Aus der Klinik für Anästhesiologie
Abteilung Klinische Anästhesiologie – Universitätsklinikum Ulm
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Dr. med. h. c. M. Georgieff

Beeinflusst die Zeitdauer bis zur Antibiosegabe und/oder Fokussanierung das 28-Tage Outcome von Patienten mit schwerer Sepsis/septischem Schock?

Dissertation

zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Robert Sens
geb. in Potsdam
Vorgelegt 2014

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichtserstatter: Herr apl. Prof. Dr. M. Weiß

2. Berichtserstatter: Herr apl. Prof. Dr. G. Rödere

Tag der Promotion: 19.06.2015

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis II

1. Einleitung 1

1.1 Definition 1
1.2 Epidemiologie 3
1.3 SSC Guidelines 3
1.4 Allgemeiner Therapiealgorithmus 4
1.5 Problem der zeitlichen Verzögerung von Antibiose / Fokussanierung 5
1.6 Keimnachweis 6
1.7 MEDUSA 6
1.8 Hypothese 7
1.9 Fragestellung 7

2. Material und Methoden 9

2.1 Design der Studie 9
2.2 Durchführung 10
2.3 SAPS II Score 16
2.4 Zeitintervalle 17
2.5 Statistische Analysen 17

3. Ergebnisse 18

3.1 Verteilung auf der Anästhesiologischen Intensivstation 18
3.2 Einflussfaktoren auf das Outcome des Ulmer Kollektivs 22
3.3 Vergleich der Ulmer Daten mit den multizentrischen Daten 28

4. Diskussion 38

4.1 Verteilung auf der Anästhesiologischen Intensivstation 39
4.2 Einflussfaktoren auf das Outcome des Ulmer Kollektivs 42
4.3 Vergleich der Ulmer Daten mit den multizentrischen Daten 49
4.4 Schlussfolgerung 52

5. Zusammenfassung 56

6. Literaturverzeichnis 58

Danksagung 63

Anhang 64

Abkürzungsverzeichnis

AB	=	Antibiose
BK	=	Blutkulturen
CPAP	=	Continuous Positive Airway Pressure
CRF	=	Case Report Form
GCS	=	Glasgow Coma Scale
IMC	=	Intermediate Care (= Wachstation)
INSEP	=	Inzidenz der schweren Sepsis und des septischen Schocks auf Intensivstationen in Deutschland
IQR	=	Interquartile range (1. Quartile – 3. Quartile)
ITS	=	Intensivstation
KI	=	Konfidenzintervall
Krh	=	Krankenhaus
MAP	=	mittlere arterieller Druck
MEDUSA	=	Medical Education for Sepsis Source Control and Antibiotics
MODS	=	Multiorgandysfunktionssyndrom
MW	=	Mittelwert
OP	=	Operationssaal
PaO_2	=	arterieller Sauerstoff Partialdruck
SAPS	=	Simplified Acute Physiology Score
$SgvO_2$	=	Gemischtvenöse Sauerstoffsättigung
SIRS	=	Systemic Inflammatory response Syndrom
SOP	=	Standard operating Procedure
SSC	=	Surviving Sepsis Campaign
$SzvO_2$	=	Zentralvenöse Sauerstoffsättigung
ZVD	=	zentralvenösen Druck

1. Einleitung

1.1 Definition

Eine Sepsis ist definiert als eine systemische Entzündungsreaktion, ausgelöst durch einen mikrobiologischen Erreger. Diese Definition wurde vom American College of Chest Physicians und der Society of Critical Care Medicine (ACCP/SCCM) 1992 entwickelt und ist seither international anerkanntes Einschlusskriterium für klinischen Studien [5]. Das frühere Verständnis über die Pathophysiologie der Sepsis und deren Schwere basierte auf der Definition von Schottmüller [36]. Dieser postulierte, dass ein Sepsisherd und die daraus resultierende hämatogene Streuung für die Schwere des Verlaufs maßgeblich waren, und der damit den primären Fokus auf einen Bakteriennachweis legte. Dieses Verständnis ist inzwischen weitgehend verlassen worden. Heute sieht man die inflammatorische Wirtsreaktion als entscheidenden Faktor bei der Pathogenese dieses Krankheitsbildes an. Der Begriff Sepsis wird weiterhin unterteilt in „schwere Sepsis“ und „septischer Schock“, wobei das zusätzliche Auftreten von Organdysfunktionen bzw. Kreislaufversagen den jeweiligen Terminus definieren. Seit 2005 sind die Sepsis-Kriterien auch in der deutschen ICD-10 Klassifikationssystem verbindlich festgeschrieben. Die im Rahmen eines Systemic Inflammatory Response Syndrom (SIRS) freigesetzten primären und sekundären Mediatoren sind für die pathophysiologischen Folgen der Sepsis hauptsächlich verantwortlich [3]. Die daraus resultierende multifaktorielle Beeinträchtigung der Gewebssauerstoffversorgung, vermehrte Apoptose oder direkte Gewebsschädigung durch freigesetzte Sauerstoffradikale aus aktivierten Leukozyten sind für die Entstehung des Multiorgandysfunktionssyndrom (MODS) verantwortlich, welches bei Patienten mit Sepsis die häufigste Todesursache darstellt [3].

1.1.1 Definition der schweren Sepsis

Eine schwere Sepsis liegt vor, wenn sämtliche der folgenden drei Kriterien erfüllt sind [3]:

1. **Nachweis eines infektiösen Ursprungs der Inflammation**
   (hierzu muss mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt sein):
   a. mikrobiologisch gesicherte Infektion
   b. klinisch gesicherte Infektion
2. **Nachweis einer systemischen inflammatorischen Wirtsreaktion (SIRS)**
   (hierzu müssen mindestens zwei der folgenden vier Kriterien erfüllt sein):
   a. Hypo- ($\leq$36°C) oder Hyperthermie ($\geq$38,0°C)
   b. Tachykardie ($\geq$90/min)

c. Tachypnoe (≥20/min) und/oder arterieller pCO_2 ≤4,3 kPa (33 mmHg) und/oder maschinelle Beatmung

d. Leukozytose ≥12.000/µl oder Leukopenie ≤4.000/µl und/oder Linksverschiebung >10 %

3. Organdysfunktion innerhalb der letzten 24 Stunden

(hierzu muss mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt sein):

a. Akute Enzephalopathie (reduzierte Vigilanz, Unruhe, Desorientiertheit, Delir ohne Beeinflussung durch Psychotropika)

b. Thrombozytopenie (Thrombozyten ≤100.000/µl oder Thrombozytenabfall >30% in 24 Std. ohne Blutverlust als Ursache)

c. Arterielle Hypoxämie (paO_2 <10 kPa (75 mmHg) unter Raumluft, paO_2/FiO_2 ≤33 kPa (250 mmHg) ohne manifeste pulmonale o. kardiale Erkrankung als Ursache)

d. Arterielle Hypotension (systolischer arterieller Blutdruck ≤90 mmHg oder mittlerer arterieller Blutdruck ≤70 mmHg über mind. 1 Stunde trotz adäquater Volumenzufuhr bei Abwesenheit anderer Schockursachen)

e. Renale Dysfunktion (Urinausscheidung ≤0,5 ml/kg/Std. über mindestens eine Stunde trotz ausreichender Volumensubstitution und/oder Anstieg des Serum-Kreatinins ≥2× über den Referenzbereich des jeweiligen Labors.

f. Metabolische Azidose (Basendefizit ≥5,0 mmol/l oder eine Plasma-Laktat-Konzentration ≥2,0× oberhalb des Referenzbereichs des jeweiligen Labors)

1.1.2 Definition des septischen Schocks

• Nachweis einer Infektion (siehe Kapitel 1.1.1)

• Nachweis von zwei SIRS - Kriterien (siehe Kapitel 1.1.1)

• **Septischer Schock:** Trotz adäquater Volumentherapie - und nicht durch eine andere Schockform erklärbarer – für mindestens 2 Stunden anhaltender systolischer Blutdruck ≤90 mmHg oder mittlerer arterieller Blutdruck ≤70 mmHg, welcher den Einsatz von Vasopressoren (Noradrenalin oder Adrenalin ≥0,05 µg/kg/min, oder Vasopressin in jeder Dosierung) erforderlich macht, um den systolischen Blutdruck ≥90 mmHg oder den arteriellen Mitteldruck ≥70 mmHg zu halten.

1.2 Epidemiologie

Die Inzidenz der schweren Sepsis wird in den Industrieländern mit 51-95/100.00 Einwohner angegeben [34], wobei ausdrücklich darauf hinzuweisen ist, dass der Vergleich der einzelnen Studien aufgrund der verwendeten Populationen und Einschlussdefinitionen äußerst schwierig ist. Um verlässliche Zahlen für Deutschland zu erhalten, wurde eine prospektive, multizentrische, epidemiologische Beobachtungsstudie des Kompetenznetzwerkes Sepsis (SepNet) initiiert [11]. In dieser konnten erstmalig für Deutschland repräsentative Daten zur Prävalenz, Morbidität und Mortalität erhoben werden. Neben diesen epidemiologischen Daten wurden auch Daten zu Ressourcen, Versorgungsstruktur und Versorgungsprozessen sowie Versorgungsdienstleistungen erstmalig und repräsentativ ermittelt. Auf Deutschland hochgerechnet ergibt sich damit eine Prävalenz von 75.000 Einwohner (110 von 100.000) pro Jahr an einer schweren Sepsis bzw. septischem Schock und 79.000 (116 von 100.000) an einer Sepsis zu erkranken [3]. Damit stellt die Sepsis die siebthäufigste Krankenhausentlassungsdiagnose unter den lebensbedrohlichen Erkrankungen dar [3]. Die 90-Tage-Sterblichkeit von Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock betrug 54 %. Die Letalität von Patienten mit Sepsis lag bei ca. 20 % [3]. In Deutschland versterben somit täglich ca. 162 Patienten an einer Sepsis, vergleichbar mit dem Tod am akuten Herzinfarkt (175/Tag) und mehr als an Brustkrebs (49/Tag) oder Darmkrebs (55/Tag) [34]. Die direkten Kosten auf deutschen Intensivstationen (ITS) werden auf ca. 1,77 Milliarden Euro pro Jahr geschätzt und die indirekten Kosten auf ca. 4,5 Milliarden Euro pro Jahr [7]. Eine zuverlässige Inzidenzrate existiert für Deutschland bisher nicht. Eine aktuelle multizentrische Inzidenz/Prävalenzstudie unter dem Titel INSEP läuft derzeit.

1.3 SSC Guidelines

Die therapeutischen Empfehlungen basierten auf der Surviving Sepsis Campaign (SSC) 2008 [10]. Diese empfiehlt im Rahmen von Bündeln eine initiale Stabilisierung in den ersten 6h nach Beginn der schweren Sepsis und des septischen Schocks. Dabei sollte eine unmittelbare Flüssigkeitszufuhr bei Patienten mit Hypotension oder einem Serum-Laktat >4 mmol/l erfolgen. Ziel der Flüssigkeitszufuhr ist dabei ein zentralvenösen Druck (ZVD) von 8-12 mmHg, ein arterieller Mitteldruck (MAP) ≥65 mmHg, eine Harnproduktion >0,5 ml/kg/h und eine Zentralvenöse Sauerstoffsättigung ($SzvO_2$) >70% oder gemischt-venöse Sauerstoffsättigung ($SgvO_2$) >65%. Wenn mit diesen Maßnahmen das Ziel der $SzvO_2$ nicht erreicht wird, kann eine Applikation von Erythrozytenkonzentraten bis zu einem

Hämatokrit ≥30% und/oder eine Dobutamin-Gabe (max. 20µg/kg/min) in Erwägung gezogen werden. Eine Gewinnung von mikrobiologischen Kulturen sollte **vor** der antibiotischen Therapie erfolgen, wenn dadurch keine Verzögerung der Antibiotikagabe entsteht. Dabei sollten **wenigstens 2**, besser mehr Blutkultursets abgenommen werden. Eine Bildgebung zur Infektionsherdbestimmung sollte sich unmittelbar anschließen. Die intravenöse Breitspektrum Antibiose sollte innerhalb der **ersten Stunde** nach Diagnose erfolgen und für 3-5 Tage bis zur Deeskalation nach Antibiogramm fortgeführt werden. Die Identifikation bzw. Sanierung des Infektionsherdes sollte so schnell wie möglich bzw. innerhalb der **ersten 6h** erfolgen.

Trotz kontroversen Diskussionen bezüglich einiger SSC-Empfehlungen aus dem Jahr 2008, konnte in verschiedenen Studien ein positiver Einfluss auf die Sepsis-Sterblichkeit gezeigt werden [15, 23, 28, 31, 37].

In einer spanischen Before-After-Observationsstudie konnte gezeigt werden, dass durch Weiterbildungsprogramme für Ärzte und Pflegepersonal auf Intensivstationen und Notaufnahmen die Einhaltung der SSC-Richtlinien hinsichtlich der Definition, Diagnose und Therapie der Sepsis verbessert eingehalten wurden und die Mortalität von Patienten gesenkt wurde [12]. Durch die Weiterbildungsmaßnahmen verbesserten sich die Umsetzungen der SSC-Empfehlungen um 35%. Es zeigte sich jedoch, dass nur 18,4% der Patienten innerhalb der ersten Stunde nach Diagnose eine Breitspektrum Antibiose erhielten.

1.4 Allgemeiner Therapiealgorithmus

Die derzeitige Intensivmedizinische Behandlung der Sepsis, fokussiert sich auf die kausale Behandlung (antimikrobielle Therapie und chirurgische Herdsanierung), die supportive Therapie (maschinelle Beatmung, Kreislaufstabilisation, Nierenersatztherapie, Wiederherstellung der metabolischen Homöostase) sowie ggf. adjunktive Therapiemaßnahmen [4].

1.5 Problem der zeitlichen Verzögerung von Antibiose / Fokussanierung

Aus mehreren Studien ist bekannt, dass eine effektive Umsetzung der Sepsis-Bündel mit einem verbesserten Patienten Outcome assoziiert ist [8, 9, 12, 27]. Dennoch ist die Umsetzung dieser Richtlinien bisher mangelhaft. So konnte in einer Studie von Groll von 1992 gezeigt werden, dass ca. 40% aller Patienten weltweit nicht nach den aktuell bestehenden Richtlinien behandelt wurden [18]. Diese Studie wird auch von einer neueren Studie aus dem Jahr 2008 von Brunkhorst mit Daten aus Deutschland unterstützt. In dieser konnte gezeigt werden, dass die Wahrnehmung der ärztlichen Leiter auf 22% der deutschen Intensivstationen bezüglich der Einhaltung von Therapieempfehlungen deutlich von der Praxis abweicht [6]. In der oben angeführten Studie zur Sepsis Prävalenz in Deutschland konnte außerdem gezeigt werden, dass es in 37,7% keine Standard Operating Procedure (SOP) zur Anwendung von Antibiotika auf den Intensivstationen gab.

Unterschiedliche Studien konnten zeigen, dass eine Verzögerung der antimikrobiellen Therapie bei Patienten mit schweren Infektionen zu einem signifikanten Anstieg der Letalität führt [13, 14, 24, 27, 30]. In der retrospektiven Studie von Kumar et al. aus dem Jahr 2006 wurde eine Reduktion der Sterblichkeit von Patienten im septischen Schock um 7,6 % pro verstrichene Stunde nach Auftreten der persistierenden Hypotension beschrieben [24]. Des Weiteren sind sie zu der Schlussfolgerung gelangt, dass aufgrund der niedrigen Korrelation anderer Bündelelemente, der Zeitfaktor bis zur ersten Antibiotikagabe als der entscheidende Behandlungspunkt in der Therapie anzusehen ist und der Erfolg der SSC-Leitlinien hauptsächlich auf dieser Tatsache beruht. Dies ist vergleichbar mit anderen Krankheitsbildern wie Apoplex oder Myokardinfarkt, wo ebenfalls nachgewiesen werden konnte, dass die Schnelligkeit und Qualität der Therapie von entscheidender Bedeutung für das jeweilige Outcome ist.

Die grundsätzliche Aussage von Kumar die antibiotische Therapie als den entscheidenden Schlüssel in der Behandlung dieses Krankheitsbildes zu sehen, wurde jedoch nach Ergebnissen weiterer Studien relativiert.

Andere Studien konnten zeigen, dass der inadäquate Einsatz von antimikrobiellen Medikamenten häufig erfolgt und es demzufolge zu einer Entwicklung multiresistenter Erreger und vermehrten Behandlungskosten kommt [17, 20, 35]. Obwohl es Richtlinien zur empirischen Antibiotikatherapie gibt, ist deren Umsetzung noch mangelhaft [17, 19, 39].

1.6 Keimnachweis

Die SSC-Guidelines verlangen einen Keimnachweis, wenn dadurch die antimikrobielle Therapie nicht verzögert wird. Hierbei sollten die Ergebnisse der Arbeit von Levy et al. von 2010 [27] und die Arbeit von Hranjec et al. aus dem Jahr 2012 [21] Beachtung finden. Es wurde gezeigt, dass der Beginn einer AB-Therapie vor BK-Abnahme oder der Beginn antimikrobieller Therapie ohne einen Keimnachweis einen Faktor für ein ungünstigeres Outcome darstellen.

1.7 MEDUSA

Für Deutschland existieren keine durch ausreichend große Studien belegten Daten zur frühzeitigen Antibiotikagabe und Fokussanierung. Weiterhin ist umstritten, welche die effektivste Weiterbildungsmaßnahme zur Implementierung der Therapieempfehlungen im klinischen Alltag darstellt. Daher wurde die MEDUSA Studie (Medical Education for Sepsis Source Control and Antibiotics) als eine bundesweite, multizentrische Beobachtungsstudie initiiert, die das primäre Ziel verfolgt die Sterblichkeit der Patienten mit schwerer Sepsis bzw. septischen Schock mittels eines multimodalen Weiterbildungsprogramms bezüglich einer frühen, adäquaten Antibiotikatherapie zu senken [3]. Ziel der Studie ist die Erfassung der Zeiten bis zur Gabe der antimikrobiellen Therapie und chirurgischer Fokussanierung, sowie die Einhaltung der Sepsistherapieempfehlungen von Patienten mit schwerer Sepsis bzw. septischem Schock. Die erhobenen Daten werden in Korrelation zur 28-Tage Intensiv-, und Krankenhaussterblichkeit gebracht, um den Einfluss dieser Merkmale auf das Outcome zu untersuchen. Weiterhin soll die Nachhaltigkeit von qualitätsverbessernden Maßnahmen erfasst und ausgewertet werden. Die Datenerfassung begann im Dezember 2010 und wird voraussichtlich im Mai 2015 abgeschlossen werden.

Die erste Phase der MEDUSA Studie entsprach der **Observationsphase**. In diesem Zeitabschnitt vom 01.12.2010 bis zum 31.05.2011 wurde die Ausgangsdatenlage eingeschätzt und es erfolgten Schulungen der Studienassistenten/innen in der Erhebung der Datensätze. In der zweiten Phase, der **Evaluationsphase**, die im Zeitraum vom 01.07.2011 bis zum 30.06.2013 durchgeführt wurde, wurden alle Zentren mittels Randomisierung in Interventions-Gruppen und Kontrollgruppen unterteilt. In den Interventionszentren erfolgten multimodale Weiterbildungsprogramme mit lokalen Change Teams sowie Feedback und Schulungen durch Change Managements. In den Kontrollzentren, zu welchem die Anästhesiologische Intensivstation des Universitätsklinikums Ulm zählte,

wurden im gleichen Zeitraum konventionelle Weiterbildungen mit Frontalveranstaltungen durchgeführt. Diese Zentren erhielten kein Feedback. Nachfolgend schloss sich die aktuell immer noch laufende **Implementierungsphase** (01.09.2013 - 04.2015) an. Dabei werden an allen Zentren, die sich als am effektivsten herausgestellte Lernmethode etabliert und auf ihre Nachhaltigkeit hin überprüft. Dies wird durch Beendigung des Feedbacks realisiert.
Die Anästhesiologische Intensivstation des Universitätsklinikums Ulm nimmt an dieser Studie teil, um bei der Entwicklung noch effektiverer Richtlinien mitzuwirken, und um weitere Optimierungsprozesse in der Behandlung unseres Patientenkollektivs zu etablieren. Die Datenerfassung der hier vorliegenden Arbeit, erfolgte in der Evaluationsphase vom 01.07.2011 bis zum 31.07.2012.

