

**Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. Georg Ertl**

**Erregerdiagnostik und antibiotische Therapie bei
antibiotisch nicht vorbehandelten Sepsis-Patienten im
Rahmen der IMPACT Sepsis Studie**

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

vorgelegt von

Felix Diehlmann
aus Johannesburg

Würzburg, Februar 2015



Referent: Prof. Dr. med. Sebastian Maier

Korreferent: PD Dr. Johannes Elias

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 14.09.2015

Der Promovend ist Arzt.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Epidemiologie und ökonomische Aspekte	1
1.2	Geschichte	3
1.3	Definition und Diagnose	7
1.4	Antibiotische Therapie und Erregerdiagnostik	10
2	Fragestellung	16
3	Material und Methoden	16
3.1	IMPACT Sepsis Studie	16
3.1.1	Studiendesign	16
3.1.2	Zahl der Patienten und Studiendauer	17
3.1.3	Studienablauf	17
3.1.4	VYOO®-PCR	19
3.2	Datenerfassung	21
3.2.1	CRFs	21
3.2.2	Access-Datenbank	22
3.3	Statistische Auswertung	23
4	Ergebnisse	24
4.1	Patientenkollektiv	24
4.1.1	Alter und Geschlecht	24
4.1.2	Immunsuppression	25
4.1.3	Vorerkrankungen	26
4.2	Infektionsfokus	29
4.3	Grad der Sepsis	30
4.4	Letalität	32
4.5	Liegedauer und intensivmedizinische Behandlung	34
4.6	Erregerdiagnostik	37
4.7	Antibiotische Therapie	43
4.7.1	Initialtherapie nach Infektfokus	43
4.7.2	Umstellung der Initialtherapie	47
4.7.3	Latenz bis zur ersten Antibiotika-Gabe	49

4.7.4	Antibiotika-Kosten	52
5	Diskussion	54
5.1	Patientenkollektiv im Vergleich zu anderen Studien.....	54
5.2	Infektionsfokus	56
5.3	Die ACCP/SCCM Konsensus-Konferenz Kriterien in der Kritik.....	57
5.4	Einflussfaktoren auf die Liegedauer	60
5.5	Die Rolle der PCR	61
5.5.1	Antimikrobielle Vorbehandlung	61
5.5.2	Detektionsraten.....	63
5.5.3	Zeitdauer bis zum Ergebnis	65
5.5.4	Konkordanz mit Blutkultur und klinische Relevanz.....	67
5.5.5	Nachgewiesene Erreger.....	75
5.5.6	Schlussfolgerung.....	76
5.6	Antibiotische Therapie.....	77
5.6.1	Leitliniengerechte Initialtherapie	77
5.6.2	Inadäquate Initialtherapie	80
5.6.3	Kurze Latenzzeit als Qualitätsmerkmal	82
5.6.4	Kosten-Analyse	84
5.6.5	Fazit für die Medizinische Klinik I	85
6	Zusammenfassung	87
7	Literaturverzeichnis	89

1 Einleitung

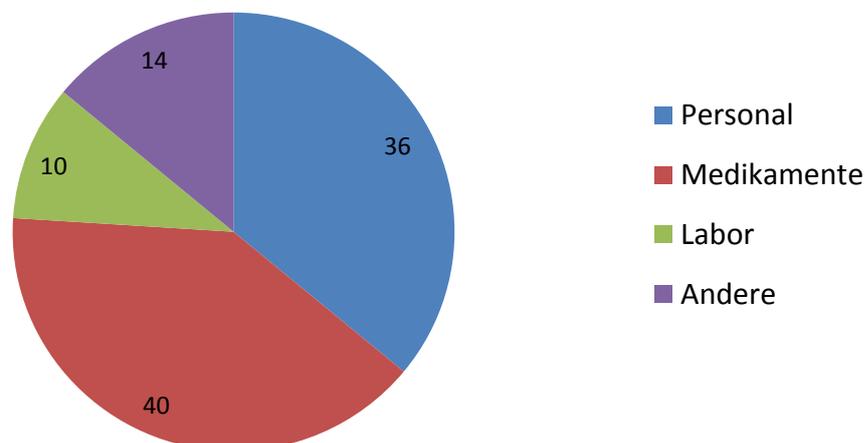
1.1 Epidemiologie und ökonomische Aspekte

Das Krankheitsbild der Sepsis stellt nach wie vor große Herausforderungen an die behandelnden Mediziner, da es im Verlauf zu lebensgefährlichen Beeinträchtigungen der Vitalfunktionen kommen kann. Die Sterblichkeitsrate bei Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock konnte dank der vielen technischen und pharmakologischen Fortschritte der modernen Intensivmedizin in den letzten Jahrzehnten zwar gesenkt werden [1], liegt jedoch immer noch auf einem sehr hohen Niveau [2]. Die Letalitätssangaben in der aktuellen Literatur schwanken zwischen 38% [3] und 59% [4]. In der 2007 veröffentlichten Epidemiologie-Studie des Kompetenznetzwerkes Sepsis lag die Letalität dieser Patienten in Deutschland bei 55% [5]. Dieser Studie zufolge erkrankten hierzulande pro Jahr über 150 000 Einwohner an einer Sepsis, davon 75 000 Einwohner an einer schweren Sepsis oder einem septischen Schock, was einer Inzidenz von 225 pro 100 000 für alle septischen und 110 pro 100 000 für die schweren septischen Krankheitsformen entspricht. Mit ca. 60 000 Todesfällen im Jahr stellen septische Erkrankungen die dritthäufigste Todesursache in der Bundesrepublik dar. Eine im Jahr 2001 in den USA durchgeführte große Beobachtungsstudie ergab eine Inzidenz von ca. 300 auf 100 000 Einwohner bei einer Letalitätsrate von knapp 30%, was einer jährlichen Anzahl von 215 000 Todesfällen in den Vereinigten Staaten entspricht [6]. Damit ist die Sepsis hinter den Herzerkrankungen und bösartigen Neubildungen die dritthäufigste Todesursache, auch wenn die Septikämie in der offiziellen Todesursachenstatistik der USA von 2007 erst an zehnter Stelle erscheint [7]. Diese Diskrepanz ergibt sich aus dem Umstand, dass dort anstelle der unmittelbaren Todesursache eher die Grunderkrankungen gelistet werden. Dies ist einer der Gründe dafür, dass die Relevanz der Sepsis von offiziellen Behörden unterschätzt wird [8]. Das septische Multiorganversagen ist heute die häufigste Todesursache auf unseren Intensivstationen [9]. Mit 162 Todesfällen täglich in Deutschland ist die Sterblichkeit der Sepsis mit derjenigen des akuten Herzinfarktes (175/Tag) vergleichbar.

Auch die ökonomische Belastung der Sepsis für die Gesellschaft ist erheblich. Allein die direkten Kosten für die intensivmedizinische Behandlung von Patienten mit schwerer Sepsis werden in Deutschland auf 1,77 Milliarden Euro pro Jahr geschätzt. Dies entspricht einem Anteil von 30% des Gesamtbudgets für Intensivmedizin, der nur für die Behandlung dieser septischen Patienten bezahlt werden muss [10,11]. In der Gruppe der Patienten mit den höchsten Kosten (oberste 10%) haben knapp drei Viertel eine schwere Infektion [12]. In einer retrospektiven Studie aus Deutschland [13] wurde für die mittleren Tageskosten pro Patient mit schwerer Sepsis ein Betrag von 1 318 Euro errechnet. Bei einer mittleren Liegedauer auf der Intensivstation von ca. 17 Tagen belaufen sich die direkten Gesamtkosten damit auf über 20 000 Euro. Dabei spielt neben den Personal- und Laborkosten vor allem der Ressourcenverbrauch einzelner therapeutischer Maßnahmen eine große Rolle.

Abbildung 1: Prozentuale Verteilung der direkten Intensivstationskosten bei schwerer Sepsis [12]

direkte Intensivstationskosten



Die indirekten Kosten, die hierzulande der Gesellschaft infolge des krankheitsbedingten Arbeitsausfalls, der Frühberentung und des Versterbens von

Patienten mit schwerer Sepsis entstehen, werden auf weitere ca. 4,5 Milliarden Euro jährlich geschätzt. In Verbindung mit den direkten Kosten betragen die Gesamtkosten der Erkrankung in Deutschland ca. 6,3 Milliarden Euro pro Jahr [10].

Um der Bedeutung dieses Krankheitsbildes Rechnung zu tragen, wurde 2001 die „Deutsche Sepsisgesellschaft“ gegründet, die sich vor allem um die Etablierung einer Forschungsplattform, Umsetzung wissenschaftlicher Erkenntnisse, Weiterbildung und Öffentlichkeitsarbeit bemüht. 2005 wurde erstmals eine deutsche Sepsisleitlinie erstellt, die 2010 reevaluiert wurde und Aspekte der Diagnostik und Therapie sowie Präventions- und Nachsorgemaßnahmen berücksichtigt [14]. Die neuesten Leitlinien zum Management von Sepsis und septischem Schock wurden 2012 vom US-Expertenkomitee „Surviving Sepsis Campaign“ veröffentlicht [15].

1.2 Geschichte

Heutzutage steht der Begriff Sepsis vor allem im Zusammenhang mit der modernen Intensivmedizin, erstmalig verwendet wurde er jedoch von Hippokrates vor knapp 2 500 Jahren. Der griechische Gelehrte benutzte den vom griechischen Wort σηπω („faul machen“) abstammenden Begriff Sepsis damals, um eine gefürchtete Komplikation von chirurgische Eingriffen oder Verletzungen zu bezeichnen, die Wundfäule. Er beschrieb die Krankheit als „ein Fieber, das verursacht wird durch die Materie, die fault“ und die häufig tödlich verlief [16]. Damit war zum ersten Mal der kausale Zusammenhang zwischen dem lokalen Herd der Verletzung und dem Fieber als systemischer Reaktion des Körpers hergestellt. Um 1 000 n. Chr. erkannte der persische Arzt und Wissenschaftler Ibn Sina (Avicenna) die Beziehung zwischen dem Ansteigen der Körpertemperatur und der Septikämie; er beschrieb eine „Fäulnis des Blutes“, die ein kontinuierliches Fieber hervorruft [9].

Anschließend gab es lange Zeit nur wenige pathophysiologische Überlegungen, sodass der in der Antike eingeführte Sepsis-Begriff bis ins 19. Jahrhundert in dieser Form angewendet wurde. 1847 gelang es dem Wiener Gynäkologen Ignaz Semmelweis, die Kinderbettfieberinzidenz seiner geburtshilflichen Station durch die bis dahin unübliche

desinfizierende Maßnahme der Händewaschung mit Chlorkalklösung um mehr als 80% zu senken. Seine Überlegungen beruhten auf der Beobachtung, dass von der Krankheit besonders gehäuft diejenigen Wöchnerinnen betroffen waren, die von Medizinstudenten im Anschluss an deren pathologische Sektionsstunden untersucht wurden. Er vermutete, dass durch seine Hygienemaßnahmen die Übertragung eines „putriden Giftes“ von den Leichen auf die Frauen verhindert werden könne [17].

Dem französischen Naturwissenschaftler Louis Pasteur gelang es Mitte des 19. Jahrhunderts erstmals, Bakterien in Fäulnis und Verwesung nachzuweisen. Im Zuge dieser Entdeckung äußerte er die Vermutung, dass bestimmte Krankheiten von Mikroorganismen verursacht werden. Er entwickelte ein Verfahren, das durch kurzzeitiges Erhitzen von Lebensmitteln auf 60-70 °C einen Großteil der darin enthaltenen Keime abtötet – das heutzutage nach wie vor angewandte Pasteurisieren [18].

Gemeinsam mit den Forschungsarbeiten Robert Kochs führten diese Erkenntnisse um 1860 zur Begründung der modernen Mikrobiologie, welche die Grundlage für eine neuere, rationalere Sicht der Sepsis darstellte. So untersuchte der als „Vater der antiseptischen Chirurgie“ bezeichnete britische Chirurg Joseph Lister mit fast modernen wissenschaftlichen Studien die Auswirkungen von Haut- und Gerätedesinfektionen mit Karbolsäure zunächst an Tieren und anschließend an Menschen. Mit der Einführung steriler Verfahren – 1877 führte er die erste Operation einer frischen Kniescheibenfraktur unter antiseptischen Kautelen durch – gelang es ihm, die Letalität nach Amputationen dramatisch zu senken [19].

Der deutsche Arzt und Bakteriologe Hugo Schottmüller legte 1914 das Fundament unserer heutigen, modernen Definition der Sepsis, indem er die Bedeutung eines Infektionsherdes als grundlegenden Bestandteil der Sepsis hervorhob:

„Eine Sepsis liegt dann vor, wenn sich innerhalb des Körpers ein Herd gebildet hat, von dem kontinuierlich oder periodisch pathogene Bakterien in den Kreislauf gelangen und zwar derart, dass durch diese Invasion subjektive und objektive Krankheitserscheinungen ausgelöst werden“ [20].

Außerdem vermutete Schottmüller bereits damals, dass bakterielle Toxine in der Entstehung der klinischen Krankheitserscheinungen eine Rolle spielen und schlussfolgerte, dass sich eine Therapie „also nicht gegen die im Blute kreisenden Bakterien, sondern gegen die ... frei werdenden Bakterien-Toxine zu richten...“ [20] habe.

Die Entdeckung des Penicillins durch den schottischen Bakteriologen Alexander Fleming 1928 brachte einen wesentlichen Fortschritt in der Therapie von Infektionskrankheiten, wodurch die Prognose von Patienten mit bakteriellen Infektionen erheblich verbessert werden konnte. Doch aufgrund der breiten Anwendung der weiterentwickelten Aminopenicilline und Cephalosporine in den 70er und 80er Jahren kam es zu einem Selektionsdruck auf das Spektrum der Krankenhauskeime. Dies führte in Verbindung mit den noch unzureichenden Hygienemaßnahmen zu einem gehäuften Auftreten resistenter gramnegativer Hospitalkeime als Erreger nosokomialer Sepsisfälle auf den vielerorts neu entstandenen Intensivstationen. [21]

Bei der Durchsicht zweier Multicenter-Studien zur Sepsistherapie fiel Ende der 80er Jahre auf, dass wichtige Studienergebnisse wie beispielsweise die Letalitätsraten sehr stark von den unterschiedlich verwendeten Einschlusskriterien abhängig waren. Daraufhin wurden einheitlichere und enger gefasste Definitionen der Sepsis gefordert, um eine größere Vergleichbarkeit von Studien gewährleisten zu können. Eine Arbeitsgruppe um den US-amerikanischen Intensivmediziner Roger C. Bone veröffentlichte 1991 einen Vorschlag zur Definition der Sepsis, bei der die infektiöse Ursache die Basis bildete und das Krankheitsbild in vier unterschiedliche Schweregrade unterteilt wurde: Sepsis, Sepsis-Syndrom, Septischer Schock, therapierefraktärer Septischer Schock [22].

Eine heutige gängige Sepsisdefinition wurde 2005 von Schuster und Werdan formuliert und trägt der Komplexität der Erkrankung Rechnung:

„Sepsis ist die Gesamtheit der lebensbedrohlichen klinischen Krankheitserscheinungen und pathophysiologischen Veränderungen als

Reaktion auf die Aktion pathogener Keime und ihrer Produkte, die aus einem Infektionsherd in den Blutstrom eindringen, die großen biologischen Kaskadensysteme und spezielle Zellsysteme aktivieren und die Bildung und Freisetzung humoraler und zellulärer Mediatoren auslösen“ [9].

Damit werden die fünf grundlegenden Faktoren des septischen Prozesses erfasst: septischer Fokus, Invasion der Erreger, Mediatorexplosion, Zellschädigung, Multiorgandysfunktion.

In den letzten Jahren wurde vermehrt kritisiert, dass die Erkrankung und sogar der Begriff Sepsis weiten Teilen der Bevölkerung unbekannt ist, obwohl pro Jahr weltweit mehrere Millionen Menschen daran sterben. So stellt Kevin J. Tracey, Präsident des Feinstein Institutes, fest, dass in den USA jeder vierte Todesfall im Krankenhaus durch Sepsis verursacht wird, die Mehrheit der Amerikaner jedoch nicht einmal von dieser Krankheit gehört hat: „Sepsis is a mystery to most Americans“ [23]. Tatsächlich zeigte eine vor kurzem durchgeführte Befragung, dass 60% der Amerikaner mit dem Begriff Sepsis nicht vertraut sind und 30% derjenigen, denen die Erkrankung bekannt war, sie nicht definieren können. Um diesem Umstand zu begegnen, wurde im Oktober 2010 auf dem Merinoff Symposium der Globalen Sepsis Allianz (GSA) eine allgemein verständliche Sepsis-Definition formuliert. Diese soll das Verständnis in der Öffentlichkeit steigern und die Problematik der Sepsis als globales vorrangiges Gesundheitsthema etablieren:

"Sepsis is a life-threatening condition that arises when the body's response to an infection injures its own tissues and organs. Sepsis may lead to shock, multiple organ failure and death, especially if not recognized early and treated promptly. Sepsis remains the primary cause of death from infection despite advances in modern medicine, including vaccines, antibiotics and acute care. Millions of people die of sepsis every year worldwide" [23].

1.3 Definition und Diagnose

Im Gegensatz zu anderen, leicht fassbaren Krankheiten stellt die Sepsis als systemische Entzündungsreaktion ein sehr komplexes Krankheitsbild dar, mit vielfältigen Prozessen und Schädigungsmechanismen im Organismus, die eine eindeutige Krankheits-Definition erschweren. Um eine international eindeutige Abgrenzung des Krankheitsbildes Sepsis sicherstellen zu können, wurden im Jahr 1991 bei der Consensus Conference des American College of Chest Physicians (ACCP) / Society of Critical Care Medicine (SCCM) in Northbrook (Illinois, USA) einheitliche Definitionen der Begriffe Infektion, SIRS, Sepsis, schwere Sepsis und septischer Schock festgelegt. Zehn Jahre später wurde die Gültigkeit dieser Definitionen durch das Internationale Sepsis-Forum erneut bestätigt [24].

Tabelle 1: Diagnosekriterien für Sepsis, schwere Sepsis und septischen Schock (mod. nach [25]) entsprechend den ACCP/SCCM Konsensus-Konferenz Kriterien [26].

I. Nachweis der Infektion	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnose einer Infektion über den mikrobiologischen Nachweis oder durch klinische Kriterien
II. Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom (SIRS) (mind. 2 Kriterien)	<ul style="list-style-type: none"> • Fieber ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) oder Hypothermie ($\leq 36^{\circ}\text{C}$) bestätigt durch eine rektale oder intravasale oder -vesikale Messung • Tachykardie: Herzfrequenz ≥ 90 /min • Tachypnoe (Frequenz ≥ 20/min) o. Hyperventilation ($\text{PaCO}_2 \leq 4.3$ kPa bzw. ≤ 33 mmHg) • Leukozytose ($\geq 12000/\text{mm}^3$) oder Leukopenie ($\leq 4000/\text{mm}^3$) oder $\geq 10\%$ unreife Neutrophile im Differentialblutbild
III. Akute Organdysfunktion (mind. 1 Kriterium)	<ul style="list-style-type: none"> • Akute Enzephalopathie: eingeschränkte Vigilanz, Desorientiertheit, Unruhe, Delirium. • Relative oder absolute Thrombozytopenie: Abfall der Thrombozyten um mehr als 30% innerhalb von 24 Stunden oder Thrombozytenzahl $\leq 100.000/\text{mm}^3$. Eine Thrombozytopenie durch akute Blutung oder immunologische Ursachen muss ausgeschlossen sein. • Arterielle Hypoxämie: $\text{PaO}_2 \leq 10$ kPa (≤ 75 mmHg) unter Raumluft oder ein $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$-Verhältnis von ≤ 33 kPa (≤ 250 mmHg) unter Sauerstoffapplikation. Eine manifeste Herz- oder Lungenerkrankung muss als Ursache der Hypoxämie ausgeschlossen sein. • Renale Dysfunktion: Eine Diurese von ≤ 0.5 ml/kg/h für wenigstens 2 Stunden trotz ausreichender Volumensubstitution und/oder ein Anstieg des Serumkreatinins $> 2\times$ oberhalb des lokal üblichen Referenzbereiches. • Metabolische Azidose: Base Excess ≤ -5 mmol/l oder eine Laktatkonzentration $> 1,5\times$ oberhalb des lokal üblichen Referenzbereiches.
Sepsis:	Kriterien I und II
Schwere Sepsis:	Kriterien I, II und III
Septischer Schock:	Kriterien I und II sowie für wenigstens 1 Stunde ein systolischer arterieller Blutdruck ≤ 90 mmHg bzw. ein mittlerer arterieller Blutdruck ≤ 65 mmHg oder notwendiger Vasopressoreinsatz, um den systolischen arteriellen Blutdruck ≥ 90 mmHg oder den arteriellen Mitteldruck ≥ 65 mmHg zu halten. Die Hypotonie besteht trotz adäquater Volumengabe und ist nicht durch andere Ursachen zu erklären.

Die aktuellen Leitlinien empfehlen die Verwendung ACCP/SCCM-Konsensus-Konferenz Kriterien für die klinische Diagnose der schweren Sepsis bzw. des septischen Schocks [14]. Allerdings zeigt auch diese Definition die Komplexität der Sepsis als systemische inflammatorische Wirtsreaktion. Zur eindeutigen Diagnosestellung muss eine

Kombination aus mehreren Parametern erhoben werden: Laborwerte, hämodynamische Daten, Vitalparameter und Organfunktionen. Dabei stellen Sepsis, schwere Sepsis und septischer Schock ein Krankheitskontinuum dar. Da dem sogenannten systemischen inflammatorischen Response-Syndrom (SIRS) auch nichtinfektiöse Ursachen wie Polytrauma, Pankreatitis, Verbrennungen, Ischämie oder Intoxikation zugrunde liegen können, wird zur Definition der Sepsis zusätzlich zum SIRS das Vorliegen einer Infektion als Auslöser benötigt. Bei einer schweren Sepsis besteht zusätzlich eine akute Organdysfunktion, beim septischen Schock eine arterielle Hypotonie. Kommt es im Verlauf zum Exitus letalis, so tritt dieser in den meisten Fällen durch Multiorganversagen (MOV) ein. Diesem geht das sogenannte Multiorgandysfunktionssyndrom (MODS) voraus. Hierbei treten in mehreren Organsystemen Zeichen einer Dysfunktion im Sinne einer insuffizienten Leistung auf. Diese Organfunktionsstörungen treten bereits in der Initialphase der Sepsis auf und können bei Progression des Krankheitsverlaufes bis zum multiplen Organversagen fortschreiten; das stellt den klinischen Endpunkt des progressiven septischen Krankheitsprozesses dar. Dabei bestimmt die Anzahl der betroffenen Organsysteme die Ausprägung der Schwere eines MODS, wobei folgende Prozesse als Hauptkomponenten zu sehen sind: akutes Lungenversagen, akute kardiozirkulatorische Insuffizienz und Herz-Kreislauf-Schock, akutes Nierenversagen, akutes Leberversagen, gastrointestinale Stressblutung, disseminierte intravasale Gerinnung sowie akute Störung des Bewusstseins und metabolisches Koma. Ca. 75% der Sepsis-Patienten mit einem MOV weisen einen septischen Schock auf, jedoch ist dieser eher ein Teil des MOV als ein essentieller Teil in dessen Pathogenese [9].

In der klinischen Routine werden neben den ACCP/SCCM-Konsensus-Konferenz-Kriterien vor allem die Körpertemperatur sowie laborchemische Parameter wie Leukozytenzahl, C-reaktives Protein (CRP) und Procalcitonin (PCT) zur Diagnose der Infektion herangezogen. Sie dienen außerdem als Standardverlaufparameter während der antimikrobiellen Therapie. Vor allem der Serumprocalcitonin-Spiegel scheint derzeit einer der erfolgsversprechendsten laborchemischen Sepsismarker zu sein. Während bei PCT-Werten von 0,1-0,5 ng/ml eine schwere mikrobielle Infektion als

unwahrscheinlich gilt, so ist diese bei Spiegeln von über 2,0 ng/ml hochwahrscheinlich. In einer 2001 veröffentlichten Studie konnte bei einem Cut-off-Wert für PCT von 1,1 ng/ml mit einer Sensitivität von 97% bei 78%-iger Spezifität zwischen SIRS und Sepsis bei Intensivpatienten differenziert werden. So stieg der PCT-Wert der Patienten bei Aufnahme proportional zum Schweregrad der Erkrankung an, von 0,6 ng/ml bei SIRS über 3,5 ng/ml bei Sepsis und 6,2 ng/ml bei schwerer Sepsis auf 21,3 ng/ml beim septischen Schock [27]. Eine Limitation des PCT besteht bei Infektionen mit intrazellulären Bakterien wie Brucellen und Legionellen, bei denen es in der Regel nur zu leichten Erhöhungen des PCT-Spiegels kommt. Außerdem können auch andere Ursachen wie operative Traumen [28], ARDS [29], neoplastische Erkrankungen [30] oder schwere Verbrennungen [31] zu einer vorübergehenden PCT-Erhöhung führen. Dennoch hat PCT eine höhere diagnostische Präzision als CRP und ist darüber hinaus nach dem infektiösen Stimulus früher im Serum nachweisbar. Deshalb wird in den aktuellen Leitlinien zur Diagnosesicherung bzw. zum Ausschluss einer schweren Sepsis der frühzeitige Nachweis von PCT im Serum empfohlen [14].

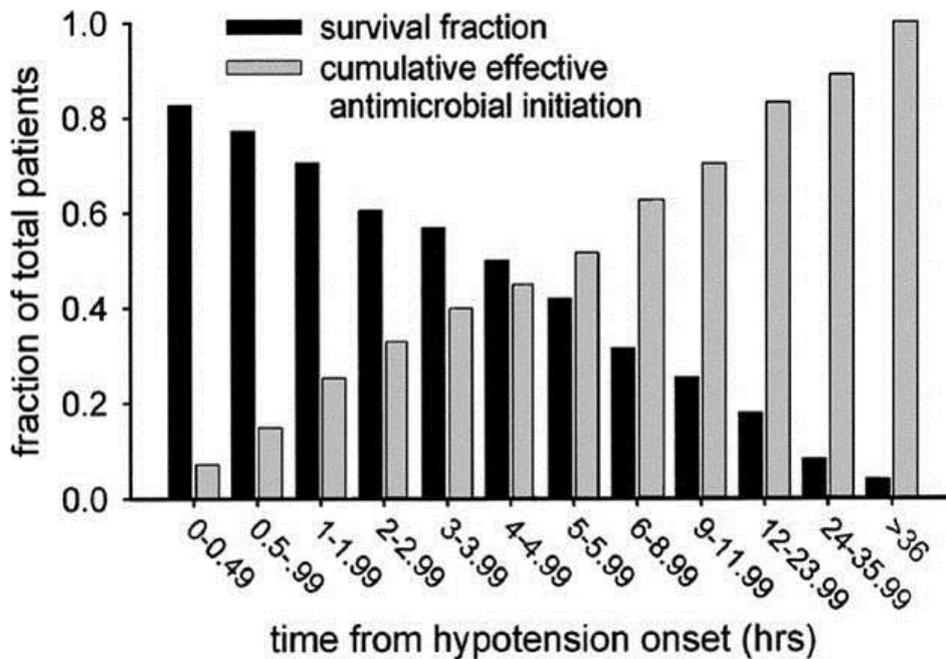
Weitere laborchemisch messbare Veränderungen, die zur Diagnosesicherung und zum Monitoring der Sepsis beitragen können, sind u.a. die Erhöhung von IL-6 und Lipopolysaccharid-bindendes Protein, Abweichungen der Parameter des Gerinnungssystems (Quick-Wert, PTT, sowie der frühzeitige Antithrombin- und Thrombozytenabfall), die Hyperlaktatämie, die auch prognostisch relevant ist, die Hypophosphatämie, Blutbildveränderungen (neben der Leukozytose auch die Zunahme der unreifen Granulozyten) sowie Stoffwechselwerte wie die Hyperglykämie [32].

1.4 Antibiotische Therapie und Erregerdiagnostik

Eines der Hauptprobleme für den behandelnden Arzt in der Therapie von Sepsis-Patienten ist die Unkenntnis des kausalen Erregers. Zwar lässt sich oftmals aus dem vermuteten Infektfokus auf ein bestimmtes Erregerspektrum schließen, der genaue Mikroorganismus ist jedoch initial unbekannt, sodass eine spezifische antiinfektiöse

Therapie zunächst nicht möglich ist. Die Einleitung einer inadäquaten Antibiotikatherapie führt zu einer erhöhten Sterblichkeit an Sepsis [33-35]. Im Gegensatz dazu konnte für die frühzeitige intravenös verabreichte kalkulierte antimikrobielle Therapie, die am individuellen Risikoprofil des Patienten und am spezifischen mikrobiologischen Resistenzmuster der Intensivstation ausgerichtet ist, eine Reduktion der Letalität bei Patienten mit gramnegativer und grampositiver Bakteriämie, Fungämie und Sepsis nachgewiesen werden [36-38]. Die Therapie ist dabei umso effektiver, je schneller sie begonnen wird; optimal wäre ein Behandlungsbeginn innerhalb von einer Stunde („golden hour“) nach der Diagnose einer schweren Sepsis oder eines septischen Schocks. Eine 2006 durchgeführte große multizentrische retrospektive Observationsstudie [39] mit über 2700 Patienten im septischen Schock zeigte, dass ein verspäteter Beginn der antimikrobiellen Behandlung großen Einfluss auf die Letalität des Patienten hat. Mit jeder Stunde, die sich die Antibiotikagabe verzögert, nimmt die Sterblichkeit um etwa 7% zu (siehe Abbildung 2). Allerdings wurde festgestellt, dass in der klinischen Praxis die erste Antibiotikagabe nur bei 50% der Patienten innerhalb der ersten sechs Stunden nach Beginn der Hypotension erfolgte. Die Leitlinien empfehlen daher, diagnostische Prozeduren, mit Ausnahme der Abnahme von Blutkulturen und gegebenenfalls der Probengewinnung aus dem vermuteten Fokus, hinten anzustellen und frühestmöglich nach Diagnosestellung nach dem Motto „hit early“ mit der antimikrobiellen Behandlung zu beginnen [40].

Abbildung 2: Überlebensrate in Abhängigkeit von der Dauer bis zur Initialtherapie [39]



„Hit hard“ lautet das zweite Prinzip der Therapieeinleitung und beschreibt die Notwendigkeit einer initial möglichst breiten antibiotischen Therapie, da das Therapieregime aufgrund fehlenden Erregernachweises nicht gezielt ausgewählt werden kann. Dank der Kenntnisse hinsichtlich Epidemiologie der Erreger und Wirkungsspektrum der Antibiotika muss die Wahl des Therapeutikums jedoch nicht blind erfolgen. Bei bekanntem Fokus wird eine kalkulierte Therapie durchgeführt, bei der die am häufigsten im Fokus zu erwartenden Bakterien (Leitkeime) sich im Spektrum der ausgewählten Antibiotikatherapie befinden. So wird die empirische Therapie unter Berücksichtigung des individuellen Risikoprofils des Patienten und des lokalen Resistenzmusters gewählt. In den Leitlinien wird beispielsweise für Risiko-Patienten mit respiratorischer Insuffizienz und septischem Schock bei V.a. eine *Pseudomonas*-Bakteriämie eine Kombinationstherapie aus einem Breitspektrum-Penicillin oder Cephalosporin mit entweder einem Aminoglykosid oder einem Fluorchinolon empfohlen (Grad 2B) [15]. Bei der ambulant erworbenen Pneumonie als häufigem Fokus einer Sepsis wird die Empfehlung für eine Kombination aus β -Laktam-Antibiotika und Makroliden gegeben [14].

