Ländern wurde eine Inzidenz der Sepsis von 66-114/100 000 Einwohner angegeben. Die Mortalität lag zwischen 30,8% und 55,1%.¹⁴⁻¹⁶

Die weltweite Inzidenz der Sepsis wurde mit 11-300/100 000 Einwohnern beschrieben. Die Mortalität wurde in verschiedenen Studien von 30% für die Sepsis bis 80% für den septischen Schock beschrieben.^{2,15,17-33}

Die Mortalität nimmt trotz der immer fortschrittlicheren Medizin je nach Studie ab oder bleibt unverändert,^{1,34} teilweise wird jedoch auch über eine steigende Mortalität berichtet.³⁵

In der Auswertung der Krankenhausstatistik, welche sich auf die deutschlandweiten Fallpauschalen bezieht, wurde 2007 bis 2013 ein jährlicher Anstieg der Sepsis in Deutschland von 5,7% verzeichnet.³⁶ Studien in den Vereinigten Staaten zeigten einen Anstieg der Inzidenz in den Jahren 1979 bis 2000 um 8,7%, welcher sich wahrscheinlich auch in den nächsten Jahren fortsetzen wird.^{1,21} Als Grund für den Inzidenzanstieg der Sepsis wird u.a. auch eine Zunahme von Patienten mit einer immunsuppressiven Therapie gesehen.³⁷ Neben den medizinischen Ursachen und dem demographischen Wandel wird auch ein Inzidenzanstieg durch die vermehrte Sepsis-Kodierung durch Vergütungsanreize diskutiert.³⁸

Zudem ist heutzutage die immense finanzielle Belastung durch die schwere Krankheit sowie die oft lange und intensive Behandlungsdauer von Bedeutung. Die Kosten der intensivmedizinischen Maßnahmen korrelieren direkt mit der Prävalenz der Sepsis und steigen auch aufgrund immer weiterer technischer und therapeutischer Fortschritte (z.B. Beatmungsmöglichkeiten und Monitormöglichkeiten) weiterhin an.^{39,40} Im Vergleich zu anderen Krankheitsursachen nehmen die Therapiekosten der Sepsis seit 1997 deutlich zu.^{41,42} In den Vereinigten Staaten von Amerika führte die Sepsis mit 20,3 Milliarden US-Dollar die Rangliste der kostenintensiven Krankheitsbilder an.⁴³ Die täglichen Kosten in Deutschland betragen geschätzt 1090 Euro und verursachen somit 2- bis 11-fach höhere Gesamtaufenthaltskosten im Vergleich zu Durchschnittspatienten im Krankenhaus.³⁹

Die steigende Inzidenz der Sepsis und die steigenden Kosten sind eng mit dem demographischen Wandel, der Zunahme der immunsupprimierten Patienten und dem immer besser werdenden Lebensstandard der Bevölkerung u.a. auch in den Entwicklungsländern gekoppelt, sodass mit einer weiteren Zunahme der Kosten zu rechnen ist.^{40,44,45} Erfolgreich therapierte und überlebende Patienten haben eine deutlich eingeschränkte Lebensqualität,⁴⁶ weswegen auch in der

Patientenversorgung Folgekosten zu erwarten sind. Indirekte Kosten für die Gesellschaft entstehen zudem durch den Produktivitätsverlust.⁴⁷

1.4 Diagnostik und Therapie

Gerade bei Sepsis-Patienten ist die schnelle, adäquate supportive und antiinfektive Therapie immens wichtig.^{48,49} Einige Autoren gehen von einem Anstieg der Letalität von 26 - 91% aus, falls die initiale Therapie nicht schnell und adäquat erfolgt.⁵⁰ Die Letalität von Patienten mit septischem Schock steigt bei inadäquater antimikrobieller Therapie bis um das 5-fache an.^{51,52} Dagegen reduziert eine frühzeitige, gezielte, adäquate und kausale Antibiotikatherapie die Letalität bei Bakteriämie mit grampositiven und gramnegativen Bakterien deutlich.⁵⁰ Die Therapie ist umso effektiver, je schneller sie begonnen wird; die Behandlung sollte innerhalb von einer Stunde nach Auftreten der schweren Sepsis oder des septischen Schocks beginnen („*golden hour of shock*“).

Die Blutkulturdiagnostik ist das wichtigste mikrobiologische Untersuchungsverfahren zur Diagnose der Bakteriämie in der Intensivmedizin.⁵³ Die Kenntnis über den zugrunde liegenden Erreger und die damit zusammenhängenden Resistenzen erlaubt eine gezielte antiinfektive Therapie und gibt Hinweise auf weiterführende diagnostische Maßnahmen. Die schnelle Diagnose der Sepsis und insbesondere der Infektionserregernachweis sind häufig mit Schwierigkeiten verbunden. Eine Bakteriämie oder Fungämie findet sich bei Patienten mit schwerer Sepsis oder einem septischen Schock in Studien nur bei ca. 30 - 40%, im klinischen Alltag häufig nur bei 10%.^{2,54} Zudem ist zu berücksichtigen, dass in Kliniken der Maximalversorgung eine große Zahl antibiotisch vorbehandelter Patienten aufgenommen wird, bei denen der aktuelle Goldstandard, der Erregernachweis aus Blutkulturen, aufgrund der mangelnden Sensitivität nicht gelingt.

Patienten mit einem Erregernachweis und gezielter antiinfektiver Therapie haben eine bessere Prognose, kürzere Liegezeiten und eine niedrigere Letalität.^{55,56} Dies macht eine Optimierung der kausalen Therapiemaßnahmen, eine Verbesserung der Diagnostik bei Sepsis-Patienten und die Kenntnis der verursachenden Erreger erforderlich. Somit wäre es wünschenswert, die

konventionelle, wenig sensitive und zeitaufwändige Blutkulturdiagnostik durch alternative Verfahren zu ersetzen. Der behandelnde Arzt sollte schneller therapierelevante Informationen, wie einen Erregernachweis, erhalten und auch bei antibiotisch vorbehandelten Patienten sollten zuverlässige Ergebnisse erzielt werden können.

Zu den alternativen Verfahren zählt der Einsatz von molekularbiologischen Methoden mit vermeintlich besserem und schnellerem Nachweis der Bakteriämie-Erreger. In den letzten Jahren wurden verschiedene, schneller durchführbare und im Vergleich zur Blutkulturdiagnostik sensitivere molekularbiologische Assays zum Erregernachweis eingeführt. Bei den Blutkultur unabhängigen Verfahren basierend auf der Polymerasekettenreaktion (PCR) werden die Breitspektrum-PCR und die Multiplex-PCR unterschieden.

Bei der Breitspektrum-PCR erfolgt die Amplifikation mit einem oder wenigen Primern zum Nachweis von bakterienspezifischer DNA, die in fast allen Bakterien zu finden ist. Daraufhin erfolgen die genauere Sequenzierung und ein Datenbankabgleich mit bekannten Erregern.

Bei der Multiplex-PCR werden die Erreger mit multiplen spezifischen Oligonukleotid-Primern direkt nachgewiesen.

Kommerziell erhältliche Multiplex-PCR Assays zum Nachweis von Bakteriämie- und Fungämie-Erregern aus Blut von SIRS- und Sepsis-Patienten, die unabhängig von der Blutkulturdiagnostik durchgeführt werden, sind SeptiFast® (Roche Molecular Systems, Deutschland), SepsiTst® (Molzym, Deutschland), Magicplex® (Seegene, Korea) und VYOO® (SIRS-Lab GmbH, Assets wurden nach Insolvenz der SIRS-Lab GmbH 2013 durch Analytik Jena AG übernommen). Septifast® detektiert 25 Pathogene einschließlich *mecA*, SepsiTst® mehr als 345 Pathogene und Magicplex® mehr als 90 Erreger inklusive *mecA*, *vanA* und *vanB*.⁵⁷ Die VYOO®-Multiplex-PCR identifiziert 41 bakterielle und fungale Spezies und detektiert 5 bedeutende Antibiotika-Resistenzgene innerhalb von 8 Stunden. Die meisten der Multiplex Assays haben ein CE Label, wurden aber bisher noch nicht durch die *U.S. Food and Drug Administration* anerkannt.^{58,59}

Neben der unbefriedigenden Sensitivität der Erregerdiagnostik und den Therapielücken in der Antiinfektivtherapie ist die steigende Zahl der antimikrobiellen Resistenzen maßgeblich für die inadäquate antiinfektiöse Therapie verantwortlich. Insbesondere nosokomiale Infektionen und multiresistente gramnegative Erreger stellen eine Herausforderung dar. Auch ein nicht ausreichend hoher Wirkspiegel am Ort der Infektion und eine nicht ausreichend hohe Dosierung der Antiinfektiva sind Gründe einer nicht adäquaten Therapie.⁵¹

Ergänzend spielen neben der Blutkulturdiagnostik die Gewinnung und Untersuchung von Körperflüssigkeiten aus anderen infektionsverdächtigen Arealen (Liquor, Urin, Wundsekrete, Trachealsekrete, Hautabstriche) eine wichtige Rolle, da so auch bei negativen Blutkulturen noch ein Erregernachweis gelingen kann. Schließlich ist auch der Einsatz von Entzündungsmarkern mit höherer Spezifität, wie die Bestimmung des Procalcitonins, neben der Leukozytenzählung und der Bestimmung des CRP-Wertes, zu empfehlen. Des Weiteren wurde beobachtet, dass die Anzahl der unreifen Granulozyten bei Infektionen signifikant höher war als bei Patienten ohne eine Infektion. Die Bestimmung der unreifen Granulozyten kann somit ein Marker zur Unterscheidung von SIRS-Patienten mit oder ohne Infektion sein.^{60,61}

Bausteine der Sepsistherapie sind die Fokussanierung, die adäquate antiinfektive Therapie und supportive Maßnahmen.

Eine antibiotische Therapie alleine kann manche Infektionsquellen nur unzureichend beherrschen. So sind operative Maßnahmen oder die Entfernung von Fremdkörpern für eine effektive Fokussanierung notwendig.

„*Hit hard and early*“ – Eine breite und frühe Erfassung der Infektionserreger mit Antiinfektiva ist für das Outcome der Sepsis essentiell.

Der Beginn der Therapie hat, mit Ausnahme der Blutkulturgewinnung, Priorität vor weiteren diagnostischen Maßnahmen.

Bei der Wahl der Antiinfektiva müssen neben dem individuellen Risikoprofil auch lokale Resistenzsituationen berücksichtigt werden. Da beispielsweise eine

zurückliegende antibiotische Therapie aufgrund Resistenzentwicklung gegen das verordnete Antibiotikum als Risikofaktor für eine erhöhte Letalität einer gramnegativen Sepsis gilt,⁶² sollten Komorbiditäten und Anamnese in die Therapieentscheidung mit einfließen. Bei unklarem Fokus wird zunächst der Einsatz von Breitspektrum-Antibiotika nach dem Prinzip „*hit hard*“ empfohlen. Bei vermutetem Fokus kann durch eine kalkulierte Kombinationstherapie eine Erfassung des Erregerspektrums bis zum Vorliegen der mikrobiellen Befunde erfolgen, insbesondere beim lebensbedrohlichen septischen Schock.⁶³ Um Nebenwirkungen, Kosten und Resistenzbildungen zu minimieren, sollen analog der Sepsis-Leitlinien die gewählten Therapieregime nach 48-72 h anhand des klinischen Verlaufes und der Erregerdiagnostik reevaluiert werden.⁶⁴ Hierdurch ist häufig eine Deeskalation auf erregerspezifische Substanzen möglich.

Initial wird der Einsatz von *Pseudomonas*-wirksamen Substanzen wie Piperacillin, Cephalosporinen der 3. und 4. Generation oder Carbapenemen empfohlen. Bei Verdacht auf eine Infektion mit MRSA sollen MRSA-wirksame Antibiotika (je nach Fokus z.B. Vancomycin oder Daptomycin) angewendet werden. Vom generellen Einleiten einer antimykotischen Therapie bei nicht immunsupprimierten oder neutropenen Patienten wird in den Leitlinien abgeraten.

Die Dauer der antimikrobiellen Therapie ist individuell verschieden, sollte jedoch 7 - 10 Tage betragen.

Die Sepsis als komplexe systemische inflammatorische Reaktion stellt häufig ein Krankheitskontinuum zwischen den einzelnen Stadien dar. Neben der antiinfektiven Therapie bedarf es einer vielschichtigen supportiven Behandlung mit dem Ziel, die Organfunktionen zu erhalten.

Maßnahmen zur hämodynamischen Stabilisierung beinhalten Flüssigkeitssubstitution sowie den Einsatz von Vassopressoren und Inotropika. Zudem werden Nierenersatzverfahren und Beatmung angewandt.

In der adjunktiven Therapie muss beispielsweise die Ernährung sowie die Substitution von Blut- und Gerinnungsprodukten berücksichtigt werden.

1.5 Patientenmanagement in der Medizinischen Klinik und Poliklinik I des Universitätsklinikums Würzburg während der Studie

Bei Patienten mit SIRS, Sepsis, schwerer Sepsis oder septischem Schock, die in der Medizinischen Klinik und Poliklinik I des Universitätsklinikums Würzburg in der Notaufnahme oder auf der Intensivstation aufgenommen worden waren, wurden, wenn möglich, leitliniengerecht mindestens zwei Pärchen Blutkulturen (je zwei aerobe und anaerobe Flaschen) abgenommen. Darüber hinaus wurden routinemäßig von allen Patienten weiteres Untersuchungsmaterial (z.B. Trachealsekret, Stuhlproben etc.) zur mikrobiologischen und virologischen Diagnostik entnommen, falls es von den behandelnden Ärzten als sinnvoll erachtet wurde. Danach wurden entsprechend der klinischen Routine auf eine empirische (bei unbekannter Infektionsquelle) oder eine kalkulierte (bei bekannter bzw. vermuteter Infektionsquelle) antibiotische Therapie umgestellt und parallel die standardisierte supportive SIRS- und Sepsistherapie, z.B. Volumenersatz, Katecholamintherapie, Beatmung, begonnen. Die initiale Antibiotikatherapie bei Patienten mit Sepsis entsprach den Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft⁶⁵ und den Guidelines der *Surviving Sepsis Campaign*. Sie bestand aus einer Breitbandantibiotikatherapie, die je nach Infektfokus und den Ergebnissen der Erregerdiagnostik modifiziert wurde. Bei einer nicht adäquaten initialen Antibiotikatherapie des Patienten wurde die Therapie durch die behandelnden Ärzte, ggf. nach Beratung durch Mikrobiologen und Infektiologen, modifiziert bzw. umgestellt. Nach Erhalt der Blutkultur- oder PCR-Ergebnisse wurde die Therapie im klinischen Kontext so angepasst, dass die nachgewiesenen Erreger erfasst wurden. Eine gezielte Deeskalation wurde dann angestrebt, wenn die behandelnden Ärzte es als sinnvoll erachteten.

Die Betreuung und Therapie der Patienten wurde von den Stations- und Oberärzten sowie dem Chefarzt im Rahmen der Klinikroutine gewährleistet, der Krankheitsverlauf wurde dokumentiert.

Die mikrobiologischen Untersuchungsmaterialien wurden routinemäßig im Institut für Hygiene und Mikrobiologie der Universität Würzburg bearbeitet und untersucht. Positive Befunde wurden durch die Ärzte der Mikrobiologie schnellstmöglich an die Stationen weitergeleitet und von den verantwortlichen Stationsärzten gemeinsam interpretiert und die sich ggf. ergebenden Konsequenzen umgesetzt.

2. Fragestellung

In der vorliegenden Arbeit soll die diagnostische Überlegenheit der Erregerdiagnostik der VYOO®-Multiplex-PCR gegenüber dem aktuellen Goldstandard, der Blutkulturdiagnostik, bei antibiotisch vorbehandelten Patienten mit fortbestehender Sepsis geprüft werden. Des Weiteren soll das Patientenkollektiv epidemiologisch erfasst werden. Die Daten wurden im Rahmen der IMPACT-Sepsis Studie erhoben. In der vorliegenden Arbeit wird die Subgruppe der antibiotisch vorbehandelten Patienten betrachtet. Die Subgruppe der antibiotisch nicht vorbehandelten Patienten ist nicht Teil dieser Arbeit.

3. Material und Methoden

3.1 IMPACT-Sepsis Studie

3.1.1 Studiendesign

Die IMPACT-Sepsis Studie untersuchte als monozentrische, prospektive, randomisierte Untersuchung in der Medizinischen Klinik und Poliklinik I des Universitätsklinikums Würzburg den klinischen Verlauf von Patienten mit SIRS, Sepsis, schwerer Sepsis und septischem Schock nach Umstellung auf eine gezielte Antibiotikatherapie mit Hilfe der VYOO[®]-Multiplex-PCR.