1.8 Hypothese

Wir erwarten, dass bei Patienten die Zeit bis zur Antibiotikagabe in folgender Reihenfolge zunimmt: OP, Notaufnahme, Intensivstation, Chirurgische Wachstation und Normalstation. Unsere Hypothese lautet, dass Patienten, die eine schnellere Fokussanierung oder Antibiosegabe erhalten, ein besseres 28-Tage Outcome aufweisen als Patienten mit größerer zeitlicher Verzögerung. Wir gehen davon aus, dass es in Abhängigkeit von der jeweiligen Aufnahmediagnose schwere Sepsis oder septischer Schock, durch eine Verzögerung der Fokussanierung oder der Antibiosegabe, zu einer Beeinflussung des 28-Tage Outcome kommt. Es soll auch die These untersucht werden, dass Patienten im septischen Schock eine schnellere Initiierung der Therapiemaßnahmen erfahren als Patienten mit schwerer Sepsis.

1.9 Fragestellung

Es sollen in der vorliegenden Arbeit folgende Fragen geklärt werden:

1. Wie ist die Verteilung auf der Anästhesiologischen Intensivstation von:
   - allgemeinen Patientencharakteristika
   - Art der Aufnahme
   - Schweregrad der Erkrankung (SAPS II)
   - Laktat Werten
   - sepsisbedingten Organdysfunktionen
   - Orte der ersten dokumentierten Organdysfunktion
   - Ursprung der Infektion (ambulant/nosokomial)
   - Fokus der Infektion

- Abnahmehäufigkeiten von Blutkulturen
- Ergebnissen der Blutkulturen
- Anzahl der abgenommenen Blutkulturen-Sets gesamt und vor antimikrobieller Therapie
- Blutkulturabnahmen in Abhängigkeit vom Diagnoseort
- angewandten antimikrobielle Therapeutika
- Änderungen der antimikrobiellen Therapie im Verlauf
- Dauer der antimikrobiellen Therapie
- Liegezeiten auf Intensivstation und Krankenhausliegedauer

2. Ist das Outcome des Ulmer Kollektives abhängig von:
   - Zeitintervall bis zur Gabe von Antibiotika
   - Fokussanierungs-Zeitintervallen
   - Fokussanierbarkeit
   - Aufnahmediagnose: schwere Sepsis / septischer Schock
   - Änderungen der antimikrobiellen Therapie im Verlauf (Eskalation, Deeskalation)
   - Blutkulturabnahmen
3. Sind die Ergebnisse des Ulmer Patientengutes kongruent oder abweichend im Vergleich
   - zu den Patientenkollektiven der Kontrollzentren der MEDUSA-Studie bzw.
   - zu den Interventionszentren der MEDUSA-Studie

2. Material und Methoden

2.1 Design der Studie

Es handelt sich um eine multizentrische, prospektive, longitudinale, epidemiologische Beobachtungsstudie, welche den Titel MEDUSA (Medical Education for Sepsis Source Control and Antibiotics – Clinical Trials ID NCT01187134) trägt. Eingeschlossen wurden dabei 42 deutsche Krankenhäuser die über einen Zeitraum von insgesamt 5 Jahren in jeweils unterschiedlichen Studienphasen erfasst wurden. Die Studienleitung unterliegt Dr. med. Frank Bloos und Prof. Dr. med. K. Reinhart, aus der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin des Universitätsklinikums Jena aus dem Center for Sepsis Control & Care. Die Teilnahme der Krankenhäuser erfolgte dabei freiwillig, wurde jedoch beschränkt auf Häuser, die eine Infrastruktur aufweisen, die die Behandlung der schweren Sepsis überhaupt ermöglichen und die bereit waren an einem Implementierungsprozess teilzunehmen. Krankenhäuser ohne Intensivstation wurden ausgeschlossen. Die Studie wurde dabei unterteilt in einzelne Zeitabschnitte (siehe Abbildung 1). Die teilnehmenden Zentren wurden unterteilt in Interventions-Gruppen und Kontrollgruppen. In den Interventionszentren wurden multimodale Weiterbildungsprogramme mit lokalen Change Teams sowie Feedback und Schulungen durch Change Managements durchgeführt. In den Kontrollzentren, zu welchem die Anästhesiologische Intensivstation des Universitätsklinikums Ulm zählte, wurden im gleichen Zeitraum konventionelle Weiterbildungen mit Frontalveranstaltungen durchgeführt. Diese Zentren erhielten kein Feedback.

Der Datenerfassungszeitraum der hier vorliegenden Arbeit liegt in der Evaluationsphase vom 01.07.2011 bis 31.07.2012.

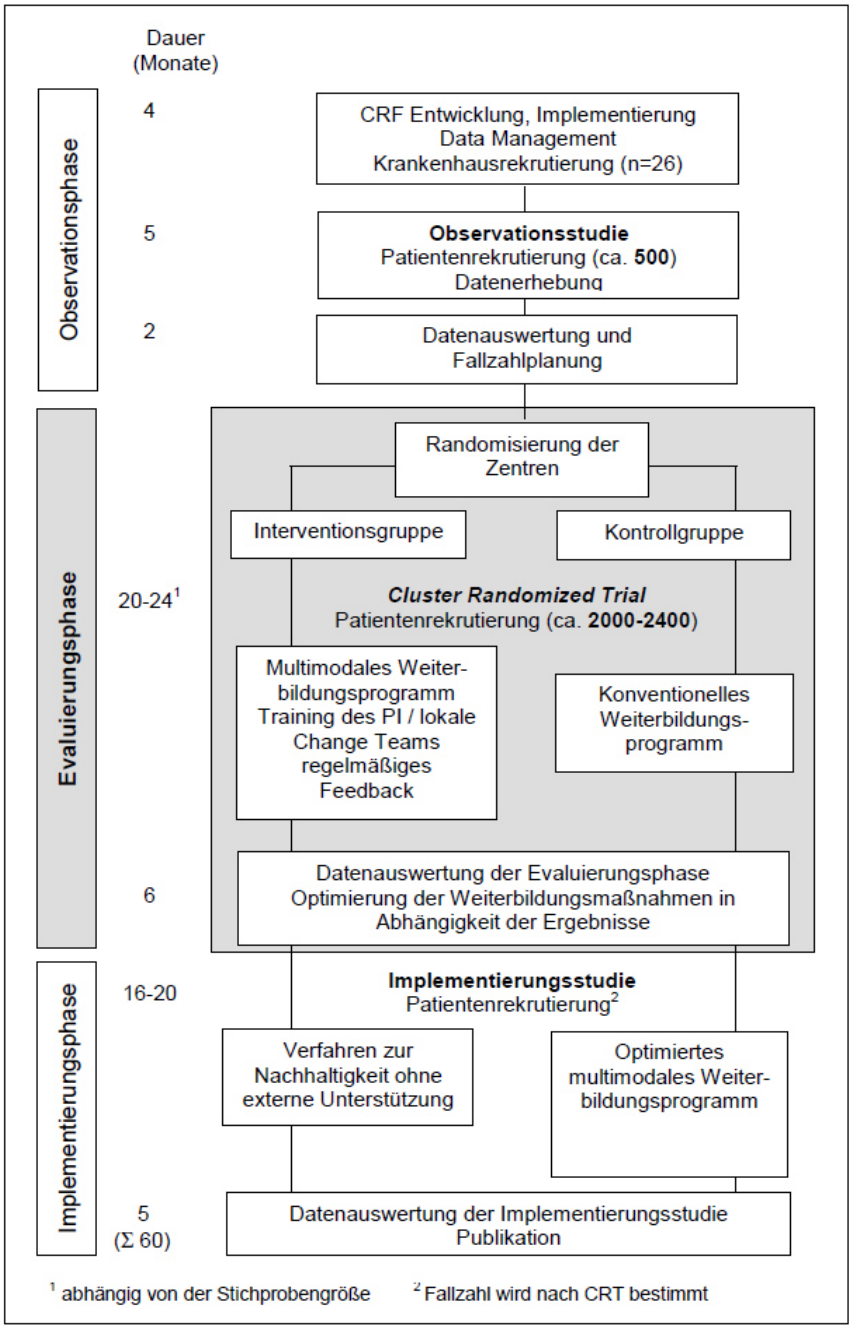

Abbildung 1: MEDUSA (Medical Education for Sepsis Source Control and Antibiotics) Zeitabschnitte (Quelle [3])

2.2 Durchführung

2.2.1 Patienteneinwilligung

Bei der MEDUSA Studie handelt es sich um eine Beobachtungsstudie zur Qualitätssteigerung von Maßnahmen. Eine Einwilligung war nicht erforderlich. Diese Studie wurde von der lokalen Ethik-Kommission in Jena und Ulm auf ihre Notwendigkeit geprüft und genehmigt. Alle Patienten erhielten eine Study-Subject-ID und wurden anonymisiert.

2.2.2 Krankenhausstrukturdaten

Am Universitätsklinikum Ulm werden jährlich rund 43.000 Patientinnen und Patienten stationär behandelt. Dazu kommen etwa 270.000 ambulante Behandlungen (Fälle im Quartal) [38]. Mit insgesamt 25 Kliniken und 13 Instituten ist das Universitätsklinikum Ulm der Maximalversorger für die Regionen Ostwürttemberg, Donau/Iller und Bodensee-Oberschwaben. Vor Ort befinden sich auch Institute der klinischen Chemie und Mikrobiologie.

Die Anästhesiologische Intensivstation und IMC (offizielle Bezeichnung = Chirurgische Wachstation) unterliegen anästhesiologischer Leitung. Alle Patienten befanden sich in der Datenerhebungsphase in chirurgischer Behandlung. Folgende Fachabteilungen müssen dabei unterschieden werden: Unfallchirurgie, Visceralchirurgie, Gefäß-/ Thoraxchirurgie und Neurochirurgie. Die Krankenhausbettenzahl beträgt 1139. Die Bettenanzahl der ITS beträgt 16. Es werden ca. 700 Patienten pro Jahr auf der Anästhesiologischen ITS behandelt. Die empirischen Antibiotikatherapien wurden auf der Grundlage des Hygieneplans des Universitätsklinikums Ulm sowie des lokal adaptierten Web-basierten „ABx-local“ Programms der Deutschen Gesellschaft für Anästhesie und Intensivmedizin e.V. (DGAI) „http://www.dgai-abx.de“ ausgewählt.

2.2.3 Patientenkollektiv mit Ein-/ Ausschlusskriterien

Einschlusszeitraum der vorliegenden Arbeit war vom 01.07.2011 bis 31.07.2012. In diesem Zeitraum wurden in die MEDUSA Studie alle erwachsenen Patienten eingeschlossen, die die Kriterien einer Sepsis und neu aufgetretener Organdysfunktion erfüllten und sich dabei in einer der folgenden Einrichtungen befanden:

1. Prähospital (Diagnose durch Notarzt)
2. Notaufnahme
3. Operationssaal
4. Normalstation
5. Intensivstation / Intermediate Care Station

Die sepsisbedingte Organdysfunktion ist dabei folgendermaßen definiert: Vigilanzstörungen (reduzierte Vigilanz, Unruhe, Desorientiertheit oder Delir ohne Beeinflussung durch Psychotropika oder andere Ursachen), Beatmung (jegliche Form der kontrollierten oder assistierten Beatmung einschließlich CPAP, wobei CPAP als Atemgymnastik nicht zählte), Vasopressorgabe (Noradrenalin oder Adrenalin $\geq 0{,}05$

µg/kg/min, oder Vasopressin in jeder Dosierung, die trotz Volumengabe nötig ist, um einen arteriellen Mitteldruck von >70mmHg zu erreichen), Inotropika (jede intravenöse Gabe einer positiv inotropen Substanz wie z.B. Dobutamin, Milrinon, Levosimendan), Oligurie (Urinausscheidung ≤0,5ml/kg/h über mind. eine Stunde trotz ausreichender Volumensubstitution), Akutes Nierenversagen (Anstieg des Serumkreatinin ≥2x oberhalb des Referenzbereiches des jeweiligen Labors), Thrombozytopenie (Thrombozyten ≤100.000/µl oder Thrombozytenabfall >30% in 24h ohne Blutverlust als Ursache) oder eine metabolische Azidose (Basendefizit ≥5 mmol/l oder Plasma-Laktat-Konzentration ≥1,5x oberhalb des Referenzbereich des jeweiligen Labors).

Der Ausschluss erfolgte, wenn eines der folgen Kriterien erfüllt wurde:

1. Beginn der Sepsistherapie außerhalb der Studieneinrichtung
2. Therapiebeschränkung oder Therapielimitierung
3. Nach Diagnose keine Weiterbehandlung auf der Intensiv- oder Intermediate Care

2.2.4 Endpunkte

Die Endpunkte wurden in Analogie zur MEDUSA Studie gewählt. Als primärer Endpunkt ist die 28-Tage Letalität definiert. Sekundäre Endpunkte sind die Dauer der antimikrobiellen Therapie sowie ITS- und Krankenhausliegedauer.

2.2.5 Datenerfassung

Zur Datenerfassung wurde retrospektiv mit Hilfe der medizinischen Dokumentationen entschieden, wann der Beginn der schweren Sepsis/ des septischen Schocks erkennbar gewesen wäre und dies als Beginn der schweren Sepsis / des septischen Schocks definiert. Der Fokus lag dabei auf der sepsisbedingten Organdysfunktion. Der Ort dieser erstmals dokumentierten Organdysfunktion wurde dabei als Diagnoseort definiert.
Die erhobenen Daten wurden dabei für jeden Patienten auf einem CRF (Case Report Form) Version vom 29.06.20011 schriftlich dokumentiert und im Verlauf ergänzt (siehe Anhang Abbildung 16 -Abbildung 19).
Die Daten wurden auf ein webbasiertes, elektronisches Fallberichtsformular übertragen. Diese Plattform trägt den Titel OpenClinica® (OpenClinica, LLC, Waltham, MA,USA). Die gesammelten Daten wurden durch das MEDUSA Team auf ihre Plausibilität hin überprüft [3]. Bei Inkongruenz wurde das jeweilige Zentrum kontaktiert und die Daten erneut einer Kontrolle unterzogen.

Jede/r autorisierte/r Studienassistent/in erhielt dabei seinen individuellen Zugangscode, womit er sich in das Datenerfassungsprogramm einloggen konnte. Alle Daten des schriftlichen CRF wurden dabei per Hand in die vorgefertigte Matrix des digitalisierten CRF übertragen. Dabei wurden ausschließlich studienrelevante Daten erfasst und per RDE (Remote Data Entry – Elektrische Dateneingabe) an die Studienbank der Studienzentrale nach Jena gesandt. Alle Daten wurden vorher anonymisiert.
Der CRF in Verbindung mit den Arbeitsanweisungen (Working Instructions) wurde entwickelt vom Center for Sepsis Control and Care Quelldaten (source data) im Sinne der ICH-Richtlinie E6 [3], und ist wie folgt aufgebaut und zu interpretieren.
Der CRF ist in einzelne Abschnitte untergliedert und ist grob in

- Demographische Daten
- Daten zur Sepsisdiagnose und –Behandlung
- Adäquatheit der primären antimikrobiellen Therapie
- Qutcome
- Follow up

untergliedert [3].

Er beginnt mit dem Abschnitt „Allgemeine Patientendaten“ **1.1**. In diesem wird das Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht, Krankenhausaufnahmetag, ITS-Aufnahmetag und Art der Aufnahme (chirurgisch geplant, chirurgisch ungeplant (Notfall), Trauma, medizinisch oder andere) festgehalten. Unter „medizinischen“ Aufnahmegrund versteht man eine ungeplante Aufnahme auf die Intensivstation, welche eine nicht operative Kausalität zu Grunde liegt (z.B. nekrotisierende Pankreatitis, Gastrointestinale Blutung, Zustand nach Reanimation)
Im zweiten Abschnitt „Sepsis“ **1.2** wird der Tag und die Uhrzeit erfasst, an welcher das erste Mal die Kriterien der schweren Sepsis oder des septischen Schocks aus der Dokumentation ersichtlich gewesen wäre, sowie der Ort der Diagnosestellung (Notaufnahme, ITS, OP, Normalstation, Notarzt, IMC) und den Ursprung der Infektionsquelle (ambulant erworben, nosokomial auf ITS/IMC oder nosokomial auf Normalstation oder Pflegeheim). In diesem Abschnitt wird der vermutete ursächliche Fokus datiert, wobei hier eine Mehrfachauswahl möglich ist. Folgende Fokusse stehen zur Auswahl: Pneumonie, Atemweg/sonstige, gastrointestinal, kardiovaskulär, intraabdominell, urogenital, Wundinfektion, Knochen/Weichteile, ZNS, primäre Bakteriämie, Katheterinfekt, thorakal, andere oder unbekannt.
Im dritten Abschnitt **1.3** „Neue sepsisbedingte Organdysfunktion innerhalb der ersten 12h“, werden durch „ja/nein“ Optionen die jeweiligen betroffenen Organsysteme erfasst.

Es werden folgende Organdysfunktionen erfragt: Vigilanzstörung, Oxygenierungsstörung, Hypotonie, Vasopressor, Inotropika, Oligurie, Akutes Nierenversagen (mit oder ohne Dialysepflichtigkeit), Thrombozytopenie und metabolische Azidose. Eine Oxygenierungsstörung ist definiert durch ein paO_2 <10 kPa (75 mmHg) unter Raumluft oder paO_2/FiO_2 ≤33 kPa (250 mmHg) ohne manifeste, pulmonale oder kardiale Erkrankung als Ursache (bei Pneumonie paO_2/FiO_2 ≤27 kPa (200 mmHg)). Eine Konversionstabelle zur Bestimmung des Oxygenierungsindex ist im Anhang Abbildung 21 abgebildet. Die Hypotonie ist definiert als systolischer arterieller Blutdruck ≤90 mmHg oder mittlerer arterieller Blutdruck ≤70 mmHg über mindestens 1 Stunde trotz adäquater Volumensubstitution bei Abwesenheit anderer Schockursachen.

Der Unterpunkt **1.4** soll die unter Abschnitt 2.2.3 beschriebenen Ausschlusskriterien berücksichtigen. Wird hier ein „ja“ dokumentiert, wird dieser Patient von der Studie ausgeschlossen und der CRF verworfen. Wird eine Therapielimitierung erst im Verlauf der Sepsisbehandlung entschieden, so führt dies nicht zum Ausschluss aus der Studie.

Im fünften Abschnitt **1.5** werden die „Klinischen Daten innerhalb der ersten 24h“ erfasst, die am weitesten von der jeweiligen Norm abweichen. Dabei werden der SAPS-II-Score, die Glasgow Coma Scale (siehe Anhang Abbildung 20) bei nicht sedierten Patienten bzw. der GCS vor Beginn der Sedierung, der Oxygenierungsindex (paO_2/FiO_2 in mmHg oder kPa), die Körpertemperatur (in °C), die Herzfrequenz (1/min), die Atmung (normal, Tachypnoe (≥20/min oder $PaCO_2$ ≤32 mmHg bzw. 4,4 kPa) oder Beatmung/CPAP), Kreislaufparameter (MAP ≥70 mmHg (ohne Katecholamine), MAP ≤70 mmHg (ohne Katecholamine), Dopamin (≤5 µg/kg/min) oder Dobutamin, Dopamin (>5 µg/kg/min) oder Epinephrin (≤0,1 µg/kg/min) oder Norepinephrin (≤0,1 µg/kg/min), oder Dopamin (>15 µg/kg/min) oder Epinephrin (>0,1 µg/kg/min) oder Norepinephrin (>0,1 µg/kg/min), sowie als letzten Punkt die 24h Diuresemenge in ml dokumentiert.