Die „hit early“- and „hit hard“-Strategie hat jedoch sowohl für den Patienten als auch für die Allgemeinheit Nachteile. Um Toxizität und Nebenwirkungen von Antibiotika zu minimieren, sollten diese so kurz und so gering dosiert wie möglich eingesetzt werden. Dies ist bei Sepsis-Patienten nicht möglich, da im Akutfall hochdosierte Therapieregime angewandt werden müssen, teilweise auch über eine längere Zeitdauer hinweg. Mit diesem hohen Antibiotika-Verbrauch steigt nicht nur die Gefahr der toxischen Nebenwirkungen auf den Patienten, sondern auch die Wahrscheinlichkeit der Resistenzentwicklung und die finanzielle Kostenbelastung. Daher sollte alle 48 bis 72 Stunden eine Reevaluierung des gewählten antimikrobiellen Regimes anhand klinischer und mikrobiologischer Kriterien durchgeführt werden, um bei bekanntem Erreger die Antibiotikatherapie zu deeskalieren und dadurch das Risiko von Antibiotika-Resistenzen, die Toxizität und die Kosten zu vermindern. Allgemein soll sich die Therapie nach dem klinischen Verlauf richten, wobei eine Therapiedauer von länger als 7-10 Tagen als nicht erforderlich angesehen wird und nur wenigen Einzelfällen vorbehalten bleibt. Außerdem kann bei PCT-gesteuerter Therapie durch serielle Bestimmungen des PCT-Spiegels die Dauer der Antibiotikatherapie bei Patienten mit schwerer Sepsis im Vergleich zur routinemäßigen klinischen Entscheidungsfindung risikolos um etwa drei Tage reduziert werden [41,42].

Falls nach zwei bis drei Tagen ein mikrobiologischer Befund vorliegt, kann der Einsatz der Breitspektrumantibiotika beendet werden und auf eine gezielte Therapie nach Antibiogramm umgestellt werden. Hierfür sollten Antibiotika eingesetzt werden, die gezielt auf den nachgewiesenen Erreger wirken, aber kein breites Wirkspektrum mehr aufweisen müssen, wodurch der Selektionsdruck gesenkt wird. Der Vorteil dieser Deeskalationsstrategie liegt im Einsatz von hochpotenten Antibiotika zu Beginn der Infektionsbehandlung, welche einen schnellen Therapieerfolg und die Prävention von Komplikationen ermöglichen, und von Ressourcen-schonenden „Schmalspektrum-Antibiotika“ im Verlauf. Für eine adäquate Initialtherapie ist der Einsatz von Breitspektrum-Antibiotika in Kombinationstherapie aufgrund der hohen Sterberate bei schweren bakteriellen Infektionen und dem multiresistenten Erregerspektrum bei Risiko-Patienten also trotz der möglichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen

durchaus gerechtfertigt. Der Versuch, alle Problemerreger zu erfassen, kann beispielsweise mitunter zu Kombinationen aus Carbapenem plus Fluorchinolon plus Glykopeptid führen [43]. Hierbei besteht die Gefahr des unkritischen Einsatzes maximal wirksamer Substanzen, wenn auf mikrobiologische Untersuchungen verzichtet oder deren Ergebnis ignoriert wird, eine Deeskalation also nicht durchgeführt wird [44].

Aufgrund der oftmals kritischen klinischen Situation besteht in der Initialtherapie die Notwendigkeit zur großzügigen Verwendung von Breitspektrum-Antibiotika. Im weiteren Verlauf ist eine frühe gezielte Deeskalation wünschenswert. Diese ist allerdings nur möglich, wenn der Erreger durch mikrobiologische Diagnostik identifiziert wurde, was in der Mehrzahl der Fälle nicht gelingt. Bei klinischem Verdacht auf eine Sepsis sollten immer vor Beginn der Antibiotikatherapie zwei bis drei Blutkultur-Pärchen durch eine frische Venenpunktion mit sorgfältiger Desinfektion der Entnahmestelle abgenommen werden. Die Blutkultur-Pärchen müssen anschließend solange bebrütet werden, bis bei positivem Signal (in der Regel nach 18-24 Stunden) eine Mikroskopie durchgeführt werden kann und die Bakterien für die Identifizierung und Resistenzbestimmung kultiviert werden können. Die Blutkultur ist nach wie vor das Standardverfahren zur Erregerdiagnostik bei Sepsis-Patienten, trotz der geringen Sensitivität sowie der zeitlichen Verzögerung von ca. zwei bis drei Tagen bis zur endgültigen Identifizierung und Resistenztestung. So findet sich in Studien bei lediglich ca. 30% der Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock eine Bakteriämie oder Fungämie, im klinischen Alltag sogar nur bei 10-25% [45,46]. Auch wenn man neben der Blutkultur noch weitere Erregerproben aus dem potentiellen Fokus untersucht und eine Infektion nach klinischen Kriterien wahrscheinlich ist, kann in einem Drittel der Fälle dennoch kein mikrobiologisch gesicherter Infektionsnachweis geführt werden [47]. Bei antibiotisch vorbehandelten Patienten, deren Anteil in Kliniken der Maximalversorgung besonders hoch ist, gelingt der Erregernachweis aus Blutkulturen aufgrund der Wachstumshemmung der Bakterien durch das Antibiotikum kaum.

Eine ergänzende Möglichkeit der Erregerdiagnostik besteht in der Gewinnung und Untersuchung von Körperproben aus infektionsverdächtigen Arealen wie z.B. Urin, Liquor, Trachealsekret oder Wundsekret.

Eine Optimierung der kausalen Therapiemaßnahmen mit gezielterem Einsatz von antiinfektiven Substanzen und früherer Deeskalierung erfordert vor allem die Optimierung der Erregerdiagnostik. Hierbei besteht erheblicher Verbesserungsbedarf sowohl bei der Sensitivität der Erregernachweise als auch bei der Geschwindigkeit der Keimidentifizierung. Einen vielversprechenden neuen Ansatz stellt die Methode der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) dar. Es wird dabei zwischen der Multiplex-PCR, die eine begrenzte Anzahl von Erregern identifiziert, und der alle Erreger erfassenden Breitband-PCR unterschieden. In den Leitlinien [15] heißt es, dass diese Verfahren in naher Zukunft hilfreich für eine schnellere Identifikation von pathogenen Keimen und wichtigen Resistenzen sein könnten, insbesondere für schwer kultivierbare Keime sowie bei bereits empirisch vorbehandelten Patienten. Klinische Erfahrungen mit der PCR-Diagnostik sind jedoch begrenzt und es werden noch weitere klinische Studien benötigt, um klare Empfehlungen bezüglich der molekularen Nachweisverfahren für die klinische Praxis geben zu können. Die bisherigen Ergebnisse deuten bereits darauf hin, dass hiermit tatsächlich deutlich öfter und schneller ein Erregernachweis gelingt als mit der konventionellen Blutkultur [48-50]. Außerdem können mit den PCR-Tests unter Umständen auch abgestorbene Mikroorganismen und mikrobielle DNA nachgewiesen werden, was eine Erregeridentifizierung auch bei bereits eingeleiteter Antibiotikatherapie potentiell ermöglicht. Hierbei gibt es Hinweise, dass bei antibiotisch vorbehandelten Patienten der Erregernachweis durch die PCR tatsächlich deutlich häufiger gelingt als mit der Blutkultur. Daher muss – wie in dieser Arbeit – beim Vergleich der beiden Methoden streng zwischen den beiden Patientengruppen mit und ohne antibiotische Vorbehandlung unterschieden werden. Bei der PCR kann bis auf die Detektion einiger Resistenz-Gene keine umfangreiche Resistenztestung mit detailliertem Antibiogramm erfolgen. Aus diesem Grund sowie aufgrund fehlender valider Daten bezüglich Sensitivität und Spezifität, Kosteneffektivität und zeitnahen

Verfügbarkeit stellt die PCR derzeit keinen Ersatz für die Blutkultur dar, sondern wird eher als potentielle Ergänzung gesehen.

2 Fragestellung

Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist die Prüfung der diagnostischen Überlegenheit der VYOO®-PCR gegenüber der konventionellen Blutkultur bezüglich des Erregernachweises bei antibiotisch nicht vorbehandelten Sepsis-Patienten im Rahmen der IMPACT Sepsis Studie. Dabei werden die Daten über Sensitivität und Spezifität von VYOO® mit der Sensitivität und Spezifität des derzeitigen Standards Blutkultur verglichen und die Ergebnisse auf Plausibilität mit der klinischen Diagnose geprüft. Es wird untersucht, inwieweit die von der VYOO®-PCR gelieferten Ergebnisse die Entscheidungsfindung des Arztes unterstützen und entscheidende Informationen für eine frühere gezielte antiinfektive Therapie liefern können.

Außerdem wird die antibiotische Therapie der Patienten im klinischen Alltag analysiert. Der Fokus liegt dabei auf der Betrachtung der kalkulierten Initialtherapie, insbesondere der Häufigkeit der Umstellung des initialen Therapieschemas, der Latenzzeit bis zur ersten Antibiotika-Gabe und der Kosten für Antibiotika. Daraus sollen potentielle Verbesserungsmöglichkeiten abgeleitet werden, die sich durch einen schnelleren Erregernachweis ergeben.

3 Material und Methoden

3.1 IMPACT Sepsis Studie

3.1.1 Studiendesign

Die vorliegende Arbeit bezieht sich auf Patienten, die im Rahmen der IMPACT Sepsis Studie (Klinischer Therapieerfolg beim Einsatz einer Multiplex-PCR zur Erregerdiagnostik bei Patienten mit SIRS, Sepsis und septischem Schock - die IMPACT-Sepsis-Studie) rekrutiert wurden und nicht antibiotisch vorbehandelt waren. Die Studie

wurde als monozentrische, prospektive, randomisierte Untersuchung an der Medizinischen Klinik und Poliklinik I des Universitätsklinikums Würzburg durchgeführt.

3.1.2 Zahl der Patienten und Studiendauer

Insgesamt wurden 200 Patienten in die Studie eingeschlossen. Der Studienbeginn erfolgte nach Erteilung der Genehmigung durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg im Mai 2010, der Einschluss endete im Dezember 2011.

Die Dauer der Studie pro Patient belief sich über den gesamten stationären Klinikaufenthalt, maximal jedoch 90 Tage. Sich eventuell anschließende Reha-Maßnahmen oder stationäre Weiterbehandlungen nach Verlegung in periphere Krankenhäuser wurden nicht ausgewertet.

3.1.3 Studienablauf

3.1.3.1 Aufnahme

Es wurden alle Patienten über 18 Jahren eingeschlossen, die sich mit SIRS, dem Verdacht auf eine Sepsis oder mit einer manifesten Sepsis entsprechend der ACCP/SCCM-Kriterien in der Medizinischen Klinik und Poliklinik I vorstellten. Es erfolgte eine routinemäßige Betreuung der Patienten durch die Stations- und Oberärzte der Medizinischen Klinik und Poliklinik I. Auch der Umfang der Nachsorge durch die o. g. Ärzte entsprach dem klinischen Standard.

3.1.3.2 Untersuchungsproben

Nach Durchführung der klinischen Untersuchungen und routinemäßiger Blutentnahme wurden dem Patienten 40 ml Blut für 2 Blutkulturpärchen (je 2 aerobe und anaerobe Flaschen à 10 ml) entnommen und in Blutkulturflaschen geimpft (MIQ 3 a 2007). Bei V. a. eine Katheter-assoziierte Infektion wurden die Blutkulturen sowohl aus dem

Katheter als auch aus der Peripherie entnommen. Die Entnahme von Blutkulturen entsprach der hausinternen klinischen Versorgungsroutine. Darüber hinaus wurden für die Studie zusätzlich 2 x 5 ml EDTA Blut für die VYOO®-PCR entnommen. Bei V. a. eine Katheter-assoziierte Infektion wurde das EDTA-Blut ebenfalls aus dem Katheter und aus der Peripherie entnommen.

Nach der Blutentnahme wurden die Blutkulturen und das EDTA-Blut während der Kernarbeitszeiten von 8.00 h bis 16.00 h auf schnellstem Weg in das Institut für Mikrobiologie gebracht. Außerhalb der Kernarbeitszeiten wurde das Blut auf der Station gelagert (Blutkulturen bei Raumtemperatur, EDTA-Blut bei 4°C im Kühlschrank) und am nächsten Morgen bis spätestens 9.00 h ins Labor transportiert. Dort wurden die Blutkulturen routinemäßig verarbeitet und im Blutkultur-Automaten bebrütet. Bei positivem akustischem Signal wurden die Blutkulturen mikroskopiert (telefonische Durchsage des Befundes an die Stationen) und auf festen Nährmedien subkultiviert; die angewachsenen Erreger wurden identifiziert und ausgetestet. Dies benötigt ca. 48 h (Erreger-Identifizierung) bis 72 h (Erreger-Austestung).

Die PCR wurde Montag bis Donnerstag, teilweise auch freitags jeweils um 9.00 h durchgeführt, so dass die Ergebnisse zwischen 17.00 und 18.00 h desselben Tages vorlagen.

Die PCR wurde unter folgenden Bedingungen wiederholt:

- 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 positiver Negativkontrolle.

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

Es wurden routinemäßig, unabhängig von der Studie, alle Laboruntersuchungen durchgeführt, die von den behandelnden Ärzten für notwendig erachtet werden.

3.1.3.3 Antibiotikatherapie

Die initiale Antibiotikatherapie bei SIRS/Sepsis oder V. a. SIRS/Sepsis bestand in einer Breitspektrumtherapie entsprechend der S2-Leitlinie der Deutschen Sepsis-Gesellschaft und den Guidelines der Surviving Sepsis Campaign oder modifiziert nach Infektionsfokus (pneumogene Sepsis ist anders zu therapieren als Urosepsis). Bei Erhalt der PCR- oder Blutkulturergebnisse wurde die Therapie so modifiziert, dass die nachgewiesenen Keime erfasst werden, sofern im klinischen Kontext von der Studienleitung für sinnvoll erachtet. Sofern klinisch sinnvoll und möglich, wurde eine gezielte Deeskalation angestrebt.

3.1.4 VYOO®-PCR

Bei der IMPACT Sepsis Studie wurde die VYOO®-PCR der Firma SIRS-Lab eingesetzt. SIRS-Lab GmbH ist ein Biotechnologieunternehmen aus Jena, das vor allem im Bereich der molekularen Diagnostik von lebensbedrohlichen Infektionen tätig ist. Der Hauptfokus der Entwicklung liegt in der Ermöglichung einer schnellen und gezielten Antibiotikatherapie bei Sepsis. Hierfür wurde mit dem Produkt VYOO® ein PCR-basiertes System entwickelt, das 34 verschiedene Bakterien und sieben Pilz-Spezies detektieren kann und somit 99% aller Sepsis-relevanten Bakterien und Pilze erfasst (siehe Abbildung 3). Außerdem werden fünf wichtige Antibiotika-Resistenzmechanismen identifiziert.

Abbildung 3: Detektionsspektrum der VYOO®-PCR [51]

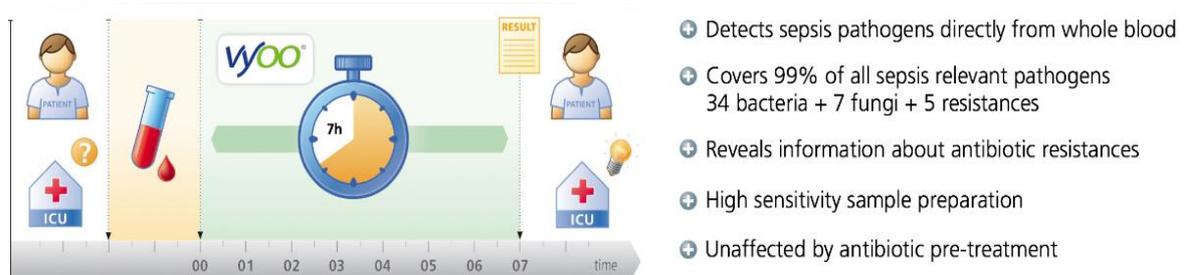
Bacteria Gram-positive	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Candida dubliniensis</i>
<i>Clostridium perfringens</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Morganella morganii</i>	<i>Candida glabrata</i>
<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Streptococcus sanguinis</i>	<i>Neisseria meningitidis</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</i> (CTb)	<i>Aspergillus fumigatus</i>	* several variants detected
<i>Streptococcus mutans</i>	<i>Klebsiella oxytoca</i>	<i>Candida albicans</i>	

Für die Durchführung der PCR werden 5ml EDTA-Vollblut benötigt. In einem ersten Schritt werden die Zellen mechanisch lysiert, wobei selbst die komplizierten Zellzersetzungen der fungalen Erreger zuverlässig erfolgen. Dazu wird die homogenisierte Vollblutprobe in ein 15 ml Zentrifugen-Röhrchen gefüllt, welches eine glass-bead Matrix, eine Antischaum-Lösung und *Bacillus subtilis* Endosporen als internes Kontrollsystem enthält. Die mechanische Lyse erfolgt bei einer Rotationsgeschwindigkeit von 6,5 m/s nach folgendem Schema: 45 s Rotation – 5 min Pause – 45 s Rotation. Anschließend wird das Lysat einem proteolytischen Verdau unterzogen und zur Extrahierung der gesamten genomischen DNA auf 50 ml Spin-Säulen-Matrizen aufgetragen. Nach einem Standardprotokoll (Bindung, Reinigung, Elution, Präzipitation, Trocknung) wird die DNA in einer geeigneten Pufferlösung für die nachfolgende Affinitätschromatographie aufgelöst.

Da Vollblutproben ein komplexes DNA-Gemisch mit hohem eukaryotischen und geringem prokaryotischen Anteil enthalten, wird durch eine Anreicherung mittels der automatisierten LOOXTER®-Technik der prokaryotische Anteil der Probe erhöht. Hierbei werden bakterielle und fungale DNA-Fragmente spezifisch auf einer Matrix gebunden, während die ungebundene eukaryotische DNA im Durchfluss ausgewaschen wird. Über 90% der humanen Hintergrund-DNA kann so entfernt werden. Dies führt zu einer Erhöhung der für die PCR zur Verfügung stehenden Menge pathogener bakterieller oder fungaler DNA und zu einer Verbesserung der signal-to-noise Ratio.

Schließlich wird eine Standard-Multiplex-PCR innerhalb zwei Pools von spezifischen Primern durchgeführt. Das PCR-Programm basiert auf dem Mastercycler Pro Zyklus. Die so amplifizierten Target-Gene werden gelelektrophoretisch aufgetragen und die Banden auf der Basis Pool-spezifischer Längenmarker den einzelnen pathogenen Erregern oder antibiotischen Resistenzen zugeordnet. Dies geschieht durch Mikroarray-Analyse. Die positive *Bacillus-subtilis*-Bande stellt den internen Kontrollmechanismus dar, der jeden Schritt des Protokolls erfasst und die technische Validität der Probe sichert. [52]

Abbildung 4: Workflow zum Erregernachweis in 7h durch VYOO [53]



Innerhalb von sieben bis acht Stunden stehen die Ergebnisse von bis zu 16 Patienten pro Anwendertag zur Verfügung. Durch die Möglichkeit einer gezielten und frühzeitigen Behandlung können die Überlebenschancen von Sepsis-Patienten deutlich erhöht werden. Bereits im Jahr 2008 wurde das Produkt mit dem IQ Innovationspreis Mitteldeutschland für revolutionäre Neuentwicklungen ausgezeichnet. [54]

3.2 Datenerfassung

3.2.1 CRFs

Es wurden Case Report Forms (CRF) erstellt, mit denen die epidemiologischen Daten, der Therapieverlauf und die Erregerdiagnostik der Patienten erfasst wurden. Dabei wurde zur Wahrung der Anonymität jedem Patienten eine Identifikationsnummer zugewiesen, die folgendermaßen aufgebaut war: z.B. ISS-037-4. Dabei steht ISS für

IMPACT Sepsis Studie, gefolgt von einer dreistelligen Zahl, die chronologisch aufsteigend nach dem Datum der Aufnahme des Patienten vergeben wurde, also 001 für den ersten Patienten, 002 für den zweiten, usw. Die letzte Ziffer, eine Zufallszahl zwischen 0 und 9, diente als Prüfnummer, um die Sicherheit bei Zahlendrehern zu erhöhen.

Am Tag der Aufnahme wurden zunächst die Einschlusskriterien überprüft, der Grad der Sepsis bestimmt sowie die körperlichen Befunde und der vermutete Infektionsfokus in den CRFs dokumentiert. Außerdem wurden bekannte Vorerkrankungen und die häusliche Dauermedikation des Patienten festgehalten. Auf den folgenden CRF-Bögen erfolgte die Dokumentation der Initialtherapie, der antibiotischen Therapie im Verlauf, der Erregerdiagnostik sowie weiterer Verlaufparameter.

Für die Berechnung der Antibiotika-Kosten wurde die Medikamenten-Liste des Universitätsklinikums Würzburg verwendet [55]. In dieser sind die Stückpreise aller in der Universitätsklinik verfügbaren Medikamente pro Einzeldosis aufgeführt. Anhand der Pflegedokumentation wurden die verabreichten Einzeldosen für jedes Antibiotikum während des gesamten stationären Aufenthaltes aufsummiert und jeweils mit dem entsprechenden Stückpreis multipliziert.

Die antimikrobiellen Wirkstoffe wurden zur statistischen Analyse in sieben Familien gruppiert: β -Laktam-Antibiotika, Fluorchinolone, Makrolide/Clindamycin, Aminoglykoside, „anti-grampositive“ Antibiotika (Vancomycin, Linezolid), Antimykotika und Nitroimidazole. Als sinnvolle Kombinationstherapie wurde die gleichzeitige Gabe von zwei oder mehr Antibiotika aus verschiedenen Familien mit unterschiedlichem Wirkansatz definiert, insbesondere β -Laktam-Antibiotika kombiniert mit Aminoglykosiden, Fluorchinolonen, Makroliden/Clindamycin oder Nitroimidazolen.

3.2.2 Access-Datenbank

Die in den CRFs gesammelten Daten wurden in eine eigens für die Studie entworfene Access-Datenbank übertragen. Die Datenbank wurde in der 1. Normalform konzipiert

und basierte auf mehreren Einzeltabellen (Grunddaten, Aufnahmebefund, Sepsiskriterien, Medikamentenstatus, ...), die über die Patienten-Identifikationsnummer 1:1-verknüpft waren. Für die komplexere Dokumentation der Antibiotikatherapie und der Erregerdiagnostik kamen außerdem 1:n-verknüpfte Tabellen zum Einsatz, die für diese Felder eine unlimitierte Datenerfassung ermöglichten. Die Eingabe der Daten erfolgte über ein Gesamtformular, in dem die einzelnen Tabellen übersichtlich bearbeitet werden konnten. Für die statistische Auswertung konnten die Daten über gezielte Abfragen z.B. in Excel-Tabellen exportiert werden.

3.3 Statistische Auswertung

Insgesamt wurden die Daten von 126 Patienten statistisch ausgewertet. Da nicht bei allen Patienten jede Eigenschaft erhoben werden konnte, lagen teilweise inkomplette Datensätze vor. Die Patienten mit unvollständigen Daten wurden bei bestimmten Fragestellungen nicht berücksichtigt, wodurch es bei den einzelnen Analysen teilweise zu unterschiedlich großen Patientenpopulationen kam.

Zur Berechnung der Konkordanz der zwei Nachweisverfahren wurde die Übereinstimmung der jeweiligen Testergebnisse analysiert. Für die Konkordanz der PCR mit positivem Blutkultur-Ergebnis wurde untersucht, in wie vielen Fällen ein durch die Blutkultur nachgewiesener Erreger auch von der PCR detektiert wurde. Durch die Anzahl derjenigen Patienten, bei denen durch PCR und Blutkultur übereinstimmend kein Erreger nachgewiesen wurde, konnte der Prozentsatz berechnet werden, zu dem beide Nachweisverfahren konkordant negativ waren. Die Gesamt-Konkordanz wurde anschließend aus der Summe der konkordant-positiven und konkordant-negativen Ergebnisse in Relation zur Gesamt-Population ermittelt.

Zur Überprüfung von statistischen Unterschieden bezüglich bestimmter Patientenmerkmale zwischen verschiedenen Gruppen wurde für dichotome Variablen der Fisher-Yates-Test verwendet. Bei stetigen Variablen wurden die Gruppen mittels Levene-Test auf Varianzgleichheit untersucht. War eine Gleichheit der Varianzen gegeben, kam der T-Test zum Einsatz. Bei ungleichen Varianzen (Varianzheterogenität) wurde der Welch-Test angewandt. Zur Bestimmung der

Korrelation von Variablen, deren Beziehung nicht linear ist, wurde der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman verwendet.

Da mehrere Berechnungen am gleichen Patientenkollektiv durchgeführt wurden, handelte es sich um multiple Hypothesentestung, für die nach der Bonferroni-Holm-Methode korrigiert wurde, um die alpha-Fehler-Kumulierung zu kontrollieren. Anstatt jeden p-Wert mit dem Gesamtniveau α zu vergleichen, muss dabei eine kleinere Grenze für jeden einzelnen p-Wert angesetzt werden. Hierfür wurden die einzelnen p-Werte der durchgeführten Tests (Gesamtanzahl n) nach ihrer Größe geordnet und entsprechend ihrer Rangfolge x nummeriert, wobei dem kleinsten p-Wert das niedrigste x zugeordnet wurde. Das korrigierte Signifikanzniveau berechnete sich aus der Wahrscheinlichkeit $\alpha=0,05$ und der Anzahl der Tests: $\alpha^*=\alpha/(n-(x-1))$. Zur besseren Verständlichkeit für den Leser wurde hier umgekehrt vorgegangen, die p-Werte also mit diesem Verfahren adjustiert (vergrößert) und anschließend mit dem multiplen Gesamtniveau α verglichen.

Für alle Analysen wurden ungerichtete (zweiseitige) Hypothesentests durchgeführt, wobei ein p-Wert von $< 0,05$ als statistisch signifikant angenommen wurde. Für die Berechnungen wurde die Software SPSS Statistics Version 17.0 verwendet.

4 Ergebnisse

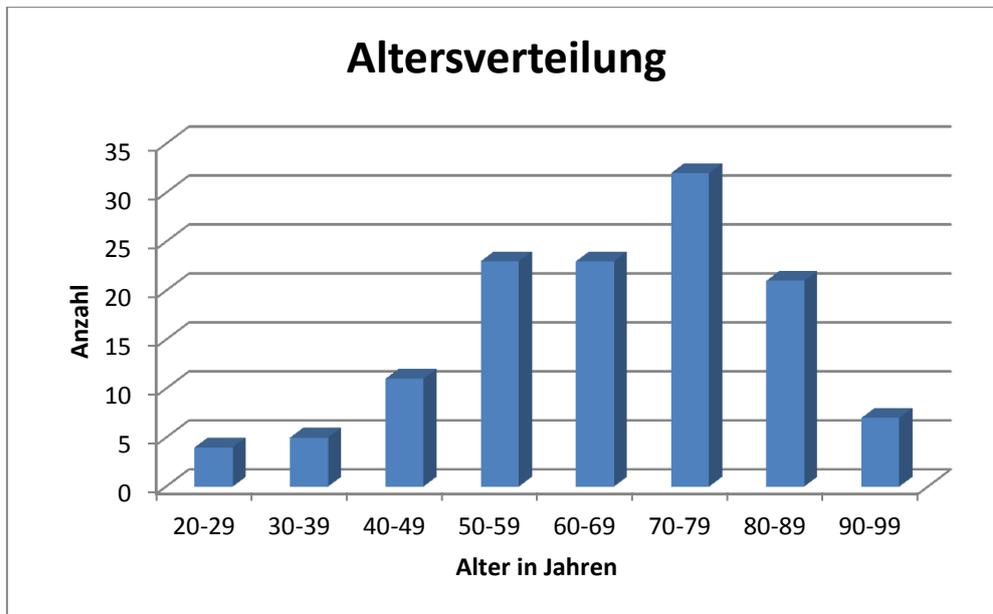
4.1 Patientenkollektiv

4.1.1 Alter und Geschlecht

In der vorliegenden Arbeit werden die 126 nicht vorbehandelten Patienten der Sepsis IMPACT Studie betrachtet. Dabei waren 60,3% ($n=76$) Patienten männlich, 39,7% ($n=50$) weiblich. Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug zum Zeitpunkt des jeweiligen Einschlusses $66,0 \pm 16,4$ (MW \pm SD) Jahre, der Altersmedian lag bei 69 Jahren. Zwischen den Geschlechtern zeigten sich kaum Unterschiede in der Altersverteilung. Das Durchschnittsalter der Männer war mit $66,8 \pm 16,7$ (MW \pm SD) Jahren knapp höher als das der weiblichen Patienten ($64,8 \pm 16,2$; MW \pm SD). Die

Altersmediane lagen bei 69,5 bzw. 68,5 Jahren. Der jüngste männliche Patient war zum Zeitpunkt seines Studieneinschlusses 24 Jahre alt, der älteste 95 Jahre. Bei den Frauen lag das niedrigste Alter bei 23 Jahren, das höchste bei 91 Jahren.

Abbildung 5: Altersverteilung der Patienten



Im T-Test ergibt sich für die Verteilung des Alters nach Geschlecht keine signifikante Verteilungsdifferenz zwischen der Stichprobe und der erwarteten Populationsverteilung ($p=0,514$; korrigiertes $p=1$; nicht signifikant).

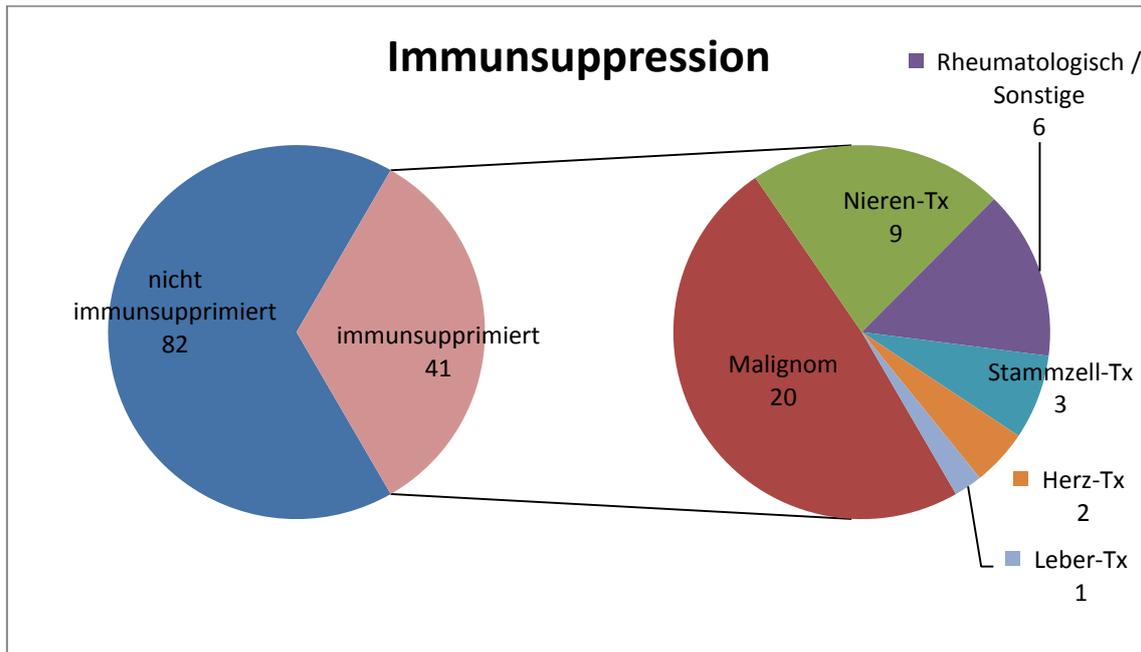
4.1.2 Immunsuppression

Als immunsupprimiert wurden diejenigen Patienten eingestuft, bei denen zum Zeitpunkt des Einschlusses ein aktives Malignom (mit oder ohne laufender Zytostatika-Therapie) diagnostiziert war, die sich aufgrund einer Vaskulitis, rheumatologischer oder sonstiger Grunderkrankungen unter immunsuppressiver Therapie befanden oder bei Zustand nach Nieren-, Herz-, Leber- oder Stammzelltransplantation.