3.1.2 Zahl der Patienten und Studiendauer

Der Studienbeginn erfolgte im Mai 2010, nachdem die Beratung durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät Würzburg abgeschlossen war (Antragsnummer 41/10). Nach Einschluss von 200 Patienten wurde die Studie im Dezember 2011 beendet. Die Beobachtung der eingeschlossenen Patienten erfolgte von Aufnahme bis zur Entlassung. Nach Entlassung, Verlegung in ein anderes Krankenhaus oder eine Rehabilitationseinrichtung endete der Beobachtungszeitraum.

3.1.3 Aufnahme in die Studie

Eingeschlossen in die Studie wurden Patienten über 18 Jahren, die mit V.a. SIRS oder gesicherter Sepsis entsprechend der ACCP/SCCM-Kriterien über die Notaufnahme, die Aufnahmestation oder die Intensivstation stationär in die Medizinische Klinik und Poliklinik I des Universitätsklinikums Würzburg aufgenommen wurden.

3.1.4 Mikrobiologische Untersuchungsmethoden

3.1.4.1 Blutkulturen

Nach der Durchführung der klinischen Untersuchungen wurden den Patienten bei der routinemäßigen Blutentnahme, wenn möglich leitliniengerecht, mindestens 40 ml Blut für mindestens zwei Blutkulturpärchen (je zwei aerobe

und anaerobe Flaschen á 10 ml) entnommen und in die Blutkulturflaschen geimpft (MIQ 3a 2007). Die Entnahme von Blutkulturen entsprach der hausinternen klinischen Versorgungsroutine. Zeitgleich wurden zusätzlich 2 x 5 ml EDTA-Blut für die PCR-Diagnostik abgenommen und weiterverarbeitet (siehe 3.1.4.2).

Nach der Blutentnahme wurden die Blutkulturen während der Kernarbeitszeiten von 8.00 bis 16.00 Uhr schnellstmöglich in das Institut für Hygiene und Mikrobiologie gebracht. Dort wurden die Blutkulturen routinemäßig verarbeitet und bebrütet. Bei positivem Signal wurden die Blutkulturen mikroskopiert. Das Ergebnis der Mikroskopie wurde sofort telefonisch an die Stationsärzte durchgegeben. Eine definierte Menge des Blutkulturnährmediums wurde auf festen Nährmedien subkultiviert; die angewachsenen Erreger wurden identifiziert und ausgetestet. Dies benötigte ca. 48 h, in Einzelfällen bis zu 72 h. Bei positiven Erregernachweis wurde die antibiotische Therapie des Patienten entsprechend dem Antibiogramm angepasst. Falls zu verschiedenen Zeitpunkten Proben für die Mikrobiologie entnommen wurden, wurde für die vorliegende Arbeit nur das Ergebnis der Blutkulturen berücksichtigt, welche zeitgleich mit dem EDTA-Blut für die PCR abgenommen wurden.

3.1.4.2 VYOO®-Multiplex-PCR

Zur weiteren Erregerdiagnostik wurde die VYOO®-Multiplex-PCR der Firma SIRS-Lab GmbH (jetzt Analytik Jena AG) eingesetzt. Die VYOO®-Multiplex-PCR ist ein diagnostisches Verfahren für den Nachweis von Bakterien und Pilzen bei Patienten mit Sepsis. Es erkennt 34 Sepsis-relevante Bakterien und 7 Pilzarten sowie 5 der häufigsten Resistenzgene (**Abbildung 1**).

Bacteria Gram-positive	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Candida dubliniensis</i>
<i>Clostridium perfringens</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Morganella morganii</i>	<i>Candida glabrata</i>
<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Streptococcus sanguinis</i>	<i>Neisseria meningitidis</i>	<i>Candida krusei</i>
<i>Enterococcus faecium</i>	Bacteria Gram-negative	<i>Proteus mirabilis</i>	<i>Candida parapsilosis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Candida tropicalis</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Bacteroides fragilis</i>	<i>Serratia marcescens</i>	Resistances
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	<i>Burkholderia cepacia</i>	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	methicillin <i>mecA</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>	<i>Enterobacter aerogenes</i>	<i>Prevotella buccae</i>	vancomycin <i>vanA</i>
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>Prevotella intermedia</i>	vancomycin <i>vanB</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Prevotella melaninogenica</i>	β -lactamase <i>blaSHV</i> *
<i>Streptococcus bovis</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>	Fungi	β -lactamase <i>blaCTX-M</i> *
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	<i>Haemophilus influenzae (CTb)</i>	<i>Aspergillus fumigatus</i>	* several variants detected
<i>Streptococcus mutans</i>	<i>Klebsiella oxytoca</i>	<i>Candida albicans</i>	

Abbildung 1: Detektionsspektrum der VYOO®-Multiplex-PCR ⁵⁹

Somit umfassen die *Multiplex Primer Pools* den Nachweis der 99% wichtigsten eine Sepsis verursachenden Pathogene. Sehr seltene Erreger oder bisher unbekannte Erreger werden nicht erfasst (**Abbildung 2**).⁵⁹

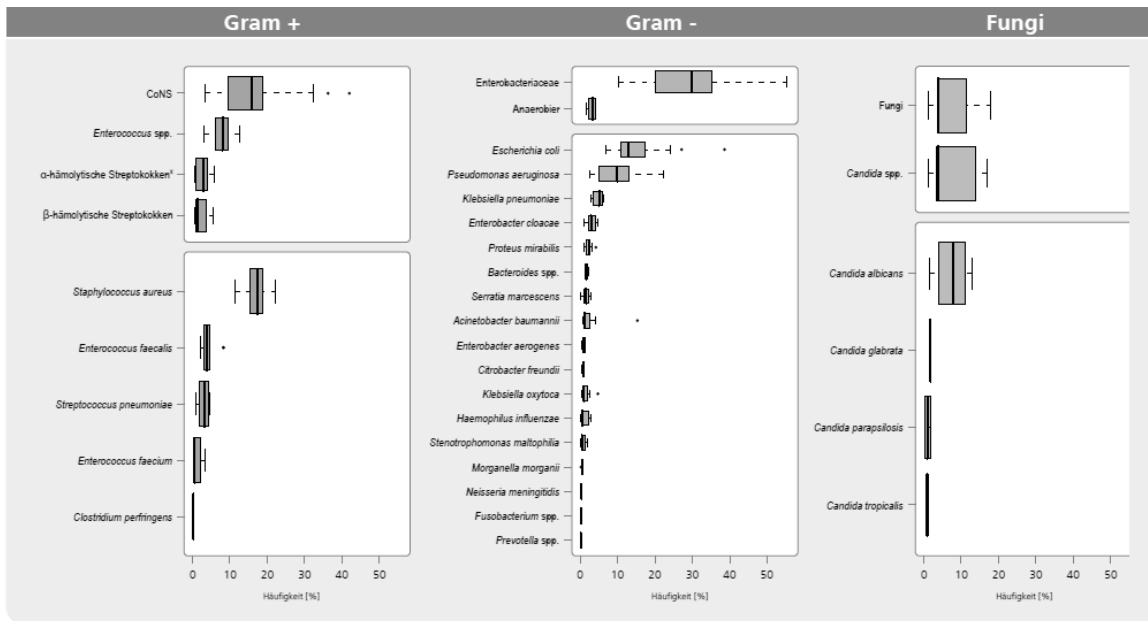


Abbildung 2: Häufigkeit von Sepsis Erregern nach einer Metaanalyse von 11 prospektiven klinischen Studien ⁵⁹

Die Probengewinnung (2 x 5 ml EDTA-Blut) erfolgte im Rahmen der routinemäßigen Blutentnahme durch die Schwestern, Pfleger und behandelnden Ärzte der Medizinischen Klinik und Poliklinik I. Das EDTA-Blut wurde von Montag bis Donnerstag jeweils vor 9 Uhr in das Institut für Hygiene und Mikrobiologie gebracht. Außerhalb der Kernarbeitszeiten wurde das Blut bei 4°C im Kühlschrank auf der Station gelagert und am nächsten Wochentag (Ausnahme freitags) bis spätestens 9 Uhr in das Labor transportiert.

Die PCR zum Nachweis der Erreger wurde täglich von Montag bis Donnerstag in der Mikrobiologie durchgeführt. Proben, die am Wochenende, Vortag oder in der Nacht eingingen, wurden am nächsten Morgen bzw. am Montag mittels PCR analysiert. Patienten, die sich Donnerstag nach 9 Uhr bis Sonntag 9 Uhr in der Klinik vorstellten, wurden nicht berücksichtigt.

Durchführung

Die Multiplex-PCR wurde nach den Angaben der Hersteller im Institut für Hygiene und Mikrobiologie der Universität Würzburg durchgeführt. Die Ergebnisse wurden der Klinik mitgeteilt.

Wiederholung der Diagnostik

Wiederholt wurde die PCR unter folgenden Bedingungen:

- Beschädigung des Untersuchungsgefäßes
- Totale DNA-Konzentration weniger als 20 µg vor der LOOXSTER®-Extraktion oder weniger als 0,5 µg nach der LOOXSTER®-Extraktion
- Bei Inhibition (bei negativer interner Positivkontrolle)
- Bei positiver Negativkontrolle

3.1.4.3 Laborchemische Untersuchungen

Es wurden routinemäßig alle Laboruntersuchungen durchgeführt, die von den behandelnden Ärzten für notwendig erachtet wurden. In der Statistik wurden die Laborwerte berücksichtigt, die am Abnahmetag des EDTA-Blutes für die PCR abgenommen wurden.

3.2 Datenmanagement

Die im Rahmen der Klinikroutine erhobenen studienrelevanten Daten wurden aus den Patientenakten, dem SAP® System des Universitätsklinikums Würzburg sowie aus der Dokumentation des Institutes für Hygiene und Mikrobiologie erhoben und in Microsoft Excel® 2010 pseudonymisiert erfasst.

3.3 Statistische Methoden

Die Auswertung der 57 Patienten erfolgte mit der Software SPSS® 22 (IBM) und Excel® 2010 und 2011 (Microsoft). Da die Daten retrospektiv erhoben wurden, konnten nicht alle Parameter vollständig erfasst werden.

Häufigkeiten zur Charakterisierung und deskriptiven Darstellung des Patientenkollektivs wurden durch Errechnung des Mittelwerts, des Minimums bzw. Maximums, des Medians und der Standardabweichung beschrieben.

Die Normalverteilung der Variablen wurde mittels *Kolmogorov-Smirnov-Test* sowie des *Shapiro-Wilk-Tests* geprüft.

Korrelationen zwischen ordinal skalierten Variablen ohne linearen Zusammenhang wurden mittels *Korrelationskoeffizient nach Spearman* untersucht.

Mithilfe des *Exakten Tests nach Fisher* wurden Gruppenvergleiche bei unverbunden unabhängigen binären Stichproben erhoben. Der *Chi-Quadrat-Test* wurde zum Vergleich von mehr als zwei Gruppen bzw. von mehr als zwei Kategorien angewendet.

Zum Vergleich von zwei Mittelwerten eines quantitativen Merkmals wurde der *t-Test* für unabhängige Stichproben benutzt. Vergleiche zwischen quantitativen Merkmalen mehrerer Subgruppen wurden mittels Varianzanalyse (ANOVA) untersucht. Voraussetzungen für die Berechnung der Gruppenvergleiche sind Varianzhomogenität sowie eine Normalverteilung der zu untersuchenden Variablen. Die Varianzhomogenität wurde unter Verwendung des *Levene-Tests* geprüft. Bei Verletzung dieser Voraussetzung, d.h. bei Varianzheterogenität, kam der *Welch-Test* zur Anwendung. War die Testvariable nicht normalverteilt, wurde der nichtparametrische *Mann-Whitney-U-Test* angewendet. Für Gruppenvergleiche von kategorialen verbunden abhängigen Testvariablen kam der *McNemar-Test* zur Anwendung.

In der logistischen Regression wurde durch den *Wald-Test* geprüft, welche unabhängigen Faktoren einen Einfluss auf die nominal abhängige Variable haben. Das Skalenniveau der unabhängigen Variablen war hierbei beliebig. Hatte die abhängige Variable zwei Ausprägungen, kam die binäre logistische Regression zum Einsatz, hatte diese mehrere Ausprägungen, wurde die multinominale logistische Regression angewandt.

Bei allen inferenzstatistischen Tests wurde ein *p-Wert* von $< 0,05$ als statistisch signifikant angenommen.

Verzerrung/Bias

Die Ergebnisse der Untersuchungen (Blutkulturen und PCR) wurden von zwei verschiedenen Ärzten im Rahmen der Routine ausgewertet, sodass die Kenntnis des einen Testergebnisses nicht das zweite Testergebnis beeinflussen konnte.

4. Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

In der Medizinischen Klinik und Poliklinik I des Universitätsklinikums Würzburg wurden zwischen Mai 2010 und August 2011 57 antibiotisch vorbehandelte Patienten mit Verdacht auf SIRS oder eine Form der Sepsis stationär aufgenommen. Die Patienten wurden im Rahmen der IMPACT-Sepsis Studie erfasst und es wurde eine VYOO®-Multiplex-PCR durchgeführt. Bei einem Patienten konnte die vorherige Antibiotikatherapie nicht eindeutig geklärt werden, wurde jedoch angenommen.

Der Einschluss in die Studie erfolgte im Mittel 0,54 Tage nach Aufnahme oder Übernahme in die Medizinische Klinik und Poliklinik I. Die längste Differenz zwischen Aufnahme im Computersystem des Krankenhauses und Einschluss in die Studie betrug 12 Tage.

Eine Übersicht über die Patientencharakteristik zeigt **Tabelle 14**.

4.1.1 Alter und Geschlechtsverteilung

Die Geschlechterverteilung lag bei 63,2% ($n = 36$) Männern und bei 36,8% ($n = 21$) Frauen. Das durchschnittliche Alter betrug 59,8 ($SD = 16,4$) Jahre mit einer Spanne von 23 bis 87 Jahren. Die Tests auf Normalverteilung (*Kolmogorov-Smirnov-Test*, *Shapiro-Wilk-Test*) zeigten keine signifikante Abweichung von der Normalverteilung. Somit ist anzunehmen, dass das Alter normalverteilt ist. Zudem hat der *Levene-Test* keine Verletzung der Varianzhomogenität gezeigt, sodass die Voraussetzungen für die Berechnung eines *t-Tests* erfüllt sind. Die Ergebnisse des *t-Tests* für unabhängige Stichproben ergaben, dass sich Männer ($M = 57,6$; $SD = 16,22$) und Frauen ($M = 63,67$; $SD = 16,29$) nicht signifikant im Alter unterscheiden (*t-Test*: $p = 0,178$).

4.1.2 Vordiagnosen

Die eingeschlossenen Patienten wurden auf 20 ausgewählte Vordiagnosen untersucht, wobei 80% der Patienten mindestens eine weitere Vordiagnose hatten (**Tabelle 4**). Der Body-Mass-Index lag im Mittel bei 27,1 kg/m² (*SD* = 4,5). Im Mittel lagen 3,61 (*Min.* = 1; *Max.* = 9; *SD* = 1,87) der erfassten Vorerkrankungen vor. Über die Hälfte der Patienten (64,9%, n = 37) hatten somit gleichzeitig 3 oder mehr Vorerkrankungen.

Tabelle 4: Vordiagnosen der Patienten

	%	Anzahl [n]
Arterielle Hypertonie	47,4	27
Gastrointestinale Vorerkrankung	31,6	18
Diabetes mellitus Typ 2	26,3	15
Chronische Niereninsuffizienz	24,6	14
Sonstige maligne Vorerkrankung	17,5	10
Hyperlipidämie	17,5	10
Vorhofflimmern	14,0	8
Nikotinabusus	14,0	8
Lymphom	14,0	8
Psychische Vorerkrankung	12,3	7
Koronare Herzerkrankung	12,3	7
Leukämie	10,5	6
Hyperurikämie	8,8	5
Multipl. Myelom	7,0	4
Herzinsuffizienz	7,0	4
COPD	5,3	3
Apoplex	5,3	3
Diabetes mellitus Typ 1	3,5	2
Familiäre Prädisposition für CVE	1,8	1
Weitere Vorerkrankungen	80,7	46

4.1.3 Immunsuppression

43,9% (n = 25) der eingeschlossenen Patienten waren immunsupprimiert. Als immunsupprimiert wurden diejenigen Patienten gewertet, die eine immunsuppressive oder zytostatische Therapie zum Beobachtungszeitraum einnahmen, vor kurzem eine zytostatische Therapie erhalten hatten oder sich zum Einschlusszeitpunkt in Aplasie befanden. In 72% der Fälle lag eine Immunsuppression auf Grund einer malignen Grunderkrankung vor (**Tabelle 5**).

Tabelle 5: Immunsuppression (n = 25)

Grund	%	Anzahl [n]
Malignom	72	18
Leukämie	24	6
Lymphom	16	4
Multiples Myelom	16	4
Sonstiges Malignom	16	4
Organtransplantation	12	3
Exanthem	4	1
Kolitis	4	1
Rheumatische Erkrankung	4	1
Sonstige Erkrankung	4	1

4.1.4 Einweisung

Von den eingeschlossenen Patienten wurden 54,4% (n = 31) aus dem ambulanten Bereich (häusliche Umgebung oder Pflegeheim) eingewiesen. 22,8% (n = 13) der Fälle wurden aus anderen Krankenhäusern und 12,3% (n = 7) wurden aus anderen Fachdisziplinen oder von der Normalstation der Inneren Medizin übernommen.