Im folgenden Teilabschnitt **2.1** werden die laborchemischen Parameter erfasst, die in 24h nach Diagnosestellung am weitesten von der jeweiligen Norm abweichen. Folgende Werten werden dabei erfasst: Kreatinin (µmol/l oder mg/dl), Bilirubin (µmol/l oder mg/dl), Thrombozytenminimum (G/l oder 1/nl oder 1000/µl oder 1/µl), Leukozytenzahl (G/l, 1/nl, 1000/µl oder 1/µl), CRP (µmol/l oder mg/dl oder mg/l), Kreatinin (µmol/l oder mg/dl oder mg/l), Procalcitonin (ng/ml), Laktat (mmol/l oder mg/dl), pH-Wert und Basendefizit (mmol/l).

In Abschnitt **2.2** wird der Tag und die Uhrzeit der ersten Antibiotikagabe für die aktuelle Sepsisperiode datiert. Dabei werden ausschließlich intravenöse Applikationen dokumentiert. Berücksichtigt werden AB Gaben bis zu 24h vor Diagnosestellung, wenn

diese für die aktuelle Sepsisperiode verschrieben wurden. Intraoperative Einmalgaben werden dabei nicht berücksichtigt.

AB-Therapien, welche länger als 24h vor erstmalig erkennbarer sepsisbedingter Organdysfunktion gegeben wurden, werden unter **2.3** „Bereits vorbestehende Antibiotikatherapie“ erfasst und verschlüsselt (siehe Anhang Abbildung 22)

Es wird unterschieden in „infektionsbezogener“ oder „prophylaktischer“ Gabe. Hier werden alle AB-Gaben erfasst, die aus einem anderen Grund als der aktuellen Sepsisperiode appliziert wurden. Es wird die Dauer in Tagen vor Diagnosestellung und ob die Therapie für die aktuelle Sepsisperiode geändert wurde dokumentiert.

In Abschnitt **2.4** werden „Blutkulturen und Fokussanierung“ erfasst. Es werden nur die BK (Blutkulturen) erfasst, die innerhalb der ersten 24h nach Beginn der Sepsisperiode abgenommen wurden, oder BK die vor dokumentierter Diagnosestellung abgenommen wurden, wenn sich der Verdacht auf die aktuelle Sepsisperiode bezieht. Es wird hierbei differenziert ob die Abnahme vor oder nach AB-Gabe erfolgte. Wird hierbei die vorbestehende AB-Therapie nicht für die aktuelle Sepsisperiode geändert, wird dies als „nach AB-Gabe“ gewertet. Es wird die Anzahl abgenommener Sets erfasst, wobei sich ein Set immer aus einer aeroben und anaeroben Abnahmeflasche zusammen setzt. Die Fokussanierung ist dabei definiert als Entfernung einer definierten anatomischen Infektionsquelle, die entweder durch eine chirurgische oder interventionelle Technik saniert wird [4]. Eine interventionelle Fokussanierung entspricht dabei zum Beispiel einer CT- und/oder Sonografie gestützten Abszesspunktion oder Entfernung von Kathetern. Eine Bronchoskopie wird nicht als Sanierung gewertet. Ob die Sanierung erfolgreich oder frustran verlief ist dabei zu dokumentieren. Der Zeitpunkt der chirurgischen Fokussanierung entspricht der „Schnittzeit“ des operativen Eingriffs.

Im Abschnitt **2.5** erfolgt die 5 Tage Evaluation. Hat sich der Verdacht bestätigt? Gab es evtl. andere Ursachen, welche die Organdysfunktion erklären wie z.B. kardiogener Schock, hämorrhagischer Schock, sonstiger Volumenmangel oder Andere Ursachen? Wurde die Infektion durch den mikrobiologischen, klinischen oder den Verdacht einer Infektion gesichert? Es wird das Ergebnis der Blutkulturen dokumentiert. Zur Auswahl stehen hier „positiver Pathogennachweis“, wobei mindestens eine BK einen pathogenen Keim, das heißt alle außer Hautkeime, nachweisen muss. Bei Hautkeimen müssen mindestens 2 Sets von zwei unterschiedlichen Punktionsorten einen positiven Befund aufweisen. Eine weitere Option ist „ positiv Verunreinigung“. Hierbei handelt es sich um ein Set mit positivem Hautkeim, was als abnahmebedingte Verunreinigung gewertet wird. „Negativ“,

„unbekannt“ oder „keine BK“ sind weitere Optionen. Die nachgewiesenen Erreger aus den BK werden mittels Schlüssel erfasst (siehe im Anhang Abbildung 23 und Abbildung 24).
Ein weiterer Dokumentationsunterpunkt ist das Ergebnis der Mikrobiologie vom primären Infektionsort. Ist dieser positiv, negativ, nicht abgenommen oder unbekannt. Als letztes in diesem Teilabschnitt wird erfasst, ob die antimikrobielle Therapie in den darauf folgenden 5 Tagen nach Diagnose erweitert, deeskaliert oder nicht geändert wurde, oder ob keine AB vorhanden war. Wurde die antibiotische Therapie in den ersten 5 Tagen erweitert, wurde dies als „inadäquate“ Initialtherapie gewertet.
Der Abschnitt **3.1** dokumentiert den weiteren Verlauf. Kam es in den 14 Tagen nach Diagnosestellung zur Dialysepflichtigkeit, oder bestand bereits eine Dialysepflicht? An welchem Datum wurde die AB-Therapie beendet? Hierunter ist ein erstes antibiotikafreies Intervall von mindestens 24h zu verstehen. Erfolgte eine Verlegung von der ITS vor der Beendigung der AB-Therapie, wird das Verlegungsdatum der ITS als Beendigungsdatum angesehen. Wurde die Verlegung auf eine andere ITS im Haus vorgenommen, so wird der Applikationszeitraum weiterhin beobachtet. Als letzter Unterpunkt dieses Abschnittes wird der maximale Laktatwert (mmol/l oder mg/dl) im Zeitraum von 24h bis 48h nach Diagnose dokumentiert.
Unter **3.2** wird der 28-Tage Status erhoben. Dieser dokumentiert ob der Patient nach 28 Tage „verstorben“ ist oder „überlebt“ hat.
In den letzten beiden Abschnitten **3.3** ITS-Entlassung und **3.4** Krankenhausentlassung ist das jeweilige Datum zu vermerken und ob der Patient verstorben ist oder nicht.

2.3 SAPS II Score

Der Simplified Acute Physiology Score II (SAPS II) wurde entwickelt, um in klinischen Studien eine Maßzahl für den physiologischen Zustand eines Patienten und dem Schweregrad der Erkrankung zu bekommen (siehe Anhang Tabelle 15). So können in klinische Studien Gruppen von Patienten bezüglich ihres allgemeinen Gesundheitszustands verglichen werden, z.B. um den Einfluss einer unterschiedlichen Erkrankungsschwere in verschiedenen Studiengruppen erkennen zu können. Er wird auch zur Verlaufsbeurteilung der Krankheitsschwere während der Behandlung eingesetzt [40]. In diese Studie geht der am weitesten von der Norm abweichende Wert der ersten 24h nach Diagnosestellung ein.

2.4 Zeitintervalle

Die Zeitintervalle bis zur AB-Gabe wurden zu Vergleichszwecken in folgende Kategorien eingeteilt, abhängig von der jeweiligen vergangen Zeit ab Diagnosestellung: vorbestehende AB, ≤ 1h, 1-3h, 3-6h und > 6h [4, 13]. Die Fokussanierungsintervalle sind definiert als ≤ 6h und > 6h, um einen Bezug zu den geforderten SSC-Guidelines Fokussanierungszeiten herzustellen [10].

2.5 Statistische Analysen

Primärer Endpunkt war das 28-Tage Outcome nach Beginn einer schwere Sepsis/septischen Schocks. Die kategoriellen Variablen sind als absolute und/oder relative Häufigkeiten dargestellt. Die quantitativen Variablen in den einzelnen Tabellen wurden als Mediane mit Minimum- und Maximumwerten dargestellt, sowie den Interquartilenbereich (1. Quartile – 3. Quartile) (IQR). Für die statistischen Auswertungen wurden sowohl Microsoft Office Excel 2003, als auch IBM SPSS Statistics Version 22 genutzt. Folgende Testverfahren kamen zur Anwendung: Gruppenvariablen wurden mittels Wilcoxon-Mann-Whitney-Test für unabhängige Stichproben, und Häufigkeitsverteilungen wurden mittels Chi-Quadrat-Test verglichen. Das Signifikanzniveau wurde auf $p = 0,05$ festgelegt.

3. Ergebnisse

3.1 Verteilung auf der Anästhesiologischen Intensivstation

In der vorliegenden Arbeit wurden insgesamt 92 Patienten im Zeitraum vom 01.07.2011 bis zum 31.07.2012 erfasst. Davon ergaben sich bei 37 Patienten im Verlauf der Beobachtung Ausschlusskriterien wie unter Abschnitt 2.2.3 beschrieben oder Probleme in der genauen zeitlichen Bestimmung der sepsisbedingten Organdysfunktion (nähere Erläuterung siehe 4. Diskussion). Insgesamt erfüllten 55 Patienten alle Kriterien, um in die Auswertung eingeschlossen zu werden. Die Verteilung der Organdysfunktionen in den ersten **12h** nach Diagnosestellung setzte sich folgendermaßen zusammen: septische Enzephalopathie n=6 (10,9%), Oxygenierungsstörungen n=44 (80,0%), Schock n=50 (90,9%) (davon mit Vasopressorgabe n=47 (94,0%), Inotropikagabe n=10 (20,0%)), akutes Nierenversagen n=12 (21,8%) (davon ohne Dialyse n=7 (12,7%), mit Dialyse n=5 (9,1%)), Thrombozytopenie n=10 (18,2%) und metabolische Azidose n=35 (63,6%). Bei n=49 Patienten (89,1%) lagen mehr als eine Organdysfunktion vor. Eine detaillierte Übersicht der Patientencharakteristika kann der Tabelle 1 und Tabelle 2 entnommen werden. Die Gesamt 28-Tage Letalität betrug 25,5%, die ITS Letalität 30,9% und die Krankenhaus Letalität 32,7%. In 90,9% erfolgte der Versuch eines mikrobiologischen Nachweises vom Primärort. Dieser ergab in 96,0% einen positiven Befund.

Tabelle 1: Demografische und klinische Charakteristika des Ulmer Gesamt-Patientenkollektivs mit schwerer Sepsis/septischem Schock. (Universitätsmedizin Ulm 01.07.2011 - 31.07.2012)

	28-Tage überlebt n=41	28-Tage verstorben n=14	Gesamt N=55	p-Wert
Alter (Median)	66	72	66	0,212
(Min.;IQR;Max.)	(19;54-74;87)	(51;61-77;85)	(19;58-77;87)	
ITS Liegedauer in d	20	13	18	0,075
	(2;10-35; 91)	(6;10-19;27)	(2;10-33;91)	
Krankenhaus Liegedauer in d	35	16	33	0,001
	(8; 22-50; 258)	(7;10-25;72)	(7;18-50;258)	
Krankenhausliegedauer vor Sepsis in d	1,0	2,0	2,0	0,937
	(0;1-6;29)	(0;1-5;34)	(0;1-5;34)	
SAPS II-Score	35	36	35	0,411
	(12;26-40;54)	(25;30-41;69)	(12;27- 40;69)	
max. Laktat innerhalb 24h (mmol/l)	3,1	2,5	2,9	0,877
	(1,0;1,8-5,5;16,0)	(1,2;2,0-4,3;18,0)	(1,0;1,8-5,4;18,0)	
max. Laktat innerhalb 24-48h (mmol/l)	1,9	1,3	1,9	0,521
	(0,7;1,4-3,3;5,6)	(0,8;1,0-3,4;13,0)	(0,7;1,2-3,3;13,0)	
Delta Laktat (mmol/l)	0,8	0,9	0,9	0,898
	(-1,2;0,1-2,1;12,0)	(-0,6;0,2-1,9;5,3)	(-1,2;0,2-2,0;12,0)	

Die quantitativen Variablen sind als Mediane mit Minimum-, IQR und Maximumwerten dargestellt. Der SAPS II Score ist der maximale Wert innerhalb der ersten 24h nach Diagnosestellung. Delta Laktat = Laktat innerhalb 24h - Laktat innerhalb 24-48h. Der p-Wert bezieht sich auf die Unterschiede zwischen überlebt und verstorben. d = Tage, ITS = Intensivstation.

Tabelle 2: Demografische und klinische Charakteristika des Ulmer Gesamt-Patientenkollektivs mit schwerer Sepsis/septischem Schock. (Universitätsmedizin Ulm 01.07.2011 - 31.07.2012)

	28-Tage überlebt n=41	28-Tage verstorben n=14	Gesamt N=55	p-Wert
Geschlecht				0,899
männlich	30 (73,2%)	10 (71,4%)	40 (72,7%)	
weiblich	11 (26,8%)	4 (28,6%)	15 (27,3%)	
Art der Aufnahme				
chirurgisch geplant	7 (17,1%)	1 (7,1%)	8 (14,5%)	
chirurgisch ungeplant	15 (36,6%)	6 (42,9%)	21 (38,2%)	
Trauma	7 (17,1%)	0 (0%)	7 (12,7%)	
medizinisch	12 (29,3%)	7 (50,0%)	19 (34,5%)	
andere	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Ort der Diagnosestellung				0,990
Notaufnahme	4 (9,8%)	1 (7,1%)	5 (9,1%)	
Intensivstation (ITS)	26 (63,4%)	9 (64,3%)	35 (63,6%)	
Operationssaal	6 (14,6%)	2 (14,3%)	8 (14,5%)	
Normalstation	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Notarzt	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Chirurgische Wachstation (IMC)	5 (12,2%)	2 (14,3%)	7 (12,7%)	
Infektionsursprung				0,515
ambulant	18 (43,9%)	6 (42,9%)	24 (43,6%)	
nosokomial (ITS/IMC)	14 (34,1%)	3 (21,4%)	17 (30,9%)	
nosokomial (Normalstation/Pflegeheim)	9 (22,0%)	5 (35,7%)	14 (25,5%)	
Fokus der Infektion (mehrfach Antwort möglich)				
Pneumonie	19 (46,3%)	7 (50,0%)	26 (47,3%)	0,813
oberer Atemweg	5 (12,2%)	1 (7,1%)	6 (10,9%)	0,601
gastrointestinal	17 (41,5%)	4 (28,6%)	21 (38,2%)	0,391
kardiovaskulär	1 (2,4%)	0 (0%)	1 (1,8%)	
intraabdominell	25 (61,0%)	7 (50,0%)	32 (58,2%)	0,472
urogenital	1 (2,4%)	1 (7,1%)	2 (3,6%)	
Wundinfekt	2 (4,9%)	1 (7,1%)	3 (5,5%)	
Knochen/Weichteil	3 (7,3%)	1 (7,1%)	4 (7,3%)	
ZNS	1 (2,4%)	0 (0%)	1 (1,8%)	
prim. Bakteriämie	1 (2,4%)	0 (0%)	1 (1,8%)	
Katheterinfekt	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
thorakal	3 (7,3%)	0 (0%)	3 (5,5%)	
Abteilungen				0,638
Visceralchirurgisch	24 (70,6%)	10 (29,4%)	34 (61,8%)	
Gefäß- Thoraxchirurgisch	8 (88,9%)	1 (11,1%)	9 (16,4%)	
Unfallchirurgisch	5 (83,3%)	1 (16,7%)	6 (10,9%)	
Neurochirurgisch	4 (66,7%)	2 (50,0%)	6 (10,9%)	

Die kategoriellen Variablen sind als absolute und relative Häufigkeiten dargestellt. Der p-Wert bezieht sich auf die Unterschiede zwischen überlebt und verstorben.

Die Daten dieser Studie zeigen eine signifikante Prädisposition für das männliche Geschlecht an einer schwere Sepsis/septischen Schock zu erkranken ($p < 0{,}001$).

In 21,8% kam es in den ersten 14 Tagen nach Diagnose zur Dialysepflichtigkeit, bei 1,8% bestand bereits eine Dialysepflicht vor Diagnose und in 76,4% kam es im Verlauf nicht zur

Dialysepflichtigkeit.

Blutkulturen wurden bei 19 Patienten (34,5%) vor AB-Gabe abgenommen, wovon 7 (36,8%) einen positiven Pathogennachweis erbrachten, 4 (21,1%) eine Verunreinigung aufwiesen und bei 8 (42,1%) ein negatives Ergebnis vorlag. Bei 7 Patienten (12,7%) erfolgte eine Abnahme erst nach AB Gabe und bei 29 (52,7%) wurden keine BK abgenommen (Abbildung 2). Die Verteilung der abgenommenen Set-Anzahl ist der Abbildung 3 zu entnehmen. In 70,0% (n=7) der positiven BK wurde ein gram positiver aerober Keim, und in 30,0% (n=3) ein gram negativer aerober Keim nachgewiesen. Von den n=8 positiven BK bekamen 2 eine antimikrobielle Therapie vor der erster Organdysfunktion und 6 Patienten nach Beginn der Organdysfunktion.