Ein geschwächtes Immunsystem lag demnach bei 33% ($n=41$) der 123 erfassten Patienten vor, bei drei Patienten waren die Vorerkrankungen und der Immunstatus

unbekannt. In knapp der Hälfte der Fälle (n=20) war die Immunsuppression auf ein Malignom zurückzuführen, neun Patienten waren nierentransplantiert und sechs Patienten befanden sich wegen verschiedener rheumatischer oder sonstiger Erkrankungen unter laufender immunsuppressiver Therapie hatten. Hinzu kamen drei stammzelltransplantierte, zwei herz- und ein lebertransplantierte Patient.

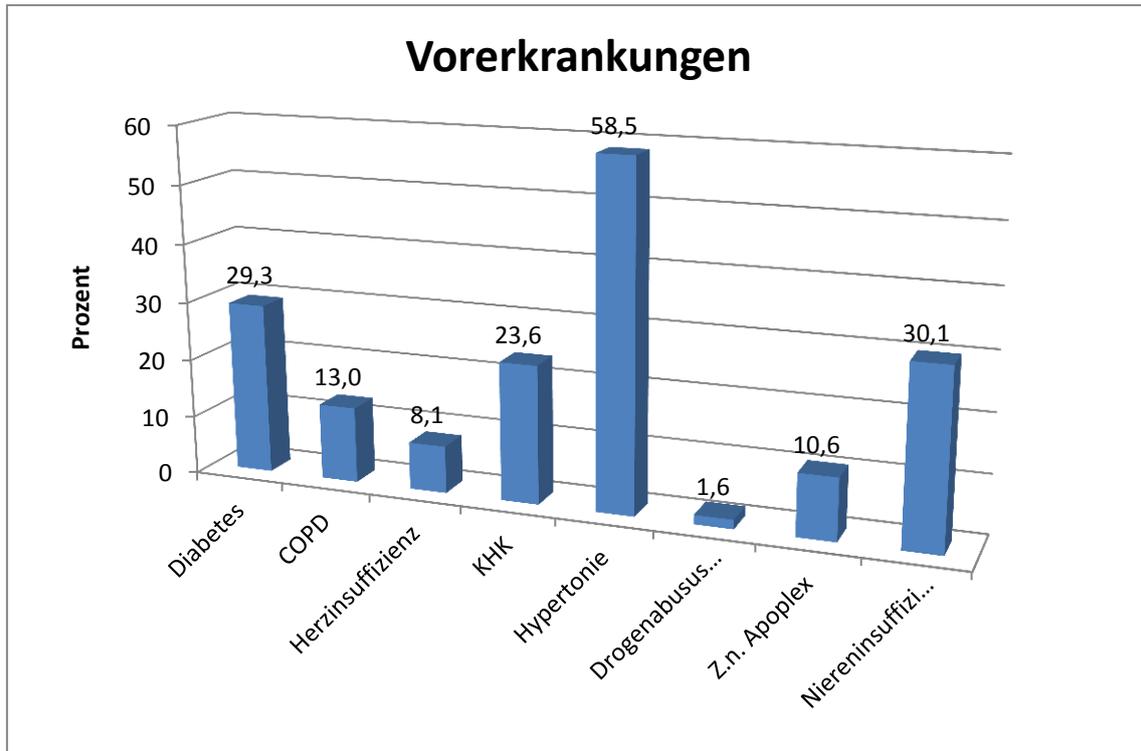
Abbildung 6: Anzahl immunsupprimierter Patienten (von insgesamt 123 Patienten)



4.1.3 Vorerkrankungen

Neben den zur Immunsuppression führenden Grunderkrankungen wurden die Patienten auf acht weitere ausgewählte Krankheiten untersucht. Über die Hälfte der 123 erfassten Patienten litt an arterieller Hypertonie, jeweils ca. 30% an Diabetes mellitus und chronischer Niereninsuffizienz Stadium II oder höher. Bei knapp einem Viertel lag eine koronare Herzerkrankung (KHK) vor. Die Prävalenz von chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), chronischer Herzinsuffizienz (ab NYHA Stadium II) und Zustand nach Apoplex lag bei jeweils ca. zehn Prozent. Zwei Patienten berichteten über intravenösen Drogenkonsum. Der mittlere Body-Mass-Index (BMI) lag bei $26,8 \pm 6,1$ (MW \pm SD) kg/m^2 .

Abbildung 7: Prävalenz acht ausgewählter Erkrankungen im Patientenkollektiv



Die Multimorbidität des vorliegenden Patientenkollektives kann anhand der Anzahl der Vorerkrankungen pro Patient aufgezeigt werden. Über die Hälfte der Patienten (54,5%, n=67) hatten gleichzeitig zwei oder mehr dieser acht ausgewählten Krankheiten, jeder Zehnte (10,6%, n=13) hatte vier oder mehr und ein Patient war sogar von sechs dieser Krankheiten betroffen. Bei 26% (n=32) der 123 Patienten war keine der genannten Erkrankungen diagnostiziert worden, die meisten wiesen jedoch verschiedene andere Krankheiten auf. Sechs Patienten hatten keine einzige relevante Vorerkrankung.

Tabelle 2: Eigenschaften des Patientenkollektives

Eigenschaft	Anzahl	Prozent
Männlich	76	60,3%
Alter	66,0 ± 16,4 ^a	
BMI (n=96)	26,8 ± 6,1 ^a	
Vorerkrankungen (n=123)		
Diabetes	36	29,3%
COPD	16	13,0%
Herzinsuffizienz	10	8,1%
KHK	29	23,6%
Hypertonie	72	58,5%
Drogenabusus	2	1,6%
Z.n. Apoplex	13	10,6%
Niereninsuffizienz	37	30,1%
Immunsuppression (n=123)		
Malignom	20	16,3%
Nieren-Tx	9	7,3%
Rheumatologisch / Sonstige	6	4,9%
Stammzell-Tx	3	2,4%
Herz-Tx	2	1,6%
Leber-Tx	1	0,8%
Infektionsfokus (n=116)		
Lunge	65	56,0%
Harnwege	21	18,1%
Gastrointestinal-Trakt	15	12,9%
Haut/Weichgewebe	12	10,3%
unklar	12	10,3%
Meningitis/ZNS	3	2,6%
Endokarditis	2	1,7%
Grad der Sepsis (n=124)		
keine Sepsis	8	6,5%
Sepsis	58	46,8%
schwere Sepsis	41	33,1%
septischer Schock	17	13,7%
SIRS-Kriterien (n=124)		
Hypothermie	1	0,8%
Hyperthermie	100	80,6%
Hyperventilation	12	9,7%
Tachykardie	93	75,0%
Tachypnoe	80	64,5%
Maschinelle Beatmung	4	3,2%
Leukozytose	65	52,4%
Leukopenie	8	6,5%
Organdysfunktion bei schwerer Sepsis (n=41)		
Enzephalopathie	14	34,1%
Thrombozytopenie	6	14,6%
Hypoxämie	16	39,0%
Renale Dysfunktion	17	41,5%
Metabolische Azidose	5	12,2%
Schicksal (n=124)		
Entlassung nach Hause	97	78,2%
Verlegung	15	12,1%
Verstorben	12	9,7%
Letalität nach Schweregrad		
Sepsis (n=58)	0	0,0%
schwere Sepsis (n=41)	3	7,3%
septischer Schock (n=17)	9	52,9%

Die Tabelle zeigt verschiedene Eigenschaften des Patientenkollektives.

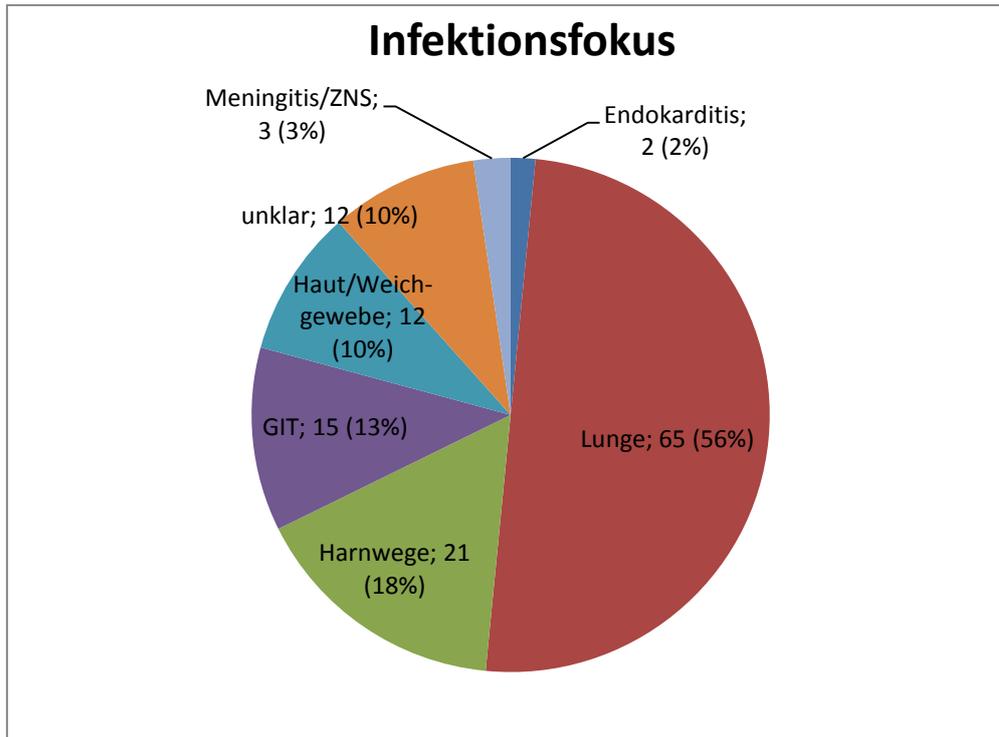
^a MW ± SD

4.2 Infektionsfokus

Bei 56% (n=65) der 116 Patienten mit vermuteter Infektion wurde der Respirationstrakt als Infektionsfokus identifiziert. In 18% (n=21) ging die Infektion von den Harnwegen aus, in 13% (n=15) vom Gastrointestinaltrakt (GIT). 10% (n=12) der Patienten wiesen eine Infektion der Haut oder des Weichgewebes auf. Weitere Infektionsherde waren die Meningen bzw. das ZNS (n=3) und das Endokard (n=2). In 10% (n=12) der Fälle war der Fokus unklar. Bei 7 Patienten bestand kein Verdacht auf eine bakterielle Erkrankung. Bei 12 Patienten lagen Infektionen an zwei, bei einem Patienten an drei Organen vor.

Die Jahreszeit hatte in unserer Studie keinen signifikanten Einfluss auf den Infektionsfokus. In den Wintermonaten November bis Februar wurden 43 Patienten aufgenommen, in den restlichen Monaten März bis Oktober 73 Patienten. Der Anteil der Patienten mit pulmonalem Infektionsfokus lag in der kalten Jahreszeit bei 58% (n=25), gegenüber bei 55% (n=40) während der wärmeren Monate ($p=0,729$, korrigiertes $p=1$).

Abbildung 8: Anzahl der Patienten nach Infektionsfokus



4.3 Grad der Sepsis

Bei 6% (n=8) der Patienten lag formell keine Sepsis vor, da bei ihnen entweder kein Verdacht auf eine Infektion bestand oder die SIRS-Kriterien nicht erfüllt wurden. Bei 47% (n=58) der Patienten wurde eine Sepsis ohne Organdysfunktion festgestellt, 33% (n=41) wiesen eine schwere Sepsis und weitere 14% (n=17) einen septischen Schock auf.

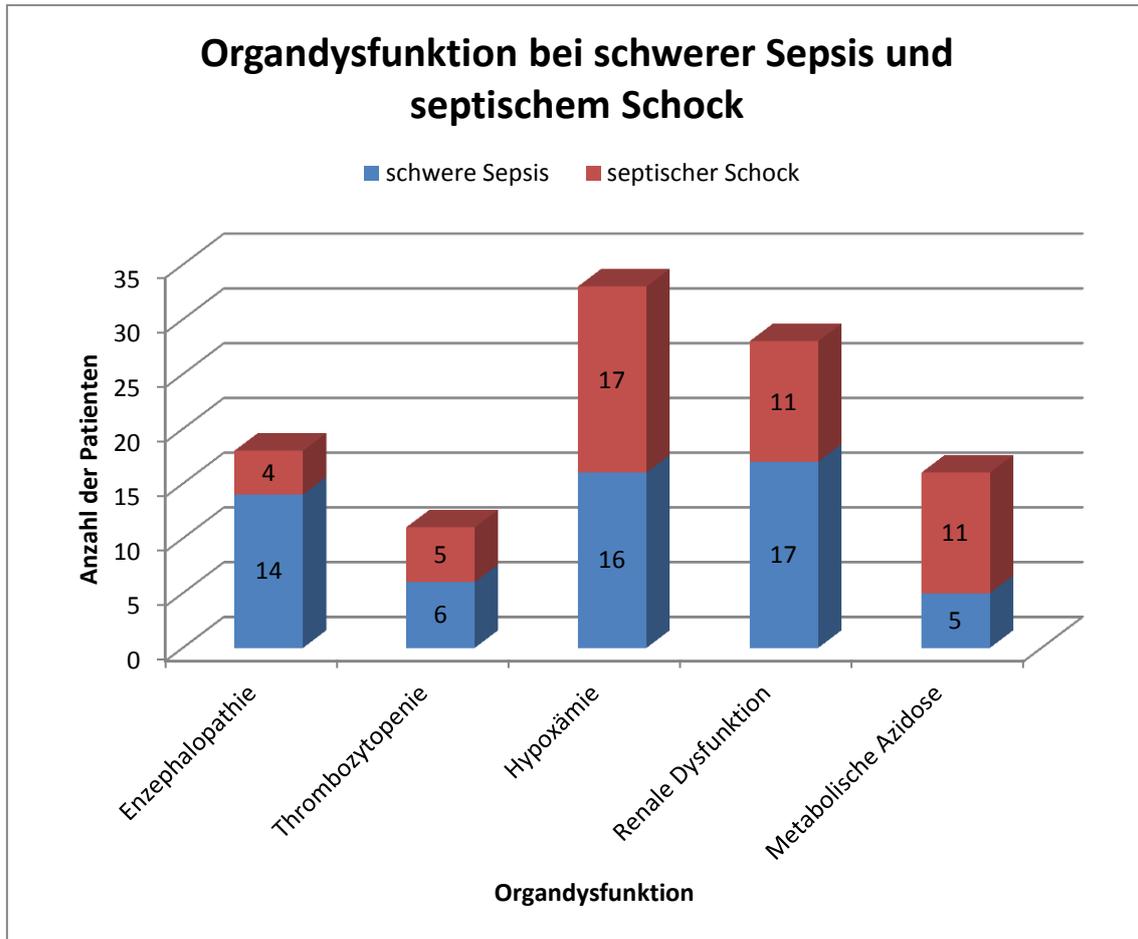
Das häufigste positive SIRS-Kriterium war die Hyperthermie: 81% (n=100) der Patienten waren bei Aufnahme in die Studie in febrilem Zustand ($\geq 38^{\circ}\text{C}$). Bei einem Patienten wurde eine Hypothermie festgestellt. Eine Tachykardie lag bei 75% (n=93) vor, die mittlere Herzfrequenz aller Patienten betrug bei Aufnahme $98,8 \pm 20,6$ (MW \pm SD) Schläge pro Minute. Bei 65% (n=80) der Patienten lag die Atemfrequenz nach SIRS-Kriterien im Bereich einer Tachypnoe ($\geq 20/\text{min}$), 10% (n=12) wiesen in der arteriellen Blutgasanalyse Zeichen einer Hyperventilation ($\text{PaCO}_2 \leq 4,3$ kPa bzw. ≤ 33 mmHg) auf, 3% (n=4) wurden bereits bei Aufnahme maschinell beatmet. Eine Leukozytose

($\geq 12000/\text{mm}^3$) wurde bei 52% (n=65) der Patienten festgestellt, 6% (n=8) waren leukopen ($\leq 4000/\text{mm}^3$).

Bei den 41 Patienten mit schwerer Sepsis wurde jeweils mindestens eine Organdysfunktion nach den ACCP/SCCM Konsensus-Konferenz Kriterien festgestellt. Am häufigsten war mit 41% (n=17) die Niere betroffen, 39% (n=16) wiesen eine arterielle Hypoxämie und 34% (n=14) eine akute Enzephalopathie auf. Ein Abfall der Thrombozyten wurde bei 15% (n=6) der schwer septischen Patienten diagnostiziert, eine metabolische Azidose bei 12% (n=5).

Auch bei den 17 Patienten im septischen Schock wurden neben der arteriellen Hypotension weitere Organdysfunktionen erfasst. Demnach wiesen alle Patienten (n=17) eine Störung der Sauerstoffversorgung auf, jeweils 65% (n=11) eine renale Dysfunktion und metabolische Azidose, 29% (n=5) eine Thrombozytopenie und 24% (n=4) eine akute Enzephalopathie. Die Anzahl der betroffenen Organsysteme pro Patient betrug bei Patienten im septischen Schock durchschnittlich 2,8 und war damit doppelt so hoch wie der Durchschnitt von 1,4 bei Patienten mit schwerer Sepsis.

Abbildung 9: Organdysfunktionen



4.4 Letalität

Von den 124 ausgewerteten Studienpatienten wurden 78,2% (n=97) nach dem stationären Aufenthalt in ambulante Betreuung entlassen und 12,1% (n=15) in andere Kliniken verlegt. 9,7% (n=12) der Patienten verstarben in der Medizinischen Klinik I. Der Schweregrad der Sepsis wurde bei drei dieser verstorbenen Patienten als schwere Sepsis beurteilt, neun befanden sich im septischen Schock. Insgesamt litten 41 Patienten der Studie an einer schweren Sepsis und 17 an einem septischen Schock, sodass sich Letalitätsraten von 7% (n=3/41) für die schwere Sepsis und 53% (n=9/17) für den septischen Schock ergeben, für diese beiden Verlaufsformen kombiniert von 21% (n=12/58). Alle Sepsis-Patienten, die keine Organschädigung aufwiesen, überlebten ihren Aufenthalt in der Medizinischen Klinik I.

Von den 12 verstorbenen Patienten ging die Infektion in 9 Fällen vom Respirationstrakt aus, in 2 Fällen vom Gastrointestinaltrakt und in einem Fall war der Fokus unklar. Damit betrug die Letalitätsrate bei den Patienten mit respiratorischem Fokus 13,8% (n=9/65), gegenüber 5,1% (n=3/51) bei nicht-respiratorischem Fokus. Für die Patienten mit gastrointestinalem (13,3%, n=2/15) bzw. unklarem (7,7%, n=1/13) Fokus waren die Letalitätsraten im Vergleich zum jeweiligen Rest kaum erhöht bzw. erniedrigt. Für die restlichen Infektionsherde betrug die Letalität jeweils 0,0%.

Tabelle 3: Einflussfaktoren auf die Letalität

	Anzahl (n)	verstorben [n (%)]	p-Wert ^b	korrigierter p-Wert ^c
alle Patienten	124	12 (9,7%)		
Schweregrad				
SIRS/Sepsis	66	0 (0,0%)	<0,001	0,003
schwere Sepsis/septischer Schock	58	12 (20,7%)		
Infektionsfokus				
Lunge	65	9 (13,8%)	0,132 ^a	1
Urogenital	21	0 (0,0%)	0,216 ^a	1
GIT	15	2 (13,3%)	0,639 ^a	1
unklar	13	1 (7,7%)	1 ^a	1
Haut	12	0 (0,0%)	0,605 ^a	1
ZNS	3	0 (0,0%)	1 ^a	1
Endokarditis	2	0 (0,0%)	1 ^a	1
Vorerkrankungen				
Immunsuppression	41	6 (14,6%)	0,212 ^a	1
Niereninsuffizienz	37	5 (13,5%)	0,34 ^a	1
COPD	16	3 (18,8%)	0,186 ^a	1
Herzinsuffizienz	10	2 (20,0%)	0,249 ^a	1
Antibiotika-Umstellung				
nicht umgestellt	73	4 (5,5%)	0,054	1
umgestellt	41	7 (17,1%)		
Geschlecht				
weiblich	50	2 (4,0%)	0,121	1
männlich	74	10 (13,5%)		

Die Tabelle zeigt die Sterblichkeit der Patienten in Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren (Schweregrad der Sepsis, Infektionsfokus, ausgewählte Vorerkrankungen, Antibiotika-Umstellung, Geschlecht).

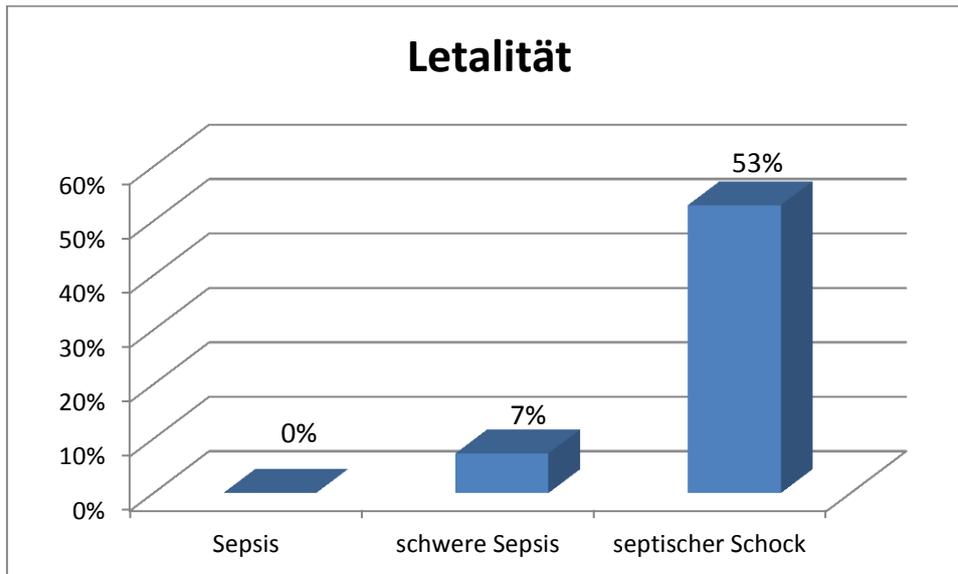
^a Vergleich gegenüber dem jeweiligen Rest

^b Fisher-Yates-Test

^c Korrektur nach Bonferroni-Holm

Weder bestimmte der oben erfassten Vorerkrankungen noch eine eventuelle Immunsuppression (Letalitätsrate = 14,6%) oder eine Umstellung der Antibiotikatherapie hatten signifikanten Einfluss auf die Letalität (siehe Tabelle 3). Unter den verstorbenen Patienten waren zehn Männer und zwei Frauen, dies entspricht Letalitätsraten von 13,5% beziehungsweise 4%.

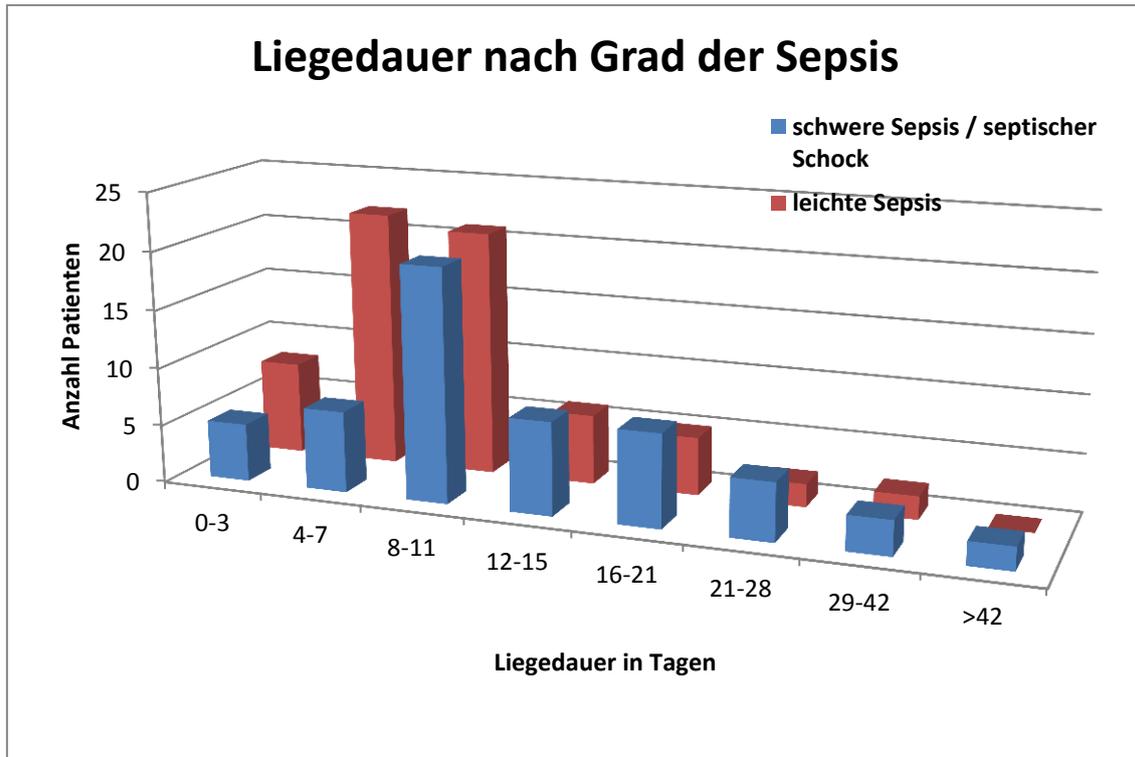
Abbildung 10: Letalität nach Schweregrad der Sepsis



4.5 Liegedauer und intensivmedizinische Behandlung

Die durchschnittliche Krankenhaus-Liegedauer der in die Studie eingeschlossenen Patienten betrug $11,9 \pm 10,5$ (MW \pm SD) Tage, bei einer medianen stationären Verweildauer von 9 Tagen. Der kürzeste Aufenthalt lag bei wenigen Stunden (Verlegung in eine andere Fachklinik), der längste bei 84 Tagen. Die Schwere der Sepsis hatte einen Einfluss auf die Liegedauer. Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock ($14,8 \pm 13,2$ Tage; MW \pm SD) hatten einen tendenziell (korrigiertes $p=0,276$) längeren Krankenhaus-Aufenthalt als die Patienten mit mildereren Verlaufsformen ($9,4 \pm 6,5$ Tage; MW \pm SD).

Abbildung 11: Liegedauer in Tagen nach Schweregrad der Sepsis



Auch das Alter spielte eine Rolle. Für Patienten, die zum Studieneinschluss 63 Jahre oder älter waren, zeigte sich die Liegedauer mit $13,4 \pm 12,1$ (MW \pm SD) Tagen etwas höher als für Patienten unter 63 Jahren, bei denen die mittlere Liegedauer $9,6 \pm 6,6$ (MW \pm SD) Tage betrug. Wurde die antibiotische Therapie im Verlauf eskaliert, so betrug die durchschnittliche Liegedauer $16,0 \pm 10,5$ (MW \pm SD) Tage, im Gegensatz zu $9,4 \pm 5,7$ (MW \pm SD) Tagen, wenn das initiale Antibiotika-Regime beibehalten oder deeskaliert wurde (korrigiertes $p=0,021$).

37% (n=46) der Patienten intensivmedizinisch behandelt. Die kürzeste Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation betrug 9 Stunden, die längste 833 Stunden (Median: 68,5 h; 25.- bis 75.-Perzentile: 38,25h - 111,25 h). Dabei war bei 14% (n=8) der septischen Patienten ohne Organdysfunktion, 49% (n=20) der Patienten mit schwerer Sepsis und allen (n=17) Patienten mit septischen Schock eine intensivmedizinische Behandlung notwendig. Einer der Patienten mit SIRS wurde aus kardialen Gründen auf die Intensivstation verlegt. Der Schweregrad der Sepsis hatte

einen Einfluss auf die individuelle Liegedauer auf der Intensivstation. Diese lag bei den septischen Patienten im Durchschnitt bei $41,3 \pm 31,5$ (MW \pm SD) Stunden, den Patienten mit schwerer Sepsis bei $77,1 \pm 58,4$ (MW \pm SD) Stunden und den Patienten im septischen Schock bei $189,9 \pm 225,3$ (MW \pm SD) Stunden (bivariate Spearman-Korrelation; korrigiertes $p=0,688$).

10% ($n=12$) der Patienten wurden intubiert und maschinell beatmet. Die durchschnittliche Beatmungsdauer betrug $133,0 \pm 232,4$ h (MW \pm SD), bei einem Median von 33 h (25.- bis 75.-Perzentile: 11,5 - 199,75 h). Ein Patient konnte bereits nach 7 h wieder extubiert werden, die längste maschinelle Beatmung betrug 820 h.

Die Letalitätsrate unter den 46 intensivpflichtigen Patienten betrug 22% ($n=10$). Von den 12 intubierten Patienten verstarben 67% ($n=8$).

Tabelle 4: Liegedauer und intensivmedizinische Behandlung

	Anzahl Patienten	Durchschnittswert	Standard Abweichung	Median	25. - 75. Perzentile	p-Wert ^a	korrigierter p-Wert ^c
Liegedauer im Krankenhaus (in Tagen)							
alle Patienten	124	11,9	10,5	9,0	6,0 - 15,0		
Schweregrad der Sepsis							
milde Verlaufsformen	66	9,4	6,5	8,0	5,75 - 11,0	0,006	0,276
schwere Sepsis/septischer Schock	58	14,8	13,2	10,5	8,0 - 17,25		
Alter							
<63 Jahre	48	9,6	6,6	8,0	5,0 - 11,75	0,049	1
≥ 63 Jahre	76	13,4	12,1	10,0	7,0 - 16,0		
antibiotische Therapie							
nicht umgestellt	73	9,4	5,7	9,0	6,0 - 10,0	<0,001	0,021
umgestellt	41	16,0	10,5	15,0	6,5 - 21,5		
Liegedauer auf der Intensivstation (in Stunden)							
intensivpflichtige Patienten	46	112,3	153,0	68,5	38,25 - 111,25		
Schweregrad der Sepsis							
keine Sepsis	1	68,0	.	68,0	.	0,016 ^b	0,688
Sepsis	8	41,3	31,5	23,5	20,0 - 70,75		
schwere Sepsis	20	77,1	58,4	63,0	43,5 - 92,5		
septischer Schock	17	189,9	225,3	111,0	39,0 - 277,0		
antibiotische Therapie							
nicht umgestellt	23	77,7	75,1	61,0	35,0 - 93,0	0,176	1
umgestellt	21	144,0	206,0	70,0	37,5 - 114,0		
maschinelle Beatmungsdauer (in Stunden)							
intubationspflichtige Patienten	12	133,0	232,4	33,0	11,5 - 199,75		

Die Tabelle zeigt die durchschnittliche und mediane Liegedauer (jeweils mit Standardabweichung bzw. Quartilen) der Patienten im Krankenhaus und auf der Intensivstation in Abhängigkeit verschiedener Faktoren (Schweregrad der Sepsis, Alter, Umstellung der antibiotischen Therapie) sowie die Beatmungsdauer der intubationspflichtigen Patienten.