4.1.5 SIRS- / Sepsis-Kriterien

Eingeschlossen wurden alle Patienten, bei denen bei Auf- und Übernahme der Verdacht auf SIRS oder eine Sepsis bestand (entsprechend der Sepsis-Definition nach den mod. ACCP/SCCM Konsensus-Konferenz Kriterien von 1992). Bei 7% (n = 4) bestand nach den Kriterien ein septischer Schock, bei 47,4% (n = 27) eine schwere Sepsis und bei 31,6% (n = 18) eine Sepsis; 14% (n = 8) der eingeschlossenen Patienten erfüllten formal die SIRS- oder Sepsis-Kriterien nicht (**Tabelle 6**).

Tabelle 6: SIRS- / Sepsis-Kriterien

	%	Anzahl [n]
Grad der Sepsis		
Kriterien nicht erfüllt	14	8
SIRS	0	0
Sepsis	31,6	18
Schwere Sepsis	47,4	27
Septischer Schock	7	4
SIRS-Kriterien		
Hypothermie ($\leq 36^{\circ}\text{C}$) oder Hyperthermie ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)	52,6	30
Tachykardie	64,9	37
Tachypnoe und / oder arterieller $\text{pCO}_2 \leq 4,3 \text{ kPA}$ (33 mmHg) oder maschinelle Beatmung	61,4	35
Leukozytose oder Leukozytopenie und / oder $\geq 10\%$ unreife Neutrophile	59,6	34
Organdysfunktion		
Renale Dysfunktion	24,6	14
Thrombozytopenie	17,5	10
Enzephalopathie	12,3	7
Hypotension	12,3	7
Hypoxämie	12,3	7
Azidose	8,8	5

Gemäß den Kriterien der ACCP/SCCM Konsensus-Konferenz lag bei den 27 Patienten mit schwerer Sepsis mindestens eine Organdysfunktion vor. Am häufigsten wurde eine renale Dysfunktion (37%, n = 10) und eine Thrombozytopenie (33,3%, n = 9) diagnostiziert. Jeweils 22,2% (n = 6) der

Patienten mit schwerer Sepsis hatten eine akute Enzephalopathie oder eine Hypoxämie. Bei 7,4% (n = 2) lag eine Azidose vor.

Von den vier Patienten mit septischen Schock hatten 75% (n = 3) eine renale Dysfunktion, 50% (n = 2) eine Azidose und je 25% (n = 1) eine Enzephalopathie oder Thrombozytopenie. Bei keinem Patienten mit einem septischen Schock lag bei Einschluss eine Hypoxämie vor, jedoch waren 75% dieser Patienten bei Einschluss invasiv beatmet.

Durchschnittlich waren bei Patienten mit septischen Schock 2,75 (Min. = 2; Max. = 4; SD = 0,96) Organsysteme dysreguliert, während bei Patienten mit schwerer Sepsis im Mittel 1,31 (Min. = 1; Max. = 4; SD = 0,70) Organstörungen vorlagen.

51,6% (n = 16) der Patienten mit einer schweren Sepsis oder einem septischen Schock waren immunsupprimiert, während der Anteil der Immunsuppression bei den übrigen Patienten 34,6% (n = 9) betrug.

4.1.6 Vitalwerte bei Aufnahme

Der mittlere arterielle Druck (MAD) lag im Mittel bei 83,57 mmHg, die Atemfrequenz bei 23,44/min und die Herzfrequenz bei 100,26/min (**Tabelle 7**).

Tabelle 7: Vitalwerte bei Aufnahme

	Min.	Max.	M	SD
MAD [mmHg]	47	120,33	83,57	18,00
Atemfrequenz [/min] (n=41)	11	50,00	23,44	8,12
Herzfrequenz [Schläge/min]	50	150,00	100,26	24,02

4.1.7 Infektionsfokus

Der Infektionsfokus war bei der Hälfte der Patienten (50,9%; n = 29) bronchopulmonal. Der zweithäufigste Fokus wurde mit 7% (n = 4) im Urogenitaltrakt diagnostiziert. Bei 29,8% (n = 17) der Fälle blieb die Fokussuche erfolglos (**Tabelle 8**).

Tabelle 8: Infektionsfokus

	%	Anzahl [n]
Bronchopulmonaler Fokus	50,9	29
Urogenitaler Fokus	7,0	4
Infektion der Weichgewebe	5,3	3
Gastrointestinaler Fokus	5,3	3
Infektion des knöchernen Bewegungsapparates	1,8	1
Unklarer Fokus	29,8	17

4.1.8 Liegedauer und Intensivaufenthalt

Die durchschnittliche Liegedauer im Krankenhaus betrug 14,2 Tage (*Min.* = 0; *Max.* = 100; *SD* = 16,4) (**Tabelle 9**). 52,6% (n = 30) der Patienten wurden auf der Intensivstation behandelt (**Tabelle 10**). Dabei mussten 53,3% (n = 16) dieser Patienten auf der Intensivstation beatmet werden, was 28,1% des Gesamtkollektivs entspricht. Die durchschnittliche Liegedauer auf der Intensivstation betrug 7 Tage (*Min.* = 0; *Max.* = 41; *SD* = 9,9) (**Tabelle 11**).

Signifikante Unterschiede zwischen Sepsisgrad und Liegedauer im Krankenhaus (*ANOVA*: $p = 0,998$) oder auf Intensivstation (*ANOVA*: $p = 0,505$) ergaben sich nicht.

Die Patienten, die an einer schweren Sepsis oder an einem septischen Schock bei Aufnahme in die Klinik litten, waren im Durchschnitt nicht länger in der Klinik (*ANOVA*: $p = 0,998$) oder in intensivmedizinischer Behandlung (*ANOVA*: $p = 0,296$), als Patienten mit einer leichteren Form der Erkrankung (Kriterien nicht erfüllt, SIRS, Sepsis).

Tabelle 9: Liegedauer [Tage]

	Min.	Max.	M	SD	Anzahl [n]
Septischer Schock	7	27	14,0	8,9	4
Schwere Sepsis	2	48	14,1	12,0	27
Sepsis	0	100	14,7	23,6	18
Kriterien nicht erfüllt	1	49	13,4	15,2	8
Gesamt	0	100	14,2	16,4	57

Tabelle 10: Intensivmedizinische Behandlung

	%	Anzahl [n]	Anzahl [n] (gesamt)
Septischer Schock	100	4	4
Schwere Sepsis	70,4	19	27
Sepsis	16,7	3	18
Kriterien nicht erfüllt	50	4	8
Gesamt	52,6	30	57

Tabelle 11: Liegedauer auf der Intensivstation [Tage]

	Min.	Max.	M	SD	Anzahl [n]
Septischer Schock	7	12	9,5	2,1	4
Schwere Sepsis	0	41	5,8	9,2	19
Sepsis	0	40	14,3	22,3	3
Kriterien nicht erfüllt	0	11	4,5	4,7	4
Gesamt	0	41	7,0	9,9	30

Jedoch befanden sich die Patienten, die eine schwere Sepsis oder einen septischen Schock hatten, signifikant (*Fisher Test: $p = 0,01$*) häufiger in intensivmedizinischer Behandlung, als Patienten mit einer leichteren Form der Erkrankung (**Tabelle 12**).

Tabelle 12: Intensivmedizinische Behandlung nach Sepsisgrad

	%	Anzahl [n]
Septischer Schock / Schwere Sepsis	76,7	23
Sepsis / SIRS / Kriterien nicht erfüllt	23,3	7
Gesamt	100	30

4.1.9 Letalität und Entlassmanagement

Die intrahospitale Letalität betrug 22,8% ($n = 13$). Es zeigten sich signifikante Unterschiede bezüglich der Gradeinteilung der Sepsis und der mit der Schwere

der Sepsis zunehmenden Letalität (*Chi-Quadrat-Test: $p = 0,023$*). Bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischen Schock wurde eine Letalität von 32,3% verzeichnet (**Tabelle 13**).

Die Anzahl der eingesetzten Antibiotika korrelierte signifikant mit der Letalität (*Korrelation nach Spearman: $p < 0,001$*).

Sowohl die Liegedauer im Krankenhaus (*Korrelation nach Spearman: $p = 0,088$*) als auch die Liegedauer auf Intensivstation (*Korrelation nach Spearman: $p = 0,624$*) war nicht signifikant mit der Letalität assoziiert. Auch das Alter der Patienten hatte keinen Zusammenhang mit der Sterblichkeit (*Korrelation nach Spearman: $p = 0,346$*). Interessanterweise wurde kein Zusammenhang zwischen Komorbidität - gemessen an der Anzahl der Vorerkrankungen - und der Letalität festgestellt (*Korrelation nach Spearman: $p = 0,746$*).

Die Sterblichkeit wurde auch nicht vom denkbar negativ prognostischen Faktor Immunsuppression (*Fisher Test: $p = 0,35$*) oder Vorliegen eines Malignoms (*Fisher Test: $p = 0,52$*) beeinflusst.

Tabelle 13: Letalität nach Sepsisgrad

Sepsisgrad	verstorben [n]	gesamt [n]	Letalität [%]
Septischer Schock	3	4	75
Schwere Sepsis	7	27	25,9
Sepsis	1	18	5,6
Kriterien nicht erfüllt	2	8	25
Gesamt	13	57	22,8

Bei über der Hälfte (53,8%, $n = 7$) der verstorbenen Patienten lag ein bronchopulmonaler Infektionsfokus vor. Bei vier Patienten (30,8%) war der Fokus unklar. Bei je einem Patienten (7,7%) lag eine Infektion des Knochens (infizierte Hüftpfanne) bzw. eine Infektion der Weichgewebe (infizierter Dekubitus) vor. Somit betrug die Letalität einer respiratorischen Infektion in vorliegender Population 24,1%.

Nach Ausheilung der Infektion wurden 61,4% der Patienten ($n = 35$) nach Hause entlassen, 10,5% ($n = 6$) wurden im Universitätsklinikum Würzburg in

eine andere Fachrichtung und 5,3% (n = 3) wurden in ein anderes Krankenhaus oder direkt in eine Rehabilitationseinrichtung verlegt.

Table 14: Patientencharakteristik

Eigenschaft	%	Anzahl [n]
Beobachtungszeitraum [mm/jjjj]	05/2010 – 08/2011	
Geschlecht		
Weiblich	36,8	21
Männlich	63,2	36
Alter [Jahre]		
M / SD	59,8 / 16,4	
Min. – Max.	23 – 87	
Einweisung		
Ambulant	54,4	31
Übernahme von extern	22,8	13
Übernahme von intern	12,3	7
Infektionsfokus		
Bronchopulmonaler Fokus	50,9	29
Urogenitaler Fokus	7,0	4
Infektion der Weichgewebe	5,3	3
Gastrointestinaler Fokus	5,3	3
Infektion des knöchernen Bewegungsapparates	1,8	1
Unklarer Fokus	29,8	17
Grad der Sepsis		
Kriterien nicht erfüllt	14	8
SIRS	0	0
Sepsis	31,6	18
Schwere Sepsis	47,4	27
Septischer Schock	7	4
Behandlung auf Intensivstation	52,6	30
Liegedauer im Krankenhaus [Tage]		
M / SD	14,2 / 16,4	
Min. – Max.	0 – 100	
Liegedauer auf Intensivstation [Tage]		
M / SD	7,0 / 9,9	
Min. – Max.	0 – 41	
Dauer der antibiotische Vortherapie [Tage]		
M / SD	4,3 / 5,3	
Min. – Max.	1 – 15	
Schicksal		
Verstorben	22,8	13
Entlassung nach Hause	61,4	35
Verlegung, intern	10,5	6
Verlegung, extern	5,3	3

4.1.10 Antibiotische Vortherapie

Die antibiotische Vortherapie bestand bei Aufnahme im Durchschnitt seit 4,3 Tagen (*Min.* = 1; *Max.* = 15; *SD* = 5,25). 21% (n = 12) der Patienten nahmen Antibiotika als Dauertherapie ein, hierbei waren 91,7% (n = 11) bei Einschluss immunsupprimiert und alle diese Patienten (n = 12) hatten ein Malignom.

73,7% (n = 42) der Fälle erhielten vor Aufnahme ein Antibiotikum, 14% (n = 8) erhielten zwei verschiedene Antibiotika und 8,8% (n = 5) erhielten vor Aufnahme drei verschiedene Antibiotika. Bei 3,5% (n = 2) der Patienten konnte die Art und Anzahl der Antibiotikavortherapie nicht eindeutig geklärt werden.

Die applizierten Antibiotikaklassen und dazugehörigen Wirkstoffe der vorbehandelten Patienten vor Auf-/Übernahme sind in **Tabelle 15** nach Infektionsfokus aufgeführt.

Tabelle 15: Antibiotikavortherapie nach Infektionsfokus

Infektionsfokus	Antibiotikaklasse	%	n	Antibiotikum	%	n			
Bronchopulmonaler Fokus	Penicilline	31,0	9	Amoxicillin	44,4	4			
				Amoxicillin/ Clavulansäure	22,2	2			
				Piperacillin/ Tazobactam	22,2	2			
				Ampicillin/ Sulbactam	11,1	1			
	Trimethoprim/ Sulfamethoxazol	17,2	5	Cotrimoxazol	100,0	5			
	Cephalosporine	13,8	4	Cefpodoxim	75,0	3			
				Cefuroxim	25,0	1			
	Fluorchinolone	13,8	4	Ciprofloxacin	25,0	1			
				Moxifloxacin	75,0	3			
				Makrolide	13,8	4	Azithromycin	50,0	2
Clarithromycin							25,0	1	
			Erythromycin	25,0	1				
	Carbapeneme	6,9	2	Meropenem	100,0	2			
	Lincosamide	3,5	1	Clindamycin	100,0	1			
Urogenitaler Fokus	Penicilline	33,3	1	Amoxicillin/ Clavulansäure	33,3	1			
				Fluorchinolone	33,3	1	Ciprofloxacin	33,3	1
				Nitroimidazole	33,3	1	Metronidazol	33,3	1

Infektionsfokus	Antibiotikumklasse	%	n	Antibiotikum	%	n
Infektion der Weichgewebe	Carbapeneme	66,7	2	Meropenem	100,0	2
	Glykopeptide	66,7	2	Vancomycin	100,0	2
	Fluorchinolone	33,3	1	Ciprofloxacin	100,0	1
	Nitroimidazole	33,3	1	Metronidazol	100,0	1
	Penicillin	33,3	1	Amoxicillin/ Clavulansäure	100,0	1
Gastrointestinaler Fokus	Fluorchinolone	66,7	2	Ciprofloxacin	100,0	2
	Penicilline	33,3	1	Piperacillin/ Tazobactam	100,0	1
	Trimethoprim und Sulfamethoxazol	33,3	1	Cotrimoxazol	100,0	1
Infektion des knöchernen Bewegungsapparates	Lincosamide	100,0	1	Clindamycin	100,0	1
Unklarer Fokus	Chinolone	41,2	7	Ciprofloxacin	57,1	4
				Moxifloxacin	28,6	2
				Levofloxacin	14,3	1
	Trimethoprim und Sulfamethoxazol	29,4	5	Cotrimoxazol	100,0	5
				Cephalosporine	23,5	4
	Cefuroxim	25,0	1			
	Cefixim	25,0	1			
	Ceftriaxon	25,0	1			
	Penicilline	17,7	3	Amoxicillin/ Clavulansäure	33,3	1
				Ampicillin/ Sulbactam	33,3	1
				Piperacillin/ Sulbactam	33,3	1
	Lincosamide	5,9	1	Clindamycin	100,0	1
	Nitroimidazole	5,9	1	Metronidazol	100,0	1

4.2 Antibiotikatherapie während des stationären Aufenthaltes

Die Latenz zwischen Aufnahme der Patienten und der ersten Antibiotikagabe betrug im Durchschnitt 2:32 h (**Tabelle 16**). Die Tests auf Normalverteilung (*Kolmogorov-Smirnov-Test*, *Shapiro-Wilk-Test*) zeigten signifikante Abweichungen von der Normalverteilung, sodass zur Berechnung der Unterschiede der *Mann-Whitney-U-Test* angewendet wurde.

Ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit einer schweren Ausprägung der Erkrankung und einer leichten Form bezüglich der Dauer bis zur Antibiotikagabe zeigte sich nicht (*Mann-Whitney-U-Test: $p = 0,467$*). Ebenfalls nicht signifikant war der Gruppenvergleich bezüglich der Latenzzeit bei verstorbenen Patienten und denjenigen, welche die Erkrankung überlebten (*Mann-Whitney-U-Test: $p = 0,562$*).