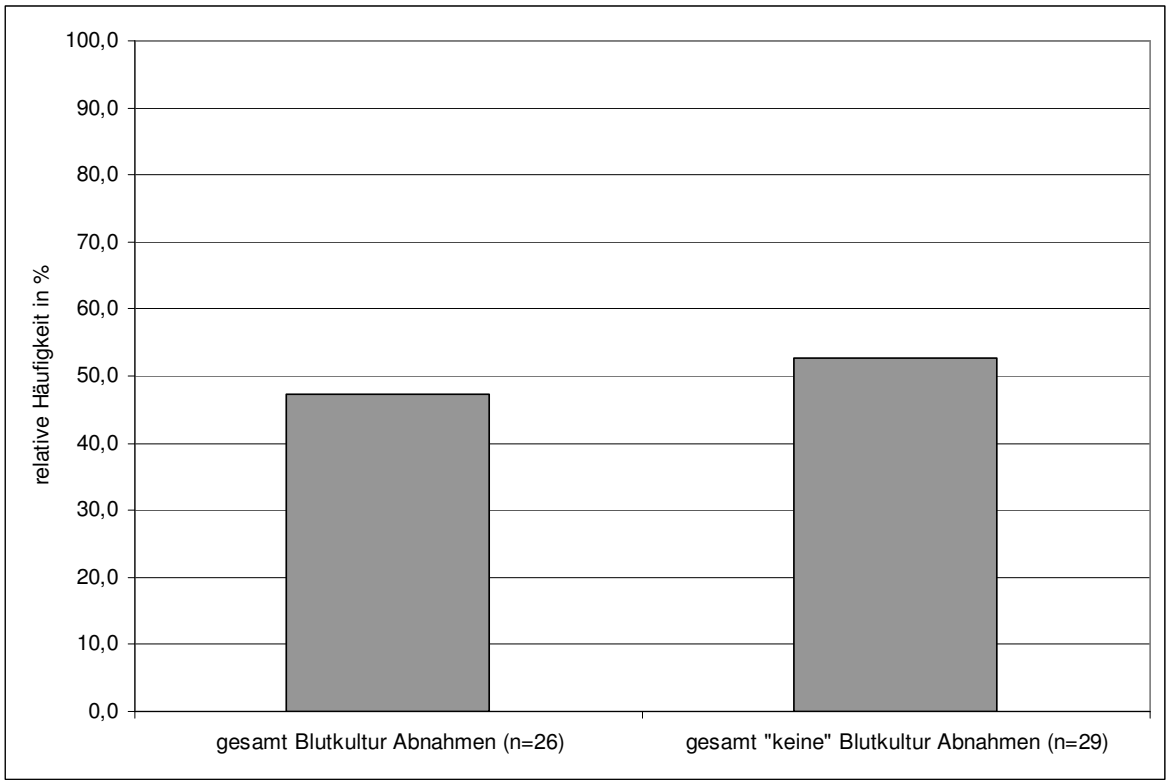

Abbildung 2: Relative Häufigkeitsverteilung abgenommener Blutkulturen am Ulmer Gesamt-Patientenkollektiv mit schwerer Sepsis/septischem Schock. (Universitätsmedizin Ulm 01.07.2011 - 31.07.2012)

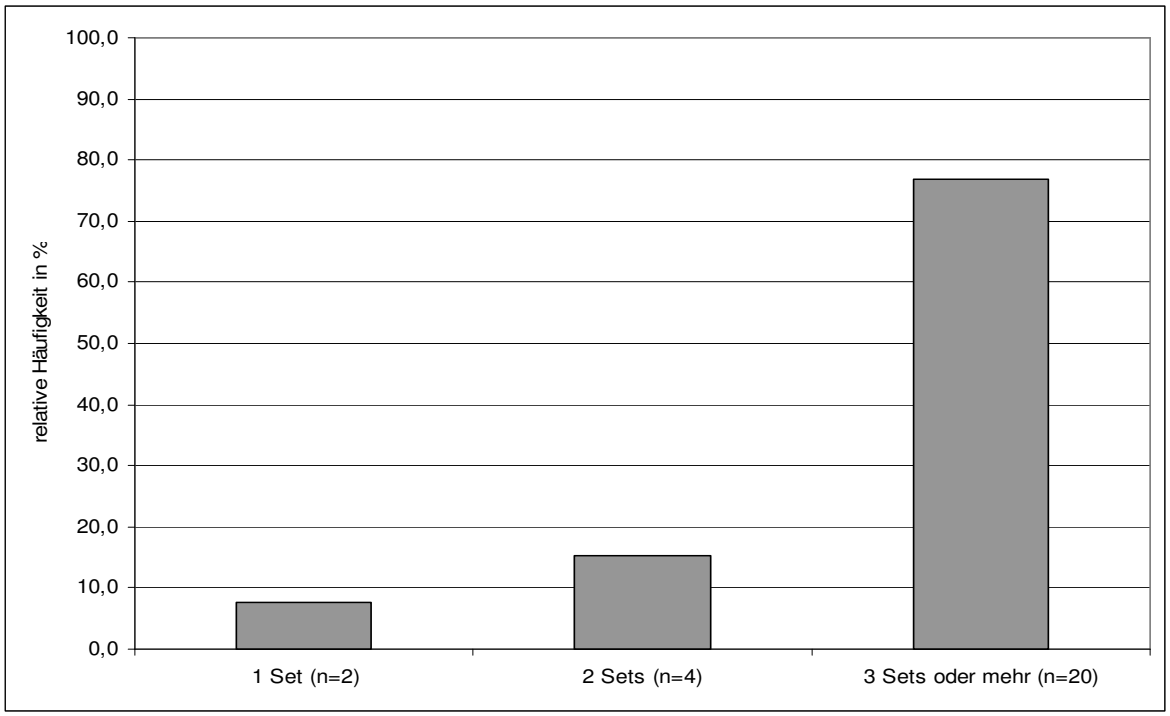

Abbildung 3: Häufigkeitsverteilung der Anzahl der abgenommenen Blutkultursets von den Gesamt-Blutkulturabnahmen des Ulmer Patientenkollektivs mit schwerer Sepsis/septischem Schock. (Universitätsmedizin Ulm 01.07.2011 - 31.07.2012)

Schaut man sich die Verteilung der jeweiligen Stationen in Hinblick auf das Erfolgen oder Nichterfolgen der Blutkulturabnahme an, so ergibt sich folgende grafische Darstellung:

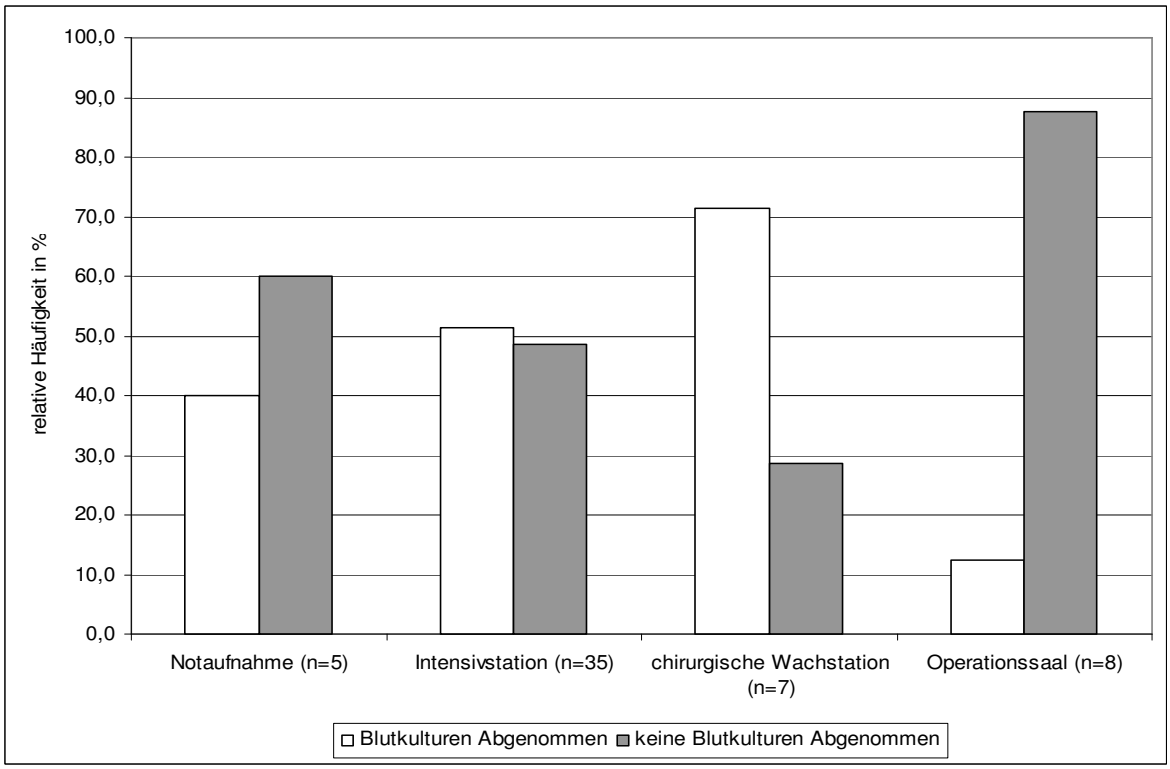

Abbildung 4: Häufigkeitsverteilung der abgenommenen Blutkulturen in Abhängigkeit vom jeweiligen Diagnoseort, bezogen auf das Ulmer Gesamt-Patientenkollektiv mit schwerer Sepsis/septischem Schock. (Universitätsmedizin Ulm 01.07.2011 - 31.07.2012)

Das am häufigsten verschriebene, empirische Antibiotikum war Piperacillin/Tazobactam mit 56,9%. Andere Antibiotika waren Meropenem mit 13,8%, Cefuroxim und Metronidazol mit jeweils 8,6%. In 81,3% wurde eine antibiotische Monotherapie bei Diagnosestellung gewählt. In 16,7% wurde eine Zweifach-Kombination und in 2,1% eine Dreifach-Kombination gewählt. Die empirische Therapie wurde in 50,9% innerhalb der ersten 5 Tage eskaliert, in 7,3% wurde deeskaliert und in 41,8% wurde die gewählte Therapie beibehalten.

Die Dauer der Antibiosetherapie betrug im Median 9 (IQR: 7-12) Tage.

3.2 Einflussfaktoren auf das Outcome des Ulmer Kollektivs

3.2.1 Antibiosezeiten

Es gab keinen Patienten, der keine antibiotische Therapie erhalten hat. Bei 14 Patienten wurde eine „vorbestehende Antibiotikatherapie“ verzeichnet. Diese wurde in 10 Fällen infektionsbezogen gegeben, in 3 Fällen wurde diese als Prophylaxe verabreicht und in einem Fall war die Indikation unbekannt. Insgesamt wurde bei 7 Patienten die „vorbestehende Antibiotikatherapie“ für die aktuelle Sepsisperiode geändert und in 7 Fällen unverändert weitergegeben.

Die Medianzeit bis AB Gabe betrug 1,6 (IQR: 0,3 - 4,0) Stunden in der Gesamtpopulation und 2,0 (IQR: 1,0 - 5,1) Stunden, wenn die Antibiose nach Beginn der ersten Organdysfunktion gegeben wurde.

Insgesamt hatten 12,7% der Patienten vom Ulmer Gesamtkollektiv zum Zeitpunkt der ersten Organdysfunktion bereits eine „vorbestehende“ antimikrobielle Therapie erhalten. 36,4% der Studienpatienten erhielten eine Antibiose im ≤ 1h Zeitfenster (-24h bis 1h vor/nach Diagnose), 21,8% innerhalb von 1-3h, 14,6% innerhalb des 3-6h Zeitfensters und 14,6% später als 6h. Betrachtet man ausschließlich das Zeitfenster 0-1h ab Diagnose so erfolgte eine AB Gabe in 20,0% vom Gesamtkollektiv.

In Abbildung 5 ist die 28-Tage Letalität in Abhängigkeit vom Antibiose Zeitintervall ab Organdysfunktion abgebildet.

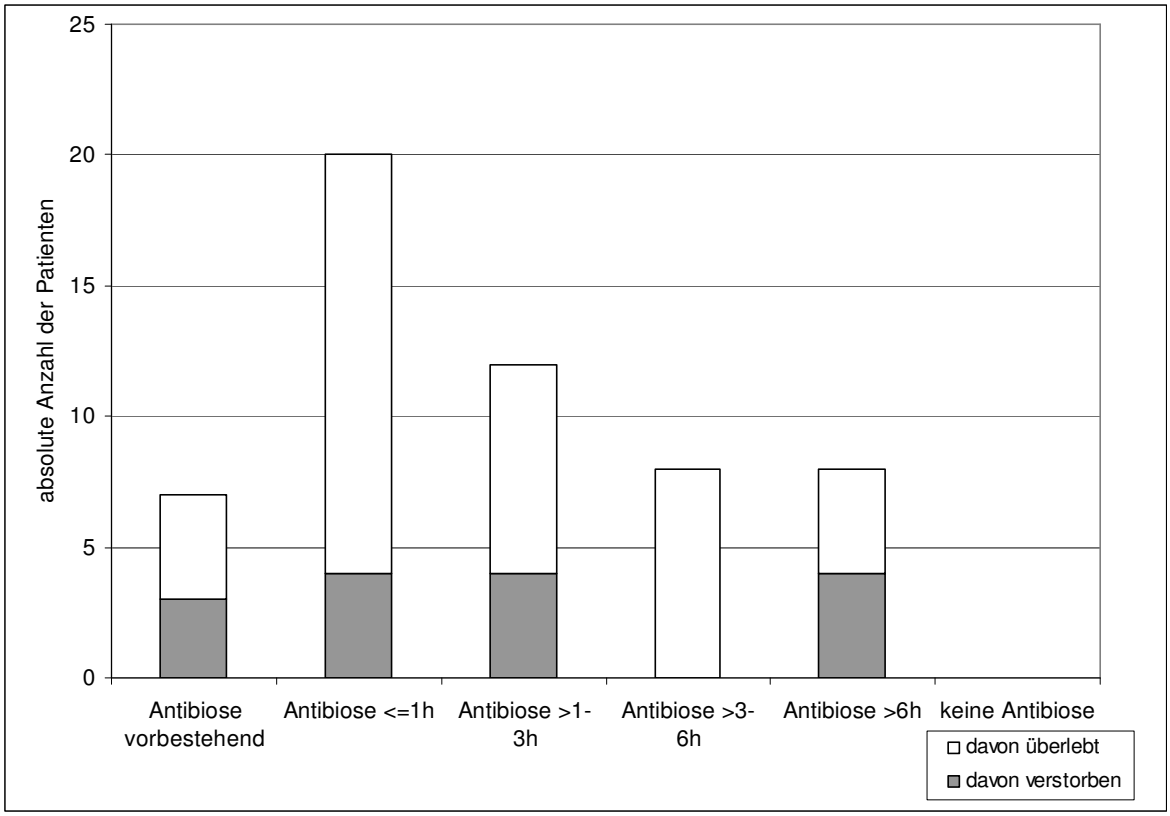

Abbildung 5: Einteilung der Patienten mit schwerer Sepsis/septischem Schock des Ulmer Gesamtkollektivs nach Antibiose Zeitintervallen mit Darstellung der relativen 28-Tage Letalität. (Universitätsmedizin Ulm 01.07.2011 - 31.07.2012)

Teilt man das Patientenkollektiv in eine Gruppe, welche eine AB innerhalb eines Zeitfensters von ≤ 1h erhalten hat, und die andere Gruppe, welche eine AB nach Ablauf von 1h erhalten hat, und vergleicht beide Gruppen hinsichtlich ihres 28-Tage Outcome, so erhält man folgende Vier-Felder Tafel, ergänzt mit einer statistischen Signifikanzkontrolle:

Tabelle 3: 28-Tage Outcome in Abhängigkeit vom Antibiose Zeitintervall ≤1h oder >1h des Ulmer Patientenkollektivs mit schwerer Sepsis/septischem Schock. Patienten mit einer vorbestehenden Antibiose wurden hierbei nicht berücksichtigt. (Universitätsmedizin Ulm 01.07.2011 - 31.07.2012)

	28-Tage überlebt	28-Tage verstorben	Gesamt	p-Wert
Zeitintervalle bis Antibiose:				0,499
≤1h	16	4	20	
>1h	20	8	28	
Gesamt	36	12	48	

Die Antibiosezeiten der 28-Tage-, ITS- und Krankenhaus überlebt/verstorben Gruppen sind in der folgenden Tabelle dargestellt:

Tabelle 4: Outcome des Ulmer Gesamt-Patientenkollektivs mit schwerer Sepsis/septischem Schock in Abhängigkeit von den Zeiten bis zur Antibiosegabe. (Universitätsmedizin Ulm 01.07.2011 - 31.07.2012)

	überlebt	verstorben	p-Wert
Zeit bis Antibiose (in h)			
28-Tage Überleben	1,6	1,8	0,520
	(-9,0;0,2-4,0;18,0)	(-14,0;0,3 - 13,1;26,0)	
ITS Überleben	1,6	1,8	0,346
	(-9,0:0,2-4,0;18,0)	(-14,0;0,4-11,4;26,0)	
Krankenhaus Überleben	1,5	2,0	0,295
	(-9,0;0,1-4,0;18,0)	(-14,0;0,5-10,5;26,0)	

Die quantitativen Variablen sind als Mediane mit Minimum, IQR und Maximum dargestellt. Der p-Wert bezieht sich auf die Unterschiede zwischen überlebt und verstorben. ITS = Intensivstation.

Betrachtet man die Zeit bis zur Gabe der ersten AB, unterteilt nach den einzelnen Stationen auf denen die erste Organdysfunktion dokumentiert wurde, so ergibt sich folgende Abbildung:

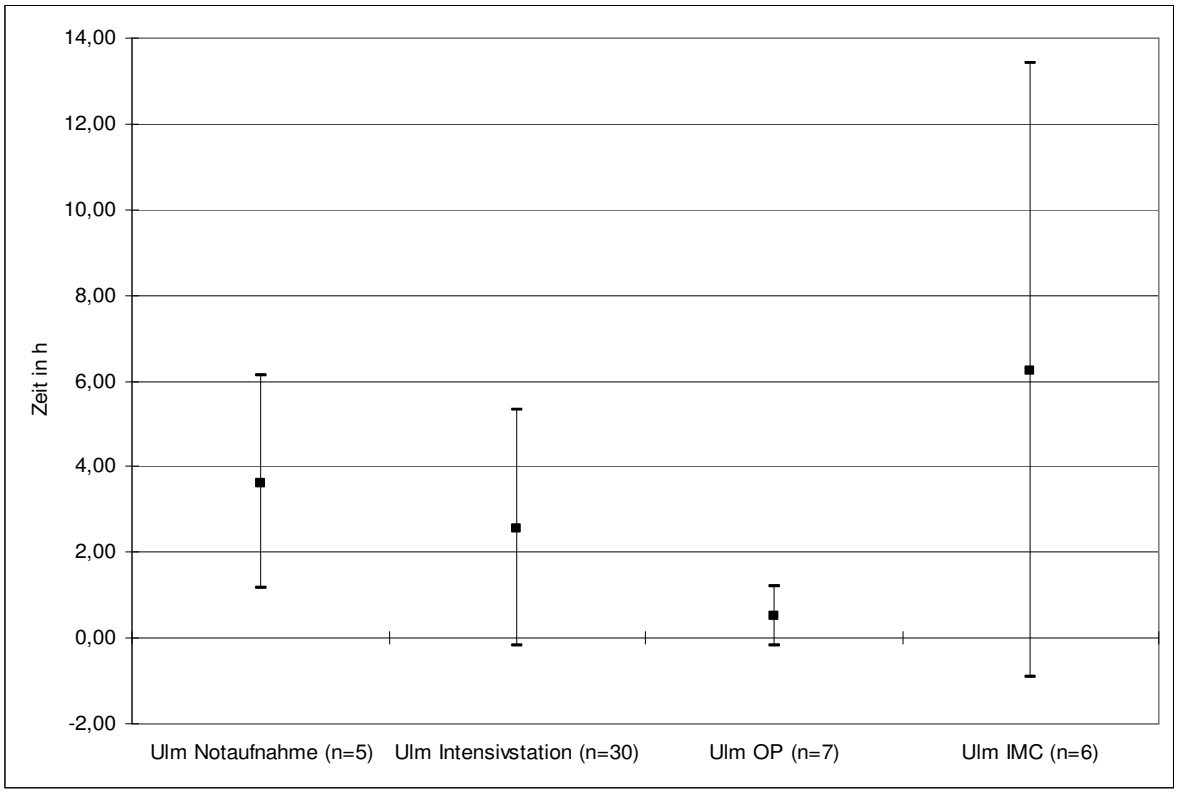

Abbildung 6: Zeitdauer bis zur ersten Antibiosegabe ab Diagnosestellung, dargestellt als Mittelwert mit dem 95% Konfidenzintervall, in Abhängigkeit vom Diagnoseort (Operationssaal = OP, chirurgische Wachstation = IMC) der Erstdokumentation des Ulmer Gesamt-Patientenkollektivs mit schwerer Sepsis/septischem Schock. (Universitätsmedizin Ulm 01.07.2011 - 31.07.2012)

Es lagen keine dokumentierten Fälle der schweren Sepsis bzw. septischen Schocks für die Normalstationen oder der notärztlichen Versorgung vor.

3.2.2 Fokussanierungszeiten und Sanierungserfolg

Eine Fokussanierung erfolgte in 63,6% (n=35) von der Gesamtpopulation. Davon erhielten alle Patienten eine chirurgische Fokussanierung, wovon 80,0% (n=28) als erfolgreich gewertet wurden. Die gesamt Medianzeit bis zur Fokussanierung betrug 3,95 (IQR: -1,2 – 13,3) Stunden, wobei in der Gruppe, in der die Fokussanierung erst nach Beginn der ersten Organdysfunktion erfolgte, der Median bei 6,0 (IQR: 1,4 – 17,0) Stunden lag. In 62,9% (n=22) erfolgte die Sanierung in weniger als 6h ab Organdysfunktion. Darin enthalten sind auch die Patienten, bei denen eine Sanierung noch vor der ersten Organdysfunktion erfolgte (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: 28-Tage Outcome des Ulmer Patientenkollektivs mit schwerer Sepsis/septischem Schock in Abhängigkeit von den Zeitintervallen bis zur Fokussanierung bzw. Sanierungserfolg. (Universitätsmedizin Ulm 01.07.2011 - 31.07.2012)

	28-Tage überlebt	28-Tage verstorben	Gesamt	p-Wert
Zeitintervalle bis Fokussanierung:				0,981
≤6h	17 (77,3%)	5 (22,7%)	22 (62,9%)	
>6h	10 (76,9%)	3 (23,1%)	13 (37,1%)	
Wertung der Sanierbarkeit:				0,159
erfolgreich	23 (82,1%)	5 (17,9%)	28 (80,0%)	
nicht möglich/frustran	4 (57,1%)	3 (42,9%)	7 (20,0%)	

Die kategoriellen Variablen sind als absolute und relative Häufigkeiten dargestellt. Der p-Wert bezieht sich auf den Unterschied im 28 Tage Überleben.