^a T-Test/Welch-Test (wenn nicht anders angegeben)

^b bivariate Spearman-Korrelation

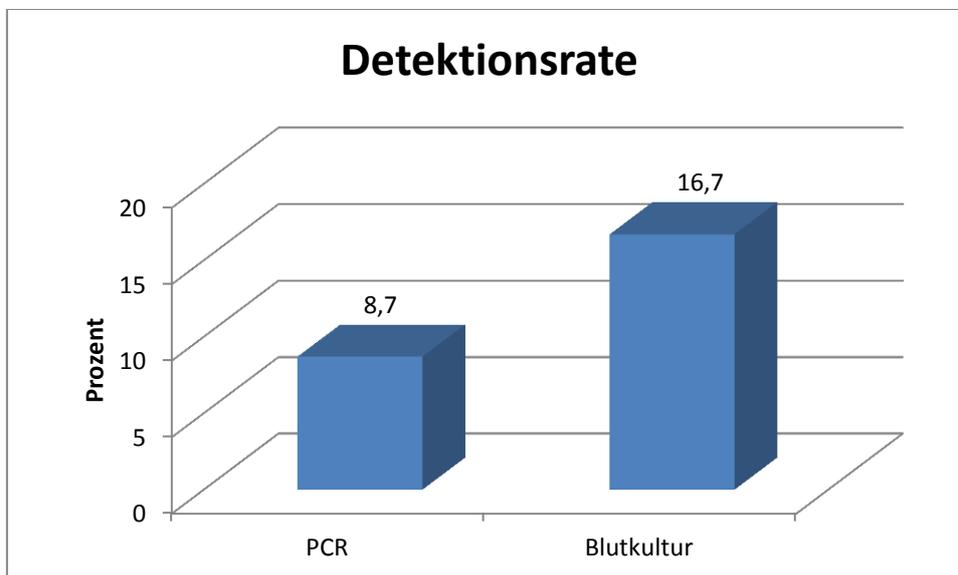
^c Korrektur nach Bonferroni-Holm

4.6 Erregerdiagnostik

Bei den 126 nicht vorbehandelten Patienten wurden – Verunreinigungen ausgenommen – insgesamt 26 Erreger identifiziert. Der PCR gelang in elf Fällen ein

Erregernachweis, wodurch sich die Detektionsrate der PCR auf 8,7% berechnet. Die Blutkulturen waren in 21 Fällen positiv. Dies entspricht einer Detektionsrate von 16,7%. Dieser Unterschied ist nicht signifikant (Fisher-Yates-Test; $p=0,087$; korrigiertes $p=1$). Betrachtet man beide Nachweisverfahren kombiniert, so konnte bei 20,6% der Patienten ($n=26$) ein Erreger im Blut nachgewiesen werden. In sechs Fällen wurde der Erreger von beiden Verfahren identifiziert, in fünf nur von der PCR und in 15 nur von der Blutkultur. Zwei der Erreger, die nur von der Blutkultur nachgewiesen wurden, befanden sich nicht im Detektionsspektrum der PCR (*Listeria monocytogenes* und *Streptococcus mitis*). Die Konkordanz der PCR mit positivem Blutkultur-Ergebnis betrug 29% (6/21). In 77,8% ($n=98$) der Patienten waren beide Nachweisverfahren konkordant negativ. Damit betrug die Gesamt-Konkordanz 82,5% (104/126). In zwei Fällen lieferte die Blutkultur aufgrund Verunreinigungen falsch positive Ergebnisse, also ein Wachstum klinisch nicht relevanter Hautkeime.

Abbildung 12: Vergleich der Detektionsraten von PCR und Blutkultur



Zur Berechnung der Sensitivität und Spezifität wurde als Referenz ein Konsensusergebnis der beiden Methoden verwendet. Hierfür wurden die jeweils nachgewiesenen Erreger hinsichtlich ihrer Relevanz nach klinischen und

mikrobiologischen Kriterien bewertet und in folgende Kategorien eingestuft: gesichert/wahrscheinlich und möglich/V.a. Kontamination. Als Referenz wurden diejenigen Erreger verwendet, deren klinische Relevanz als gesichert oder wahrscheinlich eingestuft wurde. Die Sensitivität der PCR (0,38) war demzufolge geringer als die der Blutkultur (0,86). Die Spezifitäten unterschieden sich minimal (PCR: 0,97 und Blutkultur: 0,95). Der positive Vorhersagewert war für die PCR (0,73) vergleichbar mit dem der Blutkultur (0,78), der negative Vorhersagewert der PCR (0,89) war geringer als derjenige der Blutkultur (0,97).

Betrachtet man die erfassten Erreger hinsichtlich ihrer Gramfärbung (siehe Tabelle 5), so wurden insgesamt 19 grampositive und 6 gramnegative Bakterien identifiziert. Der Anteil gramnegativer Bakterien an den jeweils insgesamt erfassten betrug bei der PCR 30%, bei der Blutkultur 19%.

Tabelle 5: Anzahl der Erreger nach Gram-Färbung

	Anzahl der erfassten Erreger		
	PCR	Blutkultur	Gesamt
grampositiv	7	17	19
gramnegativ	3	4	6
Pilze	1	0	1
insgesamt	11	21	26

Die Tabelle listet die Anzahl der durch PCR/Blutkultur erfassten Erreger in Abhängigkeit von grampositiven bzw. gramnegativen Bakterien sowie Pilzen auf.

Die 26 identifizierten Erreger teilten sich in 12 verschiedene Bakterien-Spezies und eine Pilz-Spezies auf. Der am häufigsten nachgewiesene Keim war *Streptococcus pneumoniae* (n=5), gefolgt von *Staphylococcus aureus* (n=4), *Escherichia coli*, Gruppe-B-Streptokokken (*Streptococcus agalactiae*) und *Staphylococcus epidermidis* (jeweils n=3).

Tabelle 6: Auflistung der durch PCR und Blutkultur erfassten Erreger

Erreger	Anzahl der erfassten Erreger			Gesamt
	nur PCR	beide Methoden	nur Blutkultur	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1		4	5
<i>Staphylococcus aureus</i>		3	1	4
<i>Staphylococcus epidermidis</i>		2	1	3
<i>Escherichia coli</i>		1	2	3
Gruppe-B-Streptokokken			3	3
<i>Enterococcus faecium</i>	1			1
<i>Aspergillus fumigatus</i>	1			1
<i>Enterobacter cloacae</i>	1			1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1			1
<i>Listeria monocytogenes</i> **			1	1
<i>Streptococcus mitis</i> **			1	1
<i>Streptococcus sanguinis</i>			1	1
<i>Serratia marcescens</i>			1	1
Total	5	6	15	26

Die Tabelle listet die Anzahl der einzelnen Erreger auf, die durch PCR, Blutkultur und beide Methoden erfasst wurden.

**nicht im Detektionsspektrum der VYOO-PCR

Die Zeitdauer bis zur Erregeridentifikation betrug bei der PCR stets 8 Stunden. Bei den Blutkulturen war eine erste mikroskopische Begutachtung nach circa einem Tag möglich, das endgültige Ergebnis inklusive Antibiogramm lag nach durchschnittlich $64,0 \pm 10,3$ (MW \pm SD) Stunden vor. Da die Zeit bis zur Erstellung des Antibiogramms in der Regel 24 Stunden ausmacht, kann für die Zeit bis zur Identifizierung des Erregers durch die Blutkultur durchschnittlich 40 Stunden berechnet werden. Damit konnte die TTR (time to result) mit Hilfe der PCR signifikant verkürzt werden (korrigiertes $p < 0,001$).

Die Verteilung des Schweregrades der Sepsis unterschied sich zwischen den Patienten mit positivem PCR-Befund und denjenigen mit positivem Blutkultur-Befund kaum (siehe Tabelle 7). Insgesamt hatten 65% (n=17) der Patienten mit positivem Erregernachweis eine schwere Sepsis oder einen septischen Schock.

Tabelle 7: Erregernachweis nach Schweregrad und Fokus

	Anzahl der erfassten Erreger		
	PCR	Blutkultur	Gesamt
Schweregrad			
Sepsis	3	7	9
schwere Sepsis	7	12	14
septischer Schock	1	2	3
verstorben	1	3	4
Fokus			
Lunge	5	10	13
Harnwege	4	4	5
GIT	0	1	1
unklar	1	0	1
Haut/Weichteile	1	4	4
ZNS/Meningitis	1	1	2
Endokarditis	0	1	1

Die Tabelle zeigt die Anzahl der von PCR und Blutkultur erfassten Erreger in Abhängigkeit vom Schweregrad der Sepsis und vom Infektionsfokus.

In Tabelle 8 sind die 26 Patienten dargestellt, bei denen ein Erregernachweis im Blut gelang. Neben dem Alter und Geschlecht sind zunächst der vermutete Infektionsfokus sowie der Schweregrad der Sepsis und das klinische Outcome aufgelistet. Anschließend folgt die initiale antibiotische Therapie, gegebenenfalls mit Umstellung/Erweiterung und kurzer Begründung. Da der PCR-Befund nicht für die klinischen Entscheidungen berücksichtigt wurde, handelte es sich hierbei in den meisten Fällen um mikroskopische Vorbefunde der Blutkultur oder das Antibiotogramm, teilweise jedoch auch um „blinde“ Eskalation bei klinischer Verschlechterung der Patienten oder um die Identifikation eines neuen Infektionsfokus. In den letzten beiden Spalten sind die Erreger-Befunde von PCR und Blutkultur aufgezählt. Eine ausführliche Diskussion der Fälle erfolgt in Kapitel 5.5.4.

Tabelle 8: Auflistung der Patienten mit Erregernachweis im Blut

#	Geschlecht	Alter	Infektions- fokus	Grad der Sepsis*	Schicksal**	initiale AB- Therapie	Umstellung	Grund	PCR-Befund	BK-Befund
1	m	63	Otitis media, Vorhofkatheter	2	1	Pip-Taz Ciprofloxacin	Meropenem Linezolid	klinische Verschlechterung	CNS, mecA+ ^(g/w)	CNS ^(g/w)
2	w	40	Harnwege	2	1	Imipenem Ciprofloxacin	Imipenem Ceftazidim	unklar	<i>E. coli</i> ^(g/w)	<i>E. coli</i> ^(g/w)
3	m	76	Pneumonie	2	1	Ceftriaxon Clarithromycin	+ Vancomycin	mikr. Vorbefund BK	<i>S. aureus</i> ^(g/w)	<i>S. aureus</i> ^(g/w)
4	m	76	Harnwege	2	1	Ceftriaxon Metronidazol	Flucloxacillin	Antibiogramm	<i>S. aureus</i> ^(g/w)	<i>S. aureus</i> ^(g/w)
5	w	78	Pneumonie	1	2	Ceftriaxon Ciprofloxacin			CNS ^(m/K)	CNS ^(m/K)
6	m	71	Harnwege	2	1	Pip-Taz Ciprofloxacin	Vancomycin	Antibiogramm	<i>S. aureus</i> ^(g/w)	MRSA ^(g/w)
7	m	48	Meningitis	2	2	Ceftriaxon			<i>S. pneumoniae</i> ^(g/w)	
8	m	84	Pneumonie, GIT	2	1	Ceftriaxon Clarithromycin	Pip-Taz Ciprofloxacin	klinische Verschlechterung	<i>E. faecium</i> ^(g/w)	
9	w	82	Pneumonie, Harnwege	1	1	Ceftriaxon Clarithromycin			<i>A. fumigatus</i> ^(m/K)	
10	m	80	Pneumonie	1	1	Ceftriaxon Clarithromycin			<i>E. cloacae</i> ^(m/K)	
11	w	68	unklar	3	3	Pip-Taz Ciprofloxacin	Imipenem Vancomycin Ciprofloxacin	klinische Verschlechterung	<i>P. aeruginosa</i> ^(g/w)	
12	w	57	Pneumonie (nosokomial)	3	3	Ceftazidim Moxifloxacin	+ Metronidazol + Erythromycin	klinische Verschlechterung		<i>S. pneumoniae</i> ^(g/w)
13	w	56	Pneumonie	1	1	Ceftriaxon Clarithromycin				<i>S. pneumoniae</i> ^(g/w)
14	w	77	Harnwege	1	1	Ciprofloxacin				<i>E. coli</i> ^(g/w)
15	m	74	Pneumonie	3	1	Meropenem Ciprofloxacin				GBS ^(m/K)
16	m	70	Pneumonie (nosokomial)	2	1	Meropenem Ciprofloxacin	Clindamycin Vancomycin Ciprofloxacin	neuer Fokus Erysipel		GBS ^(g/w)
17	m	51	zerebraler Abszess	1	2	Ceftriaxon Flucloxacillin Metronidazol	+ Unacid	Antibiogramm		<i>L. monocytogenes</i> ^(g/w)
18	w	78	Pneumonie	2	2	Pip-Taz Ciprofloxacin	+ Linezolid	mikr. Vorbefund BK		<i>S. pneumoniae</i> ^(g/w)
19	m	55	unklar / Zahnprothese	1	1	Ceftriaxon Vancomycin	Penicillin G Gentamicin	Antibiogramm		<i>S. mitis</i> ^(g/w)
20	w	78	Erysipel	1	2	Penicillin Clindamycin Ceftriaxon				GBS ^(g/w)
21	m	42	Endokarditis	1	1	Ampicillin Ceftriaxon Tobramycin				<i>S. sanguinis</i> ^(g/w)
22	w	23	Pneumonie (nosokomial)	2	1	Meropenem Ciprofloxacin				<i>S. aureus</i> ^(g/w)

23	m	66	Pneumonie	2	3	Ceftriaxon Clarithromycin				<i>Serratia marcescens</i> ^(g/w)
24	m	62	Pneumonie	2	3	Ceftriaxon Pip-Taz Ciprofloxacin	+ Vancomycin	mikr. Vorbefund BK		<i>S. pneumoniae</i> ^(g/w)
25	m	81	Pneumonie (nosokomial)	2	1	Pip-Taz Ciprofloxacin				CNS ^(m/k)
26	w	36	Pneumonie	2	1	Ceftriaxon Clarithromycin	Meropenem Ciprofloxacin	neuer Fokus GIT		<i>E. coli</i> ^(g/w)

* 1=Sepsis, 2=schwere Sepsis, 3=septischer Schock

** 1=entlassen, 2=verlegt, 3=verstorben

^ Patient in Aplasie mit Leukozyten < 100/ml

CNS = koagulase-negative Staphylokokken, hier stets *Staphylococcus epidermidis*

GBS = Gruppe-B-Streptokokken

Pip-Taz = Piperacillin/Tazobactam

GIT = Gastrointestinaltrakt

^(g/w) klinische Relevanz gesichert oder wahrscheinlich

^(m/k) klinische Relevanz möglich/V.a. Kontamination

Kommentare zu Tabelle 8:

#2: Das Antibiotogramm zeigte eine Resistenz der *E. coli* gegenüber Ciprofloxacin. Imipenem war sensibel.

#8: Die Eskalation erfolgte bei klinischer Verschlechterung. Der Nachweis von *E. faecium* kann durch gastrointestinalen Infektionsfokus bei Diarrhoen erklärt werden.

#12: Blinde Eskalation bei präfinaler Patientin mit Sepsis in Aplasie.

#13: Eine Deeskalation wäre möglich gewesen.

#18: Erweiterung um Linezolid bei positiven Kokken in der Blutkultur und fulminant ansteigenden Entzündungswerten.

#24: Erweiterung um Vancomycin bei positiven Kokken in der Blutkultur.

4.7 Antibiotische Therapie

4.7.1 Initialtherapie nach Infektfokus

Bei 116 Patienten wurde eine kalkulierte antibiotische Therapie eingeleitet. Insgesamt kamen 28 verschiedene Antibiotika-Kombinationen zum Einsatz. Die Wahl der Initialtherapie hing dabei vom jeweils vermuteten Infektfokus ab (siehe Tabelle 9) und wurde unter Berücksichtigung des individuellen Risikoprofils sowie der lokalen Resistenzlage gewählt. Die am häufigsten verwendete empirische Antibiotikatherapie war die Kombination von Ceftriaxon mit Clarithromycin. Sie wurde vor allem bei der Verdachtsdiagnose Pneumonie gewählt und bei knapp der Hälfte dieser Patienten verabreicht. Weitere beliebte Antibiotika-Schemata für vermutete Infektionen des

Respirationstraktes waren Meropenem + Ciprofloxacin und Piperacillin/Tazobactam + Ciprofloxacin (vor allem bei beatmeten Patienten), bei weniger schweren Fällen Ceftriaxon allein. Bei Harnwegsinfektionen wurde bei über der Hälfte der Patienten Ciprofloxacin allein oder in Kombination eingesetzt. Ging die Infektion am ehesten vom Gastrointestinaltrakt aus, so wurde in jeweils einem Drittel der Fälle eine antibiotische Therapie mit Ceftriaxon allein oder in Kombination mit Metronidazol begonnen. Bei Infektionen der Haut und des Weichgewebes kamen vorzugsweise Clindamycin und Penicilline zum Einsatz.

Tabelle 9: Initiale Antibiotika-Kombination und Umstellung in Abhängigkeit vom Infektionsfokus

kalkulierte Antibiotikatherapie	vermuteter Infektfokus							Summe
	Lunge	Harn- wege	GI- Trakt	Haut/ Weich- gewebe	unklar	Mening- itis/ZNS	Endo- karditis	
<i>Ceftriaxon + Clarithromycin</i>	31	5			2			38
<i>Ceftriaxon</i>	8	2	5		3	1		19
<i>Pip-Taz + Ciprofloxacin</i>	5	3		1	1	1		11
<i>Ceftriaxon + Metronidazol</i>	3	1	5		2			11
<i>Meronem + Ciprofloxacin</i>	7		2	2				11
<i>Pip-Taz + Clarithromycin</i>	2		1	1	2			6
<i>Ceftriaxon + Ciprofloxacin</i>	2	2			1			5
<i>Ciprofloxacin</i>		4						4
<i>Clindamycin</i>				3				3
<i>Ceftazidim + Moxifloxacin</i>	2							2
<i>Ceftriaxon + Vancomycin</i>				1			1	2
<i>Clindamycin + Penicillin</i>				2				2
<i>Ceftriaxon + Metronidazol + Clarithromycin</i>	1							1
<i>Pip-Taz + Ciprofloxacin + Linezolid</i>	1							1
<i>Pip-Taz + Ciprofloxacin + Metronidazol</i>			1					1
<i>Pip-Taz + Ciprofloxacin + Ceftriaxon</i>	1							1
<i>Levofloxacin</i>	1							1
<i>Pip-Taz + Ciprofloxacin + Fluconazol</i>	1							1
<i>Cefpodoxim</i>					1			1
<i>Ceftriaxon + Flucloxacillin + Metronidazol</i>						1		1
<i>Ceftriaxon + Ampicillin + Tobramycin</i>							1	1
<i>Ciprofloxacin + Imipenem</i>		1						1
<i>Ciprofloxacin + Metronidazol + Ceftriaxon</i>		1						1
<i>Meronem + Tobramycin</i>		1						1
<i>Cefotaxim</i>		1						1
<i>Vancomycin</i>			1					1
<i>Penicillin</i>				1				1
<i>Clindamycin + Vancomycin + Imipenem + Penicillin</i>				1				1
Summe*	65	21	15	12	12	3	2	130
Umstellung	17	10	5	7	5	2	1	

Die Tabelle zeigt die Häufigkeit verschiedener kalkulierter Antibiotika-Kombinationen in Abhängigkeit vom vermuteten Infektionsfokus. Außerdem wird die Anzahl der Antibiotika-Umstellungen je nach Fokus angezeigt.

* 12 Patienten sind wegen multifokaler Infektionen doppelt, einer dreifach aufgeführt
Pip-Taz = Piperacillin/Tazobactam
GI-Trakt = Gastrointestinaltrakt

Betrachtet man die eingesetzten antimikrobiellen Wirkstoffgruppen (siehe Tabelle 10), so dominierten die β -Laktam-Antibiotika. Sie waren bei 93% (n=108) der Patienten Bestandteil der kalkulierten Initialtherapie. Makrolide/Clindamycin wurden bei 38% (n=44) der Patienten eingesetzt, Fluorchinolone bei 32% (n=37) und Nitroimidazole bei

11% (n=13). Auf „anti-grampositive“ Antibiotika (n=3), Aminoglykoside (n=2) und Antimykotika (n=1) wurde initial seltener zurückgegriffen.

In 25% (n=29) der Fälle wurde eine empirische Monotherapie mit einem Antibiotikum eingeleitet. Von diesen Patienten hatte die Mehrzahl (n=20) eine milde Form der Sepsis ohne Organdysfunktion. Damit wurde die Monotherapie bei Patienten mit weniger gravierenden Infektionen tendenziell häufiger gewählt als bei schwerer Sepsis/septischem Schock (34% zu 16%).

Bei 67% (n=78) der Patienten wurde eine Kombination aus zwei und bei 7% (n=8) der Patienten aus drei verschiedenen Substanzen gewählt. Ein Patient erhielt von Beginn an eine vierfache antibiotische Therapie. Damit erhielten 75% (n=87) der Patienten initial eine Kombinationstherapie mit verschiedenen Wirkmechanismen.

Auch der Schweregrad der Sepsis und der Immunstatus hatten Einfluss auf die Wahl der kalkulierten Therapie. Bei Patienten mit schweren Verlaufsformen wurde signifikant häufiger auf Carbapeneme und Fluorchinolone zurückgegriffen (siehe Tabelle 10). 92% der Patienten mit Carbapenem-Therapie, 79% der Patienten mit Piperacillin/Tazobactam und 73% der Patienten mit Fluorchinolonen hatten eine schwere Sepsis oder einen septischen Schock. Außerdem war der Anteil der Piperacillin/Tazobactam-Verordnungen unter den immunsupprimierten Patienten tendenziell erhöht, zur Erfassung von *Pseudomonas aeruginosa*. Von den 19 Patienten, die initial Piperacillin/Tazobactam erhielten, waren 58% (n=11) immunsupprimiert.

Tabelle 10: Wirkstoffgruppe nach Schweregrad und Immunsuppression

Wirkstoffgruppe	Gesamt (n)	schwere Sepsis/ septischer Schock			immun- supprimiert		
		[n(%)]	p-Wert ^a	korrigierter p-Wert ^c	[n(%)]	p-Wert ^a	korrigierter p-Wert ^c
β-Lactam	108	43 (40%)			32 (30%)		
davon Pip-Taz	19	15 (79%)	0,003 ^b	0,141	11 (58%)	0,018 ^d	0,756
davon Carbapeneme	13	12 (92%)	0,001 ^b	0,049	6 (46%)		
Chinolone	37	27 (73%)	<0,001 ^b	0,001	16 (43%)		
Makrolide/Clindamycin	44	19 (43%)			13 (30%)		
Nitroimidazole	13	5 (38%)			5 (38%)		
Aminoglykoside	2	1 (50%)			1 (50%)		
Anti-Grampositive	3	2 (67%)			1 (33%)		
Antimykotika	1	1 (100%)			1 (100%)		

Die Tabelle zeigt die Häufigkeit der Verwendung bestimmter Antibiotika-Wirkstoffgruppen in Abhängigkeit vom Schweregrad der Sepsis sowie vom Immunstatus der Patienten.

Pip-Taz = Piperacillin/Tazobactam

^a Fisher-Yates-Test

^b Nullhypothese: Es besteht hinsichtlich des Schweregrades der Sepsis (SIRS/Sepsis vs. schwere Sepsis/septischer Schock) kein Unterschied zwischen Patienten mit diesem Antibiotikum und ohne diesem Antibiotikum.

^c Korrektur nach Bonferroni-Holm

^d Nullhypothese: Es besteht hinsichtlich der Immunsuppression kein Unterschied zwischen Patienten mit diesem Antibiotikum und ohne diesem Antibiotikum.

4.7.2 Umstellung der Initialtherapie

Von 114 erfassten Patienten wurde die kalkulierte Antibiotika-Kombination im stationären Verlauf in 35% (n=41) umgestellt oder erweitert. Bei den anderen 65% (n=73) der Patienten konnte das initiale Schema beibehalten oder deeskaliert bzw. oralisiert werden. Während im Verlauf bei mehreren Patienten eine Oralisierung der Antibiotikatherapie vorgenommen wurde, so wurde in nur einem einzigen Fall die Therapie frühzeitig nach Erregerbefund und Antibiotogramm deeskaliert, sodass im Folgenden unter einer Änderung der Initialtherapie stets eine Erweiterung oder Eskalation gemeint ist.

In 32% (13/41) der Patienten mit Änderung der Initialtherapie bzw. in 11% (13/114) aller erfassten Patienten erfolgte die Umstellung aufgrund eines mikrobiologischen Ergebnisses, d.h. die kalkulierte Therapie wurde entweder anhand des Antibiotogramms als gesichert inadäquat eingestuft oder anhand eines Erregernachweises als inadäquat

vermutet. In den restlichen 28 Fällen basierte die Entscheidung zur Umstellung auf klinischen und laborchemischen Parametern ohne mikrobiologische Hinweise.

Betrachtet man die Umstellungsrate in Abhängigkeit vom Infektionsfokus (siehe Tabelle 11), so fiel auf, dass bei pulmonalem Fokus tendenziell seltener Änderungen der antibiotischen Therapie vorgenommen werden mussten als bei den anderen Infektionsfoki (25% zu 50%; korrigiertes $p=0,440$). Bei Haut- und Weichgewebeinfektionen (58%), Harnwegsinfekten (50%), Meningitis (67%), Endokarditis (100%) sowie bei unklarem Infektionsfokus (45%) war die Umstellungsrate tendenziell erhöht.

Wurde initial eine Monotherapie gewählt, so musste diese etwas öfter (45%) umgestellt oder erweitert werden, als wenn von Beginn an eine Kombination aus zwei oder mehr verschiedenen Antibiotika (33%) eingesetzt wurde (korrigiertes $p=1$).

Außerdem wurden erhöhte Umstellungsraten bei Patienten mit schwerer Sepsis/septischem Schock (46%), verstorbenen Patienten (64%) und Patienten mit Erregernachweis im Blut (56%) festgestellt (jeweils nicht signifikant).

Tabelle 11: Einflussfaktoren auf Antibiotika-Umstellung

	Fälle	Umstellung [n (%)]	p-Wert ^a	korrigierter p-Wert ^b
alle Patienten	114	41 (36%)		
Infektionsfokus				
Lunge	64	16 (25%)	0,010	0,440
Harnwege	20	10 (50%)	0,200	1
GI-Trakt	15	4 (27%)	0,567	1
unklar	11	5 (45%)	0,521	1
Haut/Weichgewebe	12	7 (58%)	0,114	1
Meningitis/ZNS	3	2 (67%)	0,293	1
Endokarditis	2	2 (100%)	0,127	1
Monotherapie	29	13 (45%)	0,269	1
schwere Verlaufsform	56	26 (46%)	0,031	1
Verstorben	11	7 (64%)	0,054	1
Erregernachweis	25	14 (56%)	0,032	1

Die Tabelle zeigt die Umstellungsraten der Antibiotikatherapie in Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren.

^a Fisher-Yates-Test, Vergleich gegenüber dem jeweiligen Rest

^b Korrektur nach Bonferroni-Holm

4.7.3 Latenz bis zur ersten Antibiotika-Gabe

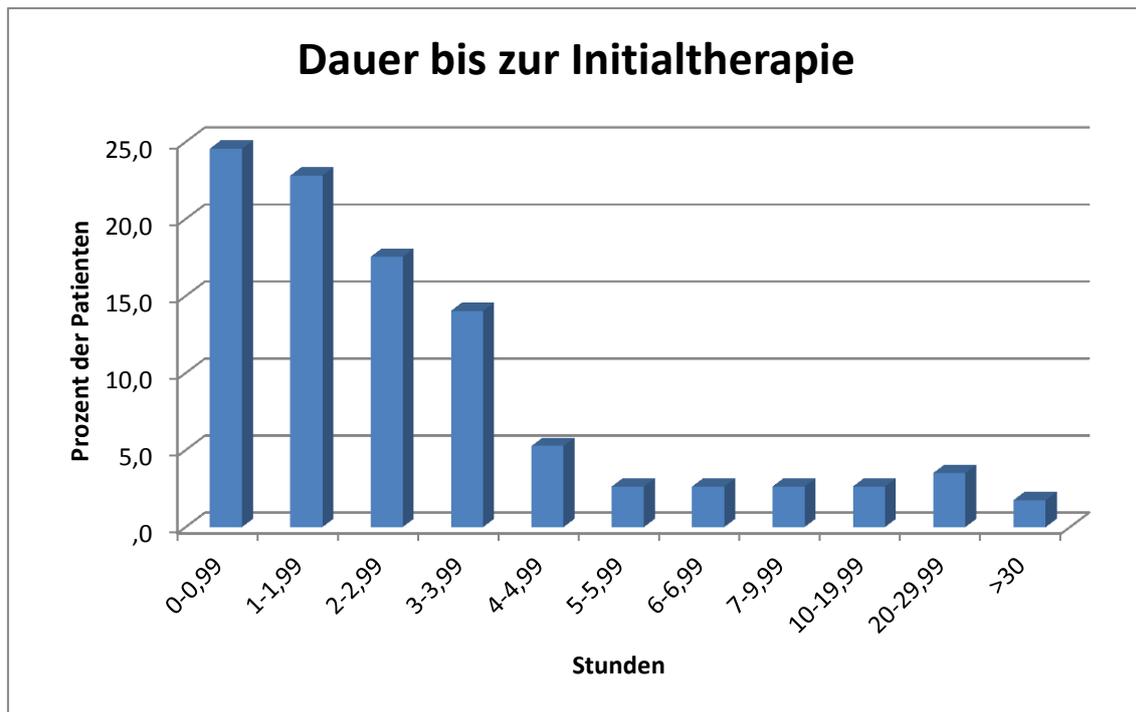
Bei 114 Patienten wurde die Zeitdifferenz zwischen Ankunft im Krankenhaus und der ersten Antibiotika-Gabe bestimmt. Die durchschnittliche Latenzzeit lag bei $4,13 \pm 6,75$ (MW \pm SD) Stunden, der Median bei 2,16 h (25.- bis 75.-Perzentile: 1,14 – 3,66 h). Die kürzeste Latenzzeit betrug 5 Minuten, einem Patienten wurde erst 38 Stunden nach Aufnahme das erste Antibiotikum verabreicht. Tabelle 12 und Abbildung 13 zeigen den Prozentsatz der Patienten, die während der ersten, der zweiten, der dritten, usw. Stunde ihr erstes Antibiotikum erhielten. Bei 25% (n=28) der Patienten wurde bereits innerhalb der ersten Stunde mit der antibiotischen Therapie begonnen, bei weiteren 23% (n=26) innerhalb der zweiten Stunde. 2:10 h nach Ankunft im Krankenhaus war bei der Hälfte der Patienten die erste Antibiotikagabe erfolgt, nach 6 Stunden bei 87%.