Tabelle 16: Latenz zwischen Aufnahme und Antibiotikumerstgabe nach Aufnahme / Übernahme nach Sepsisgrad [hh:mm]

	Min.	Max.	Median	M	SD	Anzahl [n]
Septischer Schock / schwere Sepsis	00:18	10:00	2:16	02:44	02:11	21
Sepsis / SIRS / Kriterien nicht erfüllt	00:15	08:26	1:48	02:16	01:58	17
Gesamt	00:15	10:00	2:01	02:32	02:05	38

Im Durchschnitt erhielten die Patienten 3,51 verschiedene Antibiotika. Die Anzahl der erhaltenen Antibiotika korrelierte jedoch nicht mit dem Ausprägungsgrad der Sepsis (*Korrelation nach Spearman: $p = 0,297$*).

Tabelle 17: Anzahl der Antibiotika nach Sepsisgrad

	Min.	Max.	Median	M	SD	Anzahl [n]
Septischer Schock / schwere Sepsis	1	9	4	3,87	1,78	31
Sepsis / SIRS / Kriterien nicht erfüllt	1	9	2	3,08	2,26	26
Gesamt	1	9	3	3,51	2,04	57

Die applizierten Antibiotikaklassen und dazugehörigen Wirkstoffe der Patienten während des stationären Aufenthaltes sind in **Tabelle 18** nach Infektionsfokus aufgeführt.

Tabelle 18: Antibiotikatherapie während des stationären Aufenthaltes nach Infektionsfokus

Infektionsfokus	Antibiotikumklasse	%	n	Antibiotikum	%	n
Bronchopulmonaler Fokus	Fluorchinolone	69,0	20	Ciprofloxacin	55,0	11
				Moxifloxacin	35,0	7
				Levofloxacin	10,0	2
	Cephalosporine	65,5	19	Ceftriaxon	57,9	11
				Ceftazidim	31,6	6
				Cefuroxim	5,3	1
				Cefpodoxim	5,3	1
	Makrolide	65,5	19	Clarithromycin	68,4	13
				Azithromycin	5,3	1
				Erythromycin	26,3	5
	Penicilline	48,3	14	Piperacillin/ Tazobactam	85,7	12
				Amoxicillin/ Clavulansäure	7,1	1
				Ampicillin/ Sulbactam	7,1	1
	Carbapeneme	27,6	8	Meropenem	100,0	8
	Trimethoprim/ Sulfamethoxazol	13,8	4	Cotrimoxazol	100,0	4
	Oxazolidinone	10,3	3	Linezolid	100,0	3
	Glykopeptide	10,3	3	Vancomycin	100,0	3
	Nitroimidazole	6,9	2	Metronidazol	100,0	2
	Aminoglykoside	3,5	1	Gentamicin	100,0	1
	Ansamycine	3,5	1	Rifampicin	100,0	1
Cycline	3,5	1	Tigecyclin	100,0	1	
Epoxid-Antibiotika	3,5	1	Fosfomycin	100,0	1	
Lincosamide	3,5	1	Clindamycin	100,0	1	
Urogenitaler Fokus	Fluorchinolone	50,0	2	Ciprofloxacin	100,0	2
	Carbapeneme	50,0	2	Imipenem	50,0	1
				Meropenem	50,0	1
	Glykopeptide	50,0	2	Vancomycin	100,0	2
	Nitroimidazole	25,0	1	Metronidazol	100,0	1
	Cephalosporine	25,0	1	Ceftriaxon	100,0	1

Infektionsfokus	Antibiotikumklasse	%	n	Antibiotikum	%	n			
Infektion der Weichgewebe	Fluorchinolone	100,0	4	Ciprofloxacin	50,0	2			
				Moxifloxacin	50,0	2			
Infektion der Weichgewebe	Ampicilline	33,3	1	Piperacillin/ Tazobactam	100,0	1			
	Glykopeptide	66,7	2	Vanocmycin	100,0	2			
	Carbapeneme	33,3	1	Meropenem	100,0	1			
	Cephalosporine	33,3	1	Ceftazidim	100,0	1			
	Aminoglykoside	33,3	1	Gentamicin	100,0	1			
	Lincosamide	33,3	1	Clindamycin	100,0	1			
	Nitroimidazole	33,3	1	Metronidazol	100,0	1			
	Infektion der Weichgewebe	Fluorchinolone	100,0	4	Moxifloxacin	50,0	2		
Gastrointestinaler Fokus	Ampicilline	66,7	2	Piperacillin/ Tazobactam	50,0	1			
				Ampicillin/ Sulbactam	50,0	1			
	Chinolone	66,7	2	Ciprofloxacin	100,0	2			
	Carbapeneme	33,3	1	Meropenem	100,0	1			
	Epoxid-Antibiotika	33,3	1	Fosfomycin	100,0	1			
	Glykopeptide	33,3	1	Vanocmycin	100,0	1			
	Nitroimidazole	33,3	1	Metronidazol	100,0	1			
	Oxazolidinone	33,3	1	Linezolid	100,0	1			
Infektion des knöchernen Bewegungsapparates	Ampicilline	100,0	1	Piperacillin/ Tazobactam	100,0	1			
				Makrolid	100,0	1	Erythromycin	100,0	1
				Cephalosporine	100,0	1	Ceftazidim	100,0	1
				Fluorchinolone	100,0	1	Ciprofloxacin	100,0	1
				Cycline	100,0	1	Tigecyclin	100,0	1
				Epoxid-Antibiotika	100,0	1	Fosfomycin	100,0	1
Unklarer Fokus	Penicilline	100,0	18	Piperacillin/ Tazobactam	64,7	11			
				Amoxicillin/ Clavulansäure	11,8	2			
				Ampicillin/ Sulbactam	11,8	2			
				Ampicillin	5,9	1			
				Penicillin	5,9	1			
				Piperacillin/ Sulbactam	5,9	1			
				Carbapeneme	76,5	13	Meropenem	69,2	9
				Imepenem			30,8	4	
Fluorchinolone	58,8	10	Ciprofloxacin	100,0	10				

Infektionsfokus	Antibiotikumklasse	%	n	Antibiotikum	%	n
	Cephalosporine		7	Ceftriaxon	71,4	5
				Cefotaxim	14,3	1
				Ceftazidim	14,3	1
	Makrolid	23,5	4	Clarithromycin	75,0	3
				Erythromycin	25,0	1
	Glykopeptide	23,5	4	Vancomycin	100,0	4
	Nitroimidazole	23,5	4	Metronidazol	100,0	4
	Lincosamide	17,7	3	Clindamycin	100,0	3
	Aminoglykoside	5,9	1	Gentamicin	100,0	1
	Cycline	5,9	1	Tigecyclin	100,0	1
	Epoxid-Antibiotika	5,9	1	Fosfomycin	100,0	1
	Oxazolidinone	5,9	1	Linezolid	100,0	1
	Trimethoprim/ Sulfamethoxazol	5,9	1	Cotrimoxazol	100,0	1

4.3 Mikrobiologische Erregerdiagnostik

Bei den eingeschlossenen Patienten wurden bei Aufnahme in 84,2% (n = 48) der Fälle zwei Pärchen, in 3,5% (n = 2) drei Pärchen und in 1,8% (n = 1) der Fälle vier Pärchen Blutkulturen abgenommen. Bei 8,8% (n = 5) der Patienten wurde nur ein Paar Blutkulturen eingeschickt. In einem Fall konnte kein Eingang von Blutkulturen verzeichnet werden. Bei allen Patienten wurde eine PCR-Diagnostik durchgeführt.

Insgesamt zeigten sich, Verunreinigungen ausgenommen, bei 21,4% (n = 12) der Patienten in der PCR und bei 12,5% (n = 7) in der Blutkulturdiagnostik ein positiver Erregernachweis (bei n = 56). Insgesamt wurden 21 Erreger detektiert, davon 14 Erreger in der PCR und 7 Erreger in der Blutkulturdiagnostik (**Tabelle 19**). Eine Übereinstimmung mit der Blutkultur lag in vier Fällen vor. In zehn Fällen war allein die PCR positiv, während die Blutkultur negativ blieb und in drei Fällen zeigte sich ein alleiniger Erregernachweis in der Blutkulturdiagnostik (**Tabelle 20**).

Ein signifikanter Unterschied bezüglich der Detektionsraten zeigte sich im Vergleich der PCR mit der Blutkulturdiagnostik nicht (*McNemar Test: p = 0,18*). Nicht mit einbezogen in die Statistik ist der einmalige Nachweis von *Staphylococcus epidermidis* in der Blutkulturdiagnostik, der als Kontaminant gewertet wurde.

Tabelle 19: Erregernachweis in der PCR und in der Blutkulturdiagnostik

			PCR		Gesamt
			negativ	positiv	
Blutkulturen	negativ	Anzahl [n]	42	7	49
		% innerhalb von BK	85,7%	14,3%	100,0%
		% innerhalb von PCR	95,5%	58,3%	87,5%
	positiv	Anzahl [n]	2	5	7
		% innerhalb von BK	28,6%	71,4%	100,0%
		% innerhalb von PCR	4,5%	41,7%	12,5%
Gesamt		Anzahl [n]	44	12	56
		% innerhalb von BK	78,6%	21,4%	100,0%
		% innerhalb von PCR	100,0%	100,0%	100,0%

Auch bei alleiniger Betrachtung der immunsupprimierten Patienten ergab sich kein signifikanter Unterschied bzgl. der Detektionsraten (*McNemar Test: p = 1,000*). Die Detektionsraten unterschieden sich auch nicht, wenn die unterschiedlichen Sepsisgrade einzeln untersucht wurden (*McNemar: Kriterien nicht erfüllt p = 1,000; Sepsis p = 1,000; schwere Sepsis p = 0,219; septischer Schock p = 1,000*).

Tabelle 20: Erregernachweis in der PCR und in der Blutkulturdiagnostik

Erreger	Gramfärbung	nur PCR [n]	nur Blutkultur [n]	in beiden [n]	gesamt [n]
<i>Staphylococcus aureus</i>	positiv	2	1	0	3
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	positiv	3	0	0	3
<i>Enterococcus faecium</i>	positiv	0	1	0	1
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	negativ	1	0	0	1
<i>Escherichia coli</i>	negativ	1	0	2	5
<i>Enterobacter cloacae</i>	negativ	1	0	1	3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	negativ	1	0	1	3
<i>Klebsiella oxytoca</i>	negativ	1	0	0	1
<i>Micrococcus luteus</i>	positiv	0	1	0	1
	Gesamt	10	3	8	21

Der Nachweis mittels PCR kann deutlich schneller im Vergleich zu den konventionellen Methoden erfolgen. Die Latenz von Eingang des Materials bis zum Ergebnis der PCR wird bei guter Logistik mit ca. 8 h (7 h für die Diagnostik und 1 h für den Probentransport) angegeben.⁵⁹ In der konventionellen Blutkulturdiagnostik gehen wir von einer ersten mikroskopischen Begutachtung nach ca. einem Tag und einem endgültigen Befund mit einem Antibiotogramm nach ca. zwei Tagen aus.

Die Ergebnisse der logistischen Regression haben gezeigt, dass die Höhe der Leukozyten, die Höhe des Procalcitonins und die Dauer der Antibiotikavorthherapie keinen signifikanten Einfluss auf die Diagnostik der PCR oder der Blutkulturdiagnostik hatten (**Tabelle 21**).

Tabelle 21: Einfluss auf die PCR / Blutkulturdiagnostik

Variable	Diagnostikmethode	Exp(B)	p
Leukozyten	PCR	1,073	0,100
Procalcitonin	PCR	1,035	0,172
Dauer der Antibiotikavorthherapie	PCR	1,094	0,313
Leukozyten	Blutkulturdiagnostik	1,025	0,639
Procalcitonin	Blutkulturdiagnostik	1,037	0,144
Dauer der Antibiotikavorthherapie	Blutkulturdiagnostik	1,107	0,370

Kommentar: Exp(B): entlogarithmierter logit- Koeffizient als Odds Ratio, 1 bedeutet kein Einfluss des Prädiktors

4.4 Erregerdiagnostik und Antibiotikatherapie anhand ausgewählter Patienten

Im folgenden Abschnitt werden die 14 Patienten genauer betrachtet, bei denen in der initialen Erregerdiagnostik ein oder mehrere Erreger nachgewiesen werden konnten und sich somit ggf. eine Möglichkeit zur Umstellung der Antibiotikatherapie ergab (**Tabellen 22-35**). Eine Diskussion der Fälle erfolgt in Kapitel 5.5.

Tabelle 22: Erregerdiagnostik und Antibiotikatherapie: Beispiel Patient 1

Alter / Geschlecht	73 Jahre / männlich		
Aufnahme	Anreise liegend in Begleitung des Rettungsdienstes als Übernahme aus einem peripheren Krankenhaus		
Sepsisgrad	Schwere Sepsis		
Fokus			
Bei Aufnahme	Unklarer Fokus		
Am Ende der Behandlung	Weichgewebeinfektion (Polyarthritits mit begleitender Meningitis)		
Initiale Laborwerte			
Leukozyten [mg/dl]	C-reaktives Protein [mg/dl]	Procalcitonin [ng/ml]	
23,70	37,35	14,28	
Erregerdiagnostik			
PCR	Blutkulturdiagnostik	Resistenzen	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Kein Wachstum	Kein Nachweis	
Antibiotische Therapie			
Therapie vor Aufnahme	Therapie nach Aufnahme	Umstellung	Umstellungsgrund
Ampicillin/Sulbactam unbekannte Dauer der Therapie	Ampicillin/Sulbactam Clindamycin Imipenem Vancomycin	Ampicillin/Sulbactam Clindamycin Meropenem	Aufgrund der Befunde der PCR, externen Blutkulturdiagnostik (<i>Streptococcus pneumoniae</i>) und Klinik mit unklarem Infektionsfokus
Outcome	Verlegung in die Chirurgie zur operativen Sanierung		

Tabelle 23: Erregerdiagnostik und Antibiotikatherapie: Beispiel Patient 2

Alter / Geschlecht	77 Jahre / weiblich		
Aufnahme	Anreise liegend in Begleitung des Rettungsdienstes nach Einweisung durch den Hausarzt		
Sepsisgrad	Schwere Sepsis		
Fokus			
Bei Aufnahme	Bronchopulmonaler Fokus		
Am Ende der Behandlung	Bronchopulmonaler Fokus		
Initiale Laborwerte			
Leukozyten [mg/dl]	C-reaktives Protein [mg/dl]	Procalcitonin [ng/ml]	
6,00	20,92	Nicht bestimmt	
Erregerdiagnostik			
PCR	Blutkulturdiagnostik	Resistenzen	
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Kein Wachstum	Kein Nachweis	
Antibiotische Therapie			
Therapie vor Aufnahme	Therapie nach Aufnahme	Umstellung	Umstellungsgrund
Azithromycin seit 1 Tag	Ceftriaxon Clarithromycin	Keine Umstellung erfolgt	
Outcome	Entlassung nach Hause		

Tabelle 24: Erregerdiagnostik und Antibiotikatherapie: Beispiel Patient 3

Alter / Geschlecht	73 Jahre / männlich		
Aufnahme	Anreise liegend in Begleitung des Rettungsdienstes und der Angehörigen von zu Hause		
Sepsisgrad	Septischer Schock		
Fokus			
Bei Aufnahme	Unklarer Fokus		
Am Ende der Behandlung	Unklarer Fokus		
Initiale Laborwerte			
Leukozyten [mg/dl]	C-reaktives Protein [mg/dl]	Procalcitonin [ng/ml]	
25,60	11,76	56,90	
Erregerdiagnostik			
PCR	Blutkulturdiagnostik	Resistenzen	
<i>Escherichia coli</i> <i>Enterobacter cloacae</i>	<i>Enterobacter cloacae</i>	Kein Nachweis	
Antibiotische Therapie			
Therapie vor Aufnahme	Therapie nach Aufnahme	Umstellung	Umstellungsgrund
Cefpodoxim seit 1 Tag	Piperacillin/ Tazobactam Ciprofloxacin Metronidazol	Meropenem Ciprofloxacin Metronidazol Erneute Umstellung: Ceftazidim Tigecyclin	Erste Umstellung aufgrund Antibiogramm; Zweite Umstellung bei klinischer Verschlechterung
Outcome	Verstorben		

Tabelle 25: Erregerdiagnostik und Antibiotikatherapie: Beispiel Patient 4

Alter / Geschlecht	30 Jahre / männlich		
Aufnahme	Anreise in Notarztbegleitung aus einem peripheren Krankenhaus		
Sepsisgrad	Schwere Sepsis		
Fokus			
Bei Aufnahme	Unklarer Fokus		
Am Ende der Behandlung	Weichgewebeeinfektion DD Bronchopulmonaler Fokus		
Initiale Laborwerte			
Leukozyten [mg/dl]	C-reaktives Protein [mg/dl]	Procalcitonin [ng/ml]	
4,40	7,61	1,38	
Erregerdiagnostik			
PCR	Blutkulturdiagnostik	Resistenzen	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Klebsiella oxytoca</i>	Kein Wachstum	Kein Nachweis	
Antibiotische Therapie			
Therapie vor Aufnahme	Therapie nach Aufnahme	Umstellung	Umstellungsgrund
Ciprofloxacin Clindamycin Metronidazol seit 9 Tagen	Ciprofloxacin Clindamycin Meropenem	Ciprofloxacin Clindamycin Meropenem Ampicillin/ Sulbactam	Klinik
Outcome	Verstorben		