Betrachtet man ausschließlich die Fokussanierungen, welche **nach** der ersten dokumentierten Organdysfunktion aber nicht länger als 6h nach Diagnose durchgeführt wurden, dann erfolgte dies in 48,0% (n=12).

Tabelle 6 gibt eine zusammenfassende Darstellung des Outcome bezogen auf die Fokussanierungszeiten wieder.

Tabelle 6: Outcome des Ulmer Gesamt-Patientenkollektivs mit schwerer Sepsis/septischem Schock in Abhängigkeit von den Zeiten bis zur Fokussanierung. (Universitätsmedizin Ulm 01.07.2011 - 31.07.2012)

	überlebt	verstorben	p-Wert
Zeit bis Fokussanierung (in h)			
28-Tage Überleben	4,0	1,9	0,814
	(-61,5;0,0-12,3;219,3)	(-29,8;-6,0-27,0;59,4)	
ITS Überleben	4,0	2,2	0,812
	(-61,5;-1,0-13,8;219,3)	(-29,8;-3,3-18,6;59,4)	
Krankenhaus Überleben	4,0	3,0	0,709
	(-61,5;-1,6-12,1;60,8)	(-29,75;-2,0-31,2;219,3)	

Die quantitativen Variablen sind als Mediane mit Minimum, IQR und Maximum dargestellt. Der p-Wert bezieht sich auf die Unterschiede zwischen überlebt und verstorben. ITS = Intensivstation.

3.2.3 Aufnahmediagnose schwere Sepsis/septischer Schock

In 65,5% (n=36) der gesamt Studienpatienten lag als Aufnahmediagnose ein septischer Schock und bei 34,5% (n=19) eine schwere Sepsis vor. Untersucht man die Gesamt-Antibiosezeiten in Abhängigkeit von der jeweiligen Aufnahmediagnose schwere Sepsis/septischer Schock ergibt sich kein signifikanter Unterschied (p=0,128).

Tabelle 7 veranschaulicht die zeitlichen Zusammenhänge von Antibiosegabe in Abhängigkeit von der Aufnahmediagnose, bezogen auf das 28-Tage Outcome.

Betrachtet man das Patientenkollektiv, welches eine bereits vorbestehende antibiotische Therapie erhalten hat in Hinblick auf die Änderung dieser Therapie für die aktuelle Sepsisperiode, unterteilt nach der Aufnahmediagnose schwere Sepsis oder septischer Schock, so erfolgte bei den 4 Patienten die sich in einer schweren Sepsis befanden in einem Fall eine Umstellung der vorbestehenden antibiotischen Therapie. Bei den zehn Patienten mit septischen Schock wurde die vorbestehende Therapie in sechs Fällen für die aktuelle Sepsisperiode umgestellt.

Tabelle 7: 28-Tage Outcome des Ulmer Gesamt-Patientenkollektivs in Abhängigkeit von der Zeitdauer bis zur Gabe der Antibiose, bezogen auf die jeweilige Aufnahmediagnose schwere Sepsis/septischer Schock. (Universitätsmedizin Ulm 01.07.2011 - 31.07.2012)

	28-Tage überlebt	28-Tage verstorben	Gesamt	p-Wert
Zeit (in h) bis Antibiose bei Aufnahmediagnose:				
schwere Sepsis	1,5	17,0	2,5	0,039
	(-1,5;0,4-4,0;18,0)	(1,7;3,9-25,4;26,0)	(-1,5;1,0-9,4;26,0)	
septischer Schock	1,6	1,0	1,5	0,500
	(-9,0;0,1-4,0;12,0)	(-14,0;-5,9-2,8;14,0)	(-14,0;0,1-3,9;14,0)	

Die quantitativen Variablen sind als Mediane mit Minimum, IQR und Maximum dargestellt. Der p-Wert bezieht sich auf die Unterschiede zwischen 28 Tage überlebt und verstorben.

Tabelle 8 gibt die Häufigkeitsverteilungen der Aufnahmediagnosen und das entsprechende 28-Tage Outcome wieder. Weiterhin ist eine Einteilung der Patienten im septischen Schock nach AB-Zeitfenster ≤ 1h und >1h auf das 28-Tage Outcome zu entnehmen.

Tabelle 8: 28-Tage Outcome des Ulmer Gesamt-Patientenkollektivs in Abhängigkeit von der Aufnahmediagnose schwere Sepsis/septischer Schock und Einteilung der Patienten mit septischem Schock in Zeitintervalle ≤1h und > 1h. (Universitätsmedizin Ulm 01.07.2011 - 31.07.2012)

	28-Tage überlebt	28-Tage verstorben	Gesamt
Aufnahmediagnose in der Gesamtpopulation			
schwere Sepsis	15 (79,0%)	4 (21,1%)	19 (34,5%)
septischer Schock	26 (72,2%)	10 (27,8%)	36 (65,5%)
Patienten mit septischem Schock. Zeit bis AB:			
≤ 1h	10 (71,4%)	4 (28,6%)	14 (43,8%)
> 1h	14 (77,8%)	4 (22,2%)	18 (56,2%)

Die kategoriellen Variablen sind als absolute und relative Häufigkeiten dargestellt.

Untersucht man die Gesamt-Fokussanierungszeiten (siehe Tabelle 9) in Anhängigkeit von der jeweiligen Aufnahmediagnose schwere Sepsis oder septischer Schock, zeigen sich die Unterschiede als nicht signifikant (p=0,422).

Tabelle 9: 28-Tage Outcome des Ulmer Patientenkollektivs in Abhängigkeit von den Fokussanierungszeiten, bezogen auf die Aufnahmediagnose schwere Sepsis/septischer Schock. (Universitätsmedizin Ulm 01.07.2011 - 31.07.2012)

	28-Tage überlebt	28-Tage verstorben	Gesamt	p-Wert
Fokussanierungszeiten (in h) bei Aufnahmediagnose:				
schwere Sepsis	0,7	16,0	1,1	0,296
	(-61,5;-10,8-8,8;22,7)	(0,8;8,4-23,6;31,2)	(-61,5;-6,3-13,3;31,2)	
septischer Schock	4,0	0,5	4,0	0,340
	(-8,4;0,3-15,3;219,3)	(-29,8;-12,9-25,7;59,4)	(-29,8;-1,0-14,9;219,25)	

Die quantitativen Variablen sind als Mediane mit Minimum, IQR und Maximum dargestellt. Der p-Wert bezieht sich auf die Unterschiede zwischen 28 Tage überlebt und verstorben.

Die Abbildung 7 gibt eine grafische Häufigkeitsverteilung der Abnahmen von Blutkulturen am Ulmer Gesamt-Patientenkollektiv wieder, unterteilt man diese nach der Aufnahmediagnose schwere Sepsis bzw. septischer Schock.

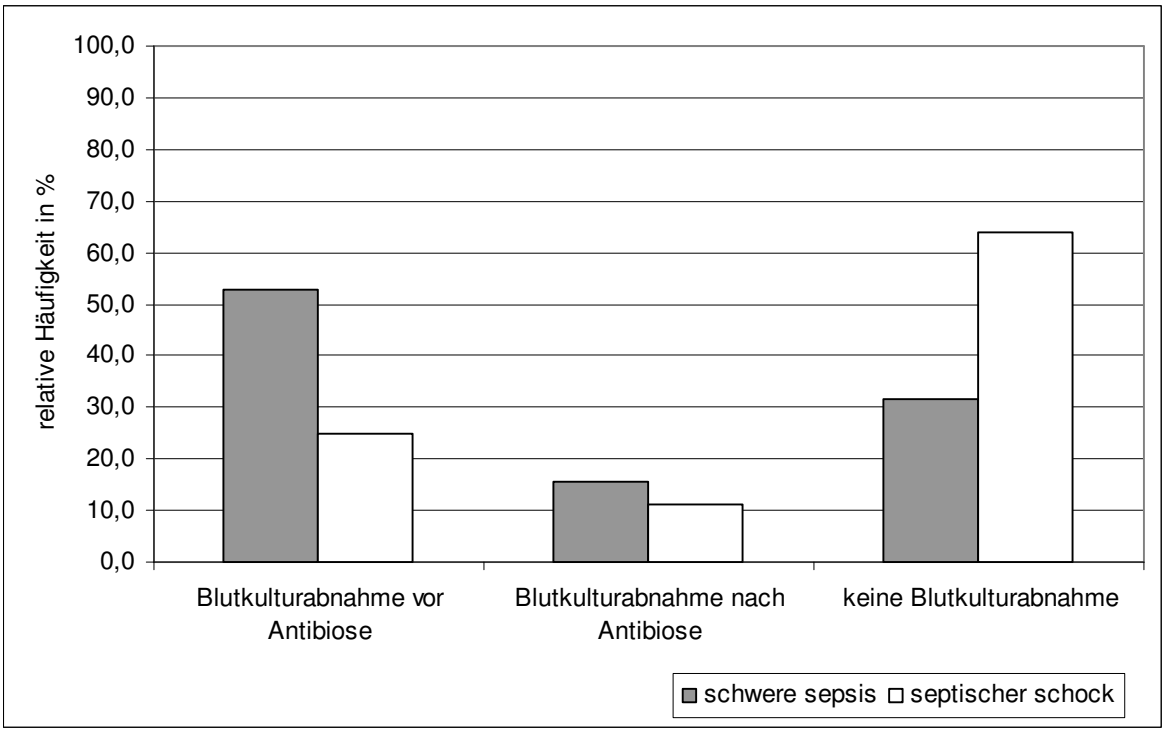

Abbildung 7: Häufigkeitsverteilung der abgenommenen Blutkulturen, bezogen auf das Ulmer Gesamt-Patientenkollektiv in Abhängigkeit von der jeweiligen Aufnahmediagnose schwere Sepsis/septischer Schock. (Universitätsmedizin Ulm 01.07.2011 - 31.07.2012)

3.2.4 Änderung der antimikrobiellen Therapie im Verlauf

Die 28-Tage Sterblichkeit von Patienten, bei denen im Krankheitsverlauf eine Deeskalation der antimikrobiellen Therapie erfolgte, betrug 25,0%, bei denen ohne Deeskalation (= Therapieerweiterung oder keine Änderung der Therapie) lag die Letalität bei 25,5%. Hier zeigte sich entsprechend der ähnlichen Sterberaten keine Signifikanz (p=0,983) (siehe auch Tabelle 10).

Tabelle 10: 28-Tage Outcome des Ulmer Gesamt-Patientenkollektivs mit schwerer Sepsis/septischem Schock in Abhängigkeit von Deeskalation/keine Deeskalation der antimikrobiellen Therapie. (Universitätsmedizin Ulm 01.07.2011 - 31.07.2012)

		28-Tage Outcome		Gesamt-
		überlebt	verstorben	summe
Wurde die Antibiose in den ersten 5 Tagen	keine Deeskalation	38	13	51
geändert:	Deeskalation	3	1	4
Gesamtsumme		14	41	55

3.2.5 Blutkulturen

Betrachtet man die 28-Tage Letalität in Abhängigkeit ob die antimikrobielle Therapie vor oder nach der Blutkulturabnahme erfolgte, so erhält man folgende Tabelle:

Tabelle 11: 28-Tage Letalität von Patienten mit schwerer Sepsis/septischem Schock in Abhängigkeit von der Blutkultur Abnahme vor oder nach Antibiosegabe des Ulmer Patientenkollektivs. (Universitätsmedizin Ulm 01.07.2011 - 31.07.2012)

		28 Tage Outcome		
		überlebt	verstorben	Gesamtsumme
Blutkulturabnahme	vor Antibiose Gabe	15	4	19
	nach Antibiose Gabe	6	1	7
Gesamtsumme		21	5	26

Ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des 28-Tage Outcome konnte nicht gezeigt werden (p=0,698).

3.3 Vergleich der Ulmer Daten mit den multizentrischen Daten

Die in Ulm erhobenen Daten (Zeitraum: 01.07.2011 - 31.07.2012), wurden mit den Ergebnissen aus den an der multizentrischen Studie beteiligten Zentren, welche im Evaluierungszeitraum (01.07.2011 - 30.06.2013) erhoben wurden, verglichen. Dabei ist in folgende Zentren zu unterscheiden:

- Kontrollzentren bestehend aus:

  Kontrollzentrum Ulm

  Kontrollzentren alle übrigen Unikliniken

  Kontrollzentren alle übrigen (Unikliniken und nicht universitäre Kliniken)

- Interventionszentren bestehend aus:

  Interventionszentren alle Unikliniken,

  Interventionszentren alle (Unikliniken und nicht universitäre Kliniken)

- **Alle übrigen Zentren**: – unabhängig ob diese zur Kontroll-, oder Interventionsgruppe zählen
- **Alle übrigen Unikliniken**: – Alle Unikliniken in der Studie, unabhängig ob diese zur Kontroll-, oder Interventionsgruppe zählen

3.3.1 Antibiosezeiten

3.3.1.1 Gesamt Antibiosezeiten im multizentrischen Vergleich

Der Tabelle 12 kann ein Vergleich der Mediane der gesamt Antibiosezeiten des jeweiligen Zentrums entnommen werden.

Tabelle 12: Gesamtzeiten bis zur Antibiosegabe ab Diagnosestellung, unabhängig vom Diagnoseort, des Ulmer Patientenkollektivs im Vergleich zum jeweiligen Zentrum der MEDUSA (Medical Education for Sepsis Source Control and Antibiotics) Studie im Evaluierungszeitraum. (Datenerfassungszeitraum Ulm: 01.07.2011 - 31.07.2012, MEDUSA Studie: 01.07.2011 - 30.06.2013)

	Zeit in h
Ziel	≤ 1,0
Kontrollzentrum Ulm gesamt (n=48)	1,6 (0,3 - 4,0)
Kontrollzentren alle übrigen Unikliniken (n=785)	1,7 (0,1 - 4,7)
Kontrollzentren alle übrigen (n=1391)	2,0 (0,5 - 6,0)
Interventionszentren alle Unikliniken (n=1215)	1,8 (-0,2 - 5,6)
Interventionszentren alle (n=2244)	1,5 (0,1 - 4,5)
Alle übrigen Zentren (n=3635)	1,7 (0,3 - 5,0)
alle übrigen Unikliniken (n=2000)	1,7 (0,0 - 5,3)

Daten sind als Median und IQR dargestellt.

In Abbildung 8 sind die Mittelwerte (MW) der gesamt Antibiosezeiten des jeweiligen Zentrums mit dem unteren 5% Konfidenzintervall (KI) und dem oberen 95% Konfidenzintervall dargestellt, unabhängig vom Ort der Diagnosestellung.

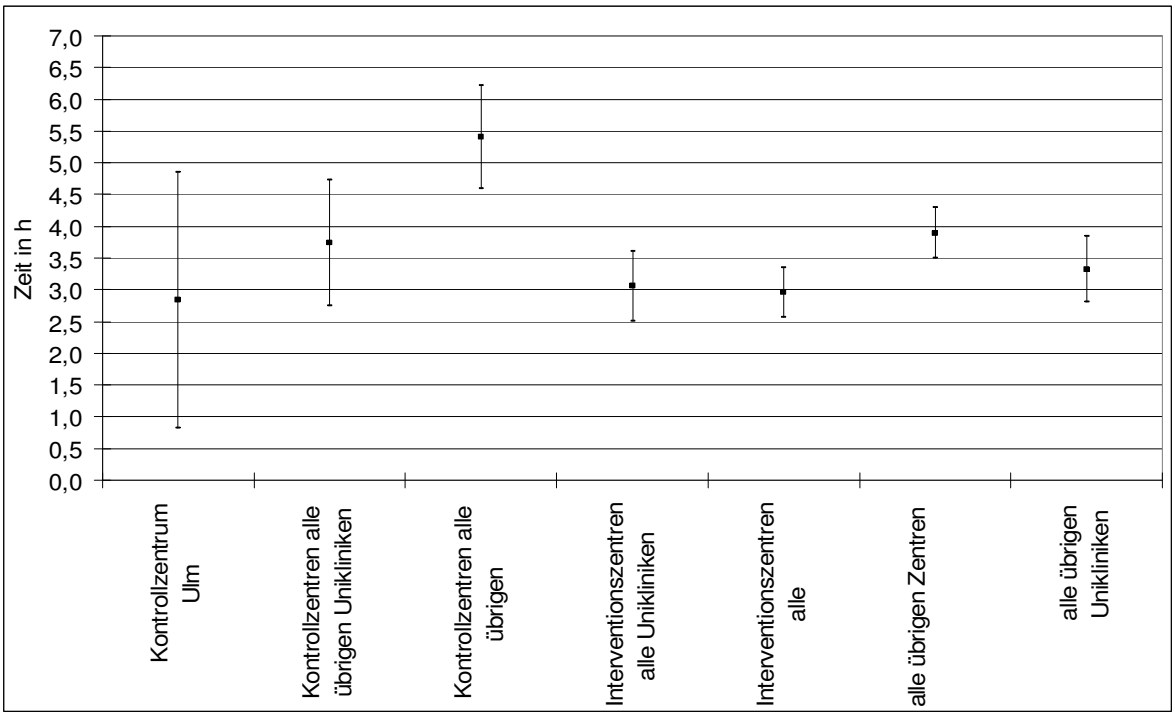

Abbildung 8: Gesamt Antibiosezeiten von Patienten mit schwerer Sepsis/septischem Schock, dargestellt als Mittelwerte mit dem 95% Konfidenzintervall, des Ulmer Patientenkollektivs im Vergleich zum jeweiligen Zentrum der MEDUSA (Medical Education for Sepsis Source Control and Antibiotics) Studie im Evaluierungszeitraum (Datenerfassungszeitraum Ulm: 01.07.2011 - 31.07.2012, MEDUSA Studie: 01.07.2011 - 30.06.2013).

3.3.1.2 Antibiosezeiten auf ITS im multizentrischen Vergleich

Betrachtet man ausschließlich die Zeiten bis zur Gabe der antimikrobiellen Therapie auf den jeweiligen Intensivstationen der einzelnen Zentren, dann ergeben sich folgende Medianzeiten (siehe Tabelle 13) und Mittelwerte mit Konfidenzintervall (siehe Abbildung 9).

Tabelle 13: Zeiten bis zur Antibiosegabe von Patienten mit schwerer Sepsis/septischem Schock ab Diagnosestellung auf den Intensivstationen des Ulmer Patientenkollektiv im Vergleich zum jeweiligen Zentrum der MEDUSA (Medical Education for Sepsis Source Control and Antibiotics) Studie im Evaluierungszeitraum (Datenerfassungszeitraum Ulm: 01.07.2011 - 31.07.2012, MEDUSA Studie: 01.07.2011 - 30.06.2013).

	Zeit in h
Ziel	≤1,0
Kontrollzentrum Ulm (n=30)	1,8 (0,2 - 4,8)
Kontrollzentren alle übrigen Unikliniken (n=493)	1,7 (0,0 - 5,0)
Kontrollzentren alle übrigen (n=782)	1,9 (0,2 - 6,8)
Interventionszentren alle Unikliniken (n=688)	1,9 (-0,7 - 5,5)
Interventionszentren alle (n=1150)	1,5 (0,0 - 5,0)
Alle übrigen Zentren (n=1932)	1,7 (0,0 - 5,5)
Alle übrigen Unikliniken (n=1181)	1,8 (-0,3 - 5,3)

Daten sind als Median und IQR dargestellt.