Tabelle 12: Zeitdauer bis zur ersten Antibiotika-Dosis

Latenzzeit (h)	n	Prozent	kumulativ
0-0,99	28	24,6	24,6
1-1,99	26	22,8	47,4
2-2,99	20	17,5	64,9
3-3,99	16	14,0	78,9
4-4,99	6	5,3	84,2
5-5,99	3	2,6	86,8
6-6,99	3	2,6	89,5
7-9,99	3	2,6	92,1
10-19,99	3	2,6	94,7
20-29,99	4	3,5	98,2
>30	2	1,8	100,0
Total	114	100,0	

In der Tabelle ist die Anzahl derjenigen Patienten dargestellt, die innerhalb einer bestimmten Zeitspanne ihre erste Antibiotika-Dosis erhielten.

Abbildung 13: Latenzzeit bis zur ersten Antibiotika-Gabe



Der vermutete Infektionsfokus hatte einen Einfluss auf die Dauer bis zur ersten Antibiotikagabe (siehe Tabelle 13). Wurde von einer Pneumonie oder einem Harnwegsinfekt ausgegangen, so erfolgte die erste Antibiotikagabe tendenziell früher

als durchschnittlich. Bei Infektionen des Gastrointestinaltraktes oder Endokarditis verzögerte sich der Beginn der antibiotischen Therapie.

Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock hatten einen früheren Beginn ihrer Antibiotikatherapie. Ihre durchschnittliche Latenzzeit betrug 2,96 Stunden und war damit kürzer als die 5,27 Stunden bei Patienten mit milden Verlaufsformen.

Betrachtet man die Latenzzeit in Abhängigkeit vom gewählten Antibiotikum, so fiel auf, dass Fluorchinolone und Piperacillin/Tazobactam im Vergleich zu anderen Antibiotika tendenziell früher verabreicht wurden.

Tabelle 13: Einflussfaktoren auf die Latenzzeit bis zur Antibiotika-Gabe

	Latenz in (h)		korrigierter p-Wert ^c	
	Mittelwert	Median	p-Wert ^a	p-Wert ^c
Alle Patienten	4,13	2,16		
Fokus				
Lunge	3,11	1,92	0,067 ^b	1
GIT	6,96	2,88	0,081 ^b	1
Harnwege	2,56	1,68	0,251 ^b	1
unklar	4,06	2,64	0,969 ^b	1
Haut/Weichgewebe	4,65	2,76	0,782 ^b	1
Meningitis/ZNS	2,08	2,64	0,595 ^b	1
Endokarditis	14,52	14,52	0,524 ^b	1
Schweregrad				
SIRS/Sepsis	5,27	2,76	0,066	1
schwere Sepsis/septischer Schock	2,96	1,92		
Antibiotika				
Chinolone	2,38	1,92	0,008 ^b	0,360
Piperacillin/Tazobactam	2,04	1,92	0,003 ^b	0,144

Die Tabelle zeigt die Latenzzeit bis zur ersten Antibiotika-Gabe in Abhängigkeit von Infektionsfokus, Schweregrad der Sepsis und bestimmten Antibiotika.

^a T-Test/Welch-Test

^b Vergleich gegenüber dem jeweiligen Rest

^c Korrektur nach Bonferroni-Holm

4.7.4 Antibiotika-Kosten

Für die 114 Patienten mit antibiotischer Therapie wurden die Kosten der verabreichten Antibiotika während des gesamten stationären Aufenthaltes bestimmt. Der durchschnittliche Gesamtbetrag pro Patient berechnete sich auf $210,76 \pm 625,56$ (MW \pm SD) EUR (entspricht 100% des Durchschnitts aller Patienten). Der Median betrug 62,53 EUR (25.- bis 75.-Perzentile: 13,18 – 164,75 EUR). Im günstigsten Fall beliefen sich die Kosten auf 0,92 EUR, bei einem Patienten wurden Antibiotika im Wert von 5733,00 EUR eingesetzt. Für die durchschnittlichen Antibiotika-Kosten pro Patient pro Tag ergab sich damit ein Betrag von 17,71 EUR.

Der Schweregrad der Sepsis hatte einen Einfluss auf die Höhe der Antibiotika-Kosten. Mit zunehmender Schwere der Erkrankung nahmen auch die Ausgaben für die eingesetzten Antibiotika zu. Bei den 59 Patienten mit keiner oder leichter Sepsis wurden durchschnittlich 105,11 EUR (entspricht 50% des Durchschnitts aller Patienten) für Antibiotika ausgegeben, die 55 Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock erreichten einen Durchschnittswert von 324,10 EUR (entspricht 154% des Durchschnitts aller Patienten). In der bivariaten Spearman-Korrelation zeigte sich mit steigendem Schweregrad eine signifikante Zunahme der Antibiotika-Kosten (korrigiertes $p < 0,001$). Die durchschnittlichen Ausgaben bei den verstorbenen Patienten waren mit 870,32 EUR (413%) um ein vielfaches höher als der Durchschnittsbetrag von 140,32 EUR (67%) der Überlebenden (korrigiertes $p = 1$). Für Patienten mit intensivmedizinischer Behandlung lagen die Antibiotika-Kosten bei durchschnittlich 399,12 EUR (189%), für Patienten auf Normalstation bei 87,86 EUR (42%). Patienten mit einer stationären Aufenthaltsdauer von zehn Tagen oder mehr hatten höhere Antibiotika-Kosten als Patienten mit kürzerer Liegedauer (328,63 EUR zu 84,32 EUR bzw. 156% zu 40%; korrigiertes $p = 1$). Der Immunstatus und ein eventueller Erregernachweis beeinflussten die Antibiotika-Kosten nicht entscheidend.

Wurde die kalkulierte Antibiotikatherapie beibehalten, lagen die durchschnittlichen Gesamtkosten pro Patient bei 85,47 EUR (41%). Musste das initiale Schema geändert oder erweitert werden, so lagen die Durchschnittskosten bei 435,75 EUR (207%).

Tabelle 14: Einflussfaktoren auf die Antibiotika-Kosten (Beträge in EUR)

Einflussfaktor	N	Durchschnittskosten	Standard-Abweichung	Median	25. – 75. Perzentile	p-Wert ^a	korrigierter p-Wert ^c
Gesamt	114	210,76	625,56	62,53	13,18 – 164,75		
Schweregrad							
keine Sepsis	4	22,72	21,14	14,83	8,49 – 44,84	<0,001 ^b	<0,001
Sepsis	55	111,10	272,20	17,52	8,60 – 97,62		
schwere Sepsis	38	194,95	414,54	115,48	46,92 – 196,66		
septischer Schock	17	612,79	1378,73	144,82	39,91 – 635,17		
Letalität							
nicht verstorben	103	140,32	322,58	62,40	12,00 – 144,82	0,181	1
verstorben	11	870,32	1682,54	83,08	47,11 – 1121,18		
Immunsuppression							
nicht immunsupprimiert	75	217,47	733,56	46,98	11,44 – 142,67	0,875	1
immunsupprimiert	39	197,87	339,85	86,36	20,24 – 205,37		
Geschlecht							
männlich	66	287,41	810,72	49,70	11,86 – 143,21	0,076	1
weiblich	48	105,37	110,75	73,03	14,21 – 167,42		
Erregernachweis							
PCR negativ	104	195,82	609,62	58,06	12,10 – 154,84	0,413	1
PCR positiv	10	366,21	794,12	97,84	16,50 – 260,53		
BK negativ	94	201,94	640,82	46,86	11,44 – 148,16	0,746	1
BK positiv	20	252,20	561,35	112,91	53,66 – 215,37		
Infektionsfokus							
Lunge	64	233,41	755,13	47,05	12,36 – 162,76		
Harnwege	20	88,44	97,77	73,05	10,36 – 127,74		
GIT	15	194,30	361,26	45,90	11,44 – 131,18		
Haut/Weichgewebe	12	323,79	720,91	127,83	36,30 – 212,85		
Meningitis/ZNS	2	88,99	12,20	88,99	.		
Endokarditis	2	115,75	35,63	115,75	.		
unklar	11	96,10	127,90	32,70	8,60 – 105,06		
Intensivmedizinische Behandlung							
nein	69	87,86	176,62	27,04	10,00 – 98,06	0,034	1
ja	45	399,21	946,98	129,38	39,91 – 255,04		
Liegedauer							
<10 Tage	55	84,32	251,06	14,60	8,16 – 50,34	0,033	1
≥10 Tage	59	328,63	821,24	131,18	67,48 – 250,76		
Umstellung der Initialtherapie							
nicht umgestellt	72	85,47	190,49	20,28	10,66 – 111,00	0,029	1
umgestellt	41	435,75	979,75	128,20	70,28 – 289,11		

Die Tabelle zeigt die Antibiotika-Kosten in Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren.

^a T-Test/Welch-Test (wenn nicht anders angegeben)

^b bivariate Spearman-Korrelation

^c Korrektur nach Bonferroni-Holm

5 Diskussion

5.1 Patientenkollektiv im Vergleich zu anderen Studien

Die 126 in dieser Arbeit untersuchten Patienten zeigen allgemeine Charakteristika, die denen von Sepsis-Patienten in anderen Studien entsprechen. Im Vergleich zur großen Epidemiologie-Studie über Sepsis in Deutschland aus dem Jahr 2007 [5] ließen sich bezüglich der Patienteneigenschaften beim hier vorliegenden Patientenkollektiv keine großen Unterschiede feststellen. Der Altersmedian bei den 3 877 für die Epidemiologie-Studie gescreenten Patienten lag mit 67 Jahren zwei Jahre unter dem hier vorliegenden medianen Alter. In der Differenzierung von Krankenhäusern verschiedener Größe waren die Patienten in größeren Zentren eher jünger als in kleineren Häusern; an Universitätskliniken betrug der Altersmedian nur 64 Jahre. Auch die Geschlechterverteilung war von der Krankenhausgröße abhängig. Das zahlenmäßige Überwiegen männlicher Patienten war an Universitätskliniken (63,6%) stärker ausgeprägt als bei kleineren Häusern (53,5%). Dies zeigte sich auch in der vorliegenden Patientenpopulation der Universität Würzburg, in der der Anteil männlicher Patienten 60,3% betrug.

In einer 1994 an acht akademischen Krankenhäusern in den USA durchgeführten Studie zur Sepsis-Epidemiologie [56] war das mediane Alter der Sepsis-Patienten mit 61 Jahren noch deutlich jünger; der Anteil männlicher Patienten belief sich auf 56%. In einer 2003 veröffentlichten retrospektiven Studie [1], bei der die Daten von 500 nicht-staatlichen Akut-Krankenhäusern in den USA ausgewertet wurden, ließ sich ein Anstieg des Durchschnittsalters von Sepsis-Patienten um 3,5 Jahre innerhalb von zwei Jahrzehnten verzeichnen, von 57,4 Jahren im Beobachtungszeitraum 1979-1984 auf 60,8 Jahre im Beobachtungszeitraum 1995-2000. Hierbei zeigte sich außerdem eine Steigerung der Inzidenz septischer Erkrankungen von 83 Fällen pro 100 000 Einwohner im Jahr 1979 auf 240 Fälle pro 100 000 Einwohner im Jahr 2000. Dieser Anstieg wird vor allem durch die alternde Bevölkerungsstruktur und die Zunahme immunsupprimierter Patienten während der vergangenen Dekaden erklärt [57]. Immunsupprimierte Patienten spielten auch in der vorliegenden Arbeit eine große

Rolle – ihr Anteil lag bei 33% und somit weit über dem für Akut-Krankenhäuser typischen Prozentsatz. Dabei fällt besonders der mit 12% (n=15) hohe Prozentsatz an Patienten auf, deren Immunsuppression auf eine Transplantation zurückzuführen ist. Dies lässt sich dadurch erklären, dass die Universitätsklinik in ihrer Funktion als Transplantationszentrum die erste Anlaufstelle für rund 400 transplantierte Patienten aus Ober-, Mittel- und Unterfranken darstellt, wenn diese eine stationäre Behandlung benötigen [58]. In der 2004 veröffentlichten französischen EPISEPSIS-Studie [59] betrug der Anteil immunsupprimierter Patienten unter den Patienten mit schwerer Sepsis 22,7%. Dabei wurde zwischen metastasiertem Tumorleiden (7,5%), hämatologischen Malignomen (5,3%), AIDS (1,8%) und sonstigen Ursachen für Immunsuppression (8,1%) unterschieden. Die Letalität dieser immunsupprimierten Patienten betrug 49,2%, die aller Patienten 41,9% ($p=0,07$; korrigiertes $p=1$). Auch in unserer Studie war die Letalität der Immunsupprimierten gegenüber den Immunkompetenten tendenziell erhöht (14,6% zu 7,3%; $p=0,249$; korrigiertes $p=1$).

Angus et al. [6] zeigten, dass jeder sechste Patient mit schwerer Sepsis an einer neoplastischen Erkrankung leidet, bei Martin et al. [1] waren es 16,5%, bei Peake et al. [60] 14,8%. Dies steht in Übereinstimmung mit unserer Studienpopulation, in der 16,3% der Patienten eine neoplastische Grunderkrankung hatten. In einer Auswertung aller stationären Aufenthalte in sechs US-Bundesstaaten im Jahr 1999 [61] hatten Patienten mit Malignomen ein relatives Risiko von 3,96 für schwere septische Erkrankungen gegenüber Nicht-Krebs-Patienten. Dabei waren Patienten mit hämatologischen Tumoren wie Leukämie oder Plasmozytom besonders gefährdet (relatives Risiko = 15,71), an schwerer Sepsis zu erkranken. Die Krankenhaus-Letalität unter den Sepsis-Patienten war für Tumorpatienten um 52% höher als für Patienten ohne Tumorleiden (37,8% zu 24,9%). In unserer Studie betrug die Letalität der Tumorpatienten 20,0% (n=4). Es handelte sich jeweils um Patienten mit Multiplem Myelom, Pankreas-Karzinom, Sarkom und Bronchial-Karzinom. Im Gegensatz dazu verstarben nur 7,8% der Patienten ohne Malignom.

Die Komorbiditätsrate des vorliegenden Patientenkollektives ist mit derjenigen anderer Sepsis-Studien vergleichbar. Neben den bereits diskutierten immunsupprimierenden Erkrankungen wurden in früheren Studien vor allem chronische Insuffizienzen der Organe Leber, Niere, Herz und Lunge erfasst. Die Prävalenz der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung lag bei Angus et al. mit 12,3% [6], bei Danai et al. mit 13,6% [62] und in der EPISEPSIS-Studie mit 16,7% [59] auf ähnlichem Niveau wie bei unserer Studie (13,0%). Auch die übrigen Komorbiditätsraten sind mit denen anderer Sepsis-Studien vergleichbar [60].

Die Gesamtanzahl der acht ausgewählten erfassten Vorerkrankungen pro Patient hatte keinen Einfluss auf die Letalität. Die verstorbenen Patienten hatten durchschnittlich 1,8 dieser Komorbiditäten, die Überlebenden 1,7. In der EPISEPSIS-Studie wurden die chronische Herz- und Leberinsuffizienz als unabhängige Risikofaktoren für erhöhte Letalität bei Sepsis-Patienten identifiziert [59]. Auch in unserer Studie war die Letalität der herzinsuffizienten Patienten gegenüber den Patienten mit normaler Herzleistung tendenziell erhöht (20,0% zu 8,8%; $p=0,429$; korrigiertes $p=1$). Außerdem fanden sich leicht erhöhte Letalitätsraten für Patienten mit COPD (18,8% zu 8,3%; $p=0,332$; korrigiertes $p=1$) und Niereninsuffizienz (13,5% zu 8,0%; $p=0,350$; korrigiertes $p=1$).

5.2 Infektionsfokus

Bei mit 56% über der Hälfte der Patienten ging die Infektion vom Respirationstrakt aus. Hinweisend waren vor allem Röntgen-Thorax-Aufnahmen sowie Symptome wie purulente Trachealsekret-Produktion. Ähnlich hohe Prozentzahlen zeigten sich auch in anderen Sepsis-Studien. Bei Engel et al. [5] wurden die Atmungsorgane in 63% der Fälle als Fokus identifiziert, bei Finfer et al. [3] in 50%. Dieser hohe Anteil respiratorischer Erkrankungen als Sepsis-Ursache trägt dazu bei, dass die Inzidenz und Letalität der Sepsis in den Wintermonaten am höchsten sind. Danai et al. [62] zeigten, dass die Inzidenz der Sepsis im Winter gegenüber dem Herbst um 16,5% erhöht war, die der schweren Sepsis um 17,7%. Dafür waren vor allem die Sepsis-Fälle mit respiratorischem Fokus verantwortlich, sie waren im Winter 40% häufiger als im

Herbst. Demgegenüber wurden gastrointestinale, Haut-, Weichgewebe- und sonstige Infektionen nicht durch die Jahreszeiten beeinflusst, die Inzidenz der Urosepsis war im Sommer am höchsten. Die Autoren führten dies größtenteils auf die massiven saisonalen Unterschiede viraler Atemwegserkrankungen zurück. So war die Inzidenz der Influenza in den Wintermonaten gegenüber den Sommermonaten um das 12-fache erhöht, die der viralen Pneumonien um das 4,5-fache. Diese viralen Infektionen prädisponieren zu invasiven bakteriellen Superinfektionen des Respirationstraktes [63,64], aus denen septische Erkrankungen entstehen können. In unserer Studie war dieser Einfluss der Jahreszeit kaum ausgeprägt. Der Anteil von Patienten mit respiratorischem Fokus lag mit 58% in den Wintermonaten nur geringfügig höher als in den wärmeren Monaten (55%).

Der zweithäufigste Fokus war in unserer Studie der Urogenitaltrakt mit 18%, gefolgt vom Gastrointestinaltrakt (13%). Dieser Anteil gastrointestinaler Infektionen fällt im Vergleich zu anderen Studien niedrig aus, da die vorliegende Studie an einer rein internistischen Intensivstation/Notaufnahme durchgeführt wurde. Bei Studien mit Beteiligung chirurgischer Intensivstationen beträgt der Anteil gastrointestinaler/intraabdomineller Infektionsfoki zwischen 19% [3,65] und 34% [5].

Wir stellten eine tendenziell erhöhte Letalität bei Patienten mit pneumogenem Fokus fest, während die Letalitätsraten für Urosepsis und Haut-/Weichgewebesepsis eher erniedrigt waren. Ähnliche Tendenzen wurden auch von Angus et al. [6] beschrieben. Dort lag die Letalität bei respiratorischer Sepsis mit 32,9% über der Gesamtletalität von 28,6%, bei Urosepsis (16,1%) und Haut-/Weichgewebe-Sepsis (20,6%) darunter. Diaz-Martin et al. [66] identifizierten den urologischen Fokus mit einer Odds-Ratio von 0,241 als protektiven Faktor bezüglich der Krankenhaus-assoziierten Letalität.

5.3 Die ACCP/SCCM Konsensus-Konferenz Kriterien in der Kritik

Der Grad der Sepsis wurde nach den ACCP/SCCM Konsensus-Konferenz Kriterien bestimmt. Bei 6% (n=8) der gescreenten Patienten stellte sich heraus, dass sie diese Sepsis-Kriterien nicht erfüllten, wobei bei drei dieser Patienten keines oder nur eines

der SIRS-Merkmale vorlag und bei den anderen fünf das SIRS-Syndrom durch andere Ursachen (kardiale Dekompensation, Sarkoidose, Schmerzen, periodisches Fieber, unklares nicht-infektiöses Fieber) verursacht wurde.

Die restlichen 94% (n=116) der Patienten wiesen mindestens zwei SIRS-Kriterien auf und hatten gleichzeitig klinische oder mikrobiologische Hinweise auf eine Infektion. Dabei war die Erhöhung bzw. Erniedrigung der Körpertemperatur am häufigsten, gefolgt von Störungen der Herzfrequenz, der Atmungsorgane und der Leukozytenzahl. Eine genau identische Häufigkeits-Rangfolge dieser SIRS-Parameter wurde auch im Patientenkollektiv bei Klein Klouwenberg et al. [65] festgestellt.

Die Verwendung der ACCP/SCCM Konsensus-Konferenz Kriterien zur Diagnosestellung der septischen Erkrankungen wird zwar von den aktuellen Leitlinien empfohlen, ist aber nicht unumstritten. Klein Klouwenberg et al. [65] stellten fest, dass durch minimale Variationen bei der Datenerfassung sowie durch subtile Modifikationen der Kriteriums-Definitionen deutliche Unterschiede bezüglich der resultierenden Sepsis-Inzidenzen hervorgerufen werden. So stieg die Inzidenz der schweren Sepsis im Patientenkollektiv der Studie bei einer geringen Lockerung der Kriterien von 6% auf 27% an. Vincent [67] kritisiert auf der einen Seite, dass Patienten, bei denen klinisch eindeutig eine Sepsis vorliegt, teilweise nicht für Studien zugelassen werden können, weil die starren SIRS-Kriterien eventuell nicht erfüllt oder erfasst wurden. Auf der anderen Seite sind die SIRS-Kriterien sehr unspezifisch, da sie von mehr als zwei Drittel der Intensivpatienten und einem bedeutendem Anteil der normal stationären Patienten erfüllt werden. In der PROWESS-Studie [68] wurden daher für die Definition der Sepsis neben der vermuteten Infektion drei anstatt zwei positive SIRS-Kriterien vorausgesetzt. In der KYBERSEPT-Studie [69] hingegen wurden die einzelnen Grenzwerte der SIRS-Kriterien modifiziert. Eine Tachykardie wurde z.B. erst ab einer Herzfrequenz von 100/min (anstatt 90/min) anerkannt; für eine Hypo- bzw. Hyperthermie musste die Körpertemperatur <35,5 bzw. >38,5°C betragen. Dennoch sind die ACCP/SCCM Konsensus-Konferenz Kriterien als Einschluss-Kriterien für klinische Studien nach wie vor weit verbreitet [60,70,71].

Auch in unserer Studienpopulation zeigte sich, dass die Sepsis-Kriterien sehr leicht erfüllt werden. So wurden viele Patienten mit infektiösen Erkrankungen in die Studie aufgenommen, welche die ACCP/SCCM Konsensus-Konferenz Kriterien erfüllten, im klinischen Alltag allerdings nicht als Sepsis, sondern als einfache Infektion (z.B. Pneumonie) angesehen wurden. Dies wird daran verdeutlicht, dass 86% der Patienten mit einfacher Sepsis keine intensivmedizinische Behandlung benötigten, sondern auf Normalstation behandelt wurden. Andersherum wird anhand der Konsensus-Kriterien fast jede Pneumonie als Sepsis eingestuft, weil eindeutig diagnostizierte Pneumonien eben regelmäßig mindestens mit Fieber und Tachypnoe einhergehen. Daher wird in der klinischen Praxis und auch bei vielen Studien erst von einer Sepsis gesprochen, wenn nach den ACCP/SCCM Konsensus-Konferenz Kriterien mindestens eine schwere Sepsis vorliegt, also eine Organdysfunktion eingetreten ist.

Für die Einteilung der Erkrankung als schwere Sepsis musste mindestens eine akute Organdysfunktion vorliegen, für die Einteilung als septischen Schock eine nicht durch andere Ursachen erklärbare arterielle Hypotonie. Dies war bei 33% (n=41) bzw. 14% (n=17) der gescreenten Patienten der Fall. Von den fünf in den Konsensus-Kriterien aufgeführten Organdysfunktionen war bei diesen 58 Patienten am häufigsten die Lunge (57%) betroffen, gefolgt von der Niere (48%), dem zentralen Nervensystem (31%), dem metabolischen System (28%) und der Gerinnung (19%). Eine sehr ähnliche Verteilung zeigte sich auch bei Engel et al. [5]: respiratorisches System (52%), renale Dysfunktion (42%), akute Enzephalopathie (28%), hämatologisches System (22%), metabolische Azidose (18%).

Unterscheidet man zwischen Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock, so waren bei letzteren im Durchschnitt signifikant mehr Organsysteme betroffen (2,8 zu 1,4; korrigiertes $p < 0,001$). Dieser Trend traf auch für die jeweils einzelnen Organe zu, mit Ausnahme der akuten Enzephalopathie. Eine solche Störung des zentralen Nervensystems wurde bei 34% der Patienten mit schwerer Sepsis, allerdings nur bei 24% der Patienten mit septischem Schock beobachtet. Auch bei Engel et al. [5] trat die akute Enzephalopathie als einzige der Organdysfunktionen beim septischen Schock

(22%) seltener auf als bei der schweren Sepsis (35%). Dies lässt sich dadurch erklären, dass bei Patienten im septischen Schock etwaige Symptome der akuten Enzephalopathie wie eingeschränkte Vigilanz, Desorientiertheit, Unruhe oder Delirium oft nicht erfasst werden konnten, da diese Patienten aufgrund der Schwere des Krankheitsbildes zum Großteil ohnehin sediert und intubiert waren.

5.4 Einflussfaktoren auf die Liegedauer

Mit 11,9 Tagen war die durchschnittliche Krankenhaus-Liegedauer in der vorliegenden Arbeit deutlich kürzer als in vergleichbaren Studien. Dazu trugen die vielen Patienten mit milderen Verlaufsformen ohne Organdysfunktion bei, die in unsere Studie nach den Konsensus-Kriterien eingeschlossen wurden, während bei vielen anderen Studien Patienten erst ab einer schweren Sepsis die Einschluss-Kriterien erfüllten. So war die Liegedauer lediglich bei Martin et al. [1] im Beobachtungszeitraum 1995-2000 mit 11,8 Tagen auf einem ähnlichen Niveau, da bei dieser Epidemiologie-Studie ebenso ein großer Anteil (66%) von Patienten ohne Organdysfunktion erfasst wurde. Außerdem zeigte diese Studie eine Abnahme der durchschnittlichen Liegedauer von Sepsis-Patienten von 17,0 Tagen zu Beginn der 80er Jahre (1979-1984) auf 11,8 Tage Ende der 90er Jahre (1995-2000).

Bei Ibrahim et al. [72] betrug die durchschnittliche Liegedauer im Krankenhaus 24,1 Tage, bei Klein Klouwenberg et al. [65] 21,7 Tage, bei Annane et al. [71] hatten die Patienten im septischen Schock eine mediane Krankenhausverweildauer von 16 Tagen. Betrachtet man in unserem Patientenkollektiv nur die schweren Verlaufsformen, so betrug die durchschnittliche stationäre Behandlungsdauer 14,8 Tage bei einem Median von 10,5 Tagen. Damit wurden diese Patienten deutlich länger stationär behandelt als die Patienten ohne Organdysfunktion. Außerdem zeigte sich eine längere Liegedauer für Patienten ab einem Alter von 63 Jahren. Diese Zusammenhänge sind nicht überraschend, bedenkt man die intensivere Behandlung und den langwierigeren Genesungsprozess bei den schweren Verlaufsformen sowie die Multimorbidität und verminderte körperliche Regenerationsfähigkeit älterer Patienten. Bemerkenswert ist

der Unterschied bei Patienten mit initial inadäquater Antibiotikatherapie. Sie hatten eine im Vergleich zu Patienten ohne Umstellung der Antibiotikatherapie um 70% verlängerte Krankenhausverweildauer. Auch Ibrahim et al. [72] hatten einen signifikanten Einfluss einer inadäquaten Antibiotikatherapie auf die stationäre Behandlungsdauer beschrieben. Dies unterstreicht die Bedeutung einer korrekten Initialtherapie und die Verbesserungsmöglichkeiten, die sich durch einen schnelleren Erregernachweis ergeben.

Weiterhin wurden die Liegedauer auf der Intensivstation und die maschinelle Beatmungsdauer erfasst. Die durchschnittliche intensivmedizinische Behandlungsdauer betrug 112,3 Stunden bzw. 4,7 Tage und zeigte in der Spearman-Korrelation eine tendenzielle Abhängigkeit vom Schweregrad der Sepsis. Bei Klein Klouwenberg et al. [65], einer Studie mit ähnlicher Schweregrad-Verteilung, betrug sie 4,9 Tage. Andere Studien mit strengeren Einschlusskriterien berechneten hingegen durchschnittliche Intensivstation-Liegezeiten von 8,5 bis 10,5 Tagen [5,72].

5.5 Die Rolle der PCR

5.5.1 Antimikrobielle Vorbehandlung

Die Auswirkungen präklinischer Antibiotika-Gaben auf die Ergebnisse der Blutkulturen wurden schon vor über 20 Jahren beschrieben [73,74]. Das Bakterien-Wachstum wird in Blutkulturen, die antimikrobielle Substanzen enthalten, in Abhängigkeit von der Antibiotika-Konzentration gehemmt. Alle gängigen Blutkultur-Systeme sind heutzutage so konzipiert, den Effekt der antimikrobiellen Wirkstoffe in der Blutkultur-Flasche möglichst gering zu halten [75]. Dennoch kommt es bei zum Zeitpunkt der Blutentnahme bereits vorbehandelten Patienten vermehrt zu falsch negativen Blutkultur-Ergebnissen. Daher ist es sinnvoll, bei der Bewertung verschiedener Erreger-Nachweisverfahren streng zwischen vorbehandelten und nicht-vorbehandelten Patienten zu unterscheiden. So werden in der vorliegenden Arbeit nur die 126 nicht-vorbehandelten Patienten der IMPACT Sepsis Studie betrachtet. Bei 37% (n=74) der 200 eingeschlossenen Patienten war prästationär bzw. vor Abnahme der Blutkulturen

bereits eine antibiotische Therapie eingeleitet worden. Diese Patienten wurden gesondert analysiert und sind nicht Gegenstand dieser Arbeit. Ein hoher Anteil antimikrobiell vorbehandelter Patienten ist in Studien zum Erregernachweis bei Sepsis nicht ungewöhnlich. Bei den SIRS-Patienten einer internistischen Normalstation betrug er 49% [76], bei neutropenischen Patienten einer infektiologischen Station 61% [77] und bei post-operativen Patienten einer chirurgischen Intensivstation sogar 83% [78].

Durch die Verabreichung von Antibiotika bei Patienten mit Bakteriämie werden die Erreger im Blut getötet und eliminiert, wobei die bakterielle DNA zunächst persistieren kann. Da für den molekularbiologischen Nachweis von Bakterien- bzw. Pilz-DNA im Blut die Erreger im Gegensatz zur Blutkultur nicht vermehrungsfähig sein müssen, sollte eine antimikrobielle Vorbehandlung die Nachweis-Sensitivität der PCR weniger beeinflussen als die der Blutkultur. Dieser theoretische Vorteil wurde mittlerweile in mehreren Studien belegt. Bei Yanagihara et al. [79] wurden von der PCR unter 32 adäquat antibiotisch vorbehandelten Patienten signifikant mehr Erreger identifiziert als von der Blutkultur ($n=21$ zu $n=10$; $p=0,02$). Während die eingesetzten Antibiotika das Wachstum der Erreger in der Blutkultur teilweise hemmten, schien die PCR von der laufenden Antibiotikatherapie weniger beeinträchtigt zu werden. Pasqualini et al. [76] zeigten bei Patienten mit seit mindestens 24 Stunden laufender Antibiotikatherapie eine signifikant höhere Detektionsrate der PCR (8,4%) im Vergleich zur Blutkultur (3,1%; $p=0,049$). Die Sensitivität (0,81 zu 0,50; $p<0,01$) und der negative Vorhersagewert (0,96 zu 0,84; $p=0,05$) waren in dieser Patientengruppe ebenfalls signifikant erhöht. Wellinghausen et al. [80] stellten fest, dass die meisten der Patienten (17 von 25), die ein positives PCR-, aber ein negatives Blutkultur-Ergebnis hatten und bei denen die Wahrscheinlichkeit der Bakteriämie als hoch eingestuft wurde, zum Zeitpunkt der Proben-Gewinnung bereits unter antibiotischer Therapie standen. Die Autoren führten dies darauf zurück, dass die von der PCR identifizierten Bakterien-Stämme nicht lebensfähig waren und somit von der Kultur nicht detektiert werden konnten.

Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass die PCR besonders für diejenigen Patienten von klinischem Nutzen sein kann, die bereits antibiotisch vorbehandelt sind. Dies trifft vor allem für Patienten zu, die aus anderen Kliniken verlegt wurden oder deren kritischer Zustand einen sofortigen Therapiebeginn noch vor der diagnostischen Probenentnahme erforderte.

5.5.2 Detektionsraten

In unserer Studie wurde durch beide Nachweisverfahren kombiniert in 20,6% (n=26) der 126 Patienten ein Erreger identifiziert. Ähnliche Detektionsraten wurden auch in anderen Arbeiten beschrieben, in denen sowohl PCR als auch Blutkultur zur Erregerdiagnostik angewandt wurden. Pasqualini et al. [76] konnten bei 21,7% (85/391) der Patienten Keime im Blut nachweisen, Josefson et al. [81] bei 18,0% (197/1093). In strenger selektionierten Patientenkollektiven wurden höhere kombinierte Detektionsraten von 31,5% (176/558) [82] bis 38,6% (39/101) [83] erreicht.

Die Detektionsrate der Blutkultur alleine betrug 16,7% (21/126). Allgemein geht der Anteil positiver Blutkulturen bei septischen Patienten nicht über 5% bis 30% hinaus, abhängig vom Schweregrad und Infektionsfokus [78]. So wurden in der vorliegenden Arbeit bei Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock doppelt so häufig Erreger in der Blutkultur nachgewiesen wie bei Patienten mit mildereren Verlaufsformen (24,1% zu 10,6%; Fisher-Yates-Test $p=0,056$; korrigiertes $p=1$). Bei Urosepsis sowie Haut- und Weichgewebesepsis waren die Detektionsraten der Blutkultur überdurchschnittlich hoch. Auffällig war, dass bei keinem der 12 Patienten mit unklarem Infektionsfokus ein positives Blutkultur-Ergebnis vorlag. Unter den verstorbenen Patienten betrug die Detektionsrate der Blutkultur 25%, unter den Überlebenden 16%.

Die Detektionsrate der PCR betrug 8,7% (11/126) und lag damit deutlich niedriger als in anderen Studien. In den letzten fünf Jahren wurden vor allem in Europa zahlreiche Studien über neue PCR-Nachweisverfahren zur Erregerdiagnostik bei Sepsis

durchgeführt (siehe Tabelle 15). Aufgrund der Neuheit der PCR-Technik als Erregernachweis-Methode bei Sepsis-Patienten war der Großteil dieser Studien zunächst auf den Vergleich der diagnostischen Wertigkeit der PCR mit dem Standardverfahren Blutkultur ausgelegt. Prospektive randomisierte Interventionsstudien zur Beurteilung der klinischen Auswirkungen, Letalität, Resistenzentwicklung, etc. stehen noch aus. Die Detektionsraten der PCR liegen bei den diagnostischen Studien abhängig vom jeweiligen Patientenkollektiv zwischen 9,8% und 51,4%; im Durchschnitt bei ca. 20%. Zu der in unserer Studie im Vergleich dazu relativ niedrigen Nachweisrate könnten mehrere Faktoren beigetragen haben. Zum einen trug das weniger streng selektionierte Patientengut mit vielen milden Verläufen dazu bei, dass allgemein weniger Erreger im Blut detektiert wurden als bei Studien mit z.B. ausschließlich Intensivpatienten. Bei milden Verläufen besteht in der Regel eine geringgradige Bakteriämie mit wenigen Erregern im Blut, die durch „Aufpäppeln“ in der Blutkultur noch angezüchtet werden können, aber unter der Nachweisgrenze der PCR sind. So war die Detektionsrate der PCR bei den schweren Verlaufsformen (ausgeprägte Bakteriämie) dreimal so hoch wie bei Patienten ohne oder mit einfacher Sepsis (13,8% zu 4,6%; Fisher-Yates-Test $p=0,112$, korrigiertes $p=1$). Zum anderen handelte es sich hier um nicht-vorbehandelte Patienten. Wie oben beschrieben wurde in mehreren Studien eine Überlegenheit der PCR vor allem bei Patienten unter laufender antimikrobieller Therapie gezeigt.

Tabelle 15: Studienlage von Detektionsraten verschiedener PCR-Techniken

1. Autor	Jahr	Produkt	positiv (n)	insgesamt (n)	Detektionsrate	Patientenkollektiv
Bloos [84]	2012	VYOO	94	311	30,2%	vermutete Sepsis auf ICU
Dierkes [83]	2009	SeptiFast	28	101	27,7%	vermutete Sepsis auf allen internistischen Stationen
Fitting [85]	2012	VYOO	37	72	51,4%	SIRS auf ICU
Josefson [81]	2011	SeptiFast	107	1093	9,8%	Blutkultur auf infektiologischer Station
Lamoth [77]	2010	SeptiFast	35	141	24,8%	Fieber in Neutropenie auf Isolationsstation
Lehmann [49]	2009	SeptiFast	131	467	28,1%	vermutete Sepsis (Multicenter)
Leitner [86]	2013	SeptiFast	11	75	14,7%	Sepsis in internistischer Klinik
		SepsiTest	12	75	16,0%	
Lilienfeld-Toal [87]	2009	SeptiFast	29	119	24,4%	Fieber in Neutropenie
Lodes [78]	2012	SeptiFast	59	148	39,9%	SIRS auf chirurgischer ICU
Louie [50]	2008	SeptiFast	45	200	22,5%	SIRS in Notaufnahme, ICU, internistischer Station
Maubon [88]	2010	SeptiFast	28	110	25,5%	Krebspatienten mit vermuteter Sepsis
Mauro [89]	2012	SeptiFast	32	79	40,5%	immunsupprimierte Patienten
Pasqualini [76]	2012	SeptiFast	60	391	15,3%	SIRS und Blutkultur in internistischer Klinik
		VYOO	10	50	20,0%	
Schreiber [90]	2013	SeptiFast	14	50	28,0%	kritisch kranke Sepsis-Patienten auf ICU
		SepsiTest	12	50	24,0%	
Tran [91]	2012	SeptiFast	24	50	48,0%	vermutete Septikämie nach Trauma, Not-OP, Verbrennung
Tsalik [92]	2010	SeptiFast	53	263	20,2%	SIRS in Notaufnahme
Vince [93]	2008	SeptiFast	15	39	38,5%	Sepsis bei antibiotisch vorbehandelten Patienten
Wallet [94]	2009	SeptiFast	13	72	18,1%	Fieber/Hypothermie auf ICU
Wellinghausen [80]	2009	SepsiTest	88	342	25,7%	SIRS auf ICU und Fieber in Neutropenie
Westh [82]	2009	SeptiFast	144	558	25,8%	vermutete Sepsis
						Blutkultur bei SIRS auf chirurgischer, hämatologischer, kardiopulmonologischer Station, Notaufnahme oder ICU
Yanagihara [79]	2010	SeptiFast	45	400	11,3%	
Insgesamt			1126	5256	21,4%	

In der Tabelle sind verschiedene Studien über PCR-basierte Erregernachweismethoden mit jeweiliger Gesamtanzahl der detektierten Erreger und Anzahl der durch die PCR detektierten Erreger aufgelistet.

5.5.3 Zeitdauer bis zum Ergebnis

Die Kenntnis des Erregers bei Sepsis-Patienten ist essentiell für die Durchführung einer adäquaten antibiotischen Therapie. Eine schnellere mikrobiologische Diagnostik könnte die potentiell fatalen Folgen einer inadäquaten Initialtherapie vermindern [95].

In der vorliegenden Arbeit wurde die Zeitdauer bis zum Erregerresultat sowohl für die PCR als auch für die Blutkultur erfasst. Um einen objektiven Vergleich der beiden

Nachweisverfahren zu ermöglichen, wurde die TTR (time to result) ab der Ankunft der Probe im mikrobiologischen Labor gemessen – logistische Transportzeiten vom Krankenbett in die Mikrobiologie wurden dadurch nicht berücksichtigt. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Nachweisverfahren. Die durchschnittliche TTR bis zur Erregeridentifikation betrug für die PCR 8 Stunden, für die Blutkultur 40 Stunden (korrigiertes $p < 0,001$). Bei der Blutkultur wurde außerdem eine Resistenztestung auf verschiedene Antibiotika durchgeführt, die in der Regel weitere 24 Stunden in Anspruch nahm, sodass der Endbefund inklusive Antibiogramm nach durchschnittlich 64 Stunden vorlag. Telefonische Vorabmitteilungen des mikroskopischen Befundes waren bei der Blutkultur teilweise auch schon nach ca. 24 Stunden möglich und enthielten beispielsweise Informationen über die Gramfärbung und die Form der Bakterien (z.B. grampositive Kokken), nicht jedoch die genaue Spezies.

Die Zeitdifferenz zwischen dem PCR-Ergebnis und der Erregeridentifikation durch die Blutkultur betrug mit durchschnittlich 32 Stunden also mehr als einen ganzen Tag. Gerade bei schweren Erkrankungen wie dem septischen Schock ist schnelles Handeln von elementarer Bedeutung; die Latenzzeit bis zur Gabe des ersten Antibiotikums wurde in mehreren Studien als eigenständiger Risikofaktor für die Letalität bei Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock identifiziert [96]. Von noch größerer und potentiell fataler Bedeutung ist jedoch die Wahl eines falschen bzw. nicht wirksamen Antibiotikums [72,97,98]. Dieses Risiko kann durch die Kenntnis des Erregers deutlich verringert werden. Insbesondere Patienten, denen initial ein – bezüglich ihres Erregers – unwirksames Antibiotikum verabreicht wurde, profitieren also von einem schnellen Erregernachweis, da zum Zeitpunkt des Erregernachweises auf das Ergebnis reagiert und die antibiotische Therapie angepasst werden kann. Dabei ist der Unterschied zwischen 8 Stunden (PCR) und 40 Stunden (Blutkultur) sehr erheblich, gerade vor dem Hintergrund, dass mit jeder Stunde ohne bzw. unwirksamer Antibiotikatherapie die Letalität ansteigt [39].

In den letzten Jahren nahm die Verbreitung massenspektrometrischer Verfahren wie MALDI-TOF-MS (Matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry) zur Identifizierung von Mikroorganismen aus Blutkulturen immer mehr zu. Damit kann die Analysezeit der Blutkultur auf ca. 24 Stunden reduziert werden [99]. Zum Zeitpunkt der Durchführung dieser Studie wurde das Verfahren an der Universität Würzburg und damit bei unseren Studienpatienten jedoch noch nicht routinemäßig angewandt.

5.5.4 Konkordanz mit Blutkultur und klinische Relevanz

5.5.4.1 Beide Verfahren positiv

Von den 26 Patienten mit Erregernachweis wurde der Erreger in 23% (n=6) von beiden Verfahren gleichzeitig identifiziert. Dabei handelte es sich in drei Fällen um *Staphylococcus aureus*, in zwei Fällen um koagulase-negative Staphylokokken (*Staphylococcus epidermidis*) und einmal um *Escherichia coli*. Bei diesen sechs Patienten lag das Blutkultur-Ergebnis mit Antibiotogramm durchschnittlich 43,6 Stunden nach Eingang in der Mikrobiologie vor, das PCR-Ergebnis nach acht Stunden. Die PCR-Ergebnisse wurden für klinische Entscheidungen nicht berücksichtigt. In der retrospektiven Analyse hätten mindestens vier dieser Patienten von dem frühzeitigen Erregernachweis profitieren können:

Die PCR detektierte bei Patient #1 (siehe Tabelle 8) das Resistenz-Gen *mecA*+ beim nachgewiesenen Erreger CNS bereits nach acht Stunden, während das Antibiotogramm diese Methicillin-Resistenz erst nach 74 Stunden feststellte. Die bis dahin inadäquate antibiotische Therapie aus Ciprofloxacin und Piperacillin/Tazobactam wurde nach Antibiotogramm auf das wirksame Linezolid und Meropenem umgestellt. Die Kenntnis des PCR-Resultates hätte diese therapeutisch relevante Umstellung bereits nach acht Stunden ermöglicht, also 68 Stunden früher. Von einem klinischen Benefit einer solchen frühzeitigeren zielgerichteten antibiotischen Therapie ist in diesem Fall auszugehen. Erwähnenswert ist jedoch, dass die initiale Antibiose falsch gewählt worden war, da bei Verdacht auf eine Kathetergenese der Sepsis ohne Keimnachweis

immer die Zunahme eines breit grampositiv wirksamen Antibiotikums erforderlich ist. Im Falle einer korrekten kalkulierten antibiotischen Initialtherapie hätte die molekulare Testung also keinen Vorteil erbracht.

Bei Patientin #2 mit Urosepsis bestand die initiale Antibiotikatherapie aus Imipenem und Ciprofloxacin. Das Antibiogramm zeigte nach 60 Stunden eine Resistenz der *Escherichia coli* gegenüber Ciprofloxacin, Imipenem war sensibel. Die PCR konnte den Erreger zwar nach acht Stunden identifizieren, die Resistenz gegenüber Ciprofloxacin jedoch nicht feststellen. Obwohl weltweit über steigende Resistenzraten gegenüber Ciprofloxacin berichtet wird [100,101], wäre der Erregernachweis von *E. coli* alleine noch kein Grund für eine Umstellung gewesen. In Deutschland verfügt Ciprofloxacin noch über Empfindlichkeitsraten von über 90% [102] und wird in den aktuellen Leitlinien als Mittel der ersten Wahl als initiale parenterale Therapie bei schweren Harnwegsinfekten empfohlen [103]. So hatte in diesem Fall die um 52 Stunden frühere Identifizierung des Erregers durch die PCR keine klinische Relevanz. Die initiale Imipenem-Therapie war bereits ausreichend, die Erweiterung um Ceftazidim (laut Antibiogramm zwar auch wirksam auf diesen *E. coli*-Stamm) war nach dem Keimnachweis nicht angezeigt, der Grund für diese Erweiterung ist unklar.

Bei Patient #3 wurde durch beide Nachweisverfahren *Staphylococcus aureus* im Blut nachgewiesen. Der mikroskopische Vorbefund mit grampositiven Haufenkokken wurde nach 30 Stunden übermittelt, das endgültige Blutkulturergebnis mit Antibiogramm lag nach 74,5 Stunden vor. Die kalkulierte Antibiotika-Kombination aus Ceftriaxon und Clarithromycin wurde nach dem Nachweis von grampositiven Haufenkokken in der Blutkultur um Vancomycin ergänzt. Hier ist kritisch anzumerken, dass zur Behandlung einer Pneumonie mit Verdacht auf MRSA eine Erweiterung um Linezolid passender gewesen wäre. Das Antibiogramm zeigte schließlich einen MSSA, sodass Flucloxacillin oder ein Cephalosporin der ersten oder zweiten Generation angebracht gewesen wäre. Nichtsdestotrotz hätte eine Optimierung der initial inadäquaten Antibiotikatherapie unter Berücksichtigung des PCR-Ergebnisses schon nach acht Stunden erfolgen können, wovon der Patient möglicherweise profitiert hätte.

Eine ähnliche Situation stellte sich durch den Nachweis von MSSA bei Patient #4 dar. Die Umstellung der initialen antibiotischen Therapie von Ceftriaxon und Metronidazol auf Flucloxacillin war nach 73 Stunden mit Fertigstellung des Antibiotogramms aus der Blutkultur möglich. Ein potentieller klinischer Vorteil hätte sich durch eine um 65 Stunden frühere Umstellung anhand des PCR-Ergebnisses ergeben.

Patientin #5 wurde aufgrund ihrer gynäkologischen malignomen Grunderkrankung nach drei Tagen in die Gynäkologie verlegt. Das Blutkultur-Ergebnis traf erst nach der Verlegung ein und hatte für unsere Studie keine klinische Bedeutung mehr. Es handelte sich am ehesten um eine ZVK-assoziierte Kontamination mit koagulase-negativen Staphylokokken.

Bei Patient #6 wurde in der Blutkultur nach 60 Stunden MRSA nachgewiesen. Die Urinkultur identifizierte den gleichen Methicillin-resistenten Stamm. Die initiale Antibiotikatherapie aus Piperacillin/Tazobactam und Ciprofloxacin war also nicht wirksam und wurde auf Vancomycin umgestellt. Dies geschah schon vor Fertigstellung des Antibiotogramms nach bereits 24 Stunden durch Hinweis auf grampositive Haufenkokken in den Blutkulturen. In der PCR wurde nach acht Stunden *Staphylococcus aureus* identifiziert. Eine Umstellung auf Vancomycin wäre bei Berücksichtigung der PCR also 16 Stunden früher möglich gewesen.

5.5.4.2 PCR positiv, Blutkultur negativ

Bei 19% (n=5) der 26 Patienten mit Erregernachweis wurde der Mikroorganismus nur durch die PCR nachgewiesen, während die Blutkulturen negativ ausfielen. Es handelte sich jeweils einmal um *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecium*, *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas aeruginosa* und den Pilz *Aspergillus fumigatus*. Ein positives PCR-Resultat bei negativer Blutkultur muss vorsichtig interpretiert werden, um den unnötigen Einsatz von Antibiotika zu verhindern. Neben einer echten Infektion kann es sich auch um Folgen einer externen Kontamination, um das Vorliegen der DNA von nicht lebensfähigen Mikroorganismen oder um bereits phagozytierte und abgetötete Erreger handeln. Die klinische Relevanz dieser Befunde wurde in einem Fall als

gesichert eingeordnet (Patient #7, *Streptococcus pneumoniae*), in zwei Fällen als wahrscheinlich (Patient #8, *Enterococcus faecium* und Patient #11, *Pseudomonas aeruginosa*). Bei zwei Patienten (Patient #9, *Aspergillus fumigatus* und Patient #10, *Enterobacter cloacae*) wurde das PCR-Resultat als möglich beurteilt, mit unklarer klinischer Bedeutung.

Bei Patient #7 mit klinischem Verdacht auf Meningitis (siehe Tabelle 8) wurden durch die PCR Pneumokokken im Blut identifiziert. Die Liquor-Kultur ergab ebenfalls *Streptococcus pneumoniae*, die Blutkulturen blieben negativ. Die initiale kalkulierte Antibiotikatherapie bestand aus Ceftriaxon. Da der Patient unverzüglich auf die neurologische Intensivstation verlegt wurde, endete die Beobachtung im Rahmen unserer Studie nach wenigen Stunden. Dennoch kann – dank des konkordanten Liquor-Ergebnisses – von einem relevanten PCR-Befund ausgegangen werden. Eine frühzeitige Kenntnis des Erregers hätte den klinischen Verlauf kaum beeinflussen können, da die initiale Therapie mit Ceftriaxon bereits adäquat war.

Bei Patientin #8 wurde die Korrektheit des PCR-Ergebnisses als wahrscheinlich eingestuft. Zwar konnte der in der PCR nachgewiesene *Enterococcus faecium* durch kein anderes Verfahren identifiziert werden, der klinische Verlauf spricht allerdings für eine Bedeutung des Erregers im Krankheitsgeschehen. So wurde neben der initialen Pneumonie im Verlauf auch noch der Gastrointestinaltrakt als septischer Fokus erkannt. *E. faecium* ist als Darmkeim im Gastrointestinaltrakt regelmäßig vorhanden. Außerdem trat unter der initial gewählten antibiotischen Therapie aus Ceftriaxon und Clarithromycin eine klinische Verschlechterung ein. Auch dieser Umstand würde für *E. faecium* als ursächlichen Erreger sprechen, da er über eine natürliche Resistenz gegenüber Cephalosporinen verfügt und auch resistent gegenüber Makroliden sein kann [104]. Nach fünf Tagen wurde aufgrund fehlender klinischer und laborchemischer Besserung auf Piperacillin/Tazobactam und Ciprofloxacin umgestellt, worunter sich die klinische Situation langsam entspannte, obwohl auch diese Antibiotika nicht unbedingt wirksam gegenüber *E. faecium* sind. Eine Berücksichtigung des PCR-Resultates hätte

bereits am ersten Tag eine prompte zielgerichtete Umstellung ermöglicht und den Verlauf sehr wahrscheinlich abgemildert.

Auch bei Patientin #11 spricht der klinische Verlauf für die Relevanz des PCR-Befundes. Die PCR identifizierte *Pseudomonas aeruginosa* im Blut, andere Nachweisverfahren blieben negativ. Bereits bei Aufnahme bestand bei der Patientin eine ausgeprägt Sepsis mit Nieren- und Leberversagen. Trotz breiter antibiotischer Therapie mit initial Piperacillin/Tazobactam plus Ciprofloxacin, eskaliert auf Imipenem plus Vancomycin plus Ciprofloxacin verstarb sie nach wenigen Tagen an septischem Multiorganversagen. Ein solch fulminanter Verlauf ist nicht untypisch für *P. aeruginosa*-Sepsis [105]. Außerdem war die Patientin erst wenige Tage zuvor von einem über 6-wöchigen stationären Aufenthalt mit mehreren operativen Eingriffen an Pankreas und Gallenwegen sowie Aufhalten auf der Intensivstation entlassen worden. In dessen Verlauf fanden mehrere antibiotische Therapien statt; unter anderem war während eines Fieberschubes *P. aeruginosa* im Blut nachgewiesen und testgerecht behandelt worden. Ein solch langer vorausgegangener Krankenhausaufenthalt gilt als Risikofaktor für eine nosokomiale Infektion mit *P. aeruginosa* [106], vor allem bei pankreatobiliärer Erkrankung [107]. Außerdem könnten die Antibiotikatherapien zu einer Resistenzentwicklung des *Pseudomonas*-Stammes geführt haben [108], was das mangelnde Ansprechen auf das initiale Regime aus Piperacillin/Tazobactam und Ciprofloxacin erklären könnte. Hocquet et al. [109] zeigten, dass auch multiresistente *P. aeruginosa*-Stämme schwere systemische Infektionen hervorrufen können. Vor diesem Hintergrund kann die Korrektheit des PCR-Ergebnisses also als wahrscheinlich eingestuft werden. Ein klinischer Nutzen des frühzeitigen Erregernachweises ist ohne Antibiogramm jedoch fraglich. Die initiale Kombination aus Piperacillin/Tazobactam plus Ciprofloxacin entsprach bereits den Leitlinien für die kalkulierte antimikrobielle Therapie bei nosokomialer Pneumonie bei Patienten mit erhöhtem Risiko für multiresistente Erreger [106]. Die alleinige Identifizierung von *P. aeruginosa* ohne Resistenzprüfung hätte in diesem Fall nicht unbedingt zu einer therapeutischen Optimierung beigetragen.

Bei den Patienten #9 bzw. #10 fanden sich keine Hinweise für systemische Infektionen mit den durch die PCR im Blut gefundenen Erregern *A. fumigatus* bzw. *E. cloacae*. Aufgrund der zahlreichen Vorerkrankungen und dem fortgeschrittenen Alter konnte ein Vorliegen der Pilz-DNA im Blut bei Patientin #9 nicht ausgeschlossen werden, der klinische Verlauf sprach allerdings nicht für eine invasive Aspergillose. Auch beim multimorbiden Patienten #10 war eine DNAämie mit *E. cloacae* möglich, konkrete Anzeichen für eine *Enterobacter*-Sepsis lagen aber nicht vor. In beiden Fällen stellte sich durch die antibiotische Therapie aus Ceftriaxon und Clarithromycin eine rasche klinische Besserung ein. Dadurch gestaltete sich die Interpretation der Befunde als schwierig und die klinische Relevanz der identifizierten Erreger blieb unklar.

5.5.4.3 PCR negativ, Blutkultur positiv

In 58% (n=15) der Patienten mit positivem Erregerresultat gelang der Nachweis nur durch die Blutkultur, die PCR blieb negativ. Es handelte sich um 12 grampositive und 3 gramnegative Bakterien. In 87% (n=13) dieser Fälle wurde die klinische Relevanz des identifizierten Erregers als gesichert oder wahrscheinlich eingestuft, in 13% (n=2) als möglich. Zwei der Erreger, *Listeria monocytogenes* und *Streptococcus mitis*, waren nicht im Detektionsspektrum der PCR, konnten also aus technischen Gründen nicht identifiziert werden. Für die restlichen 13 Erreger blieb es unklar, warum sie von der PCR nicht erfasst wurden. Mögliche Gründe für die falsch-negativen PCR-Resultate beinhalten genetische Variabilitäten/Mutationen an den bakteriellen Zielgenen, fehlerhafte Aufarbeitung der Proben, zu geringe Proben-Volumina oder eine Bakterien-Konzentration unterhalb der Nachweisgrenze. Auffallend ist der hohe Anteil grampositiver Bakterien, vor allem Streptokokken. Sie machten 62% (n=8) der 13 falsch-negativen PCR-Ergebnisse aus: 4x *S. pneumoniae*, 3x *S. agalactiae* (Gruppe-B-Streptokokken), 1x *S. sanguinis*. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich auch in anderen Studien. Bei Tsalik et al. [92] gelang der PCR in 70% (n=7) der 10 Patienten, bei denen Streptokokken in der Blutkultur gesichert wurden, kein Erregernachweis; bei Josefson et al. [81] in 73% (n=27) solcher Fälle. Hettwer et al. [110] stellten eine unerwartet niedrige PCR-Detektionsrate bei Patienten mit pulmonalem Fokus fest. Dies lag vor

allem daran, dass die PCR bei 62% (n=8) der Patienten mit durch Blutkultur nachgewiesener Streptokokken-Infektion negativ ausfiel. Auch Dierkes et al. [83] hatten ein alarmierendes Versagen der PCR beim Nachweis von *S. pneumoniae* festgestellt. Die falsch-negativen Ergebnisse wurden auf ein Software-Problem zurückgeführt, das durch eine neue Software-Version behoben werden sollte.

5.5.4.4 Kontaminationen

Bei zwei weiteren Patienten (nicht in Tabelle 8 aufgeführt) detektierte die Blutkultur klinisch nicht relevante Hautkeime, die aufgrund von Verunreinigungen z. B. im Rahmen der Probengewinnung oder -verarbeitung auftraten. Es handelte sich jeweils einmal um koagulasenegative Staphylokokken sowie einmal um Korynebakterien. In beiden Fällen wurde das Resultat eindeutig als Kontamination eingestuft. Bei der PCR kam kein sicher falsch-positives Ergebnis aufgrund von Verunreinigung vor. Diese geringere Kontaminations-Rate lässt sich dadurch erklären, dass bei der PCR zur Detektion von typischen Haut-Erregern höhere bakterielle DNA-Level notwendig sind als von pathogenen Keimen. Auch in anderen Studien wurde eine geringere Anfälligkeit der PCR für falsch-positive Befunde im Vergleich zur Blutkultur festgestellt [49,90,110].

5.5.4.5 Klinische Konsequenzen

Bei sieben der Patienten mit positivem PCR-Resultat war die empirische antibiotische Behandlung unzureichend. In mindestens fünf dieser Fälle (#1, #3, #4, #6, #8) hätte das Ergebnis der PCR eine therapeutische Relevanz gehabt und zu einer Modifikation der Antibiotikatherapie führen können. Dabei wäre die Modifikation in vier Fällen früher als durch die Blutkultur ermöglicht worden. In einem Fall wäre die Modifikation sogar überhaupt erst ermöglicht worden, da der Erreger in der Blutkultur nicht nachgewiesen werden konnte. Damit hätten 45% der positiven PCR-Resultate klinische Konsequenzen gehabt. Betrachtet man das gesamte Patientenkollektiv, so hätte die PCR in 4% (5/126) der Patienten zu einer Therapieoptimierung beigetragen. Bei

strengerer Selektion der Patienten auf nur schwere Verlaufsformen hätten 9% (5/58) vom PCR-Ergebnis profitiert.

Es liegen noch kaum Studien bezüglich des therapeutischen Einflusses der PCR bei Sepsis-Patienten vor. Bei Dierkes et al. [83] hätte das PCR-Resultat in 8% (8/101) der Fälle eine Anpassung der Therapie ausgelöst. Dabei handelte es sich überwiegend um die Erweiterung um Vancomycin sowie Initiierung antifungaler Therapie. In einer Studie von Wallet et al. [94] wurde durch die PCR eine Optimierung des therapeutischen Managements in 6% (4/72) der Patienten ermöglicht. Die Blutkulturen waren in allen vier Fällen negativ. Die aussagekräftigste Studie bezüglich PCR-gesteuerter antibiotischer Therapie wurde von Lodes et al. [78] auf einer chirurgischen Intensivstation durchgeführt. Die antimikrobielle Therapie wurde in 17% (25/148) der Patienten anhand des PCR-Ergebnisses angepasst. Dabei fiel auf, dass die therapeutische Konsequenz bei bestimmten Erregern signifikant höher war als bei den restlichen. Es handelte sich hierbei um *E. faecium*/*E. faecalis*, *P. aeruginosa*/*Stenotrophomonas maltophilia* und *Aspergillus fumigatus*/*Candida glabrata*. Die Detektion dieser Erreger führte in 60% der Fälle zu einer Änderung der Therapie, während der Nachweis sonstiger Erreger nur in 21% die Therapie beeinflusste ($p < 0,05$). Lehmann et al. [49] untersuchten die Dauer inadäquater antibiotischer Therapie von Initiierung der kalkulierten Behandlung bis eventueller Umstellung anhand des Erregernachweises. Das Verhältnis von zusätzlich erreichbaren Tagen frühzeitiger adäquater Antibiotikatherapie zur Anzahl durchgeführter PCR-Tests berechnete sich auf 22,8 Tage /100 Tests. Dieser Effekt zeigte sich in der Subgruppen-Analyse bei chirurgischen und Intensiv-Patienten, älteren Patienten (≥ 56 Jahre), Patienten mit bestimmter Diagnose (intra-abdominelle Sepsis, nosokomiale Pneumonie, Katheter-assoziierte Sepsis, Multiorganversagen, Pyelonephritis, neutropenisches Fieber) und bestimmter Initialtherapie (Einsatz von Vancomycin, Oxazolidinonen, Piperacillin/Tazobactam, Carbapenemen, Antimykotika) signifikant stärker ausgeprägt.

Ein positiver Einfluss der PCR auf die Letalität von Sepsis-Patienten wird erwartet, ist jedoch noch nicht geklärt. Aufgrund der klinischen Variabilität des Krankheitsbildes ist die Durchführung klinischer Studien mit Endpunktanalyse Letalität sehr schwierig und an hohe Fallzahlen gebunden, um statistisch abgesicherte Schlussfolgerungen ziehen zu können.

5.5.5 Nachgewiesene Erreger

Die Konkordanz der PCR mit positivem Blutkulturergebnis fiel mit 29% (6/21) im Vergleich zu anderen Studien niedrig aus. Die Konkordanz-Raten lagen bei Westh et al. [82] bei 68%, bei Dierkes et al. [83] bei 61% und bei Yanagihara et al. [79] bei 64%. Die niedrige Konkordanz-Rate in unserer Studie lag vor allem an der oben beschriebenen Schwäche der PCR beim Nachweis von Streptokokken. Für Staphylokokken hingegen betrug die Übereinstimmungsrate 71% (5/7).