Tabelle 26: Erregerdiagnostik und Antibiotikatherapie: Beispiel Patient 5

Alter / Geschlecht	81 Jahre / männlich		
Aufnahme	Anreise sitzend in Begleitung der Angehörigen, interne Verlegung (MKG)		
Sepsisgrad	Nicht erfüllt		
Fokus			
Bei Aufnahme	Bronchopulmonaler Fokus		
Am Ende der Behandlung	Bronchopulmonaler Fokus		
Initiale Laborwerte			
Leukozyten [mg/dl]	C-reaktives Protein [mg/dl]	Procalcitonin [ng/ml]	
13,70	22,82	Nicht bestimmt	
Erregerdiagnostik			
PCR	Blutkulturdiagnostik	Resistenzen	
<i>Staphylococcus aureus</i>	Kein Wachstum	Kein Nachweis	
Antibiotische Therapie			
Therapie vor Aufnahme	Therapie nach Aufnahme	Umstellung	Umstellungsgrund
Ampicillin/Sulbactam seit 3 Tagen	Ciprofloxacin Piperacillin/ Tazobactam	Keine Umstellung erfolgt	
Outcome	Interne Verlegung (MKG)		

Tabelle 27: Erregerdiagnostik und Antibiotikatherapie: Beispiel Patient 6

Alter / Geschlecht	87 Jahre / weiblich		
Aufnahme	Anreise liegend in Notarztbegleitung aus einem Pflegeheim		
Sepsisgrad	Schwere Sepsis		
Fokus			
Bei Aufnahme	Bronchopulmonaler Fokus		
Am Ende der Behandlung	Bronchopulmonaler Fokus		
Initiale Laborwerte			
Leukozyten [mg/dl]	C-reaktives Protein [mg/dl]	Procalcitonin [ng/ml]	
3,30	19,92	Nicht bestimmt	
Erregerdiagnostik			
PCR	Blutkulturdiagnostik	Resistenzen	
<i>Staphylococcus aureus</i>	Kein Wachstum	Kein Nachweis	
Antibiotische Therapie			
Therapie vor Aufnahme	Therapie nach Aufnahme	Umstellung	Umstellungsgrund
Levofloxacin seit 2 Tagen	Ceftriaxon Clarithromycin	Keine Umstellung erfolgt	
Outcome	Entlassung ins Pflegeheim		

Tabelle 28: Erregerdiagnostik und Antibiotikatherapie: Beispiel Patient 7

Alter / Geschlecht	61 Jahre / weiblich		
Aufnahme	Anreise liegend in Begleitung des Rettungsdienstes nach Einweisung durch den Notarzt		
Sepsisgrad	Schwere Sepsis		
Fokus			
Bei Aufnahme	Unklarer Fokus		
Am Ende der Behandlung	Unklarer Fokus		
Initiale Laborwerte			
Leukozyten [mg/dl]	C-reaktives Protein [mg/dl]	Procalcitonin [ng/ml]	
30,20	62,74	5,12	
Erregerdiagnostik			
PCR	Blutkulturdiagnostik	Resistenzen	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Kein Wachstum	Kein Nachweis	
Antibiotische Therapie			
Therapie vor Aufnahme	Therapie nach Aufnahme	Umstellung	Umstellungsgrund
Cefixim unbekannte Dauer der Therapie	Ciprofloxacin Piperacillin/ Tazobactam	Keine Umstellung erfolgt	
Outcome	Entlassung nach Hause		

Tabelle 29: Erregerdiagnostik und Antibiotikatherapie: Beispiel Patient 8

Alter / Geschlecht	49 Jahre / männlich		
Aufnahme	Anreise zu Fuß nach Einweisung durch den Hausarzt von zu Hause		
Sepsisgrad	Sepsis		
Fokus			
Bei Aufnahme	Bronchopulmonaler Fokus		
Am Ende der Behandlung	Bronchopulmonaler Fokus		
Initiale Laborwerte			
Leukozyten [mg/dl]	C-reaktives Protein [mg/dl]	Procalcitonin [ng/ml]	
12,50	3,26	Nicht bestimmt	
Erregerdiagnostik			
PCR	Blutkulturdiagnostik	Resistenzen	
<i>Enterobacter cloacae</i>	Kein Wachstum	Kein Nachweis	
Antibiotische Therapie			
Therapie vor Aufnahme	Therapie nach Aufnahme	Umstellung	Umstellungsgrund
Moxifloxacin seit 10 Tagen	Ceftriaxon Clarithromycin	Keine Umstellung erfolgt	
Outcome	Entlassung nach Hause		

Tabelle 30: Erregerdiagnostik und Antibiotikatherapie: Beispiel Patient 9

Alter / Geschlecht	85 Jahre / weiblich		
Aufnahme	Anreise liegend in Notarztbegleitung aus einem peripheren Krankenhaus		
Sepsisgrad	Schwere Sepsis		
Fokus			
Bei Aufnahme	Bronchopulmonaler Fokus		
Am Ende der Behandlung	Bronchopulmonaler Fokus		
Initiale Laborwerte			
Leukozyten [mg/dl]	C-reaktives Protein [mg/dl]	Procalcitonin [ng/ml]	
14,01	60,14	6,37	
Erregerdiagnostik			
PCR	Blutkulturdiagnostik	Resistenzen	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	Kein Nachweis	
Antibiotische Therapie			
Therapie vor Aufnahme	Therapie nach Aufnahme	Umstellung	Umstellungsgrund
Meropenem Moxifloxacin seit 10 Tagen	Meropenem Moxifloxacin	Ciprofloxacin Linezolid Meropenem Erneute Umstellung auf: Ceftriaxon Ampicillin/Sulbactam Vancomycin	Erste Umstellung aufgrund vom PCR Befund; Grund der zweiten Umstellung unbekannt
Outcome	Verstorben		

Tabelle 31: Erregerdiagnostik und Antibiotikatherapie: Beispiel Patient 10

Alter / Geschlecht	53 Jahre / männlich		
Aufnahme	Anreise sitzend in Begleitung der Angehörigen aus einem Pflegeheim		
Sepsisgrad	Schwere Sepsis		
Fokus			
Bei Aufnahme	Unklarer Fokus		
Am Ende der Behandlung	Bronchopulmonaler Fokus		
Initiale Laborwerte			
Leukozyten [mg/dl]	C-reaktives Protein [mg/dl]	Procalcitonin [ng/ml]	
0,70	12,72	Nicht bestimmt	
Erregerdiagnostik			
PCR	Blutkulturdiagnostik	Resistenzen	
negativ	<i>Enterococcus faecium</i>	Kein Nachweis	
Antibiotische Therapie			
Therapie vor Aufnahme	Therapie nach Aufnahme	Umstellung	Umstellungsgrund
Cotrimoxazol als Dauermedikation	Piperacillin/Tazobactam	Amoxicillin/Clavulansäure Cotrimoxazol	Deeskalation und Oralisierung der Therapie vor Entlassung
Outcome	Entlassung ins Pflegeheim		

Tabelle 32: Erregerdiagnostik und Antibiotikatherapie: Beispiel Patient 11

Alter / Geschlecht	23 Jahre /männlich		
Aufnahme	Interne Verlegung aus der hämatologischen Ambulanz		
Sepsisgrad	Sepsis		
Fokus			
Bei Aufnahme	Unklarer Fokus		
Am Ende der Behandlung	Unklarer Fokus		
Initiale Laborwerte			
Leukozyten [mg/dl]	C-reaktives Protein [mg/dl]	Procalcitonin [ng/ml]	
12,70	5,50	1,26	
Erregerdiagnostik			
PCR	Blutkulturdiagnostik	Resistenzen	
Negativ	<i>Micrococcus luteus</i>	Kein Nachweis	
Antibiotische Therapie			
Therapie vor Aufnahme	Therapie nach Aufnahme	Umstellung	Umstellungsgrund
Cotrimoxazol als Dauermedikation	Ciprofloxacin Piperacillin/ Tazobactam	Amoxicillin/ Clavulansäure Ciprofloxacin Cotrimoxazol	Deeskalation und Oralisierung der Therapie vor Entlassung
Outcome	Entlassung nach Hause		

Tabelle 33: Erregerdiagnostik und Antibiotikatherapie: Beispiel Patient 12

Alter / Geschlecht	63 Jahren / weiblich		
Aufnahme	Anreise zu Fuß nach Einweisung durch den Hausarzt		
Sepsisgrad	nicht erfüllt		
Fokus			
Bei Aufnahme	Urogenitaler Fokus		
Am Ende der Behandlung	Urogenitaler Fokus		
Initiale Laborwerte			
Leukozyten [mg/dl]	C-reaktives Protein [mg/dl]	Procalcitonin [ng/ml]	
14,00	20,07	4,86	
Erregerdiagnostik			
PCR	Blutkulturdiagnostik	Resistenzen	
<i>Escherichia coli</i>	<i>Escherichia coli</i>	Kein Nachweis	
Antibiotische Therapie			
Therapie vor Aufnahme	Therapie nach Aufnahme	Umstellung	Umstellungsgrund
Metronidazol seit 13 Tagen	Metronidazol Ceftriaxon	Metronidazol Ceftriaxon Vancomycin Im Verlauf deeskaliert auf Ceftriaxon	Nach Erhalt des Antibiogramms und neg. Stuhlproben
Outcome	Entlassung nach Hause		

Tabelle 34: Erregerdiagnostik und Antibiotikatherapie: Beispiel Patient 13

Alter / Geschlecht	44 Jahre / weiblich		
Aufnahme	Anreise zu Fuß und in Begleitung der Angehörigen aus einem peripheren Krankenhaus		
Sepsisgrad	Schwere Sepsis		
Fokus			
Bei Aufnahme	Urogenitaler Fokus		
Am Ende der Behandlung	Urogenitaler Fokus		
Initiale Laborwerte			
Leukozyten [mg/dl]	C-reaktives Protein [mg/dl]	Procalcitonin [ng/ml]	
12,30	36,91	16,27	
Erregerdiagnostik			
PCR	Blutkulturdiagnostik	Resistenzen	
<i>Escherichia coli</i>	<i>Escherichia coli</i>	Kein Nachweis	
Antibiotische Therapie			
Therapie vor Aufnahme	Therapie nach Aufnahme	Umstellung	Umstellungsgrund
Ciprofloxacin seit einem Tag	Ciprofloxacin	Ciprofloxacin Meropenem	Nach Keimnachweis
Outcome	Entlassung nach Hause		

Tabelle 35: Erregerdiagnostik und Antibiotikatherapie: Beispiel Patient 14

Alter / Geschlecht	66 Jahre / männlich		
Aufnahme	Anreise liegend in Begleitung des Rettungsdienstes und Angehörigen von zu Hause		
Sepsisgrad	Septischer Schock		
Fokus			
Bei Aufnahme	Bronchopulmonaler Fokus		
Am Ende der Behandlung	Bronchopulmonaler Fokus		
Initiale Laborwerte			
Leukozyten [mg/dl]	C-reaktives Protein [mg/dl]	Procalcitonin [ng/ml]	
0,20	21,00	26,76	
Erregerdiagnostik			
PCR	Blutkulturdiagnostik	Resistenzen	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Kein Nachweis	
Antibiotische Therapie			
Therapie vor Aufnahme	Therapie nach Aufnahme	Umstellung	Umstellungsgrund
Ciprofloxacin unbekannte Dauer der Therapie	Ciprofloxacin Piperacillin/Tazobactam	Meropenem Fosfomycin Ceftazidim (zum Abführen: Erythromycin)	Nach Keimnachweis
Outcome	Verstorben		

Zusammenfassend erfolgte bei 64,3% (n = 9) dieser Patienten eine Umstellung der initial nach Auf-/Übernahme applizierten Antibiotikatherapie. Hierbei konnten retrospektiv folgende Gründe festgestellt werden: bei 28,6% der Fälle wurde die Therapie antibiogrammgerecht umgestellt, eine kalkulierte Eskalation erfolgte in 21,4% (n = 3) und eine kalkulierte Deeskalation in 14,3% (n = 2) der Fälle.

Der Infektionsfokus lag bei 42,9% (n = 6) im Respirationstrakt, bei 14,3% (n = 2) im Urogenitalsystem und konnte bei 42,9% (n = 6) nicht eruiert werden.

Durchschnittlich erhielten die Patienten 3,5 (Min. = 2; Max. = 7; SD = 1,87) verschiedene Antibiotika.

64,3% (n = 9) der Patienten wurden intensivmedizinisch behandelt. Die Verteilung der Sepsisgrade war wie folgt: Über die Hälfte der Patienten hatten mit 57,1% (n = 8) eine schwere Sepsis. Bei 14,3% (n = 2) lag gemäß Definition ein septischer Schock vor, bei 14,3% (n = 2) eine Sepsis und 14,3% (n = 2) erfüllten die Sepsis-Kriterien nicht.

In der Patientengruppe mit positiven Erregernachweis verstarben 28,6% (n = 4), so dass sich eine Letalität von 28,6% für diese Patienten ergibt. 57,1% (n = 8) der Patienten wurden nach Hause entlassen, 14,3% (n = 2) wurden intern verlegt.

Vergleicht man die Liegedauer im Krankenhaus ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe mit bzw. ohne Erregernachweis (*t-Test*: $p = 0,458$). Ähnliches wurde für die Liegedauer auf Intensivstation beobachtet (*t-Test*: $p = 0,406$).

Innerhalb der Patientengruppe mit Erregernachweis nahm der Umstellungsgrund keinen Einfluss auf die Liegedauer sowohl im Krankenhaus (*ANOVA*: $p = 0,556$) als auch auf Intensivstation (*ANOVA*: $p = 0,587$).

5. Diskussion

5.1 Patientenkollektiv

Verglichen mit den in den beiden großen epidemiologischen Studien des *Kompetenznetzwerkes Sepsis* aus den Jahren 2007 (n = 3877) und den 2016 (n = 11 883) erhobenen Daten, war das Patientenkollektiv in der vorliegenden Studie mit durchschnittlich 59,8 (*Min.* = 23; *Max.* = 87) Jahren jünger. In den beiden epidemiologischen Studien 2007 bzw. 2016 wurde ein durchschnittliches Alter von 67 (*Min.* = 56; *Max.* = 76) bzw. 69 (*Min.* = 57; *Max.* = 77) Jahre erhoben. Werden die Daten jedoch differenzierter betrachtet, so zeigte sich das Patientenkollektiv in kleinen Krankenhäusern älter als in großen Kliniken. In der epidemiologischen Studie von 2007 wurde in den Universitätskrankenhäusern ein durchschnittliches Alter von 64 Jahren angegeben. Somit ergibt sich im Vergleich zu vorliegender Analyse kein großer Unterschied bezüglich des Alters.

Wird das Geschlecht der Patienten betrachtet, so war das männliche Geschlecht häufiger von einer Sepsis betroffen als Frauen. In der epidemiologischen Studie von 2007 waren 57,6%, in der Studie von 2016 waren 57,7% und in der vorliegende Studie 63,2% männlich. In großen Krankenhäusern konnte eine Zunahme des männlichen Patientenanteils mit einer septischen Erkrankung gesehen werden: in der Studie von 2007 waren an den teilnehmenden Universitätskliniken 63,4% der Patienten männlich und zeigten somit ähnliche Werte wie in der vorliegenden Arbeit.^{2,13}

Die dokumentierten Vordiagnosen als Ausdruck von Komorbiditäten sind vergleichbar mit anderen Studien.⁶⁶ Jedoch ist ein Vergleich zwischen verschiedenen Studien u.a. aufgrund unterschiedlicher Forschungsschwerpunkte, geographischer Unterschiede und Definition schwierig. In vorliegender Patientenpopulation war mit 43,9% der Anteil der immunsupprimierten Patienten deutlich höher als in anderen Untersuchungen. 72% der hier analysierten Patienten waren aufgrund eines Malignoms und nach zytostatischer Therapie immunsupprimiert. Auffallend hoch war auch der Anteil

an immunsupprimierten Patienten nach Organtransplantationen, in unserem Kollektiv meist Patienten nach Nierentransplantation (66,7%). Sicherlich sind diese hohen Prozentzahlen durch die grundsätzliche Funktion einer Universitätsklinik als Maximalversorger mit zahlreichen Schwerpunktstationen zu erklären. Der Einfluss von Immunsuppression und malignen Grunderkrankungen wurde als Subanalyse nur in einzelnen Studien beschrieben. Im Vergleich zu einer französischen Studie von 2004 liegt der Anteil an immunsupprimierten Patienten mit schwerer Sepsis in vorliegender Analyse höher (22% vs. 51,6%).⁶⁷

In der Literatur wird in 14,8% bis 16,5% der Fälle mit schwerer Sepsis das gleichzeitige Vorliegen einer malignen Erkrankung beschrieben.^{3,68} Somit ist mit 35,5% auch der Anteil dieser Patientengruppe in vorliegender Arbeit höher.