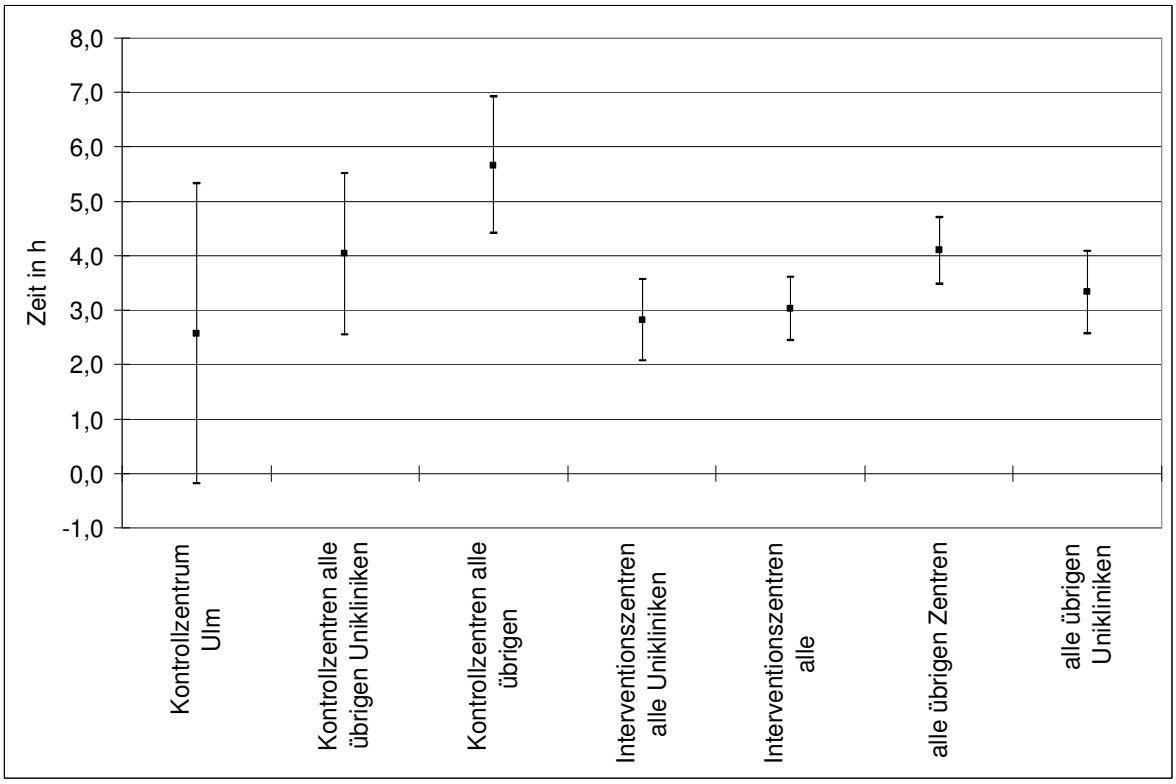

Abbildung 9: Antibiosezeiten von Patienten mit schwerer Sepsis/septischem Schock der jeweiligen Intensivstationen, dargestellt als Mittelwert mit dem 95% Konfidenzintervall, des Ulmer Patientenkollektivs im Vergleich zum jeweiligen Zentrum der MEDUSA (Medical Education for Sepsis Source Control and Antibiotics) Studie im Evaluierungszeitraum (Datenerfassungszeitraum Ulm: 01.07.2011 - 31.07.2012, MEDUSA Studie: 01.07.2011 - 30.06.2013).

3.3.1.3 Antibiosezeiten aller Kontrollzentren in Abhängigkeit vom Diagnoseort

Die Folgende Abbildung gibt in grafischer Darstellung einen Überblick der Zeiten bis zur Antibiose Erstgabe, wenn man die jeweiligen Orte der ersten dokumentierten Organdysfunktion in den Kontrollzentren betrachtet.

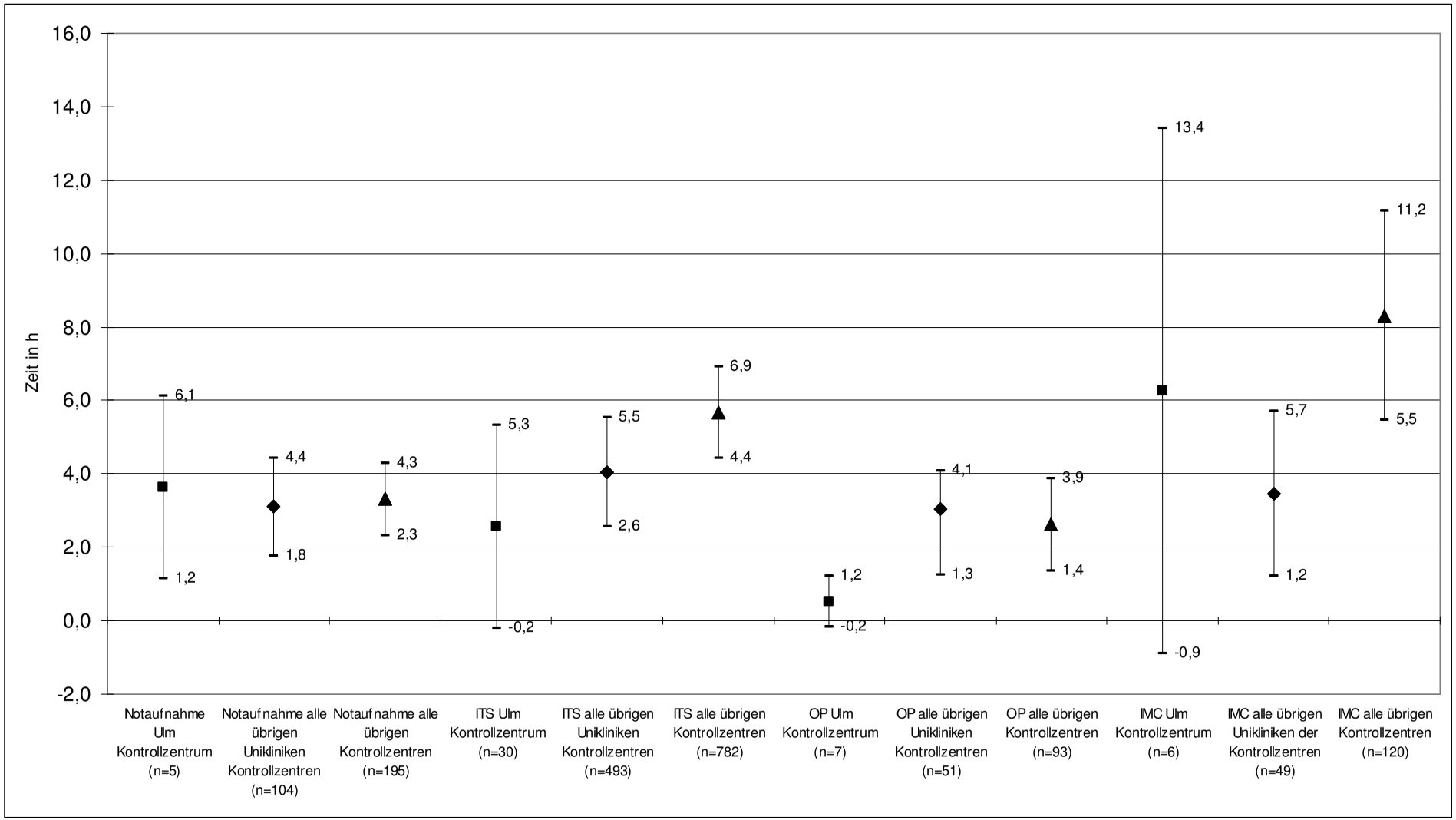

Abbildung 10: Zeiten bis zur Gabe der antimikrobiellen Therapie von Patienten mit schwerer Sepsis/septischem Schock, dargestellt als Mittelwert mit dem 95% Konfidenzintervall, aller Kontrollzentren (Ulmer Patentenkollektiv im Vergleich zu den Kontrollzentren der MEDUSA (Medical Education for Sepsis Source Control and Antibiotics) Studie) in Abhängigkeit vom Diagnoseort (Notaufnahme, Intensivstation = ITS, Operationssaal = OP und chirurgischer Wachstation = IMC) im Evaluierungszeitraum (Datenerfassungszeitraum Ulm: 01.07.2011 - 31.07.2012, MEDUSA Studie: 01.07.2011 - 30.06.2013).

3.3.2 Fokussanierungszeiten

In Tabelle 14 sind die gesamt Fokussanierungszeiten der beteiligten Zentren mit ihren Medianwerten im Vergleich dargestellt.

Tabelle 14: Gesamtzeiten bis zur Fokussanierung von Patienten mit schwerer Sepsis/septischem Schock, unabhängig vom Diagnoseort, des Ulmer Patientenkollektivs im Vergleich zum jeweiligen Zentrum der MEDUSA (Medical Education for Sepsis Source Control and Antibiotics) Studie im Evaluierungszeitraum (Datenerfassungszeitraum Ulm: 01.07.2011 - 31.07.2012, MEDUSA Studie: 01.07.2011 - 30.06.2013).

	Zeit in h
Ziel	≤6,0
Kontrollzentrum Ulm (n=35)	4,0 (-1,2 - 13,3)
Kontrollzentren alle übrigen Unikliniken (n=311)	-0,3 (-3,3 - 5,1)
Kontrollzentren alle übrigen (n=539)	1,6 (-2,3 - 7,9)
Interventionszentren alle Unikliniken (n=528)	0,8 (-2,0 - 8,3)
Interventionszentren alle (n=988)	1,6 (-1,3 - 10,0)
alle übrigen Zentren (n=1527)	1,6 (-1,7 - 9,1)
alle übrigen Unikliniken (n=839)	0,5 (-2,8 - 6,8)

Daten sind als Median und IQR dargestellt

In Abbildung 11 sind die gesamt Fokussanierungszeiten als MW mit dem KI der einzelnen Zentren grafisch dargestellt.

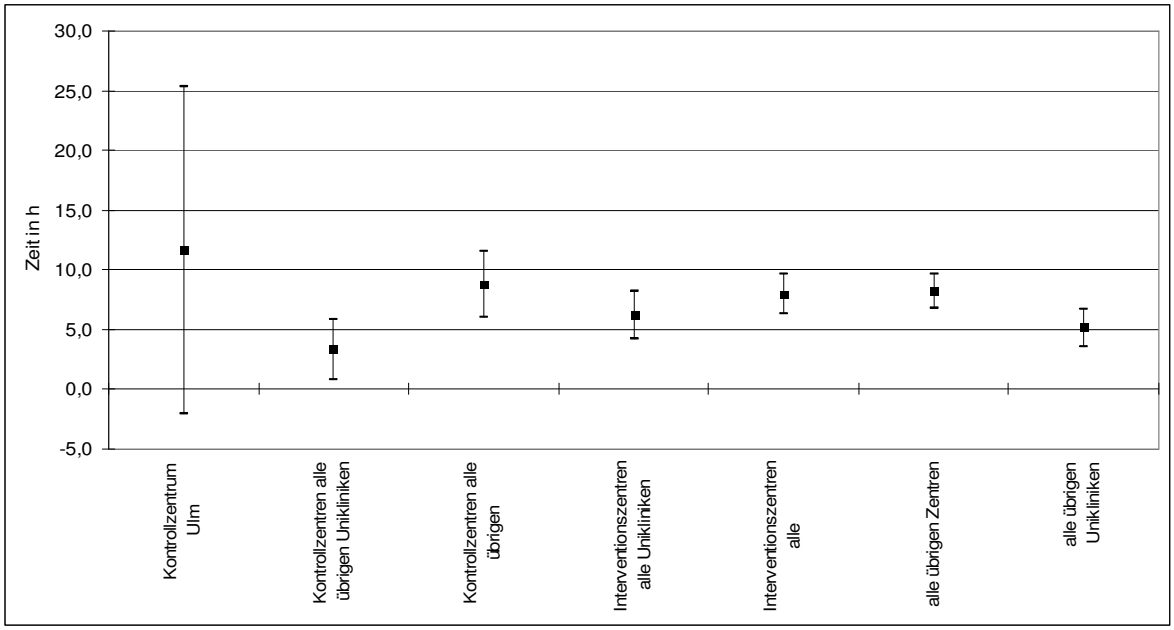

Abbildung 11: Gesamt Fokussanierungszeiten von Patienten mit schwerer Sepsis/septischem Schock, dargestellt als Mittelwert mit dem 95% Konfidenzintervall, des Ulmer Patientenkollektivs im Vergleich zum jeweiligen Zentrum der MEDUSA (Medical Education for Sepsis Source Control and Antibiotics) Studie im Evaluierungszeitraum (Datenerfassungszeitraum Ulm: 01.07.2011 - 31.07.2012, MEDUSA Studie: 01.07.2011 - 30.06.2013).

3.3.3 Blutkulturen

3.3.3.1 Gesamt Blutkulturabnahmen im multizentrischen Vergleich

Die folgende Abbildung gibt einen zusammenfassenden Überblick über die prozentuale Verteilung der gesamt Abnahmen von Blutkulturen vor der ersten antibiotischen Therapie am Gesamtkollektiv des jeweiligen Zentrums der MEDUSA Studie im Vergleich zum Ulmer Kollektiv wieder.

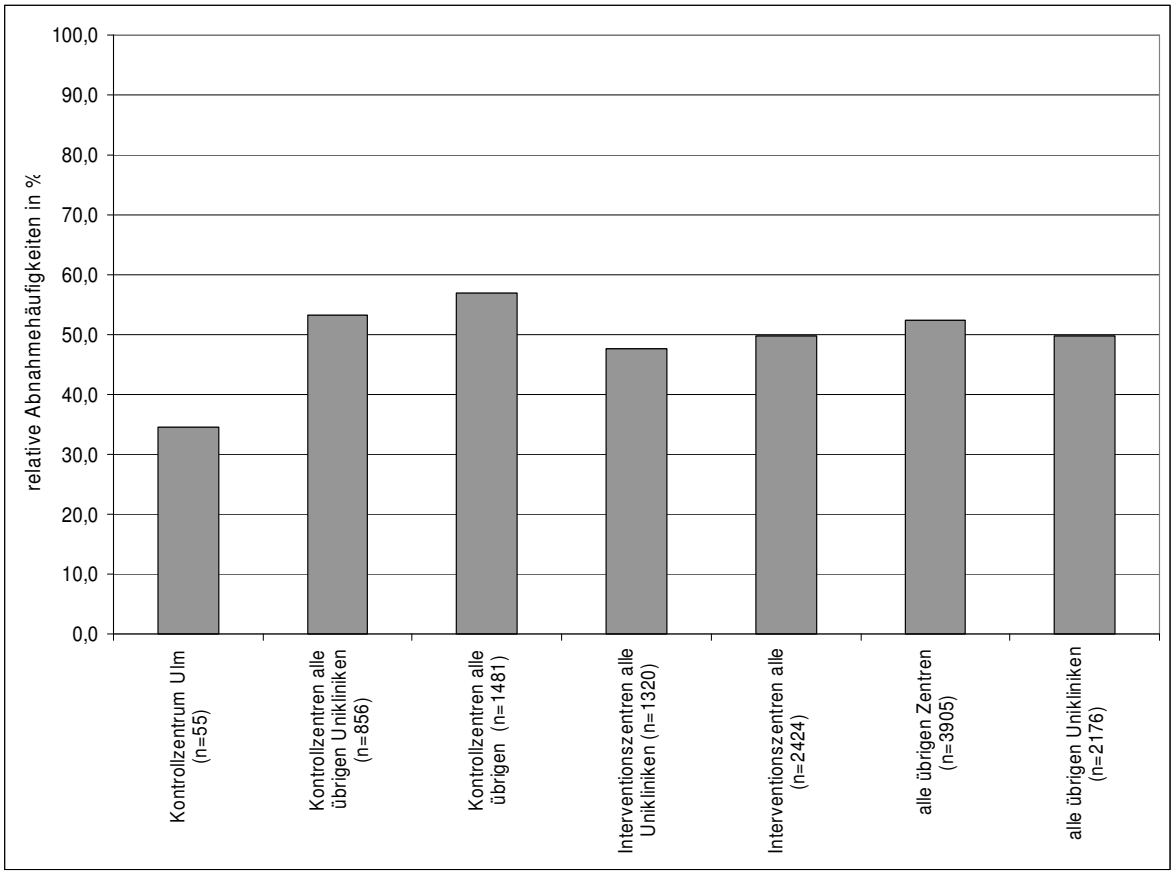

Abbildung 12: Gesamt Blutkulturabnahmehäufigkeit vor Antibiosegabe in Prozent von Patienten mit schwerer Sepsis/septischem Schock, bezogen auf die Gesamtpopulation des Ulmer Patientenkollektivs im Vergleich zum jeweiligen Zentrum der MEDUSA (Medical Education for Sepsis Source Controls and Antibiotics) Studie im Evaluierungszeitraum (Datenerfassungszeitraum Ulm: 01.07.2011 - 31.07.2012, MEDUSA Studie: 01.07.2011 - 30.06.2013).

3.3.3.2 Blutkulturabnahme auf ITS im multizentrischen Vergleich

Betrachtet man die Verteilung der Blutkulturabnahmen vor Antibiosegabe auf den Intensivstationen der einzelnen Zentren, so kann man in allen Zentren eine ähnliche Verteilung erkennen (siehe Abbildung 13).

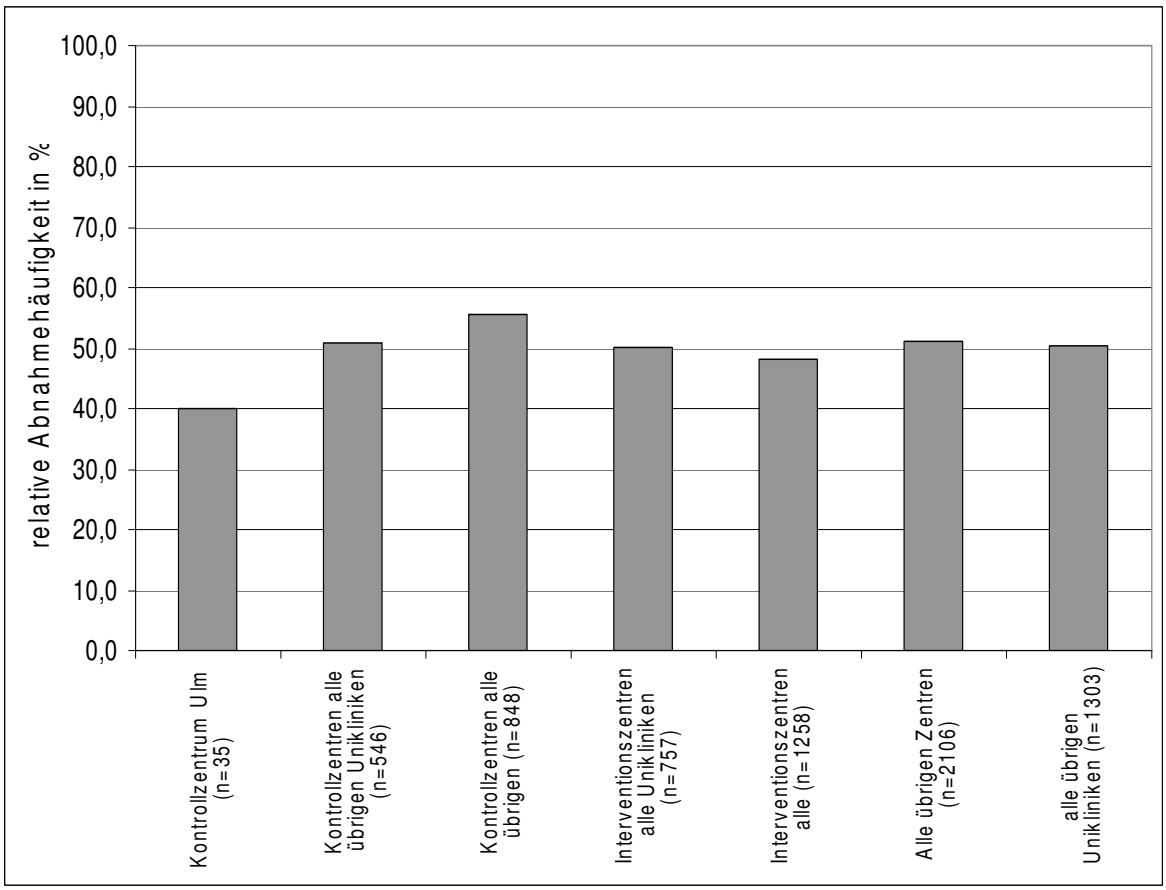

Abbildung 13: Prozentualer Anteil an Blutkulturabnahmen vor Antibiosegabe auf der Intensivstation von Patienten mit schweren Sepsis bzw. septischen Schock, dargestellt für das Ulmer Patientenkollektiv im Vergleich zu den Intensivstationen der jeweiligen Zentren der MEDUSA (Medical Education for Sepsis Source Control and Antibiotics) Studie im Evaluierungszeitraum (Datenerfassungszeitraum Ulm: 01.07.2011 - 31.07.2012, MEDUSA Studie: 01.07.2011 - 30.06.2013).