Der Anteil der gramnegativen Bakterien unter den jeweils insgesamt nachgewiesenen Bakterien betrug bei der PCR 30%, bei der Blutkultur 19%. Hettwer et al. [110] zeigten, dass die PCR signifikant mehr gramnegative Erreger detektierte als die Blutkultur. Die jeweiligen Anteile der gramnegativen Erreger lagen bei 66% bzw. 39% für die PCR bzw. Blutkultur. Bei Vince et al. [93] waren 73% (n=11) der in der PCR detektierten Erreger gramnegativ.

Diese Tendenz spiegelt sich auch in der Analyse derjenigen Erreger wider, die in unserer Studie ausschließlich durch die PCR nachgewiesen werden konnten. Bei nur 40% der falsch-negativen Blutkulturen handelte es sich um grampositive Bakterien. Mit *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae* und *A. fumigatus* wurden darüber hinaus Erreger durch die PCR erfasst, die erstens ansonsten seltener nachweisbar zu sein scheinen und die zweitens durch das initiale Antibiotika-Regime oft nicht erfasst werden. Auch in anderen Studien fiel eine Überlegenheit der PCR bei den genannten Erregern auf. Bei Westh et al. [82] wurden 100% (8/8) der Enterobakterien und 83% (5/6) der Pseudomonaden durch die Blutkultur nicht erkannt. Bei Josefson et al. versagte die Blutkultur bei 67% (4/6) der Enterobakterien und bei 83% (5/6) der

Pseudomonaden, bei Lodes et al. [78] lagen diese Werte für Enterobakterien bei 80% (4/5) und für Pseudomonaden bei 50% (2/4).

In unserer Studie wurde in einem Fall *Enterococcus faecium* nur durch die PCR nachgewiesen. Für dieses Bakterium sowie für *E. faecalis* fanden sich auch in anderen Studien vermehrt falsch-negative Blutkultur-Resultate. Bei Westh et al. [82] wurden 54% (15/28) der Enterokokken-Infektionen nur in der PCR identifiziert. Bei Dierkes et al. [83] wurde *E. faecium* mehr als doppelt so häufig durch die PCR (n=7) als durch die Blutkultur (n=3) detektiert. Lodes et al. [78] zeigten ein Versagen der Blutkultur bei 77% (20/26) der nachgewiesenen Enterokokken

5.5.6 Schlussfolgerung

Insgesamt war die Detektionsrate der PCR in unserem Patientenkollektiv tendenziell niedriger als diejenige der Blutkultur. Dies lag vor allem an der Schwäche der PCR bei Streptokokken, Pneumokokken und im grampositiven Bereich. Da diese Erreger für einen großen Teil der Infektionen bei Sepsis-Patienten verantwortlich sind, sollte die VYOO®-PCR dahingehend verbessert werden. Diese Schwäche bei oben genannten Erregern wurde jedoch teilweise auch bei anderen Anbietern wie SeptiFast festgestellt [81,83,92].

Betrachtet man die möglichen klinischen Auswirkungen, so stellte die PCR jedoch auch in unserer Studie ein wertvolles Add-On zum Standardverfahren Blutkultur dar. Bei den der PCR entgangenen Erregern handelte es sich in den meisten Fällen um Streptokokken, die durch das initiale kalkulierte Antibiotika-Regime ohnehin erfasst waren. Eine therapeutische Optimierung hätte sich also auch bei schnellerem Nachweis kaum ergeben, da eine Identifizierung von Streptokokken in der Regel – auch dank der niedrigen Resistenzsituation in Deutschland – keine Änderung der antibiotischen Therapie nach sich zieht. Bei Harbarth et al. [35] war die kalkulierte Antibiotikatherapie bei nur 5% (7/137) der Patienten mit nachgewiesener *S. pneumoniae*-Infektion inadäquat. Die in unserer Studie zusätzlich durch die PCR detektierten Erreger wie Pilze, Enterokokken, Pseudomonaden oder Enterobakterien

hingegen werden durch die kalkulierte Antibiotikatherapie häufig nicht erfasst. In diesen Fällen hat der Erregernachweis also durchaus therapeutische Konsequenzen; eine unzureichende antibiotische Therapie sollte schnellstmöglich umgestellt bzw. erweitert werden. Das primäre Ziel, das durch den Einsatz der PCR verfolgt wird, ist die für die Letalität entscheidende Reduktion des Anteils inadäquater empirischer Therapien [111]. Dafür sollte der Fokus auf der Erkennung von mikrobiellen Erregern liegen, die durch die Leitlinien-gerechte Initial-Behandlung nicht erfasst werden. In unserer Studie deutete sich an, dass der Vorteil der PCR durch die Möglichkeit eines schnellen Nachweises dieser Problemkeime wichtiger sein kann als ihr Versagen bei der Detektion von in der kalkulierten Therapie ohnehin erfassten Pneumokokken.

5.6 Antibiotische Therapie

5.6.1 Leitliniengerechte Initialtherapie

Die mit Abstand am häufigsten gewählte Initialtherapie war die Kombination aus einem β -Laktam-Antibiotikum mit einem Makrolid. Sie wurde vor allem bei Patienten mit respiratorischem Fokus eingesetzt. Als Makrolid wurde in unserem Zentrum ausschließlich Clarithromycin verwendet, als β -Laktam-Antibiotikum in der Regel das Cephalosporin Ceftriaxon. Damit orientierte sich die empirische Therapie an den aktuellen Leitlinien, die bei Sepsis infolge einer ambulant erworbenen Pneumonie eine Kombination aus β -Laktam-Antibiotika und Makrolid empfehlen [14].

β -Laktam-Antibiotika erreichen innerhalb eukaryoter Zellen nur geringe Wirkspiegel und sind damit gegen intrazelluläre Erreger nicht wirksam. Durch die Kombination mit Makroliden kann eine Erweiterung des Wirkspektrums erreicht werden. Dies ist insbesondere bei der Pneumonie wichtig, da hier u.a. auch Legionellen und Mykoplasmen als Erreger in Betracht kommen [112]. Die Kombination aus β -Laktam und Makrolid wurde in vielen Studien als vorteilhaft bewertet und ist sowohl einer initialen β -Laktam-Monotherapie [113] als auch einer initialen Fluorchinolon-Monotherapie [114] überlegen. Dies gilt insbesondere bei einer Pneumokokken-Resistenz gegenüber Makroliden, die in Deutschland ca. 8% ausmacht [115]. Durch ihre

antiinflammatorischen Eigenschaften reduzieren sie die in der Pathogenese der Sepsis entscheidende proinflammatorische Immunantwort, die durch den Zerfall der Pneumokokken ausgelöst wird [116].

Ceftriaxon wurde vor allem bei Verdacht auf abdominellen Fokus mit Metronidazol kombiniert. Diese Kombination ist sinnvoll, wenn – wie bei gastrointestinalen Infektionen – mit Mischinfektionen unter Beteiligung von Anaerobiern gerechnet werden muss, da Cephalosporine mit wenigen, für Intensivpatienten unbedeutenden Ausnahmen, nicht gegen anaerobe Bakterien wirksam sind [116].

Bei über der Hälfte der Patienten mit urogenitalem Fokus wurde Ciprofloxacin eingesetzt. Bei ambulant erworbener primärer Urosepsis werden überwiegend *E. coli* und andere Enterobakterien erwartet. Bei lokalen *E. coli*-Resistenzraten von unter 10% werden Fluorchinolone als Mittel der ersten Wahl angesehen [103,117].

Wir stellten einen vermehrten Einsatz von Piperacillin/Tazobactam, Carbapenemen und Fluorchinolonen bei Patienten mit schweren Verlaufsformen fest. Die Datenlage für dieses Vorgehen ist nicht eindeutig. Die Kombination von Piperacillin/Tazobactam oder von Carbapenemen mit Fluorchinolonen wird nach den Richtlinien der American Thoracic Society [118] vor allem bei nosokomialer pneumogener Sepsis mit erhöhtem Risiko für multiresistente Keime empfohlen. Micek et al. [119] zeigten, dass der Anteil adäquater Antibiotikatherapien bei gramnegativer Sepsis durch die Addition von Ciprofloxacin zu Imipenem, Meropenem oder Piperacillin/Tazobactam gegenüber deren Monotherapie erhöht werden kann. In einer prospektiven Studie der Canadian Trials Group [120] hatte eine Kombinationstherapie aus Meropenem plus Ciprofloxacin gegenüber der Meropenem-Monotherapie jedoch keinen Einfluss auf die 28-Tage-Letalität. In einer Studie an Patienten mit nosokomialer Pneumonie stellten Beardsley et al. [121] durch die Hinzunahme von Fluorchinolonen zu Cefepim, Piperacillin/Tazobactam oder Meropenem keine erhöhten kumulativen Empfindlichkeitsraten der Erreger im Vergleich zur Monotherapie fest. Die Motivation für die Anwendung dieser Antibiotika bei den schwerkranken Patienten unseres Patientenkollektives könnte sich daraus ergeben haben, dass eine initial inadäquate

Therapie bei diesen kritischen Patienten rasch zu einer fatalen Verschlechterung des Zustandes geführt hätte. Vor diesem Hintergrund ist das Ziel einer initial möglichst breiten Erfassung multiresistenter Erreger nachvollziehbar.

Der Anteil immunsupprimierter Patienten unter denjenigen mit Piperacillin/Tazobactam-Therapie war in unserer Studie tendenziell erhöht. Allgemein wird Piperacillin/Tazobactam vor allem bei nosokomialen Infektionen empfohlen, da es durch sein breites Wirkspektrum unter anderem auch Pseudomonaden erfasst [106]. Die Anwendung von Piperacillin/Tazobactam bei immunsupprimierten Patienten könnte aus zwei Gründen vorteilhaft sein. Zum einen haben diese durch zahlreiche Krankenhausaufenthalte im Rahmen der Therapie ihrer Grunderkrankung ein erhöhtes Risiko für nosokomiale Infektionen. Zum anderen prädisponiert ihr geschwächtes Immunsystem zu Infektionen mit atypischen/opportunistischen Keimen, für deren Behandlung Antibiotika mit erweitertem Spektrum nötig sind.

Der Anteil der Patienten, die initial eine Kombinationstherapie aus Präparaten mit verschiedenen Wirkmechanismen erhielten, betrug in unserer Studie 74%. Bei den 58 Patienten mit schweren Verlaufsformen betrug dieser Anteil sogar 84% (n=49). In anderen Studien wurden initial weitaus seltener Antibiotika-Kombinationen eingesetzt. Bei Diaz-Martin et al. [66] erhielten 28% der Patienten eine sogenannte DCCT (different-class combination therapy); Kumar et al. [122] beobachteten die Gabe einer sinnvollen Kombinationstherapie bei 37% der Patienten. In beiden Studien wurde bei Patienten mit different-class Kombinationstherapie eine signifikant niedrigere Letalitätsrate als bei Patienten mit Monotherapie oder sonstigen Kombinationen festgestellt. Diese Überlegenheit der parallelen Anwendung mehrerer Antibiotika lässt sich durch verschiedene pharmakologische Mechanismen erklären: eine breitere Erfassung pathogener Organismen mit konsekutiver Verminderung der Wahrscheinlichkeit einer inadäquaten Therapie, synergistische Effekte mit Potenzierung der Wirkungen und eine schnellere Abtötung der Erreger [123].

Während bei schwerer Sepsis und septischem Schock die initial gewählte Antibiotikatherapie also ein möglichst breites Erregerspektrum aufweisen sollte und

bei plausiblen Erregernachweis je nach klinischem Verlauf zurückgestuft werden kann (Deeskalationsstrategie), sollte sich bei weniger gravierenden Infektionen die Initialtherapie nur auf die wahrscheinlichsten Erreger beschränken und bei Versagen erweitert oder geändert werden (Eskalationsstrategie) [112]. So handelte es sich in unserer Studie bei 69% der Patienten mit Monotherapie auch tatsächlich um milde Verlaufsformen. Im Gegensatz dazu erhielten 84% der Patienten mit schwerer Sepsis/septischem Schock von Beginn an eine Kombinationstherapie. Dies deutet darauf hin, dass die oben beschriebenen klinischen Strategien an unserem Zentrum weitestgehend umgesetzt wurden und somit unnötiger Antibiotika-Einsatz vermindert wurde.

5.6.2 Inadäquate Initialtherapie

Die Tatsache, dass bei ca. jedem dritten Patient die kalkulierte Antibiotikatherapie im Verlauf umgestellt wurde, zeigt das enorme Verbesserungspotential und -bedürfnis bezüglich der Initialtherapie bei Sepsis-Patienten. In vielen Fällen wurde die Entscheidung zur Umstellung der Therapie im Rahmen der klinischen Reevaluierung der Antibiotikatherapie getroffen, beispielsweise bei ausbleibender klinischer oder laborchemischer Verbesserung. Bei 11% (13/114) der Patienten basierte die Umstellung allerdings auf mikrobiologischen Ergebnissen, die darauf hindeuteten, dass der gefundene Erreger durch das initial gewählte Antibiotika-Regime nicht erfasst wurde. Diese Rate fiel im Vergleich zu anderen Studien eher niedrig aus. Harbarth et al. [35] stellten bei 23% (211/904) der Patienten eine inadäquate Initialtherapie fest, bei Kollef et al. [34] wurde die kalkulierte Antibiotikatherapie bei 26% (169/655) als unzureichend eingestuft und bei Chen et al. [124] bei 27% (255/937). Ein Grund für die niedrigere Rate in unserer Studie könnte – neben der hier niedrigen, aber zur Feststellung der Inadäquanz notwendigen Erregernachweisrate – die Selektion der Patienten anhand der antibiotischen Vortherapie sein. Dadurch, dass im vorliegenden Patientenkollektiv kein Patient antibiotisch vorbehandelt war, sank die Wahrscheinlichkeit für Infektionen mit multiresistenten Erregern, die durch die Initialtherapie nicht erfasst wurden. Außerdem handelt es sich bei antibiotisch nicht

vorbehandelten Patienten in der Regel um Patienten mit ambulant erworbenen Infektionen, während Patienten mit nosokomialen Infektionen öfter antibiotisch vorbehandelt sind. Dies zeigte sich in der vorliegenden Studie auch an der niedrigeren Umstellungsrate bei Patienten mit pulmonalem Fokus. Gerade bei Pneumonien ist die Unterscheidung zwischen ambulant und nosokomial erworben von großer Bedeutung. Während bei der CAP (community acquired pneumonia) in den meisten Fällen nur wenige, gut behandelbare Erreger in Frage kommen, so findet sich bei der HAP (hospital acquired pneumonia) ein breites Spektrum an Erregern, die oftmals erhöhte Resistenzraten aufweisen. In unserem Patientenkollektiv ohne antibiotische Vorbehandlung wurden die – vor allem ambulant erworbenen – Pneumonie-Erreger daher größtenteils von der Initialtherapie erfasst.

Es zeigten sich tendenziell erhöhte Umstellungsraten bei Patienten mit schwerer Sepsis/septischem Schock, bei im Verlauf verstorbenen Patienten sowie bei Patienten mit Erregernachweis im Blut. Unsere Daten erlauben es hierbei nicht, kausale Schlussfolgerungen zu ziehen. Alle drei Merkmale sprechen für einen schweren Verlauf der Sepsis-Erkrankung. Ob die initial inadäquate Antibiotika-Auswahl den Krankheitsverlauf erst verschlimmerte oder ob bei schweren Verlaufsformen per se häufigere Umstellungen und Anpassungen (wie z.B. die Eskalation bei kritisch kranken Patienten) nötig waren, kann an dieser Stelle nicht beurteilt werden. Die Letalitätsrate war in unserer Studie bei Patienten mit Umstellung der Initialtherapie (17,1%) im Gegensatz zu Patienten mit Beibehaltung der initialen Therapie (5,5%) erhöht (korrigiertes $p=1$).

In den vergangenen Jahren wurden zahlreiche Studien bezüglich der Frequenz und der Folgen inadäquater Initialtherapie bei Sepsis-Patienten mit teilweise widersprüchlichen Ergebnissen durchgeführt. Während in einigen Studien kein Letalitätsanstieg bei Patienten mit inadäquater Initialtherapie festgestellt werden konnte [125-128], fanden sich in den meisten Studien durchaus negative Auswirkungen einer unzureichenden empirischen Antibiotikatherapie [34,35,38,72,97,129]. Diese Diskrepanz wurde auf eine große Heterogenität bezüglich Studiendesign, Definitionen und Methodik

zwischen den einzelnen Studien zurückgeführt [33,130]. Die jüngsten, methodisch verbesserten Studien [124,131] bestätigten die erhöhten Letalitätsraten bei Patienten mit initial inadäquater Therapie und unterstreichen die Bedeutung einer frühen adäquaten empirischen Therapie für den Krankheitsverlauf bei Patienten mit systemischen Infektionen.

5.6.3 Kurze Latenzzeit als Qualitätsmerkmal

Viele Studien haben gezeigt, dass die frühzeitige Einleitung einer adäquaten antibiotischen Therapie ein entscheidender Faktor für den Therapieerfolg bei septischen Erkrankungen ist [34,35,39,72,96,132]. In Anlehnung an die Regeln aus der Kardiologie beim akuten Koronarsyndrom („Time is Muscle“) sowie aus der Neurologie beim Apoplex („Time is Brain“) wurde damit auch für die Sepsis ein Zusammenhang zwischen Zeitpunkt des Therapiebeginns und Überleben hergestellt [133]. Die Dauer von der Ankunft im Krankenhaus bis zur Verabreichung des ersten Antibiotikums kann bei Sepsis-Patienten daher als eine Art Qualitätsmerkmal der klinischen Versorgung und Abläufe gesehen werden. Für das vorliegende Patientenkollektiv der Medizinischen Klinik I der Universitätsklinik Würzburg betrug die durchschnittliche Latenzzeit 4,13 Stunden bei einem Median von 2,16 Stunden. Dies sind im Vergleich zu anderen Studien sehr gute Werte. Bei einer von Iregui et al. durchgeführten Studie [134] an Patienten mit VAP (ventilator-associated pneumonia) dauerte es von Diagnosestellung bis Verabreichung der antibiotischen Therapie durchschnittlich 17,5 Stunden. Bei 75% der Patienten, die nach 24 Stunden immer noch keine adäquate Antibiotikatherapie erhalten hatten, war der Grund für die Verzögerung eine verspätete Therapie-Verordnung. In einer 2006 publizierten Studie von Kumar et al. [39] an Patienten im septischen Schock betrug die durchschnittliche Zeitdauer von Beginn der Hypotension bis zur Antibiotika-Gabe 13,5 Stunden, der Median lag bei 6 Stunden. Lediglich in der von Kumar et al. 2010 veröffentlichten Studie [122] finden sich ähnlich kurze Latenzzeiten. Die mediane Zeitdauer bis zur ersten Antibiotika-Gabe betrug 3,75 Stunden für Patienten mit Mono- und 1,53 Stunden für Patienten mit Kombinationstherapie.

Houck et al. [135] untersuchten die stationäre Behandlung von Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie. Wie in unserer Studie wurde die Zeitdauer zwischen Ankunft im Krankenhaus und der ersten Antibiotika-Gabe bestimmt. Innerhalb der ersten beiden Stunden hatten 26% der Patienten das erste Antibiotikum verabreicht bekommen, nach 4 Stunden 60%. Für unser Patientenkollektiv berechneten sich diese Anteile auf 47% und 79%.

In einer großen Studie [136,137] über die Auswirkungen einer Implementierung von Leitlinien zur Verbesserung der Behandlung von Sepsis-Patienten wurde die Verabreichung von Breitspektrum-Antibiotika so früh wie möglich, spätestens innerhalb der ersten 6 Stunden angestrebt. Innerhalb von drei Jahren konnte der Anteil der Patienten, denen in diesem Zeitfenster das erste Antibiotikum verabreicht wurde, von 60% im Jahr 2005 auf 68% im Jahr 2008 erhöht werden. In unserer Studie betrug dieser Anteil 87%.

Wir stellten tendenziell kürzere Latenzzeiten bei Patienten mit pulmonalem und urogenitalem Fokus fest. Aufgrund der typischen Symptomatik dieser beiden Infektionen wie zum Beispiel Husten/Dyspnoe bzw. Dysurie fällt die Diagnosestellung oftmals leichter als bei Erkrankungen mit anderen Infektionsherden. Hinzu kommen schnell durchführbare und aussagekräftige diagnostische Untersuchungen wie U-Status und Röntgen-Thorax, welche die Verdachtsdiagnose rasch bestätigen können. Dies könnte die geringere zeitliche Verzögerung bis zur ersten Antibiotika-Dosis erklären.

Außerdem erhielten Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock ihre kalkulierte Antibiotikatherapie durchschnittlich über zwei Stunden früher als Patienten mit milden Verlaufsformen. Dies deutet auf eine gut differenzierte Patientenversorgung in der medizinischen Klinik I hin, denn insbesondere bei schwerer Sepsis ist die möglichst frühzeitige Antibiotika-Gabe von großer Bedeutung. Betrachtet man die acht Patienten mit Latenzzeiten von über 14 Stunden, so lag nur bei einem eine schwere Sepsis vor, während die restlichen sieben Patienten (87,5%) milde Verlaufsformen aufwiesen. Die Gründe für die langen Verzögerungen bei diesen

Patienten lagen vor allem an der initial fehlenden Notwendigkeit einer Antibiotikatherapie. Erst im Verlauf zeigten sich klinische, laborchemische oder mikrobiologische Hinweise auf eine Infektion, woraufhin die Antibiotika-Gabe initiiert wurde. Allgemein wird die Initialtherapie vor allem durch Maßnahmen der klinischen Evaluation, Wiederbelebensmaßnahmen, Erstversorgung mit kardiovaskulärer Stabilisierung oder Untersuchungsprozeduren verzögert [39].

5.6.4 Kosten-Analyse

Neben den qualitativen Eigenschaften eines neuen diagnostischen Verfahrens muss heutzutage auch die Kosteneffizienz begutachtet werden. Die größte potentielle Kostenersparnis dank besserer und schnellerer Erregernachweis-Techniken ist durch die Einsparung von stationären Behandlungstagen aufgrund schnellerer Genesung oder Verhinderung schwerer Verläufe zu erreichen. In unserer Studie wurde festgestellt, dass Patienten, bei denen eine Umstellung der antibiotischen Therapie vorgenommen werden musste, eine längere Liegedauer haben als Patienten mit initial adäquater Antibiotikatherapie. Da die Liegedauer allerdings von vielen verschiedenen Faktoren abhängt, führten wir zur Bewertung der Kosteneinsparmöglichkeiten auch eine Analyse der reinen Antibiotikakosten durch. Diese werden am direktesten durch Veränderungen der Therapie aufgrund nachgewiesener Erreger beeinflusst.

Es zeigte sich eine hohe Variabilität der Antibiotika-Kosten mit großer Spannweite. Dies wird durch die hohe Standardabweichung von 625,56 EUR bei den durchschnittlichen Gesamtkosten pro Patient von 210,76 EUR deutlich. Die Erhöhung der Kosten bei Patienten mit schweren Verlaufsformen, längerer Liegedauer und intensivmedizinischer Behandlung ist nicht überraschend, da bei kritisch kranken Patienten oftmals eine längere Therapiedauer sowie der Einsatz von teureren Antibiotika erforderlich ist.

Im Kontext der Bewertung des Einflusses verbesserter Erregernachweis-Techniken hervorzuheben ist der Kostenanstieg bei Patienten mit Umstellung der initial kalkulierten Therapie. Dank einer frühzeitigeren Kenntnis des Erregers sind

Kosteneinsparungen entweder durch rasche Deeskalierung oder durch die Erhöhung der Rate adäquater Therapien möglich. Während durch die Deeskalierung vor allem die direkten Antibiotika-Kosten gesenkt werden können, wirkt sich die Verbesserung der Adäquanzzrate eher auf das Outcome des Patienten aus, mit potentieller Senkung der Folgekosten durch weniger intensive Behandlung und kürzeren Krankenhausaufenthalt. Die Einsparung von – insbesondere intensivmedizinischen – Behandlungstagen dürfte eine größere Rolle spielen als die Senkung der Antibiotika-Kosten, obwohl zu den direkten Antibiotika-Kosten noch die damit assoziierten Kosten wie Zeitaufwand für die Verabreichung durch das Pflegepersonal, Materialkosten und sonstige Overheadkosten addiert werden müssen [138]. Mit 17,71 EUR lagen die in unserer Studie berechneten Antibiotika-Tageskosten weit unter den Kosten, die für einen Tag intensivmedizinische Behandlung veranschlagt werden [13,139-141]. Moerer et al. [13] berechneten die direkten Kosten für die Intensivstation auf 1 318 EUR pro Sepsis-Patient pro Tag. Durch PCR-basierte Erregernachweise können Korrekturen der antibiotischen Therapie wie in 5.5.3 beschrieben mehrere Tage früher erfolgen als auf Basis der Blutkultur. Dank dieser schnelleren Optimierung und durch die Identifizierung zusätzlicher, in der Blutkultur nicht erfasster Erreger kann die Zeitdauer inadäquater Behandlung verringert werden [49]. Da Patienten mit inadäquater Initialtherapie neben erhöhten Letalitätsraten auch verlängerte Liegezeiten auf der Intensivstation aufweisen [34,72], könnte die PCR zu einer Verringerung der Liegedauer und somit zu einer Kosteneinsparung beitragen, die weit über die PCR-Verfahrenskosten hinausgehen. Weitere Studien sind nötig, um diese theoretischen Zusammenhänge genauer zu evaluieren.

5.6.5 Fazit für die Medizinische Klinik I

Wie in 5.6.3 beschrieben, lag die mediane Latenzzeit bis zur ersten Antibiotika-Gabe in dieser Studie mit 2,16 Stunden deutlich unter den Latenzzeiten anderer Studien. Auch die Gesamt-Letalität von unter 10% und insbesondere die Letalität von Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock von 21% sind im Vergleich zu anderen Sepsis-Studien deutlich niedriger. Dieser schnelle Therapiebeginn und die niedrige

Letalitätsrate sprechen für die hohe Qualität der medizinischen Versorgung der septischen Patienten in der hier analysierten Studienpopulation.

Der hohe Anteil an Patienten, bei denen die initiale Antibiotikatherapie erweitert oder eskaliert werden musste, verdeutlicht das dennoch vorhandene Verbesserungspotential hinsichtlich der Diagnostik und Therapie bei Sepsis-Patienten. Optimierungsmöglichkeiten stellen in erster Linie allgemeine Verbesserungen der diagnostischen Verfahren dar, wie z.B. die in dieser Arbeit beschriebene zusätzliche Verwendung PCR-basierter Nachweismethoden, einhergehend mit einer Sensibilisierung der Behandler für derartige neue Diagnostika. Doch auch Klinikspezifisch besteht Verbesserungspotential, insbesondere bezüglich der Deeskalation der antibiotischen Therapie. So wurde in mehreren Fällen auch nach Kenntnis des Erregers und Antibiogramms die initiale, breite Antibiotikatherapie fortgeführt, obwohl anhand der mikrobiologischen Befunde eine Deeskalation möglich gewesen wäre. Es ist anzunehmen, dass in diesen Fällen die klinische Präsentation so gravierend war, dass man klinischerseits das Risiko für eine Deeskalation zu hoch eingeschätzt hatte. Beispielsweise kann bei einer mit Ceftriaxon und Clarithromycin anbehandelten solitären Pneumonie beim Nachweis von Pneumokokken in der Blutkultur das Makrolid abgesetzt werden. Dadurch können unnötige Verabreichungen von Antibiotika verhindert und Kosten eingespart werden. Hierfür muss das ärztliche Team frühzeitig die mikrobiologischen Befunde evaluieren, diese in den klinischen Kontext setzen, ggf. Rücksprache mit dem mikrobiologischen Labor halten und entsprechend reagieren. Dazu muss nach Einführung einer neuen Methode, wie in der hier vorgelegten Arbeit geschehen, diese im eigenen klinischen Setting evaluiert und deren Stellenwert im Routineablauf etabliert werden. Zu einer Optimierung dieser Routineabläufe soll die vorliegende Arbeit anregen. Die Behandlung von Sepsis-Patienten muss in enger Absprache innerhalb eines interdisziplinären Teams erfolgen, unter Einbeziehung von verfügbaren klinischen und laborchemischen Informationen, um der Schwere des Krankheitsbildes gerecht zu werden und die Heilungschancen zu erhöhen.

6 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden die 126 antibiotisch nicht vorbehandelten Sepsis-Patienten der IMPACT Sepsis Studie im Hinblick auf die Erregerdiagnostik und ihre antibiotische Therapie untersucht. Mit einem Durchschnittsalter von 66 Jahren, einem Anteil männlicher Patienten von 60% und einem Anteil immunsupprimierter Patienten von 33% entsprachen die demographischen Eigenschaften des Patientenkollektives weitestgehend denen anderer Sepsis-Studien. Die durchschnittliche Krankenhaus-Liegedauer betrug 11,9 Tage, der Anteil der Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock 47% und die Letalitätsrate lag bei 9,7%.

Die beiden untersuchten Verfahren zur Erregerdiagnostik unterschieden sich hinsichtlich der Detektionsrate nicht signifikant. Tendenziell wurden durch die Blutkultur mehr Erreger nachgewiesen als durch die PCR (Fisher-Yates-Test; $p=0,087$; korrigiertes $p=1$), eine diagnostische Überlegenheit der VYOO®-PCR gegenüber der Blutkultur konnte also nicht festgestellt werden. Die Zeitdauer bis zum Erregerresultat war bei der PCR signifikant kürzer (8,0h bzw. 40,0h; korrigiertes $p<0,001$). In 6 Fällen wurde der Erreger von beiden Methoden identifiziert, in 15 nur von der Blutkultur und in 5 nur von der PCR. Die PCR versagte vor allem beim Nachweis von Streptokokken, während die Blutkultur mehrere, teilweise gramnegative Problemkeime nicht erfasste. Bei mindestens 4% aller Patienten, 9% der Patienten mit schweren Verlaufsformen und 45% der Patienten mit positivem PCR-Resultat hätte eine Berücksichtigung des PCR-Ergebnisses höchstwahrscheinlich zu einer Therapieoptimierung beigetragen.

Die Analyse der initial gewählten Antibiotika-Substanzen zeigte ein differenziertes, auf den vermuteten Infektionsfokus ausgerichtetes, leitliniengerechtes Therapievorgehen, mit weitest gehender Umsetzung der empfohlenen „Hit-hard-and-early“-Strategie bei schweren und einem weniger aggressiven Vorgehen bei milden Verlaufsformen. Es kamen vor allem β -Laktam-Antibiotika (93%), Makrolide/Clindamycin (38%) und Fluorchinolone (32%) zum Einsatz, in der Mehrzahl der Fälle (67%) in Kombinationstherapie. In 35% der Fälle musste die kalkulierte Antibiotikatherapie

umgestellt oder erweitert werden. Die durchschnittliche Latenzzeit bis zur ersten Antibiotika-Gabe betrug 4,13 h bei einem Median von 2,16 h. Der durchschnittliche Gesamtbetrag für die Kosten der eingesetzten Antibiotika berechnete sich auf 210,76 EUR pro Patient.