Beide Beobachtungen sind auf die generelle Definition der Population dieser Arbeit zurückzuführen: immunsupprimierte Patienten oder Patienten mit maligner Grunderkrankung nehmen häufiger Infektprophylaxen ein und zählen somit zu den Patienten mit antibiotischer Vortherapie.

Die Letalität der schweren Sepsis und des septischen Schocks wurde in den großen Sepsis-Studien von 2007 und 2016 zwischen 40,4% und 55% angegeben.^{2,13} In der hier betrachteten Subpopulation betrug die Sterblichkeit der schweren Sepsis und des septischen Schocks 32,3%. Die niedrigere Letalität kann auf den relativ niedrigen Anteil an Patienten mit septischem Schock (7%; n = 4) zurückgeführt werden. Die Vergleichbarkeit bleibt jedoch eingeschränkt, da in den großen Studien Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock als eine Gruppe betrachtet werden.

Repräsentative Daten zur Letalität speziell bei antibiotisch vortherapierten Patienten existieren kaum.

Neben der Ausprägung der Sepsis konnte die Anzahl der eingesetzten Antibiotikawirkstoffe als signifikanter Einflussfaktor auf die Letalität identifiziert werden. Die Anzahl der Antiinfektivawirkstoffe und die damit verbundene Umstellung der Antibiotikatherapie ist Ausdruck für eine unzureichende Infektionskontrolle und macht einmal mehr deutlich, wie wichtig eine rasche

gezielte antimikrobielle Therapie ist. Die signifikant erhöhte Letalität des septischen Schocks verdeutlicht die Notwendigkeit einer optimalen ganzheitlichen Therapie.

Die Liegedauer der Patienten in vorliegendem Kollektiv variierte stark je nach Sepsisgrad. Mit durchschnittlich 14,2 Tagen ist die Behandlungsdauer vergleichbar zu anderen Studien.³

In der Subanalyse der Patienten mit Erregernachweis konnte kein Einfluss auf die Liegedauer festgestellt werden. Jedoch bedarf es Studien mit größeren Fallzahlen, um diesen Zusammenhang genauer zu untersuchen. Hierbei sollte geprüft werden, ob die PCR-Diagnostik den Krankenhausaufenthalt und die Behandlung insbesondere auf Intensivstationen verkürzen kann und somit zur Kostenreduktion beitragen kann.

5.2 Infektionsfokus

Verglichen mit anderen Studien war eine bronchopulmonale Infektion mit 50,9% der häufigste Fokus. Diese Daten sind somit ähnlich hoch wie vom *Kompetenznetzwerk Sepsis 2007* (62,9%) und 2016 (46,6%) erhoben. An zweiter Stelle stand ein urogenitaler Fokus (7,0%), gefolgt von den Infektionen der Weichgewebe (5,3%), einem intraabdominellen Fokus (5,3%) und den Infektionen des knöchernen Bewegungsapparates (1,8%). Der im Vergleich zu den Studien vom *Kompetenznetzwerk Sepsis* deutlich geringere prozentuale intraabdominelle Fokus (2003: intraabdominell 25,3% und gastrointestinal 8,4%, 2007: intraabdominell und gastrointestinal 28,7%) kann darauf zurückgeführt werden, dass unsere Studie, im Gegensatz zu den oben genannten Studien, alleinig in einer internistischen Klinik durchgeführt wurde und eine Sepsis mit intraabdominellem Fokus oft in der Chirurgie aufgenommen und behandelt wird. Der hohe Anteil an Patienten mit einer Sepsis mit einem unklaren Fokus (29,8%) wird a.e. auf die Population dieser Analyse zurückgeführt, da mit einer antibiotischen Vorbehandlung die Wahrscheinlichkeit sinkt einen Infektionsfokus, insbesondere eine Bakteriämie, zu eruieren.^{18,64}

5.3 Sepsis-Kriterien

Der Grad der Sepsis wurde zum Studienzeitpunkt nach den modifizierten ACCP/SCCM Konsensus-Konferenz Kriterien (s. *Tabelle 1*) bestimmt. Nach dieser Einteilung wurden die Kriterien bei acht Patienten nicht erfüllt. Werden die acht Patienten genauer betrachtet, zeigte sich, dass nur eine Patientin in die Studie eingeschlossen wurde, die keine Infektion hatte. Die Patientin wurde mit V.a. Pneumonie durch den Hausarzt eingewiesen und aufgrund einer Vigilanzminderung mit V.a. eine Sepsis auf die Intensivstation aufgenommen. Letztendlich wurde ein ausgeprägter Mediainfarkt diagnostiziert und die Patientin verstarb. Zwei weitere Patienten hatten eine Pneumonie, zwei Patienten einen ausgeprägten Harnwegsinfekt und in zwei weiteren Fällen lag eine Infektkonstellation unklarer Genese vor. Bei einem Patienten präsentierte sich im Verlauf eine ausgeprägte Aortenklappenendokarditis und der Patient musste intensivmedizinisch behandelt werden. Ein Patient wurde bei einem Multiorganversagen im Rahmen einer infizierten Hüfte behandelt und verstarb. Die Sepsis-Kriterien gemäß der ACCP/SCCM Konsensus-Konferenz zu verwenden, wurde in der Vergangenheit häufig kritisch betrachtet und teilweise für Studien modifiziert. Insbesondere wurden die SIRS-Kriterien als zu unspezifisch und somit im klinischen Alltag als nicht sinnvoll erachtet.⁶⁹⁻⁷² Auch anhand unserer Studienpopulation ist zu erkennen, dass mittels der Sepsis-Definition gemäß der ACCP/SCCM Konsensus-Konferenz die Diagnose einer Sepsis leicht zu erreichen ist: beispielsweise erfüllten Patienten mit einer ambulant erworbenen Pneumonie die Sepsis-Kriterien, benötigten jedoch keine intensivmedizinische Behandlung und die Therapie gestaltete sich unkompliziert. In vorliegender Analyse war die Hälfte der Patienten, die formal die Sepsis-Kriterien nicht erfüllten, intensivpflichtig. Andererseits erfüllten Patienten, die nach klinischen Kriterien eine schwere Sepsis oder sogar einen septischen Schock hatten, die Kriterien formal nicht und wurden somit nicht in die Studie eingeschlossen.

Da sich die *European Society of Intensive Care Medicine* und die *Society of Critical Care Medicine* dieser Problematik bewusst waren, wurde eine Arbeitsgruppe mit 19 Teilnehmern gebildet und eine neue Definition entwickelt

und in ersten Studien bereits validiert (siehe Abschnitt 1.2.).^{12,73} Da die Datenbank der Studie (Einschluss von Mai 2010 bis Dezember 2011) auf die Sepsis-1-Definition ausgelegt war, können keine validen Daten bezüglich der neuen Sepsis-3-Definition von 2016 mitgeteilt werden. Das *Kompetenznetzwerk Sepsis* ging bei seiner Studie davon aus, dass ca. 12,5% der Patienten mit < 2 SIRS-Kriterien dadurch nicht mit einbezogen wurden.¹³

Wenn die Gesamtlealität von den Patienten mit schwerer Sepsis und einem septischen Schock betrachtet wird, so liegt sie mit 32,3% leicht unter dem anderer Studien.^{2,13,31,32,35,74} Die Letalität der schweren Sepsis zeigte sich mit 25,9% ähnlich hoch wie in der Studie vom *Kompetenznetzwerk Sepsis* 2016 mit 23,4%. Wenn jedoch die Letalität des septischen Schocks betrachtet wird, fällt eine deutlich höhere Letalität von 75% verglichen mit 43,3% auf. Diese ist a. e. der geringen Fallzahl zuzuschreiben und möglicherweise der Tatsache geschuldet, dass insbesondere schwerstkranke Patienten, die zunächst an Krankenhäusern einer niedrigeren Versorgungsstufe behandelt wurden, an einen Maximalversorger überwiesen werden.

Inwiefern sich die Letalitätszahlen mit der neuen Sepsis-3-Definition ändern werden und sich die neue Definition durchsetzen wird, werden zukünftige Studien zeigen.

5.4 Antibiotikatherapie

In mehreren Studien wurde gezeigt, dass eine frühzeitige Antibiotikatherapie die Prognose von septischen Patienten entscheidend verbessert.^{55,75-78} Wird die Latenz zwischen Patientenaufnahme und erster Antibiotikagabe betrachtet, zeigte sich mit einem Mittelwert von 2:32 h aller eingeschlossenen Patienten und von 02:44 h bei Patienten mit einer schweren Sepsis oder einem septischen Schock ein sehr guter Wert verglichen mit anderen Studien.⁷⁹⁻⁸³ Insbesondere ist auch anzumerken, dass das betrachtete Kollektiv bereits unter einer Antibiotikatherapie stand. Eine eindeutige Erklärung, warum Patienten mit einer schweren Sepsis oder einem septischen Schock die erste Antibiotikagabe später erhielten, konnte nicht eruiert werden. Möglicherweise wurde die Initialtherapie durch Maßnahmen der Erstversorgung wie z.B. Versorgung mit

adäquaten Zugängen, hämodynamische Stabilisierung und Monitoring sowie erweiterte Bildgebung verzögert. Wobei auch hier bedenken ist, dass die Patienten bereits mit Antibiotika vortherapiert waren und somit eine Therapie schon bei Auf-/Übernahme bestand. Anhand ausgewählter Beispiele wird auf die Antibiotikatherapie im Abschnitt 5.5 genauer eingegangen und ist ansonsten nicht Bestandteil dieser Studie.

Die vorliegende Population antibiotisch vorbehandelter Patienten hat ein potentiell erhöhtes Risiko für falsch negative Ergebnisse in der Erregerdiagnostik. Verglichen mit der Subpopulation der Patienten ohne antimikrobielle Vorbehandlung sind die Detektionsrate sowohl von PCR als auch der Blutkulturen deutlich geringer. Diese Problematik wurde mehrfach beschrieben und ist vor allem bei neutropenen Patienten relevant.^{84,85} Wie bereits diskutiert, werden aufgrund der Immunsuppression häufig antiinfektive Prophylaxen eingenommen und bei Entzündungszeichen wie z.B. Fieber werden schneller Antibiotika verordnet. Ein signifikanter Unterschied in den Detektionsraten zwischen PCR und Blutkulturdiagnostik konnte jedoch nicht beobachtet werden.

5.5 Erregernachweis und klinische Konsequenzen

5.5.1 Blutkulturdiagnostik und PCR-Diagnostik

Die Wichtigkeit der Blutkulturdiagnostik zur Erregerdiagnostik wurde bereits in den vorherigen Abschnitten erwähnt. Die gängigen Blutkultursysteme sind so entwickelt worden, dass der Einfluss von antimikrobiellen Substanzen möglichst gering gehalten werden sollte, dennoch ist davon auszugehen, dass aufgrund der antibiotischen Vorbehandlung vermehrt falsch negative Ergebnisse auftreten.⁸⁶ Aus diesem Grund ist es grundsätzlich wichtig, Blutkulturen vor Beginn einer Antibiotikatherapie zu gewinnen.⁸⁷ Patienten mit einer Infektion haben meist nur wenige Erreger im Blut, wobei die Bakteriämie oft auch nur intermittierend besteht. Dies trifft auch bei Patienten mit einer schweren Sepsis oder einem septischen Schock zu. Aus diesen Gründen ist es von Bedeutung, mindestens zwei Pärchen Blutkulturen aus unterschiedlichen Entnahmestellen zu gewinnen.⁸⁸ In unserer Studie wurden nur die Blutkulturen berücksichtigt, die

zeitgleich mit der Blutabnahme für die PCR-Diagnostik abgenommen wurden. Spätere Blutabnahmen wurden nicht berücksichtigt. Im Durchschnitt wurden bei 88% der Patienten leitliniengerecht mindestens zwei Pärchen Blutkulturen abgenommen. Nur in einem Fall wurde kein Eingang von Blutkulturen verzeichnet, was verglichen mit anderen Studien ein erfreuliches Ergebnis darstellt.¹³ Die Detektionsrate betrug dabei 12,5% und deckte sich mit den Ergebnissen anderer Studien, die meist einen Wert von 5 bis 30% erreichten.^{13,89}

Wird jedoch die Tatsache beachtet, dass alle Patienten unter einer laufenden antibiotischen Therapie standen, sind die Werte eher im höheren Segment anzusiedeln.

Die PCR-Diagnostik konnte bei 21,4% der Patienten Erreger nachweisen und ist somit ähnlich wie in Vergleichsstudien, wobei Detektionswerte zwischen 9,8 und 51,4% erreicht werden konnten.^{84,89-109} Allerdings zeigte sich im Gegensatz zu anderen Studien kein signifikanter Unterschied zwischen der Erregerdiagnostik mittels PCR und Blutkulturen, was a. e. der kleinen Studiengröße zuzuschreiben ist. Die Kontaminationsrate war mit 1,8% gering und ist bei korrekter Probengewinnung in der Literatur mit < 3% angegeben.¹¹⁰

Die PCR-Diagnostik erbrachte kein falsch positives Ergebnis. Diese Beobachtung wird durch andere Studien, in denen auch ein geringerer Nachweis von falsch positiven Befunden beschrieben wurde, bestätigt und ist durch eine geringere Konzentration von bakterieller DNA erklärbar, wie sie bei Kontaminationen, z.B. durch Hautkeime, vorkommt.^{91,105,111}

Werden die detektierten Erreger betrachtet, so zeigte sich ein konkordanter Nachweis in 8 Fällen. In 10 Fällen wurde der Erreger nur in der PCR Diagnostik und in 3 Fällen nur in der Blutkulturdiagnostik detektiert, wobei *Micrococcus luteus* nicht im Detektionspektrum der PCR war und somit nicht erfasst werden konnte. Auffallend ist, dass die beiden nicht erfassten Erreger grampositive Erreger waren. Verglichen mit anderen Studien,^{95,98,107,111} bei denen sich teilweise eine schlechtere Detektionsrate der PCR bei Streptokokken zeigte, lassen die Ergebnisse aufgrund der kleinen Studiengröße keine Rückschlüsse auf eine grundsätzliche schlechtere Detektionsrate bei grampositiven Erregern

ziehen. Gründe für die falsch negative PCR könnten genetische Variabilität oder Mutationen an den bakteriellen Zielgenen sein, wahrscheinlicher ist jedoch eher von einer Bakterien-Konzentration unterhalb der Nachweisgrenze auszugehen. Hinweise auf ein zu geringes Probenvolumen oder eine fehlerhafte Durchführung der PCR konnten nicht gefunden werden. Eine Aussage bezüglich der Nachweisrate von Pilzen kann nicht getroffen werden, da eine Fungämie nicht nachgewiesen wurde.

Der entscheidende Vorteil der PCR gegenüber der regulären Pilzdiagnostik ist sicherlich der schnellere Erregernachweis (PCR 6 - 8 h, Blutkulturdiagnostik 24 - 72 h). Ein weiterer Vorteil der PCR-Diagnostik könnte der Nachweis von schwer zu kultivierenden Erregern (z.B. spezielle Nährböden bei Pilzen) sein. Bei der vorliegenden PCR ist ein entscheidender Nachteil, dass der Assay auf eine limitierte Anzahl von Erregern ausgelegt ist. Mittlerweile sind auch Assays in Entwicklung, die mehr als 800 Erreger identifizieren können und gute Ergebnisse in der Erregerdiagnostik bei septischen Patienten erzielen.¹¹² Ob die PCR trotz antibiotischer Vortherapie eine zuverlässigere Erregerdiagnostik im Vergleich zur konventionellen Blutkulturdiagnostik ermöglicht, bedarf weiterer Analysen.

Trotz erfolgversprechender Studien gibt es wenig klinische Erfahrung zum Stellenwert der PCR in der Sepsis-Diagnostik. Um molekulardiagnostische Methoden, wie die PCR, in der Erregerdiagnostik bei septischen Patienten weiter zu etablieren, sind prospektive Studien und weitere Validierungen notwendig.¹¹²⁻¹¹⁴ Die PCR kann die gängigen diagnostischen Mittel heutzutage zwar ergänzen, jedoch nicht vollständig ablösen und so bleibt die Blutkulturdiagnostik auch weiterhin der empfohlene Goldstandard in der Erregerdiagnostik bei septischen Patienten gemäß den Leitlinien von 2016.¹¹⁵

5.5.2 Klinische Konsequenzen der Erregerdiagnostik

Die schnelle Erregerdiagnostik ermöglicht eine gezielte Therapie der zugrundeliegenden Infektion und somit eine Verbesserung der Prognose, sowie eine Reduktion von Kosten und Resistenzentwicklungen. In einigen Studien zeigte sich, dass durch molekular diagnostische Methoden schneller auf eine gezielte Therapie umgestellt werden konnte.¹¹²

Betrachten wir zunächst die acht Patienten, bei denen Erreger detektiert wurden, die nicht in der Blutkulturdiagnostik nachgewiesen wurden, hätte das PCR-Ergebnis retrospektiv eine Therapieänderung zumindest in drei Fällen ermöglicht. Eine ganzheitliche Bewertung der Antibiotikatherapie ist jedoch nicht möglich, da diesbezüglich die Klinik und andere Befunde wie z.B. Punktate, Trachealsekrete oder bronchoalveoläre Lavage mit einbezogen werden müssten.