3.3.3.3 Blutkulturabnahmen nach Anzahl der Sets im multizentrischen Vergleich

Abbildung 14 gibt eine grafische Darstellung der einzelnen Zentren im Vergleich zu Ulm wieder, betrachtet man nur die Blutkulturabnahmen bei denen mindestens drei Sets oder mehr verwendet wurden.

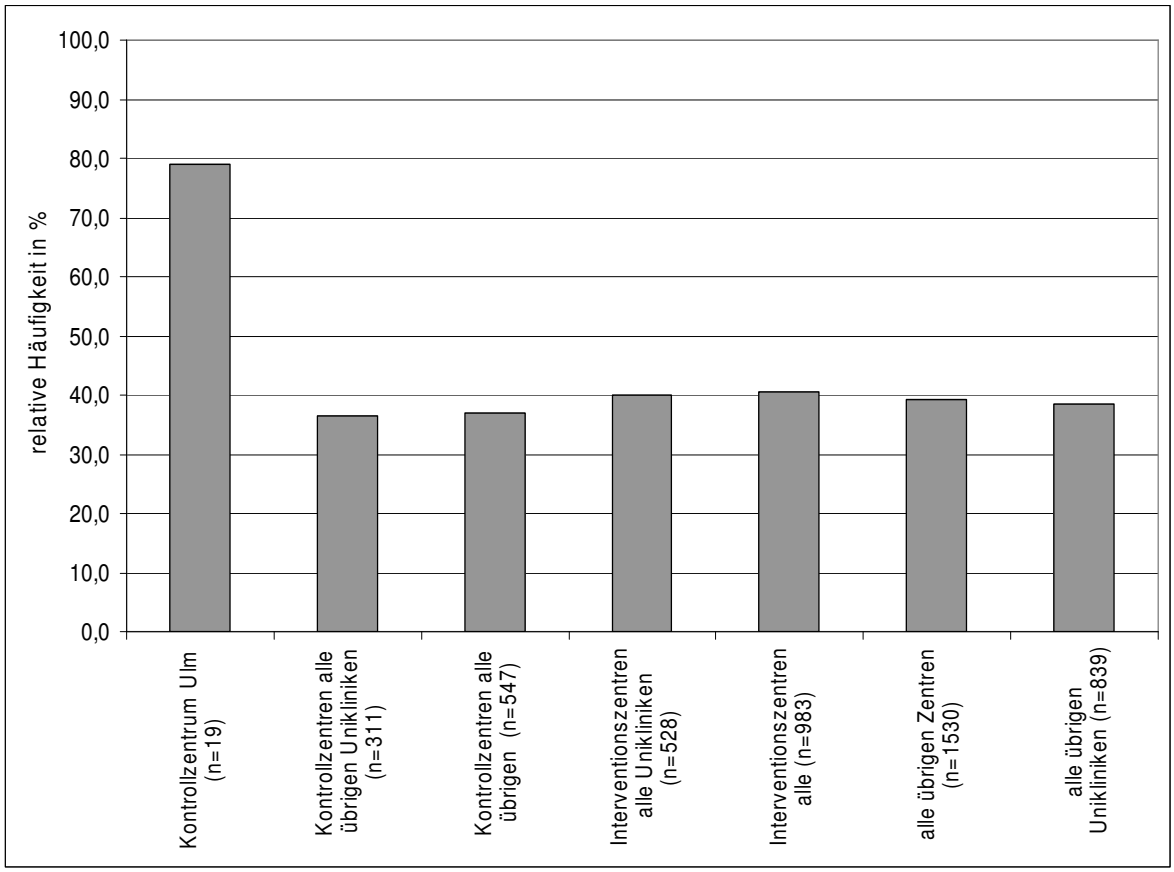

Abbildung 14: Prozentualer Anteil an Blutkulturabnahmen von ≥3 Sets, bezogen auf die Gesamtanzahl der Blutkulturabnahmen vor Antibiosegabe des Ulmer Patientenkollektivs im Vergleich zum jeweiligen Zentrum der MEDUSA (Medical Education for Sepsis Source Control and Antibiotics) Studie im Evaluierungszeitraum (Datenerfassungszeitraum Ulm: 01.07.2011 - 31.07.2012, MEDUSA Studie: 01.07.2011 - 30.06.2013) von Patienten mit schwerer Sepsis/septischem Schock.

3.3.3.4 Ergebnisse der Blutkulturen im multizentrischen Vergleich

In Abbildung 15 sind die Ergebnisse der abgenommenen Blutkulturen von Ulm und den jeweiligen Zentren der MEDUSA Studie graphisch dargestellt.

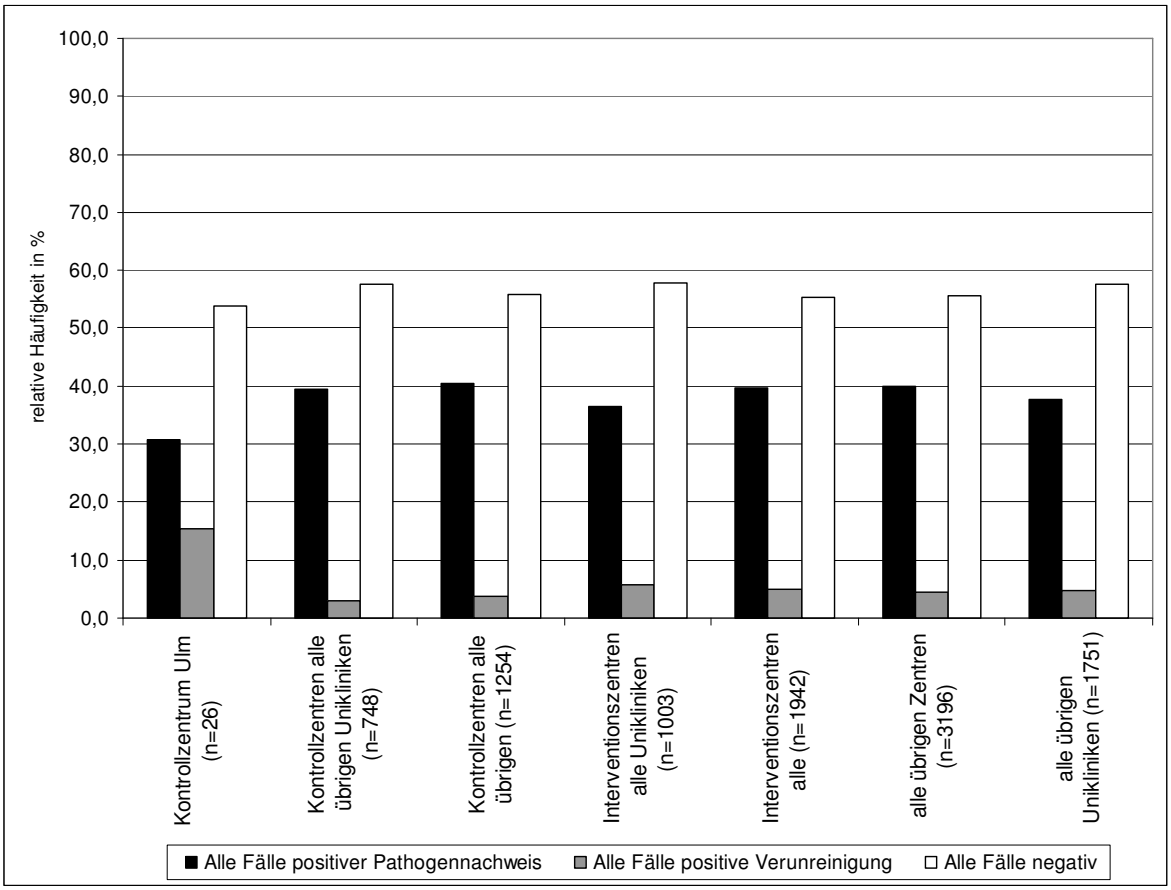

Abbildung 15: Prozentuale Verteilung aller Blutkulturergebnisse des Ulmer Patientenkollektivs im Vergleich zum jeweiligen Zentrum der MEDUSA (Medical Education for Sepsis Source Control and Antibiotics) Studie im Evaluierungszeitraum (Datenerfassungszeitraum Ulm: 01.07.2011 - 31.07.2012, MEDUSA Studie: 01.07.2011 - 30.06.2013). von Patienten mit schwerer Sepsis/septischem Schock.

4. Diskussion

Ein wesentliches Ergebnis der Ulmer Studie beschreibt für Patienten mit schwerer Sepsis die nach 28 Tagen verstorben sind eine signifikant längere Zeitdauer bis zur Antibiosegabe, als bei Patienten mit schwerer Sepsis die nach 28 Tage überlebt haben. Bei dem Vergleich des Ulmer Patientenkollektivs mit den Zentren der MEDUSA Studie im Evaluierungszeitraum konnten wir zeigen, dass Ulm sowohl was die Zeitdauer bis zur Antibiosegabe als auch in der Anzahl der pro Patient abgenommenen Blutkultur Sets eine führende Position einnimmt. Wir konnten jedoch auch zeigen, dass es in Ulm noch deutliche Defizite in der Häufigkeit der Gesamtabnahmen von Blutkulturen sowie längere Zeitverzögerungen bis zur Fokussanierung im Vergleich zu den restlichen Zentren gibt.
Sowohl in Ulm als auch in den anderen Zentren der MEDUSA Studie gibt Unterschiede in der Zeitdauer bis zur Antibiosegabe je nach Ort der Diagnosestellung.

Die hier durchgeführte prospektive Beobachtungsstudie auf der Anästhesiologischen Intensivstation in Ulm, umfasste insgesamt 19 Patienten mit schwerer Sepsis und 36 Patienten im septischen Schock in einem Einjahreszeitraum. Mit einem Anteil von fast 2/3 an der Ulmer Gesamtpopulation, waren Patienten der visceralchirurgischen Abteilung von diesem Krankheitsbild am häufigsten betroffen. Alle Patienten befanden sich im Verlauf der Erkrankung auf der Anästhesiologischen Intensivstation des Universitätsklinikums Ulm. Zur Beantwortung der unter 1.8 aufgestellten Hypothesen wurden sowohl das Patientenkollektiv aus Ulm ortsgebunden ausgewertet, als auch im Vergleich mit den Ergebnissen der MEDUSA Studie des Observationszeitraumes (n=1011 Patienten) [4] (alle Daten für den Vergleich dieses Zeitraumes basieren auf der hier angegebenen Quelle), und des Evaluationszeitraumes (Quelle hierfür sind die freundlicherweise zur Verfügung gestellten Daten aus Jena).
Frau Dr. Christine Porzelius aus Jena stellte einführend die statistische Auswertung der ersten MEDUSA Evaluationsphase (01.07.2011 - 30.06.2013) vor. In dieser Phase wurden insgesamt 4183 Patienten dokumentiert – 1587 in 21 Zentren der Kontrollgruppe, 2596 in 19 Zentren der Interventionsgruppe. Es zeigte sich, dass die 28-Tage-Sterblichkeit in beiden Gruppen von der Observations- zur Evaluierungsphase um 3% gefallen ist (Interventionsgruppe: von 38.0% auf 35.1% (p=0.17); Kontrollgruppe: von 29.9% auf 26.7% (p=0.19)). Im Vergleich zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe ließ sich keine Verminderung der 28-Tage-Sterblichkeit feststellen.
Im Ulmer Kollektiv hat sich in 31 Fällen im Verlauf der Beobachtung ein Ausschlusskriterium ergeben. Der hohe Anteil an ausgeschlossenen Patienten erklärt sich

dadurch, dass Patienten in anderen Krankenhäusern schon mit schwerer Sepsis bzw. im septischen Schock vorbehandelt waren.

In 6 Fällen war aufgrund des vorliegenden Verletzungsmusters eine genaue zeitliche Bestimmung der ersten sepsisbedingten Organdysfunktion nicht möglich. Aufgrund unseres Versorgungsauftrages als Maximalversorger, setzt sich unser Patentenkollektiv zu einem großen Teil aus schwer polytraumatisierten Patienten zusammen. Lag ein solches Krankheitsbild vor, waren die oben aufgeführten Kriterien (siehe unter 1.1) sehr häufig von Beginn der Erkrankung an erfüllt, besonders wenn im Verletzungsmuster ein schweres Schädelhirntrauma mit intrakranieller Blutung oder Zustand nach kardiopulmonaler Reanimation vorlag. Kam es bei diesen Patientenkollektiv im zeitlichen Verlauf zu einer klinischen oder mikrobiellen Bestätigung, welche erst in einem deutlichen zeitlichen Abstand zum Unfallgeschehen auftrat, so war aus der Dokumentation der genaue Zeitpunkt der ersten sepsisbedingten Organdysfunktion nicht zweifelsfrei erkennbar. Vielmehr liegt hier ein fließender Übergang vor, welcher jedoch mit den unter 1.1 zur Verfügung stehenden Kriterien, eine genaue zeitlich Determinierung nicht ermöglicht.

4.1 Verteilung auf der Anästhesiologischen Intensivstation

Auch wir konnten mit den aus Ulm vorliegenden Ergebnissen zeigen, dass für das männliche Geschlecht ein signifikant höheres Risiko besteht an einer schweren Sepsis oder septischen Schock zu erkranken. Dieses Ergebnis ist bereits aus früheren Arbeiten bekannt [2]. Es konnte jedoch kein signifikanter Unterschied im 28-Tage Outcome aufgezeigt werden, vergleicht man die Geschlechter untereinander (siehe Tabelle 2). Ob das Alter einen signifikanten Einfluss auf die 28-Tage Letalität ausübt, konnte mit den Ulmer Daten nicht gezeigt werden, jedoch wird dieser Zusammenhang in der MEDUSA Kollektivauswertung der Observationsphase beschrieben [4]. Demnach ist ein höheres Lebensalter mit einer erhöhten Letalität assoziiert ($p<0,001$).

Die Verteilung der „Art der Aufnahme“ in Ulm (siehe Tabelle 2) ist aufgrund unseres rein chirurgischen Patientenkollektivs und unseres Versorgungsauftrages zum größten Teil „chirurgisch ungeplant“, von der Verteilung im MEDUSA Gesamtkollektiv des Observationszeitraums abweichend.

Die Zahlen aus der Observationsphase des MEDUSA Patientenkollektivs beschreiben einen signifikanten Zusammenhang zwischen SAPS II Höhe in den ersten 24h nach Diagnose und 28-Tage Überleben. Demzufolge ist ein niedriger SAPS II mit einem besseren 28-Tage Outcome assoziiert. Eine solche Beziehung konnten wir für das Ulmer

Kollektiv nicht zeigen. Die geringe Fallzahl im Ulmer Kollektiv könnte dabei eine entscheidende Rolle spielen.

Betrachtet man die Auswertung der Laktat Konzentrationen unter Berücksichtigung der 28-Tage Letalität, so konnten wir für Ulm weder einen signifikanten Zusammenhang in den Konzentrationen der jeweiligen Einzelzeiträume (0-24h und 24-48h post Organdysfunktion) nachweisen, noch im Δ Laktat (siehe Tabelle 1). Als Begründung könnte auch hier die geringe Fallzahl wie bei den SAPS II Werten angeführt werden. Das Delta Laktat sollte dabei einen Unterschied in der 28-Tage Letalität hinsichtlich der Patientengruppen zeigen, welche auf die jeweiligen Therapiemaßnahmen als Responder bzw. Non-Responder ansprachen. Die Daten des MEDUSA Gesamtkollektivs des Observationszeitraums weisen einen signifikanten Zusammenhang bei der maximalen Laktatkonzentration der 28-Tage Überlebenden, gegenüber den innerhalb von 28-Tagen Verstorbenen nach ($p<0.001$). Ein hoher Laktatspiegel in den ersten 24h nach Diagnosestellung ist demnach mit einem signifikant schlechteren Outcome assoziiert. Vergleichsdaten zum Δ Laktat liegen nicht vor.

In der Verteilung der sepsisbedingten Organdysfunktionen innerhalb der ersten 12h sind die drei häufigsten Organdysfunktionen in unserem Zeitraum identisch mit denen der Häufigkeitsverteilung aus der MEDUSA Observationsphase. Die häufigste Organdysfunktion stellt demnach der Schock, gefolgt von der Oxygenierungsstörung und der metabolischen Azidose dar. Auch die Tatsache, dass zum Diagnosezeitpunkt in über achtzig Prozent der Fälle mehr als eine Organdysfunktion vorlag, ist mit unseren Daten übereinstimmend.

Der Ort der häufigsten, erstmalig dokumentierten schweren Sepsis/septischen Schocks ist sowohl in unserer Studie, als auch im MEDUSA Gesamtkollektiv des Observationszeitraums auf den Intensivstationen mit jeweils über fünfzig Prozent. Ob wirklich erst zu diesem Zeitpunkt die erste sepsisbedingt Organdysfunktion vorliegt, bleibt dabei als sehr kritisch zu betrachten. Vielmehr liegt hier vermutlich ein Dokumentationsdefizit vor. Wenn die 4 für die Diagnose eines SIRS notwendigen Kriterien Tachykardie, Tachypnoe, Hyper-/Hypothermie und Leukozytose/Leukopenie nicht dokumentiert werden, können die mindestens 2 von 4 Kriterien zur Diagnose SIRS, in Kombination mit einer Infektion nicht zur Diagnosestellung einer Sepsis herangezogen werden. Somit könnten die Kriterien für eine Sepsis schon früher erfüllt gewesen sein. Die im Gesamtkollektiv des Observationszeitraums angegebenen Zahlen für den Ursprung der Infektion (ambulant, nosokomial ITS oder IMC, nosokomial Normalstation oder nosokomial Pflegeheim) sind mit einer Abweichung $\leq 5\%$ mit unseren Zahlen identisch.