7 Literaturverzeichnis

1. 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;348:1546-1554.
2. Christaki E, Opal SM. Is the mortality rate for septic shock really decreasing? *Curr Opin Crit Care* 2008;14:580-586.
3. 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;30:589-596.
4. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, et al. Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. French ICU Group for Severe Sepsis. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 1995;274:968-974.
5. Engel C, Brunkhorst FM, Bone HG, et al. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive care medicine* 2007;33:606-618.
6. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001;29:1303-1310.
7. Xu J, Kochanek K, Murphy S, Tejada-Vera B. Deaths: Final Data for 2007. Hyattsville; 2010 May 20 2010.
8. Bauer M, Brunkhorst F, Welte T, Gerlach H, Reinhart K. Sepsis. Update on pathophysiology, diagnostics and therapy. *Anaesthesist* 2006;55:835-845.
9. Schuster HP, Müller-Werdan U. Definition und Diagnose von Sepsis und Multiorganversagen. In: Werdan K, Schuster H-P, Müller-Werdan U, eds. *Sepsis und MODS*: Springer Berlin Heidelberg; 2005:3-22.
10. Reinhart K, Brunkhorst F. Leitlinienreport - Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge der Sepsis. In: AWMF online: Deutsche Sepsis Gesellschaft; 2010.
11. Moerer O, Burchardi H. [The cost of sepsis]. *Anaesthesist* 2006;55 Suppl 1:36-42.
12. Moerer O. Cost assessment in the ICU. *J Anästhesiologische Intensivbehandlung* 2001:175-177.
13. Moerer O, Schmid A, Hofmann M, et al. Direct costs of severe sepsis in three German intensive care units based on retrospective electronic patient record analysis of resource use. *Intensive care medicine* 2002;28:1440-1446.
14. Reinhart K, Brunkhorst FM, Bone HG, et al. Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge der Sepsis. Erste Revision der S2k-Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG) und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI). *German medical science : GMS e-journal* 2010;8:Doc14.
15. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 2013;41:580-637.
16. Thaller F, Stickler K, Lenhart V, Wenisch C. Sepsis. *Wien Klin Wochenschr* 2006;118:93-106.
17. Best M, Neuhauser D. Ignaz Semmelweis and the birth of infection control. *Qual Saf Health Care* 2004;13:233-234.
18. Parker S. *Louis Pasteur und die Mikroben*. Hanau Salzburg Bern: Peters; 1993.
19. Zey R. *Lexikon der Forscher und Erfinder*. Orig.-Ausg. ed. Reinbek bei Hamburg: Rowohlt; 1997.

20. Schottmüller H. Wesen und Behandlung der Sepsis. Verhandlungen des 31 Deutschen Kongresses für Innere Medizin 1914;31:257-280.
21. Kreyman G, Wolf M. Geschichte und Definition der Sepsis--Brauchen wir eine neue Terminologie? Anesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie : AINS 1996;31:9-14.
22. Bone RC. Let's agree on terminology: definitions of sepsis. Crit Care Med 1991;19:973-976.
23. Kott A, Donahue M. International Organizations Declare Sepsis a Global Medical Emergency. PR Newswire 2010 23.01.2012.
24. Matot I, Sprung CL. Definition of sepsis. Intensive care medicine 2001;27 Suppl 1:S3-9.
25. Gramm HJ, Hannemann L, Reinhart K, Lode H. Sepsis: ein Begriff im Wandel. Möglichkeiten und Grenzen der Diagnose anhand klinischer Kriterien. Dtsch Med Wochenschr 1995;120:498-502.
26. 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;101:1644-1655.
27. Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, et al. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. Am J Respir Crit Care Med 2001;164:396-402.
28. Meisner M, Tschaikowsky K, Hutzler A, Schick C, Schuttler J. Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery. Intensive care medicine 1998;24:680-684.
29. Brunkhorst FM, Eberhard OK, Brunkhorst R. Discrimination of infectious and noninfectious causes of early acute respiratory distress syndrome by procalcitonin. Crit Care Med 1999;27:2172-2176.
30. Ghillani PP, Motte P, Troalen F, et al. Identification and measurement of calcitonin precursors in serum of patients with malignant diseases. Cancer research 1989;49:6845-6851.
31. Becker KL, O'Neil WJ, Snider RH, Jr., et al. Hypercalcitonemia in inhalation burn injury: a response of the pulmonary neuroendocrine cell? The Anatomical record 1993;236:136-138, 172-133; discussion 138-143.
32. Fresenius M, Heck M. SIRS, Sepsis und Multiorganversagen. In: Repetitorium Intensivmedizin: Springer Berlin Heidelberg; 2011:425-451.
33. Paul M, Shani V, Muchtar E, Kariv G, Robenshtok E, Leibovici L. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of appropriate empiric antibiotic therapy for sepsis. Antimicrobial agents and chemotherapy 2010;54:4851-4863.
34. 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;115:462-474.
35. 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;115:529-535.
36. Weinstein MP, Towns ML, Quartey SM, et al. The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: a prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteremia and fungemia in adults. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 1997;24:584-602.
37. Garnacho-Montero J, Garcia-Garmendia JL, Barrero-Almodovar A, Jimenez-Jimenez FJ, Perez-Paredes C, Ortiz-Leyba C. Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. Crit Care Med 2003;31:2742-2751.

38. 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;244:379-386.
39. 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. *Crit Care Med* 2006;34:1589-1596.
40. Hagel S, Brunkhorst F. Sepsis. *Intensivmedizin und Notfallmedizin* 2011;48:57-73.
41. Nobre V, Harbarth S, Graf JD, Rohner P, Pugin J. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:498-505.
42. Schroeder S, Hochreiter M, Koehler T, et al. Procalcitonin (PCT)-guided algorithm reduces length of antibiotic treatment in surgical intensive care patients with severe sepsis: results of a prospective randomized study. *Langenbeck's archives of surgery / Deutsche Gesellschaft für Chirurgie* 2009;394:221-226.
43. Schmidt K. Antibiotika gezielt Herunterfahren. *Ärzte Zeitung* 2009 18.06.2009.
44. Rodloff AC. Antimikrobielle Therapie. In: Werdan K, Schuster H-P, Müller-Werdan U, eds. *Sepsis und MODS*: Springer Berlin Heidelberg; 2005:163-187.
45. Hagel S, Pletz MW, Brunkhorst FM, Seifert H, Kern WV. [Bacteremia and sepsis]. *Der Internist* 2013;54:399-407.
46. Skogberg K, Lyytikäinen O, Ollgren J, Nuorti JP, Ruutu P. Population-based burden of bloodstream infections in Finland. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2012;18:E170-176.
47. 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;28:108-121.
48. Bloos F, Hinder F, Becker K, et al. A multicenter trial to compare blood culture with polymerase chain reaction in severe human sepsis. *Intensive care medicine* 2010;36:241-247.
49. Lehmann LE, Alvarez J, Hunfeld KP, et al. Potential clinical utility of polymerase chain reaction in microbiological testing for sepsis. *Crit Care Med* 2009;37:3085-3090.
50. Louie RF, Tang Z, Albertson TE, Cohen S, Tran NK, Kost GJ. Multiplex polymerase chain reaction detection enhancement of bacteremia and fungemia. *Crit Care Med* 2008;36:1487-1492.
51. VYOO Product Information (Accessed at http://www.sirs-lab.com/files/sirs-lab_vyoo_product_information.pdf.)
52. Wessel K, Schmitz R. Rapid and reliable multiplex PCR pathogen detection in whole blood by using the VYOO® kit on the Mastercycler® pro. In: *Applicatons*. Hamburg: Eppendorf AG; 2010.
53. BIONITY. Identifizieren Sie Sepsis in 8 Stunden mit VYOO®. In: GmbH CDIS, ed.; 2011.
54. Jansen E, Berger B. IQ Innovationspreis Mitteldeutschland für revolutionäre Neuentwicklungen verliehen. In: Leipzig: Wirtschaftsinitiative für Mitteldeutschland GmbH; 2008.
55. Universitätsklinikum Würzburg. Artikel-Liste (Indikationen).
56. Sands KE, Bates DW, Lanken PN, et al. Epidemiology of sepsis syndrome in 8 academic medical centers. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 1997;278:234-240.
57. Al Mohajer M, Darouiche RO. Sepsis syndrome, bloodstream infections, and device-related infections. *The Medical clinics of North America* 2012;96:1203-1223.

58. Wir über uns - die Aufgaben des Transplantationszentrums. 2012. (Accessed at <http://www.transplantationszentrum.uk-wuerzburg.de/de/wir-ueber-uns.html>.)
59. 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;30:580-588.
60. Peake SL, Bailey M, Bellomo R, et al. Australasian resuscitation of sepsis evaluation (ARISE): A multi-centre, prospective, inception cohort study. *Resuscitation* 2009;80:811-818.
61. Williams MD, Braun LA, Cooper LM, et al. Hospitalized cancer patients with severe sepsis: analysis of incidence, mortality, and associated costs of care. *Crit Care* 2004;8:R291-298.
62. Danai PA, Sinha S, Moss M, Haber MJ, Martin GS. Seasonal variation in the epidemiology of sepsis. *Crit Care Med* 2007;35:410-415.
63. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2003;289:179-186.
64. Hament JM, Kimpen JL, Fleer A, Wolfs TF. Respiratory viral infection predisposing for bacterial disease: a concise review. *FEMS immunology and medical microbiology* 1999;26:189-195.
65. 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;38:811-819.
66. 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. *Crit Care* 2012;16:R223.
67. Vincent JL. Dear SIRS, I'm sorry to say that I don't like you. *Crit Care Med* 1997;25:372-374.
68. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001;344:699-709.
69. Warren BL, Eid A, Singer P, et al. Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2001;286:1869-1878.
70. Abraham E, Reinhart K, Opal S, et al. Efficacy and safety of tifacogin (recombinant tissue factor pathway inhibitor) in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2003;290:238-247.
71. Annane D, Cariou A, Maxime V, et al. Corticosteroid treatment and intensive insulin therapy for septic shock in adults: a randomized controlled trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2010;303:341-348.
72. 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;118:146-155.
73. 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;93:208-212.
74. McKenzie R, Reimer LG. Effect of antimicrobials on blood cultures in endocarditis. *Diagnostic microbiology and infectious disease* 1987;8:165-172.
75. 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;39:4380-4386.

76. 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;50:1285-1288.
77. 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;48:3510-3516.
78. 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 fur Chirurgie* 2012;397:447-455.
79. 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. *Crit Care* 2010;14:R159.
80. 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;47:2759-2765.
81. 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;30:1127-1134.
82. 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;15:544-551.
83. 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.
84. 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.
85. 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.
86. 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;92:253-255.
87. 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;47:2405-2410.
88. 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;61:335-342.
89. 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;73:308-311.
90. Schreiber J, Nierhaus A, Braune SA, de Heer G, Kluge S. Comparison of three different commercial PCR assays for the detection of pathogens in critically ill sepsis patients. *Medizinische Klinik, Intensivmedizin und Notfallmedizin* 2013.

91. 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;151:456-463.
92. 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.
93. 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;57:1306-1307.
94. 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;16:774-779.
95. Garey KW, Rege M, Pai MP, et al. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2006;43:25-31.
96. 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. *Crit Care Med* 2010;38:1045-1053.
97. Leone M, Bourgoin A, Cambon S, Dubuc M, Albanese J, Martin C. Empirical antimicrobial therapy of septic shock patients: adequacy and impact on the outcome. *Crit Care Med* 2003;31:462-467.
98. 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 Journal* 2009;136:1237-1248.
99. Wang MC, Lin WH, Yan JJ, et al. Early identification of microorganisms in blood culture prior to the detection of a positive signal in the BACTEC FX system using matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight mass spectrometry. *Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi* 2013.
100. Mandal J, Acharya NS, Buddhapriya D, Parija SC. Antibiotic resistance pattern among common bacterial uropathogens with a special reference to ciprofloxacin resistant *Escherichia coli*. *The Indian journal of medical research* 2012;136:842-849.
101. Abdullah FE, Memon AA, Bandukda MY, Jamil M. Increasing ciprofloxacin resistance of isolates from infected urines of a cross-section of patients in Karachi. *BMC research notes* 2012;5:696.
102. Naber KG, Schito G, Botto H, Palou J, Mazzei T. Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): implications for empiric therapy. *European urology* 2008;54:1164-1175.
103. Wagenlehner FM, Schmiemann G, Hoyme U, et al. [National S3 guideline on uncomplicated urinary tract infection: recommendations for treatment and management of uncomplicated community-acquired bacterial urinary tract infections in adult patients]. *Der Urologe Ausg A* 2011;50:153-169.
104. Leclercq R, Canton R, Brown DF, et al. EUCAST expert rules in antimicrobial susceptibility testing. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2013;19:141-160.
105. Tam VH, Rogers CA, Chang KT, Weston JS, Caeiro JP, Garey KW. Impact of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia on patient outcomes. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2010;54:3717-3722.

106. Dalhoff K, Abele-Horn M, Andreas S, et al. [Epidemiology, diagnosis and treatment of adult patients with nosocomial pneumonia. S-3 Guideline of the German Society for Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, the German Society for Infectious Diseases, the German Society for Hygiene and Microbiology, the German Respiratory Society and the Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy]. *Pneumologie* 2012;66:707-765.
107. Chen SC, Lawrence RH, Byth K, Sorrell TC. *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia. Is pancreatobiliary disease a risk factor? *The Medical journal of Australia* 1993;159:592-597.
108. Harris A, Torres-Viera C, Venkataraman L, DeGirolami P, Samore M, Carmeli Y. Epidemiology and clinical outcomes of patients with multiresistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 1999;28:1128-1133.
109. Hocquet D, Berthelot P, Roussel-Delvallez M, et al. *Pseudomonas aeruginosa* may accumulate drug resistance mechanisms without losing its ability to cause bloodstream infections. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2007;51:3531-3536.
110. Hettwer S, Wilhelm J, Schurmann M, et al. Microbial diagnostics in patients with presumed severe infection in the emergency department. *Medizinische Klinik, Intensivmedizin und Notfallmedizin* 2012;107:53-62.
111. 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;37:1069-1076.
112. Rossaint R, Nollert U, Werner C, Zwißler B. *Die Anesthesiologie: Allgemeine und Spezielle Anesthesiologie, Schmerztherapie und Intensivmedizin*: Springer; 2004.
113. Tessmer A, Welte T, Martus P, Schnoor M, Marre R, Suttorp N. Impact of intravenous {beta}-lactam/macrolide versus {beta}-lactam monotherapy on mortality in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2009;63:1025-1033.
114. Martin-Loeches I, Lisboa T, Rodriguez A, et al. Combination antibiotic therapy with macrolides improves survival in intubated patients with community-acquired pneumonia. *Intensive care medicine* 2010;36:612-620.
115. Imohl M, Reinert RR, Mutscher C, van der Linden M. Macrolide susceptibility and serotype specific macrolide resistance of invasive isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Germany from 1992 to 2008. *BMC microbiology* 2010;10:299.
116. Welte T. Pneumogene Sepsis. *Der Pneumologe* 2010;7:423-433.
117. Wagenlehner FM, Weidner W, Naber KG. Optimal management of urosepsis from the urological perspective. *International journal of antimicrobial agents* 2007;30:390-397.
118. ATS. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:388-416.
119. Micek ST, Welch EC, Khan J, et al. Empiric combination antibiotic therapy is associated with improved outcome against sepsis due to Gram-negative bacteria: a retrospective analysis. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2010;54:1742-1748.
120. Martin CM, Priestap F, Fisher H, et al. A prospective, observational registry of patients with severe sepsis: the Canadian Sepsis Treatment and Response Registry. *Crit Care Med* 2009;37:81-88.
121. Beardsley JR, Williamson JC, Johnson JW, Ohl CA, Karchmer TB, Bowton DL. Using local microbiologic data to develop institution-specific guidelines for the treatment of hospital-acquired pneumonia*. *CHEST Journal* 2006;130:787-793.

122. 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. *Crit Care Med* 2010;38:1773-1785.
123. Jacobs FM. Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with monotherapy in septic shock: a propensity-matched analysis. *Crit Care Med* 2011;39:608; author reply 609.
124. Chen HC, Lin WL, Lin CC, et al. Outcome of inadequate empirical antibiotic therapy in emergency department patients with community-onset bloodstream infections. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2013;68:947-953.
125. Kim SH, Park WB, Lee KD, et al. Outcome of inappropriate initial antimicrobial treatment in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2004;54:489-497.
126. Lin MY, Weinstein RA, Hota B. Delay of active antimicrobial therapy and mortality among patients with bacteremia: impact of severe neutropenia. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2008;52:3188-3194.
127. Marschall J, Agniel D, Fraser VJ, Doherty J, Warren DK. Gram-negative bacteraemia in non-ICU patients: factors associated with inadequate antibiotic therapy and impact on outcomes. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2008;61:1376-1383.
128. Zaragoza R, Artero A, Camarena JJ, Sancho S, Gonzalez R, Nogueira JM. The influence of inadequate empirical antimicrobial treatment on patients with bloodstream infections in an intensive care unit. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2003;9:412-418.
129. Lodise TP, McKinnon PS, Swiderski L, Rybak MJ. Outcomes analysis of delayed antibiotic treatment for hospital-acquired *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2003;36:1418-1423.
130. McGregor JC, Rich SE, Harris AD, et al. A systematic review of the methods used to assess the association between appropriate antibiotic therapy and mortality in bacteremic patients. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2007;45:329-337.
131. Retamar P, Portillo MM, Lopez-Prieto MD, et al. Impact of inadequate empirical therapy on the mortality of patients with bloodstream infections: a propensity score-based analysis. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2012;56:472-478.
132. Kang CI, Kim SH, Park WB, et al. Bloodstream infections caused by antibiotic-resistant gram-negative bacilli: risk factors for mortality and impact of inappropriate initial antimicrobial therapy on outcome. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2005;49:760-766.
133. Zubert S, Funk DJ, Kumar A. Antibiotics in sepsis and septic shock: like everything else in life, timing is everything. *Crit Care Med* 2010;38:1211-1212.
134. 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;122:262-268.
135. 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;164:637-644.
136. Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, et al. The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Crit Care Med* 2010;38:367-374.
137. Schneider A, Maier S. Die Umsetzung von Leitlinien am Krankenbett in der Therapie der Sepsis – Fluch oder Segen? *Med Klin* 2010;105:183-184.

138. van Zanten AR, Engelfriet PM, van Dillen K, van Veen M, Nuijten MJ, Polderman KH. Importance of nondrug costs of intravenous antibiotic therapy. *Crit Care* 2003;7:R184-190.
139. 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. *Crit Care* 2007;11:R69.
140. Sogayar AM, Machado FR, Rea-Neto A, et al. A multicentre, prospective study to evaluate costs of septic patients in Brazilian intensive care units. *PharmacoEconomics* 2008;26:425-434.
141. Brun-Buisson C, Roudot-Thoraval F, Girou E, Grenier-Sennelier C, Durand-Zaleski I. The costs of septic syndromes in the intensive care unit and influence of hospital-acquired sepsis. *Intensive care medicine* 2003;29:1464-1471.

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Diagnosekriterien für Sepsis, schwere Sepsis und septischen Schock (mod. nach [25]) entsprechend den ACCP/SCCM Konsensus-Konferenz Kriterien [26].....	8
Tabelle 2: Eigenschaften des Patientenkollektives	28
Tabelle 3: Einflussfaktoren auf die Letalität.....	33
Tabelle 4: Liegedauer und intensivmedizinische Behandlung	37
Tabelle 5: Anzahl der Erreger nach Gram-Färbung.....	39
Tabelle 6: Auflistung der durch PCR und Blutkultur erfassten Erreger.....	40
Tabelle 7: Erregernachweis nach Schweregrad und Fokus.....	41
Tabelle 8: Auflistung der Patienten mit Erregernachweis im Blut.....	42
Tabelle 9: Initiale Antibiotika-Kombination und Umstellung in Abhängigkeit vom Infektionsfokus.....	45
Tabelle 10: Wirkstoffgruppe nach Schweregrad und Immunsuppression.....	47
Tabelle 11: Einflussfaktoren auf Antibiotika-Umstellung	49
Tabelle 12: Zeitdauer bis zur ersten Antibiotika-Dosis	50
Tabelle 13: Einflussfaktoren auf die Latenzzeit bis zur Antibiotika-Gabe.....	51
Tabelle 14: Einflussfaktoren auf die Antibiotika-Kosten (Beträge in EUR)	53
Tabelle 15: Studienlage von Detektionsraten verschiedener PCR-Techniken	65

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Prozentuale Verteilung der direkten Intensivstationskosten bei schwerer Sepsis [12]	2
Abbildung 2: Überlebensrate in Abhängigkeit von der Dauer bis zur Initialtherapie [39].....	12
Abbildung 3: Detektionsspektrum der VYOO®-PCR [51].....	20
Abbildung 4: Workflow zum Erregernachweis in 7h durch VYOO [53].....	21
Abbildung 5: Altersverteilung der Patienten	25
Abbildung 6: Anzahl immunsupprimierter Patienten (von insgesamt 123 Patienten)	26
Abbildung 7: Prävalenz acht ausgewählter Erkrankungen im Patientenkollektiv	27
Abbildung 8: Anzahl der Patienten nach Infektionsfokus.....	30
Abbildung 9: Organdysfunktionen	32
Abbildung 10: Letalität nach Schweregrad der Sepsis	34
Abbildung 11: Liegedauer in Tagen nach Schweregrad der Sepsis.....	35
Abbildung 12: Vergleich der Detektionsraten von PCR und Blutkultur	38
Abbildung 13: Latenzzeit bis zur ersten Antibiotika-Gabe.....	50

Abkürzungsverzeichnis

ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
BMI	Body Mass Index
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRF	Case Report Form
CRP	C-reaktives Protein
DCCT	Different-class Combination Therapy
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EDTA	Komplexbildner Ethylendiamintetraessigsäure
GIT	Gastrointestinaltrakt
ICU	Intensive Care Unit
KHK	koronare Herzkrankheit
MODS	Multiorgandysfunktionssyndrom
MOV	Multiorganversagen
MRSA	Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
MSSA	Methicillin-sensibler <i>Staphylococcus aureus</i>
MW	Mittelwert
NYHA	New York Heart Association (Klassifikation zur Einteilung der Herzinsuffizienz)
PCR	Polymerase-Kettenreaktion (englisch: Polymerase Chain Reaction)
PCT	Procalcitonin
PTT	Prothrombinzeit
SD	Standardabweichung
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
TTR	Time to result
Tx	Transplantation
V.a.	Verdacht auf
ZNS	zentrales Nervensystem

Anhang

Case Report Forms:

IMPACT Sepsis Studie	Deckblatt	PAT- ID
<p>Nachname: _____</p> <p>Vorname: _____</p> <p>Geb. -Tag: _____</p> <p>SAP-Fallnr.: _____</p> <p>Station: _____</p> <p>Zimmer: _____</p>		
Bogentitel	Voraussichtliches Datum	Bitte ankreuzen wenn Bögen ausgefüllt
B: Tag 1 = EV	__ / __ / 2 0 1 __	
N: Tag 3	__ / __ / 2 0 1 __	
N: Tag 4	__ / __ / 2 0 1 __	
N: Tag 5	__ / __ / 2 0 1 __	
N: Tag 7	__ / __ / 2 0 1 __	
N: Tag 10	__ / __ / 2 0 1 __	
N: Tag 14	__ / __ / 2 0 1 __	
N: Tag 21	__ / __ / 2 0 1 __	
N: Tag 28	__ / __ / 2 0 1 __	
N: Entlassung	__ / __ / 2 0 1 __	
N: Follow Up Tag 90	__ / __ / 2 0 1 __	
N: Follow Up Tag 365	__ / __ / 2 0 1 __	

IMPACT Sepsis Studie	B-1: Grad der Sepsis	PAT- ID
<p style="text-align: center;">Bei Aufnahme des Patienten bitte einmal den Grad der Sepsis bestimmen!</p> <ul style="list-style-type: none"><input type="radio"/> Sepsis (SIRS + klinische Infektion) <input type="radio"/> Schwere Sepsis<ul style="list-style-type: none"><input type="radio"/> Akute Enzephalopathie<input type="radio"/> Thrombozytopenie<input type="radio"/> Arterielle Hypoxämie<input type="radio"/> Arterielle Hypotension<input type="radio"/> renale Dysfunktion<input type="radio"/> Metabolische Azidose <input type="radio"/> Septischer Schock		

IMPACT Sepsis Studie	B-2: Aufnahme	PAT- ID
Aufnahmedatum des Patienten: __ / __ / 201__ __: __ Uhr		
<u>Körperliche Befunde bei der Aufnahme</u>		
Gewicht	__ __ __ kg	Größe __ __ __ cm
Blutdruck	__ __ __ / __ __ __ mmHg SYS / DIA	
Puls	__ __ __ Schläge/ min	
Atmung	<input type="radio"/> intubiert <input type="radio"/> spontan	
<u>Symptome:</u>		
<hr/> <hr/>		
Vermuteter Infektionsfokus		
<input type="radio"/> Lunge	<input type="radio"/> Weichgewebe	
<input type="radio"/> Gastrointestinaltrakt	<input type="radio"/> _____	
<input type="radio"/> Harnwege	<input type="radio"/> _____	
<input type="radio"/> Haut		
<u>Bekannte Vorerkrankung des Patienten:</u>		
<input type="radio"/> Diabetes mellitus	<input type="radio"/> COPD	<input type="radio"/> Chronische Herzinsuffizienz
<input type="radio"/> Koronare Herzkrankheit	<input type="radio"/> Hypertonus	<input type="radio"/> Drogenabusus i.v.
<input type="radio"/> andere:	_____	_____
	_____	_____
	_____	_____

IMPACT Sepsis Studie	S-1: SOFA- und APACHE II -Score				PAT- ID
SOFA-Score					
	Tag 1	Tag 3	Tag 5	Tag 28	E
Kardiovaskuläres System					
Pulmo (wenn nicht bestimmt = 0)					
Thrombozytenzahl					
Niere					
Leber					
Zentrales Nerven System (ZNS)					
Summe der Einzelscores					
APACHE II – Score (nur auf Intensivstation)					
	Tag 1	Tag 3	Tag 5	Tag 28	E
1. Acute Physiology Score					
Temperatur (°C)					
Art. Mitteldruck (mmHg)					
Herzfrequenz (/min)					
Atemfrequenz (/min) (1)					
Oxygenierung (mmHg)(2) a) $FiO_2 \geq 0.50$; $AaDO_2$ b) $FiO_2 < 0.50$; PaO_2					
Arterieller pH-Wert					
Natrium (mmol/l)					
Kalium (mmol/l)					
Kreatinin (mg/dl) (3)					
Hämatokrit (%)					
Leukozyten ($10^3/mm$)					
Glasgow- Coma-Scale					
Acute Physiology Score (Summe aller Punkte)					
2. Age Points					
3. Chronic Health Score					
Summe der Einzelscores					

IMPACT Sepsis Studie	N-1: True Disease State	PAT- ID
<p>True Disease State (TDS)</p> <p>Tag 3</p> <p>Es lag initial eine Infektion vor</p> <p><input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein</p> <p>Diagnose bestätigt durch</p> <p><input type="radio"/> Blutkulturergebnis <input type="radio"/> PCR- Ergebnis <input type="radio"/> mikrobiologisches Ergebnis</p> <p><input type="radio"/> Entzündungsparameter <input type="radio"/> klinische Situation</p> <p>Tag 5</p> <p>Es lag initial eine Infektion vor</p> <p><input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein</p> <p>Diagnose bestätigt durch</p> <p><input type="radio"/> Blutkulturergebnis <input type="radio"/> PCR- Ergebnis <input type="radio"/> mikrobiologisches Ergebnis</p> <p><input type="radio"/> Entzündungsparameter <input type="radio"/> klinische Situation</p>		

IMPACT Sepsis Studie	N-2: TR und CC					PAT- ID
Therapieresponse (TR)						
	Tag 4	Tag 7	Tag 10	Tag 14	Tag 28	E
Positive Response Rückgang der allgemeinen klinischen Zeichen und Symptome einer Infektion; bei Patienten mit pneumogener Sepsis Abfall des CPIS- Score ≤ 1 .						
Negative Response Keine Rückgang der allgemeinen klinischen Zeichen und Symptome einer Infektion; bei Patienten mit pneumogener Sepsis Anstieg des CPIS- Score > 1						
Clinical Cure Check (CC)						
	Tag 4	Tag 7	Tag 10	Tag 14	Tag 28	E
Verbesserung –Allgemeine klinische Zeichen und Symptome der Infektion haben sich verbessert und –Keine zusätzliche Antibiotikabehandlung für die zu untersuchende Erkrankung						
Clinical Cure bei Pneumonie						
Die Pneumonie wird definiert als ein Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS) von mindestens 6 Punkten bei gleichzeitigem Vorliegen von pulmonalen Infiltraten im Röntgen- Thorax- Bild.						
	Tag 4	Tag 7	Tag 10	Tag 14	Tag 28	E
Heilung –Pulmonale Infiltrate im Röntgen-Thorax nicht mehr nachweisbar; CPIS ≤ 1 , –Kein neues Antibiotikum zur Behandlung der Pneumonie notwendig						
Verbesserung –Pulmonale Infiltrate im Röntgen-Thorax rückläufig; CPIS 2-3, –Kein neues Antibiotikum zur Behandlung der Pneumonie notwendig						
Therapieversagen –Pulmonale Infiltrate im Röntgen-Thorax nicht rückläufig; CPIS ≥ 6 – neues Antibiotikum zur Behandlung der Pneumonie notwendig						

IMPACT Sepsis Studie	N-4: Diagnostik Befunde	PAT- ID
PCR Befund		<input type="radio"/> positiv <input type="radio"/> negativ
Befund: _____ _____ Resistenzen: _____ _____ Eingangsdatum __/__/201__ :__ Uhr Befunddatum __/__/201__ :__ Uhr		
BK 1 Befund		<input type="radio"/> positiv <input type="radio"/> negativ
Befund: _____ _____ Resistenzen: _____ _____ Eingangsdatum __/__/201__ :__ Uhr Befunddatum __/__/201__ :__ Uhr		
BK 2 Befund		<input type="radio"/> positiv <input type="radio"/> negativ
Befund: _____ _____ Resistenzen: _____ _____ Eingangsdatum __/__/201__ :__ Uhr Befunddatum __/__/201__ :__ Uhr		
Urin Befund		<input type="radio"/> positiv <input type="radio"/> negativ
Befund: _____ _____ Resistenzen: _____ _____ Eingangsdatum __/__/201__ :__ Uhr Befunddatum __/__/201__ :__ Uhr		

IMPACT Sepsis Studie	N-6: Bildgebung		PAT- ID
Sonografie			
Körperteil:	Anzahl auf MedInt	auf peripherer Station	gesamt
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____
Radiologie			
Körperteil:	Anzahl auf MedInt	auf peripherer Station	gesamt
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____
NMR			
Körperteil:	Anzahl auf MedInt	auf peripherer Station	gesamt
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____
CT			
Körperteil:	Anzahl auf MedInt	auf peripherer Station	gesamt
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name Felix Diehlmann

Studium

Studium der Humanmedizin
10/2006-12/2012 Julius-Maximilians-Universität Würzburg
08-12/2011 Université Paris Descartes
04-07/2012 University of Rochester
12/2012 Ärztliche Prüfung (Note 1,3)
01/2013 Approbation

Praktisches Jahr

08/2011-12/2011 **Chirurgie**
Hôpital Européen Georges-Pompidou, Paris
12/2011-03/2012 **Innere Medizin**
Klinikum Aschaffenburg
04/2012-07/2012 **Kinderheilkunde**
Strong Memorial Hospital, Rochester NY

Schulische Ausbildung

09/1997-06/2006 Hanns-Seidel-Gymnasium, Hösbach
06/2006 Abitur (Note 1,0)

Stipendien

10/2006-06/2007 Mitgliedschaft der Deutschen Physikalischen Gesellschaft
10/2006-03/2013 Max-Weber-Programm Bayern
08-12/2011 Erasmus-Stipendium
01/2012 Homberger-Stipendium, Universität Würzburg
03-07/2012 Auslandsstipendium USA der Studienstiftung des deutschen Volkes