Bei Patient 2 erfolgte der Nachweis von *Stenotrophomonas maltophilia*, einem Bakterium aus der Gruppe der nichtfermentierenden gramnegativen Stäbchenbakterien, das häufig primäre Resistenzen aufweist und dessen Therapie sich oft schwierig gestaltet. Im vorliegenden Fall schien zwar Ceftriaxon den Erreger zu erfassen, jedoch wäre eine Therapie mit Cotrimoxazol Mittel der Wahl gewesen. Bei Patient 3 wäre eine schnellere Therapieumstellung auf Meropenem möglich gewesen. Bei Patient 8 gelang der Nachweis von *Enterobacter cloacae*, bei dem eine Therapie mit Ceftriaxon und Clarythromycin nicht empfohlen ist und eine Umstellung auf z.B. Meropenem oder Ciprofloxacin sinnvoll gewesen wäre. Bei den anderen Patienten mit alleinigem Erregernachweis in der PCR war der Erreger zumindest mäßig sensibel auf die laufende Antibiotikatherapie, jedoch hätte die Therapie in einigen Fällen deeskaliert werden können.

Bei den Patienten, bei denen in beiden Diagnostikverfahren ein Erreger nachgewiesen werden konnte (Patienten 12, 13, 14), hätte deutlich schneller eine Anpassung der Antibiotikatherapie erfolgen können.

Gerade bei klinisch und laborchemisch schwer kranken Patienten, wie Sepsis-Patienten, zeigt sich wiederholt, wie kompliziert die Einleitung einer adäquaten Antibiotikatherapie ist. Da sowohl klinische und diagnostische Kriterien

miteinbezogen werden und eine initial inadäquate Antiinfektivatherapie schnell das Outcome der Patienten verschlechtert, ist eine enge Zusammenarbeit zwischen Mikrobiologen und den klinisch behandelnden Ärzten notwendig. Seit 2015 existiert am Universitätsklinikum Würzburg hierzu eine neue, interdisziplinäre Expertengruppe, das „*Antimicrobial Stewardship*“ (AMS), deren Ziel die Entwicklung von Strategien zum rationalen Einsatz von Antiinfektiva ist.

Die Beispiele zeigen jedoch auch, dass Patienten von einer Ergänzung der routinemäßigen Blutkulturdiagnostik durch neue molekulardiagnostische Methoden profitieren können. Zukünftige Studien werden zeigen ob, gerade für spezielle Patientengruppen wie antibiotisch anbehandelte Patienten routinemäßig eine erweiterte Basisdiagnostik mit beispielsweise einer Multiplex-PCR eingeführt werden sollte.

5.6 Datenerhebung

Die vorliegende Analyse hat einige Limitationen. Als monozentrische Studie mit geringer Fallzahl ($n = 57$) ist die Vergleichbarkeit mit anderen Studien nur eingeschränkt und eine Verallgemeinerung nicht möglich. Auch das im Universitätsklinikum behandelte Patientenkollektiv spiegelt nicht den Querschnitt deutscher Intensivstationen wieder. Dies ist unter anderem auf den internistischen Schwerpunkt und auf die Rolle als Maximalversorger und Universitätsklinik zurückzuführen. Zudem muss beim Vergleich mit anderen Studien immer die Definition der vorliegenden Population durch eine antibiotische Vorbehandlung berücksichtigt werden.

Die nicht randomisierte Auswahl der teilnehmenden Patienten kann ein Bias erzeugen, das die Detektionsraten und Ergebnisse beeinflussen kann.

6. Zusammenfassung

Die Sepsis ist ein häufiges, komplexes Krankheitsbild und oft mit einer hohen Letalität verbunden. Um das Outcome der betroffenen Patienten zu verbessern, ist eine schnelle adäquate Therapie notwendig. Durch den schnellen Erregernachweis ist eine gezielte Antibiotikatherapie möglich. In der vorliegenden Arbeit wurden 57 Patienten der IMPACT-Sepsis Studie, die bereits antibiotisch vorbehandelt waren, hinsichtlich der Erregerdiagnostik mit dem aktuellen Goldstandard, der Blutkulturdiagnostik, und der VYOO®-Multiplex-PCR untersucht.

Das Patientenkollektiv war epidemiologisch vergleichbar mit dem anderer Studien, nur lag der Anteil an immunsupprimierten Patienten höher, was a. e. auf das Patientenkollektiv einer Universitätsklinik zurückzuführen ist.

Insgesamt konnten bei den Patienten 21 Erreger diagnostiziert werden. 10 Erreger wurden nur in der VYOO®-Multiplex-PCR, nur 3 in der Blutkulturdiagnostik und 4 Erreger in beiden Methoden nachgewiesen. Dies entspricht einer Nachweisquote pro Patient von 21,4% für die VYOO®-Multiplex-PCR und 12,5% für die Blutkulturdiagnostik. Es zeigte sich somit eine tendenziell bessere Detektionsrate bei der VYOO®-Multiplex-PCR. Verglichen mit Blutkulturdiagnostik gab es jedoch keine statistisch signifikante Verbesserung der Erregerdiagnostik mit der VYOO®-Multiplex-PCR. Dies ist a.e. auf eine kleine Studiengröße zurückzuführen.

Wird die aktuelle Studienlage betrachtet, so bleibt die Blutkulturdiagnostik bei septischen Patienten weiterhin der Goldstandard, was sich auch in den aktuellen Leitlinien von 2016 widerspiegelt. Ob molekulardiagnostische Verfahren, wie die PCR, die Blutkulturdiagnostik ablösen oder routinemäßig ergänzen werden, müssen weitere Studien zeigen. Auch der gesundheitsökonomische Nutzen durch Verkürzung der intensivmedizinischen Behandlung und Reduktion des Antibiotikaverbrauchs bedarf prospektiver Untersuchungen eines großen Patientenkollektivs.

7. Literaturverzeichnis

1. Westphal GA, Koenig A, Caldeira Filho M, et al. Reduced mortality after the implementation of a protocol for the early detection of severe sepsis. *Journal of critical care* 2011;26:76-81.
2. Engel C, Brunkhorst FM, Bone HG, et al. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive care medicine* 2007;33:606-18.
3. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *The New England journal of medicine* 2003;348:1546-54.
4. Christaki E, Opal SM. Is the mortality rate for septic shock really decreasing? *Current opinion in critical care* 2008;14:580-6.
5. Geroulanos S, Douka ET. Historical perspective of the word "sepsis". *Intensive care medicine* 2006;32:2077.
6. Rubulotta FM, Ramsay G, Parker MM, Dellinger RP, Levy MM, Poeze M. An international survey: Public awareness and perception of sepsis. *Critical care medicine* 2009;37:167-70.
7. Matot I, Sprung CL. Definition of sepsis. *Intensive care medicine* 2001;27 Suppl 1:S3-9.
8. Gramm HJ, Hannemann L, Reinhart K, Lode H. Sepsis: ein Begriff im Wandel. Möglichkeiten und Grenzen der Diagnose anhand klinischer Kriterien. *Deutsche medizinische Wochenschrift* 1995;120:498-502.
9. Maier S, Abele-Horn M, Nagler N, et al. Clinical management of patients with SIRS, sepsis, severe sepsis and septic shock using the multiplex-PCR assay (VYOO®): a randomized trial. 2010.
10. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992;101:1644-55.

11. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315:801-10.
12. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315:762-74.
13. SepNet Critical Care Trials G. Incidence of severe sepsis and septic shock in German intensive care units: the prospective, multicentre INSEP study. *Intensive care medicine* 2016;42:1980-9.
14. Andreu Ballester JC, Ballester F, Gonzalez Sanchez A, Almela Quilis A, Colomer Rubio E, Penarroja Otero C. Epidemiology of sepsis in the Valencian Community (Spain), 1995-2004. *Infection control and hospital epidemiology* 2008;29:630-4.
15. Harrison DA, Welch CA, Eddleston JM. The epidemiology of severe sepsis in England, Wales and Northern Ireland, 1996 to 2004: secondary analysis of a high quality clinical database, the ICNARC Case Mix Programme Database. *Critical Care* 2006;10:R42.
16. van Gestel A, Bakker J, Veraart CP, van Hout BA. Prevalence and incidence of severe sepsis in Dutch intensive care units. *Critical Care* 2004;8:R153-62.
17. Alberti C, Brun-Buisson C, Goodman SV, et al. Influence of systemic inflammatory response syndrome and sepsis on outcome of critically ill infected patients. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2003;168:77-84.
18. Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, et al. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive care medicine* 2002;28:108-21.
19. Beovic B, Hladnik Z, Pozenel P, Siuka D. Epidemiology of severe sepsis in Slovenian intensive care units for adults. *Journal of chemotherapy* 2008;20:134-6.

20. Blanco J, Muriel-Bombin A, Sagredo V, et al. Incidence, organ dysfunction and mortality in severe sepsis: a Spanish multicentre study. *Critical Care* 2008;12:R158.
21. Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J, Paz HL. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: a trend analysis from 1993 to 2003. *Critical care medicine* 2007;35:1244-50.
22. Karlsson S, Varpula M, Ruokonen E, et al. Incidence, treatment, and outcome of severe sepsis in ICU-treated adults in Finland: the Finnsepsis study. *Intensive care medicine* 2007;33:435-43.
23. Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, et al. Sepsis incidence and outcome: contrasting the intensive care unit with the hospital ward. *Critical care medicine* 2007;35:1284-9.
24. Finfer S, Bellomo R, Lipman J, French C, Dobb G, Myburgh J. Adult-population incidence of severe sepsis in Australian and New Zealand intensive care units. *Intensive care medicine* 2004;30:589-96.
25. Kubler A, Durek G, Zamirowska A, et al. Severe sepsis in Poland--results of internet surveillance of 1043 cases. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research* 2004;10:CR635-41.
26. Martin CM, Priestap F, Fisher H, et al. A prospective, observational registry of patients with severe sepsis: the Canadian Sepsis Treatment and Response Registry. *Critical care medicine* 2009;37:81-8.
27. Rangel-Frausto MS. The epidemiology of bacterial sepsis. *Infectious disease clinics of North America* 1999;13:299-312, vii.
28. Sundararajan V, Macisaac CM, Presneill JJ, Cade JF, Visvanathan K. Epidemiology of sepsis in Victoria, Australia. *Critical care medicine* 2005;33:71-80.
29. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Critical care medicine* 2006;34:344-53.
30. Zahorec R, Firment J, Strakova J, et al. Epidemiology of severe sepsis in intensive care units in the Slovak Republic. *Infection* 2005;33:122-8.

31. Levy MM, Artigas A, Phillips GS, et al. Outcomes of the Surviving Sepsis Campaign in intensive care units in the USA and Europe: a prospective cohort study. *The Lancet Infectious diseases* 2012;12:919-24.
32. Beale R, Reinhart K, Brunkhorst FM, et al. Promoting Global Research Excellence in Severe Sepsis (PROGRESS): lessons from an international sepsis registry. *Infection* 2009;37:222-32.
33. Jawad I, Luksic I, Rafnsson SB. Assessing available information on the burden of sepsis: global estimates of incidence, prevalence and mortality. *Journal of global health* 2012;2:010404.
34. Stevenson EK, Rubenstein AR, Radin GT, Wiener RS, Walkey AJ. Two decades of mortality trends among patients with severe sepsis: a comparative meta-analysis. *Critical care medicine* 2014;42:625-31.
35. Brunkhorst FM, Schmitz RPH. Leitliniengerechte Blutkulturdiagnostik bei Sepsis. *Intensiv : Fachzeitschrift für Intensivpflege und Anästhesie* 2013; 21:261-3.
36. Fleischmann C, Thomas-Rueddel DO, Hartmann M, et al. Hospital Incidence and Mortality Rates of Sepsis. *Deutsches Ärzteblatt international* 2016;113:159-66.
37. Angus DC, Pereira CA, Silva E. Epidemiology of severe sepsis around the world. *Endocrine, metabolic & immune disorders drug targets* 2006;6:207-12.
38. Rhee C, Gohil S, Klompas M. Regulatory mandates for sepsis care--reasons for caution. *The New England journal of medicine* 2014;370:1673-6.
39. Moerer O, Plock E, Mgbor U, et al. A German national prevalence study on the cost of intensive care: an evaluation from 51 intensive care units. *Critical Care* 2007;11:R69.
40. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Critical care medicine* 2001;29:1303-10.
41. Stoneking L, Denninghoff K, Deluca L, Keim SM, Munger B. Sepsis bundles and compliance with clinical guidelines. *Journal of intensive care medicine* 2011;26:172-82.

42. Focht A, Jones AE, Lowe TJ. Early goal-directed therapy: improving mortality and morbidity of sepsis in the emergency department. *Joint Commission journal on quality and patient safety / Joint Commission Resources* 2009;35:186-91.
43. Torio CM, Andrews RM. National Inpatient Hospital Costs: The Most Expensive Conditions by Payer, 2011: Statistical Brief #160. *Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs*. Rockville (MD)2013.
44. Suarez D, Ferrer R, Artigas A, et al. Cost-effectiveness of the Surviving Sepsis Campaign protocol for severe sepsis: a prospective nation-wide study in Spain. *Intensive care medicine* 2011;37:444-52.
45. Al Mohajer M, Darouiche RO. Sepsis syndrome, bloodstream infections, and device-related infections. *The Medical clinics of North America* 2012;96:1203-23.
46. Karlsson S, Ruokonen E, Varpula T, Ala-Kokko TI, Pettila V. Long-term outcome and quality-adjusted life years after severe sepsis. *Critical care medicine* 2009;37:1268-74.
47. Brunkhorst FM. Epidemiologie, Ökonomie und Praxis - Ergebnisse der deutschen Prävalenzstudie des Kompetenznetzwerkes Sepsis (SepNet). *Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie : AINS* 2006;41:43-4.
48. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *The New England journal of medicine* 2001;345:1368-77.
49. Schmidbauer W, Stuhr M, Veit C, Holldobler G, Kerner T. Die Sepsis in der Notfallmedizin – Präklinische und frühe innerklinische Notfalltherapie. *Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie : AINS* 2013;48:524-32.
50. Sandiumenge A, Diaz E, Bodi M, Rello J. Therapy of ventilator-associated pneumonia. A patient-based approach based on the ten rules of "The Tarragona Strategy". *Intensive care medicine* 2003;29:876-83.

51. Pletz MW, Wellinghausen N, Welte T. Will polymerase chain reaction (PCR)-based diagnostics improve outcome in septic patients? A clinical view. *Intensive care medicine* 2011;37:1069-76.
52. Kumar A, Ellis P, Arabi Y, et al. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest* 2009;136:1237-48.
53. Weinstein MP, Reller LB, Murphy JR, Lichtenstein KA. The clinical significance of positive blood cultures: a comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adults. I. Laboratory and epidemiologic observations. *Reviews of infectious diseases* 1983;5:35-53.
54. Brunkhorst FM, Seifert H, Kaasch H, Welte T. Leitliniengerechte Blutkulturdiagnostik bei Sepsis und schweren Organinfektionen in der Intensivmedizin – ein unterschätztes Defizit. *Zeitschrift der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI)* 2010;1:23.
55. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 2000;118:146-55.
56. MacArthur RD, Miller M, Albertson T, et al. Adequacy of early empiric antibiotic treatment and survival in severe sepsis: experience from the MONARCS trial. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2004;38:284-8.
57. Liesenfeld O, Lehman L, Hunfeld KP, Kost G. Molecular diagnosis of sepsis: New aspects and recent developments. *European journal of microbiology & immunology* 2014;4:1-25.
58. Lebovitz EE, Burbelo PD. Commercial multiplex technologies for the microbiological diagnosis of sepsis. *Molecular diagnosis & therapy* 2013;17:221-31.
59. Sirs-Lab GmbH. VYOO Gebrauchsanweisung/Instruction for Use Version 18-20100128. 2010.
60. Ansari-Lari MA, Kickler TS, Borowitz MJ. Immature granulocyte measurement using the Sysmex XE-2100. Relationship to infection and sepsis. *American journal of clinical pathology* 2003;120:795-9.

61. Nierhaus A, Klätte S, Linssen J, et al. Revisiting the white blood cell count: immature granulocytes count as a diagnostic marker to discriminate between SIRS and sepsis--a prospective, observational study. *BMC immunology* 2013;14:8.
62. Johnson MT, Reichley R, Hoppe-Bauer J, Dunne WM, Micek S, Kollef M. Impact of previous antibiotic therapy on outcome of Gram-negative severe sepsis. *Critical care medicine* 2011;39:1859-65.
63. Kumar A, Safdar N, Kethireddy S, Chateau D. A survival benefit of combination antibiotic therapy for serious infections associated with sepsis and septic shock is contingent only on the risk of death: a meta-analytic/meta-regression study. *Critical care medicine* 2010;38:1651-64.
64. Reinhart K, Brunkhorst FM, Bone HG, et al. Prevention, diagnosis, therapy and follow-up care of sepsis: 1st revision of S-2k guidelines of the German Sepsis Society (Deutsche Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG)) and the German Interdisciplinary Association of Intensive Care and Emergency Medicine (Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI)). *German medical science : GMS e-journal* 2010;8:Doc14.
65. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Critical care medicine* 2008;36:296-327.
66. Yang Y, Yang KS, Hsann YM, Lim V, Ong BC. The effect of comorbidity and age on hospital mortality and length of stay in patients with sepsis. *Journal of critical care* 2010;25:398-405.
67. Brun-Buisson C, Meshaka P, Pinton P, Vallet B. EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. *Intensive care medicine* 2004;30:580-8.
68. Peake SL, Bailey M, Bellomo R, et al. Australasian resuscitation of sepsis evaluation (ARISE): A multi-centre, prospective, inception cohort study. *Resuscitation* 2009;80:811-8.
69. Klein Klouwenberg PM, Ong DS, Bonten MJ, Cremer OL. Classification of sepsis, severe sepsis and septic shock: the impact of minor variations in data capture and definition of SIRS criteria. *Intensive care medicine* 2012;38:811-9.

70. Diaz-Martin A, Martinez-Gonzalez ML, Ferrer R, et al. Antibiotic prescription patterns in the empiric therapy of severe sepsis: combination of antimicrobials with different mechanisms of action reduces mortality. *Critical Care* 2012;16:R223.
71. Vincent JL. Dear SIRS, I'm sorry to say that I don't like you. *Critical care medicine* 1997;25:372-4.
72. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *The New England journal of medicine* 2001;344:699-709.
73. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315:775-87.
74. Gerlach H, Toussaint S. Managing septic shock. *F1000 medicine reports* 2010;2:40.
75. Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* 1999;115:462-74.
76. Harbarth S, Garbino J, Pugin J, Romand JA, Lew D, Pittet D. Inappropriate initial antimicrobial therapy and its effect on survival in a clinical trial of immunomodulating therapy for severe sepsis. *The American journal of medicine* 2003;115:529-35.
77. Leibovici L, Shraga I, Drucker M, Konigsberger H, Samra Z, Pitlik SD. The benefit of appropriate empirical antibiotic treatment in patients with bloodstream infection. *Journal of internal medicine* 1998;244:379-86.
78. Gaieski DF, Mikkelsen ME, Band RA, et al. Impact of time to antibiotics on survival in patients with severe sepsis or septic shock in whom early goal-directed therapy was initiated in the emergency department. *Critical care medicine* 2010;38:1045-53.
79. Iregui M, Ward S, Sherman G, Fraser VJ, Kollef MH. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2002;122:262-8.

80. Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Critical care medicine* 2006;34:1589-96.
81. Kumar A, Zarychanski R, Light B, et al. Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with monotherapy in septic shock: a propensity-matched analysis. *Critical care medicine* 2010;38:1773-85.
82. Houck PM, Bratzler DW, Nsa W, Ma A, Bartlett JG. Timing of antibiotic administration and outcomes for Medicare patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Archives of internal medicine* 2004;164:637-44.
83. Houck PM, Bratzler DW. Administration of first hospital antibiotics for community-acquired pneumonia: does timeliness affect outcomes? *Current opinion in infectious diseases* 2005;18:151-6.
84. Pasqualini L, Mencacci A, Leli C, et al. Diagnostic performance of a multiple real-time PCR assay in patients with suspected sepsis hospitalized in an internal medicine ward. *Journal of clinical microbiology* 2012;50:1285-8.
85. Glerant JC, Hellmuth D, Schmit JL, Ducroix JP, Jounieaux V. Utility of blood cultures in community-acquired pneumonia requiring hospitalization: influence of antibiotic treatment before admission. *Respiratory medicine* 1999;93:208-12.
86. Vetter E, Torgerson C, Feuker A, et al. Comparison of the BACTEC MYCO/F Lytic bottle to the isolator tube, BACTEC Plus Aerobic F/bottle, and BACTEC Anaerobic Lytic/10 bottle and comparison of the BACTEC Plus Aerobic F/bottle to the Isolator tube for recovery of bacteria, mycobacteria, and fungi from blood. *Journal of clinical microbiology* 2001;39:4380-6.
87. Coburn B, Morris AM, Tomlinson G, Detsky AS. Does this adult patient with suspected bacteremia require blood cultures? *JAMA* 2012;308:502-11.
88. Weinstein MP. Current blood culture methods and systems: clinical concepts, technology, and interpretation of results. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 1996;23:40-6.

89. Lodes U, Bohmeier B, Lippert H, Konig B, Meyer F. PCR-based rapid sepsis diagnosis effectively guides clinical treatment in patients with new onset of SIRS. *Langenbeck's archives of surgery / Deutsche Gesellschaft für Chirurgie* 2012;397:447-55.
90. Yanagihara K, Kitagawa Y, Tomonaga M, et al. Evaluation of pathogen detection from clinical samples by real-time polymerase chain reaction using a sepsis pathogen DNA detection kit. *Critical Care* 2010;14:R159.
91. Lehmann LE, Alvarez J, Hunfeld KP, et al. Potential clinical utility of polymerase chain reaction in microbiological testing for sepsis. *Critical care medicine* 2009;37:3085-90.
92. Louie RF, Tang Z, Albertson TE, Cohen S, Tran NK, Kost GJ. Multiplex polymerase chain reaction detection enhancement of bacteremia and fungemia. *Critical care medicine* 2008;36:1487-92.
93. Lamoth F, Jaton K, Prod'hom G, et al. Multiplex blood PCR in combination with blood cultures for improvement of microbiological documentation of infection in febrile neutropenia. *Journal of clinical microbiology* 2010;48:3510-6.
94. Wellinghausen N, Kochem AJ, Disque C, et al. Diagnosis of bacteremia in whole-blood samples by use of a commercial universal 16S rRNA gene-based PCR and sequence analysis. *Journal of clinical microbiology* 2009;47:2759-65.
95. Josefson P, Stralin K, Ohlin A, et al. Evaluation of a commercial multiplex PCR test (SeptiFast) in the etiological diagnosis of community-onset bloodstream infections. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology* 2011;30:1127-34.
96. Herne V, Nelovkov A, Kutt M, Ivanova M. Diagnostic performance and therapeutic impact of LightCycler SeptiFast assay in patients with suspected sepsis. *European journal of microbiology & immunology* 2013;3:68-76.
97. Westh H, Lisby G, Breysse F, et al. Multiplex real-time PCR and blood culture for identification of bloodstream pathogens in patients with suspected sepsis. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the*

European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases 2009;15:544-51.

98. Dierkes C, Ehrenstein B, Siebig S, Linde HJ, Reischl U, Salzberger B. Clinical impact of a commercially available multiplex PCR system for rapid detection of pathogens in patients with presumed sepsis. *BMC infectious diseases* 2009;9:126.

99. Bloos F, Sachse S, Kortgen A, et al. Evaluation of a polymerase chain reaction assay for pathogen detection in septic patients under routine condition: an observational study. *PloS one* 2012;7:e46003.

100. Fitting C, Parlato M, Adib-Conquy M, et al. DNAemia detection by multiplex PCR and biomarkers for infection in systemic inflammatory response syndrome patients. *PloS one* 2012;7:e38916.

101. Leitner E, Kessler HH, Spindelboeck W, et al. Comparison of two molecular assays with conventional blood culture for diagnosis of sepsis. *Journal of microbiological methods* 2013;92:253-5.

102. von Lilienfeld-Toal M, Lehmann LE, Raadts AD, et al. Utility of a commercially available multiplex real-time PCR assay to detect bacterial and fungal pathogens in febrile neutropenia. *Journal of clinical microbiology* 2009;47:2405-10.

103. Maubon D, Hamidfar-Roy R, Courby S, et al. Therapeutic impact and diagnostic performance of multiplex PCR in patients with malignancies and suspected sepsis. *The Journal of infection* 2010;61:335-42.

104. Mauro MV, Cavalcanti P, Perugini D, Noto A, Sperli D, Giraldi C. Diagnostic utility of LightCycler SeptiFast and procalcitonin assays in the diagnosis of bloodstream infection in immunocompromised patients. *Diagnostic microbiology and infectious disease* 2012;73:308-11.

105. Schreiber J, Nierhaus A, Braune SA, de Heer G, Kluge S. Vergleich dreier unterschiedlicher PCR-Testverfahren zum Erregernachweis bei kritisch kranken Patienten mit Sepsis. *Medizinische Klinik, Intensivmedizin und Notfallmedizin* 2013;108:311-8.

106. Tran NK, Wisner DH, Albertson TE, et al. Multiplex polymerase chain reaction pathogen detection in patients with suspected septicemia after trauma, emergency, and burn surgery. *Surgery* 2012;151:456-63.
107. Tsalik EL, Jones D, Nicholson B, et al. Multiplex PCR to diagnose bloodstream infections in patients admitted from the emergency department with sepsis. *Journal of clinical microbiology* 2010;48:26-33.
108. Vince A, Lepej SZ, Barsic B, et al. LightCycler SeptiFast assay as a tool for the rapid diagnosis of sepsis in patients during antimicrobial therapy. *Journal of medical microbiology* 2008;57:1306-7.
109. Wallet F, Nseir S, Baumann L, et al. Preliminary clinical study using a multiplex real-time PCR test for the detection of bacterial and fungal DNA directly in blood. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2010;16:774-9.
110. Richter SS, Beekmann SE, Croco JL, et al. Minimizing the workup of blood culture contaminants: implementation and evaluation of a laboratory-based algorithm. *Journal of clinical microbiology* 2002;40:2437-44.
111. Hettwer S, Wilhelm J, Schurmann M, et al. Mikrobiologische Diagnostik bei Patienten mit schweren Infektionen in der Notaufnahme. *Medizinische Klinik, Intensivmedizin und Notfallmedizin* 2012;107:53-62.
112. Vincent JL, Brealey D, Libert N, et al. Rapid Diagnosis of Infection in the Critically Ill, a Multicenter Study of Molecular Detection in Bloodstream Infections, Pneumonia, and Sterile Site Infections. *Critical care medicine* 2015;43:2283-91.
113. Makristathis A, Riss S, Hirschl AM. A novel fluorescence in situ hybridization test for rapid pathogen identification in positive blood cultures. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2014;20:O760-3.
114. Tissari P, Zumla A, Tarkka E, et al. Accurate and rapid identification of bacterial species from positive blood cultures with a DNA-based microarray platform: an observational study. *Lancet* 2010;375:224-30.

115. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive care medicine* 2017;43:304-77.

8. Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1:</i> Detektionsspektrum der VYOO®-Multiplex-PCR ⁵⁹	17
<i>Abbildung 2:</i> Häufigkeit von Sepsis Erregern nach einer Metaanalyse von 11 prospektiven klinischen Studien ⁵⁹	18

9. Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1:</i> Sepsis-Definition (mod. nach ⁸ und IMPACT-Sepsis Studienprotokoll ⁹) nach den ACCP/SCCM Konsensus-Konferenz Kriterien von 1992 ¹⁰	2
<i>Tabelle 2:</i> SOFA-Score	4
<i>Tabelle 3:</i> qSOFA-Score	5
<i>Tabelle 4:</i> Vordiagnosen der Patienten	22
<i>Tabelle 5:</i> Immunsuppression (n = 25)	23
<i>Tabelle 6:</i> SIRS- / Sepsis-Kriterien	24
<i>Tabelle 7:</i> Vitalwerte bei Aufnahme	25
<i>Tabelle 8:</i> Infektionsfokus	26
<i>Tabelle 9:</i> Liegedauer [Tage]	27
<i>Tabelle 10:</i> Intensivmedizinische Behandlung	27
<i>Tabelle 11:</i> Liegedauer auf der Intensivstation [Tage]	27
<i>Tabelle 12:</i> Intensivmedizinische Behandlung nach Sepsisgrad	27
<i>Tabelle 13:</i> Letalität nach Sepsisgrad	28
<i>Tabelle 14:</i> Patientencharakteristik	29
<i>Tabelle 15:</i> Antibiotikavorthérapie nach Infektionsfokus	30
<i>Tabelle 16:</i> Latenz zwischen Aufnahme und Antibiotikumerstgabe nach Aufnahme / Übernahme nach Sepsisgrad [hh:mm]	32
<i>Tabelle 17:</i> Anzahl der Antibiotika nach Sepsisgrad	32
<i>Tabelle 18:</i> Antibiotikatherapie während des stationären Aufenthaltes nach Infektionsfokus	33
<i>Tabelle 19:</i> Erregernachweis in der PCR und in der Blutkulturdiagnostik	37
<i>Tabelle 20:</i> Erregernachweis in der PCR und in der Blutkulturdiagnostik	37
<i>Tabelle 21:</i> Einfluss auf die PCR / Blutkulturdiagnostik	38
<i>Tabelle 22:</i> Erregerdiagnostik und Antibiotikatherapie: Beispiel Patient 1	39
<i>Tabelle 23:</i> Erregerdiagnostik und Antibiotikatherapie: Beispiel Patient 2	40
<i>Tabelle 24:</i> Erregerdiagnostik und Antibiotikatherapie: Beispiel Patient 3	41
<i>Tabelle 25:</i> Erregerdiagnostik und Antibiotikatherapie: Beispiel Patient 4	42
<i>Tabelle 26:</i> Erregerdiagnostik und Antibiotikatherapie: Beispiel Patient 5	43

<i>Tabelle 27: Erregerdiagnostik und Antibiotikatherapie: Beispiel Patient 6</i>44
<i>Tabelle 28: Erregerdiagnostik und Antibiotikatherapie: Beispiel Patient 7</i>45
<i>Tabelle 29: Erregerdiagnostik und Antibiotikatherapie: Beispiel Patient 8</i>46
<i>Tabelle 30: Erregerdiagnostik und Antibiotikatherapie: Beispiel Patient 9</i>47
<i>Tabelle 31: Erregerdiagnostik und Antibiotikatherapie: Beispiel Patient 10</i>48
<i>Tabelle 32: Erregerdiagnostik und Antibiotikatherapie: Beispiel Patient 11</i>49
<i>Tabelle 33: Erregerdiagnostik und Antibiotikatherapie: Beispiel Patient 12</i>50
<i>Tabelle 34: Erregerdiagnostik und Antibiotikatherapie: Beispiel Patient 13</i>51
<i>Tabelle 35: Erregerdiagnostik und Antibiotikatherapie: Beispiel Patient 14</i>52

10. Abkürzungsverzeichnis

%	Prozent
±	plus minus
≤	kleiner gleich
<	kleiner
≥	größer gleich
>	größer
x	mal
/	pro
®	<i>registered</i> / registrierte Marke
l	eins
°C	Grad Celcius
µg	Mikrogramm
µl	Mikroliter
µmol	Mikromol
á	je
a.e.	am ehesten
ACCP	<i>American College of Chest Physicians</i>
AMS	<i>Antimicrobial Stewardship</i>
ANOVA	<i>analysis of variance</i> / Varianzanalyse
Art.	arterielle
begleit.	begleitend
BK	Blutkultur
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
COPD	<i>chronic obstructive pulmonary disease</i> / chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRP	C-reaktives Protein
CVE	<i>cardiovascular events</i> / kardiovaskuläre Ereignisse
d.h.	das heißt

DD	differentialdiagnostisch
dl	Deziliter
DNA	<i>deoxyribonucleic acid</i> / Desoxyribonukleinsäure
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
etc.	et cetera
FiO ₂	inspiratorischen Sauerstoffanteil
GCS	Glasgow Coma Scale
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
h	Stunde
hh:mm	Stunde:Minute
kg	Kilogramm
kPa	Kilopascal
l	Liter
m ²	Quadratmeter
MAD	mittlerer arterieller Druck
Max.	Maximum
max.	maximal
mEq	Äquivalentkonzentration
mg	Milligramm
min	Minute
Min.	Minimum
mind.	mindestens
MIQ	mikrobiologisch-infektiologische Qualitätsstandards
MKG	Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
Mmol	Millimol
mm:jjjj	Monat: Jahr
mod.	modifiziert
MRSA	<i>Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus</i>
MW	Mittelwert
n	Anzahl

ng	Nanogramm
pCO ₂	Kohlendioxidpartialdruck
PCR	<i>polymerase chain reaction</i> / Polymerase-Kettenreaktion
PaO ₂	Sauerstoffpartialdruck
qSOFA	quick SOFA
SIRS	<i>systemic inflammatory response syndrome</i> / Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom
SCCM	<i>Society of Critical Care Medicine</i>
SD	Standardabweichung
SOFA	<i>Sepsis-related Organ Failure Assessment score</i> oder <i>Sequential Organ Failure Assessment score</i>
u.a.	unter anderem
USA	<i>United States of America</i> / Vereinigte Staaten von Amerika
V.a.	Verdacht auf
z.B.	zum Beispiel