Die beiden häufigsten Gründe für den Fokus der Infektion im Ulmer Patientenkollektiv waren intraabdomineller und pneumonischer Genese. Dieses Ergebnis ist mit den Daten des MEDUSA Gesamtkollektivs des Observationszeitraums kongruent (siehe Tabelle 2).
Bei nur 1/3 der Ulmer Gesamtpopulation wurden BK vor Erstantibiosegabe abgenommen. Diese Zahl erscheint in Anbetracht des geforderten Keimnachweises als sehr niedrig. Es besteht somit ein deutliches Potential in der Verbesserung der Abnahmefrequenz von Blutkulturen vor AB Gabe. Unter dem Aspekt der Erregerisolation muss jedoch erwähnt werden, dass ein Erregernachweisverfahren in über neunzig Prozent vom vermuteten Primärort erfolgte, welcher wiederum in 96% zu einem positiven Erregernachweis führte. Dies könnte als Erklärung dienen, weshalb in der Folge keine Blutkulturen abgenommen wurden, da der Infektionsort bei den chirurgischen Patienten offensichtlich war, was bei internistischen Patienten nicht so transparent sein könnte.
Im MEDUSA Gesamtkollektiv des Observationszeitraums wurde bei Patienten, bei denen eine Blutkulturabnahme erfolgte, in 41% nur ein Set angewandt. Wie der Abbildung 3 zu entnehmen ist, liegt Ulm mit einer Abnahmerate von 3 oder mehr Sets mit fast 80% deutlich über diesem Vergleichswert. Eine abschließende Bewertung dieser Erkenntnis erfolgt im Abschnitt 4.3.3.
In Abbildung 4 sind die BK Abnahmen des Ulmer Kollektivs in Abhängigkeit vom Diagnoseort dargestellt. Auffällig ist hierbei der niedrige Prozentsatz im OP abgenommener BK. Diese Tatsache ist bisher strukturellen Vorgaben geschuldet (keine Blutkultursets im OP Bereich vorhanden). Hieraus ergibt sich ein im Sinne eines Verbesserungszyklus umzusetzendes Verbesserungspotential.
Die ITS Liegedauer von Ulm liegt mit sieben Tagen im Median deutlich über den Medianwerten des MEDUSA Gesamtkollektivs im Observationszeitraum. Eine mögliche Begründung durch einen höheren Schweregrad der Erkrankung im Ulmer Patientenkollektiv ist nicht plausibel, da im MEDUSA Gesamtkollektiv des Observationszeitraum in 76% ein septischer Schock als Erstdiagnose vorlag, und in der in Ulm erhobenen Population in 66%. Auch der Median des SAPS II liegt im MEDUSA Gesamtkollektiv der Observationsphase mit 13 Punkten über dem unseres Medianwertes (siehe Tabelle 1). Die maximalen Laktatwerte innerhalb von 24h sind in beiden Populationen nahezu identisch. Somit könnten die Gründe für die längeren Liegezeiten auf der ITS vielfältiger Natur sein. Da dies kein Schwerpunkt der hier vorliegenden Studie ist, kann diese Frage auch mit den erhobenen Daten nicht hinreichend beantwortet werden.
Die Krankenhaus-Median-Liegezeiten von Ulm sind mit 33 Tagen im Vergleich zum MEDUSA Gesamtkollektiv des Observationszeitraums mit 32 Tagen identisch.

4.2 Einflussfaktoren auf das Outcome des Ulmer Kollektivs

Die Ulmer 28-Tage Letalität liegt mit 10%, die der ITS Letalität mit 2% und der Krankenhaus-Letalität mit 8% unterhalb der Vergleichsdaten des MEDUSA Gesamtkollektiv des Observationszeitraumes [4]. Diese Schwankungsbreite von ≤10% wäre erklärbar, betrachtet man die Größenverhältnisse der jeweiligen Einschlusszahlen.

4.2.1 Antibiosezeiten

Die Empfehlung einer möglichst frühzeitigen, erregergerechten Antibiosegabe ist als sinnvoll anzusehen, betrachtet man den Pathomechanismus dieses Krankheitsbildes. Auch wenn wir und die Ergebnisse aus der Observationsphase [4] keinen signifikanten Einfluss auf das 28-Tage Outcome feststellen konnten, bleibt diese Erkenntnis davon unberührt.

Betrachten wir die Gesamt Antibiosezeiten für das Ulmer Patientenkollektiv, so fällt auf, dass nur knapp über ein Drittel der Patienten ihre erste AB Therapie innerhalb des geforderten „Ein-Stunden“ Zeitfensters erhielten. Mit einer Gesamt-Medianzeit von 1,6 Stunden oder 2,0 Stunden, betrachtet man nur die Gabe nach erster Organdysfunktion, erkennt man noch deutliche Abweichungen zu den empfohlenen SSC-Leitlinienempfehlungen [10].

Genau wie auch andere Studien [13, 33], konnten sowohl die Ergebnisse aus Ulm, als auch die Ergebnisse des Observationszeitraumes der MEDUSA Studie, keine lineare Beziehung (7,6% Steigerung der Sterblichkeit pro verstrichene Stunde ab Beginn der Sepsis) zwischen den AB Zeitintervallen und der 28-Tage Letalität nachweisen (siehe Abbildung 5), wie es in der Studie von Kumar et al. 2006 postuliert wurde [24]. Diese Diskrepanz könnte erklärt werden durch die unterschiedlichen Patientenpopulationen oder Methodenansätze der jeweiligen Studie. Beispielsweise gibt es Unterschiede in der Gesamt-Sterblichkeit. So lag diese in der Kumar Studie bei 56,2% und in unserer Population bei 32,7%. In der Studie von Kumar et al. wurden ausschließlich Patienten im septischen Schock betrachtet. Sie dokumentierten eine Mediane AB-Zeit von 6 Stunden, also drei Mal mehr als das, was wir im Ulmer Kollektiv bzw. in der Observationsphase beobachtet haben.

Die folgenden Überlegungen könnten diese unterschiedlichen Ergebnisse der Sterblichkeit in Abhängigkeit von der Zeit bis zur AB erklären. Einige Studien verwenden die Zeit ab Erhalt der adäquaten Therapie [1, 14, 24] und nicht wie bei uns und in der Observationsphase ab Erhalt der ersten empirischen Therapie. Ein weiterer Erklärungsansatz wäre die Definition für den Zeitpunkt ab Beginn der zeitliche Verzögerung bis zur AB Gabe. Dieser Zeitpunkt ist sehr unterschiedlich definiert, wie z.B. Krankenhaus [16] oder ITS Aufnahme [26], Einsetzen der arteriellen Hypotension [1, 24]

oder Zeitpunkt ab Blutkulturabnahme [21]. Diese unterschiedlichen Erklärungsansätze deuten darauf hin, dass die Aussagekraft der Auswirkungen der Gabe der Antibiose auf das Outcome der Patienten in Beobachtungsstudien als begrenzt anzusehen ist. In der Studie von Hranjec et al. [21], wurde die AB Therapie erst eingeleitet, nachdem ein mikrobiologischer Keimnachweis vorlag. Diese Gruppe wies eine geringere Moralität auf, als die Patientengruppe mit einer früheren empirischen Therapie. Es sind in dieser Studie jedoch in beiden Gruppen sehr lange Medianzeiten bis zu AB Gabe dokumentiert (mehrere Tage), was die Aussagekraft dieser Ergebnisse wiederum einschränkt.

Es konnte sowohl in unserer Studie (siehe Tabelle 3), als auch in der MEDUSA Observationsphase (p=0.227) kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des 28-Tage Outcome gezeigt werden, teilt man das Patientenkollektiv in Zeitintervalle $\leq$1h versus >1h bis zur Gabe der AB auf. Zu diesem Ergebnis kam auch eine spanische, multizentrischen Studie aus dem Jahr 2009 [13]. Auch hier konnte keine signifikante Reduktion der Sterblichkeit nachgewiesen werden bei Patienten, die in der ersten Stunde eine antimikrobielle Therapie erhielten.

Betrachtet man das Outcome in Abhängigkeit von der Zeit bis zur ersten Antibiose unterteilt nach 28-Tage-, ITS- oder Krankenhaus Überleben, so konnten wir mit den Ulmer Daten keine signifikante Zeitverzögerung bezüglich der verstorbenen oder überlebenden Patientengruppen feststellen (siehe Tabelle 4). Die Ulmer Daten zeigen jedoch eine um 30 Minuten kürzere Zeitspanne bis AB Gabe im Median bei den Patienten, welche das Krankenhaus lebend verlassen haben, gegenüber den verstorbenen Patienten. Dies konnte auch in den folgenden Studien gezeigt werden [25, 32]. Die Daten aus dem Observationszeitraum der MEDUSA Studie konnten wie oben bereits erwähnt auch keinen signifikanten Unterschied im 28-Tage Outcome bezogen auf die Zeitdauer bis zur Antibiosegabe aufzeigen, jedoch im ITS- (p=0.02) und Krankenhausüberleben (p=0,02). Dieses Ergebnis lässt schon auf eine Beziehung zwischen Zeit bis AB Gabe und Outcome vermuten, auch wenn dieser Effekt nach 28 Tagen noch nicht darstellbar zu sein scheint. In Anbetracht dieser Erkenntnis wäre zu überlegen, ob das gewählte 28 Tage Zeitfenster als Endpunkt eventuell zu kurz gewählt wurde, um signifikante Unterschiede in Anhängigkeit von den Antibiose-Zeitintervallen zu detektieren. Somit könnte man die Vermutung äußern, dass ein länger gewähltes Beobachtungsfenster einen eventuellen Überlebendvorteil detektiert. Ob dieser Effekt dann auf die Antibiosezeiten zurückzuführen ist wird aber umso fragwürdiger nachzuvollziehen sein.

Die Zeiten bis zur Antibiosegabe je nach Diagnoseort sind im OP Bereich am kürzesten und auf unserer Chirurgischen Wachstation im Mittelwert am längsten (siehe Abbildung

6). Unsere Erwartungen wurden zwar aufgrund der geringen Fallzahlen nicht durch eine statistische Signifikanz bewiesen, lassen jedoch klare Parallelen zur aufgestellten Hypothese der Reihenfolge bis zur Gabe der Antibiose erkennen. Eine hinreichende Dokumentation der Normalstationen, welche die Diagnose der schweren Sepsis bzw. des septischen Schocks ermöglicht hätte, lag bei keinem Patienten vor. Diese Tatsache ist der vorliegenden Dokumentationsstruktur geschuldet. Körpertemperaturen werden in der Regel nur 2x pro Tag gemessen und dokumentiert. Atemfrequenzen werden nicht dokumentiert. Laborparameter werden nicht regelmäßig abgenommen.

Mit diesem Ergebnis konnten wir somit unterschiedliche Versorgungsstrukturen im eigenen Haus aufzeigen. Dies sollte Anlass geben, die aufgezeigten Lücken durch künftige Schulungsprogramme zu schließen, und somit zur Steigerung in der Effektivität unserer Patientenversorgung beizutragen.

4.2.2 Fokussanierungszeiten und Sanierungserfolg

Auch bei der Fokussanierung erscheint es logisch den Fokus so schnell wie möglich zu identifizieren und zu beseitigen, da dieser die Ursache dieses Krankheitsbildes darstellt. In welchem Zeitfenster dies geschehen sollte, ist bis dato nicht hinreichend geklärt. Die SSC-Guidelines aus dem Jahr 2012 haben das 6 Stunden Zeitfenster verlängert auf ein 12 Stunden Zeitfenster ab Sepsisbeginn. Ob diese Empfehlung in Zukunft Bestand hat, bleibt dabei abzuwarten. Diese Änderung basierte auf den Ergebnissen einer randomisierten Studie, in der ein schlechteres Outcome bei Patienten mit nekrotisierender Pankreatitis beschrieben wurde, die eine schnellere Fokussanierung erhielten, als bei den Patienten mit einem längeren Zeitfenster bis Fokussanierung [29].

Dass unser Patientenkollektiv ausschließlich chirurgischen Fokussanierungen zugeführt wurde ist, wie unter 2.2.2 beschrieben, mit unserer chirurgischen Schwerpunktversorgung zu begründen.

Betrachten wir nur den Standort Ulm so fällt auf, dass nur zwei Drittel des Patientenkollektivs in einem Zeitfenster kleiner 6h ab Organdysfunktion (Fokussanierung auch vor erstmalig dokumentierter Organdysfunktion) und nur ca. die Hälfte, betrachtet man nur die Fokussanierungen nach Beginn der Organdysfunktion, einer Fokussanierung zugeführt wurden. Diese Zahlen dokumentieren auch hier noch Verbesserungspotenzial in der Einhaltung der SSC-Empfehlungen von 2008.

Untersuchen wir die Ulmer Gesamt Fokussanierungszeiten im Vergleich mit den Daten aus der Observationsphase von MEDUSA, so liegt Ulm mit einer Medianzeit von 4,0 Stunden, eine Stunde über den Gesamt Fokussanierungszeiten aller Zentren des

Observationszeitraumes. Betrachtet man jedoch ausschließlich die Fokussanierungszeiten nach Beginn der ersten Organdysfunktion, so sind diese mit 6,0h im Median in beiden Studien identisch.

Ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der 28-Tage-, ITS- oder Krankenhaus Letalität konnte für Ulm nicht gezeigt werden (siehe Tabelle 6). Die Daten aus der Observationsphase ergeben hingegen für alle drei Endpunkte einen statistisch signifikanten Unterschied in der Zeit bis Fokussanierung bei den Überlebenden gegenüber den Verstorbenen. Demnach verging bei allen Patienten, unabhängig ob man den Endpunkt des 28-Tage- ($p=0.004$), ITS- ($p<0.001$) oder Krankenhaus ($p=0.001$) Überleben betrachtet, eine signifikant größere Zeitspanne bis zur Fokussanierung bei den Verstorbenen gegenüber den Überlebenden. Dieses Ergebnis widerspricht der Verlängerung des Fokussanierungszeitfensters der SSC Empfehlungen von 2012. Daher bleiben die Ergebnisse der Evaluierungsphase abzuwarten.

Teilen wir das Ulmer Patientenkollektiv in Zeitintervalle auf mit kleiner bzw. größer 6h bis zur Fokussanierung, so konnten wir für diese beiden Patientengruppen keinen signifikanten Unterschied im 28-Tage Outcome feststellen (siehe Tabelle 5). Vergleichsdaten aus der MEDUSA Studie liegen zu diesem Sachverhalt nicht vor. Vermutlich verhindert die geringe Fallzahl des Ulmer Patientenkollektivs eine Detektion dieser Beziehung.

Wurde im Ulmer Patientenkollektiv die Fokussanierbarkeit als erfolgreich gewertet (siehe Tabelle 5), verstarben im Vergleich zu der Gruppe der frustranen Fokussanierungen 25% weniger Patienten nach 28 Tagen. Dennoch konnte aufgrund unserer Fallzahl kein statistisch signifikanter Beweis erbracht werden. Dass dieser Variable jedoch einen Einfluss auf das Outcome dieses Krankheitsbildes zugesprochen werden muss, zeigen die Ergebnisse des Observationszeitraumes der MEDUSA Studie. Hier konnte gezeigt werden, dass Patienten mit erfolgreicher Fokussanierung ein signifikant besseres Outcome aufwiesen ($p<0.01$).

Zusammenfassend konnten wir bei den Gesamt-Fokussanierungszeiten des Ulmer Patientenkollektives keinen signifikanten Zusammenhang im 28-Tage Outcome ($p=0.81$) feststellen. Somit konnten wir unsere These, dass das Zeitintervall bis zur Fokussanierung einen entscheidenden Einfluss auf das 28 Tage Outcome ausübt, nicht bestätigen. Dass jedoch die Ergebnisse der MEDUSA Studie aus dem Observationszeitraum anhand deutlich größerer Fallzahlen einen solchen Zusammenhang nachweisen konnte, lässt das erweiterte Zeitfenster bis zur Fokussanierung der SSC-Guidelines von 2012, als

überdenkenswert erscheinen. Es bleiben daher mit Spannung die Ergebnisse der MEDUSA Evaluierungsphase abzuwarten.

4.2.3 Aufnahmediagnose schwere Sepsis/septischer Schock

Im Median erhielten Patienten mit schwerer Sepsis ihre Antibiose 1,0 h später als Patienten im septischen Schock. Für diese Vergleichsgruppe konnten wir zwar keine statistische Signifikanz nachweisen, jedoch kann die aufgestellte Hypothese hiermit auch nicht als widerlegt angesehen werden. Betrachtet man die AB Zeiten in Abhängigkeit von der Aufnahmediagnose, so konnten wir ein signifikantes Ergebnis bei Patienten mit schwerer Sepsis hinsichtlich dem 28-Tage Überleben (siehe Tabelle 7) nachweisen. Demnach erhielten Patienten mit einer schweren Sepsis, die nach 28 Tage verstorben sind, eine antimikrobielle Therapie erst mit signifikanter, zeitlicher Verzögerung im Vergleich zur Gruppe der 28-Tage Überlebenden.

Wir konnten keine signifikanten Unterschiede in der 28-Tage Letalität der Patienten mit septischen Schock, in Abhängigkeit von der Zeit bis zur Erstgabe der Antibiose darstellen (siehe Tabelle 7). Folgende Erklärungsversuche könnten für diesen Sachverhalt heran gezogen werden: Erstens die geringen Fallzahl in der Ulmer Studie. Oder Zweitens, dass dieses Patientenkollektiv aufgrund der schnelleren Wahrnehmung insgesamt eine schnellere Antibiosegabe erhält, was auf das 28-Tage Outcome somit keinen wesentlichen Einfluss ausübt.

Einen Unterschied der Patienten im septischen Schock, die eine AB kleiner eine Stunde erhielten, im Vergleich zur denen, welche eine AB erst nach mehr als einer Stunde erhielten, konnte wir in der 28-Tage Letalität nicht zeigen (siehe Tabelle 8).

Zusammenfassend konnten wir mit den aus Ulm zur Verfügung stehenden Daten zeigen, dass es bei Patienten mit schwerer Sepsis zu einer längeren Zeitspanne bis zur Antibiosegabe im Vergleich zu den Patienten mit septischen Schock kommt. Dass diese Tatsache einen Einfluss auf das 28-Tage Outcome bei Patienten mit einer schweren Sepsis ausübt, konnten wir ebenfalls zeigen. In der Gruppe der Patienten mit septischen Schock konnten diese Beziehung nicht nachvollzogen werden. Somit entspricht dieses Ergebnis in Teilen unserer Behauptung, dass Patienten mit schwerer Sepsis eine Verzögerung in der Einleitung erforderlicher Therapiemaßnahmen gegenüber den Patienten im septischen Schock erfahren, und diese Verzögerung einen Einfluss auf das 28-Tage Outcome ausübt.

Insgesamt konnten wir mit den Ulmer Daten keinen direkten Zusammenhang zwischen den Gesamt Antibiosezeiten und dem 28-Tage Outcome der Patienten mit schwerer Sepsis/septischen Schock wie in unserer Hypothese verlangt, zeigen.

Betrachten wir unsere Hypothese der Beeinflussung des 28-Tage Outcome in Abhängigkeit von den Fokussanierungszeiten und der jeweiligen Aufnahmediagnose mit den Ulmer Daten, so konnten wir keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich der 28-Tage Letalität bei Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock aufzeigen (siehe Tabelle 9). Diese Tatsache ist wahrscheinlich der geringen Fallzahl geschuldet, denn betrachtet man den Medianwert der Patientengruppe mit schwerer Sepsis, welche nach 28-Tagen verstorben sind, mit dem Median der überlebenden Patientengruppe, so fällt ein Unterschied von 15,3 Stunden auf. Diese große Differenz lässt denn Zusammenhang vermuten, dass eine frühzeitigere Fokussanierung bei Patienten mit schwerer Sepsis mit einer geringeren 28-Tage Letalität assoziiert ist, auch wenn der statistische Beweis der aufgestellten Hypothese vermutlich erst durch größere Fallzahlen erbracht werden kann.
Betrachtet man das 28-Tage Überleben von Patienten mit septischen Schock bei Aufnahme (siehe Tabelle 9), so könnte man hier einen umgekehrten Zusammenhang vermuten. Das heißt, dass eine frühzeitige Fokussanierung mit einer erhöhten 28-Tage Letalität assoziiert ist, wie in den Studien bei Patienten mit nekrotisierender Pankreatitis von Mier et al. beschrieben wurde [29]. Da jedoch die Ergebnisse der MEDUSA Studie des Observationszeitraumes im Gesamtkollektiv gegen diese Hypothese sprechen, bleibt die Beantwortung vorerst ungeklärt. Vielleicht kommen die Ergebnisse der Evaluierungsphase mit den deutlich größeren Fallzahlen zu einem Ergebnis.

Betrachtet man die Gesamtzeiten bis zur Fokussanierung im Ulmer Kollektiv (siehe Tabelle 9), so erkennt man, dass Patienten mit schwerer Sepsis im Median fast 3h früher eine Fokussanierung als Patienten im septischen Schock erhielten. Dieses Ergebnis widerspricht formal unserer These, dass diese Patientengruppe eine spätere Therapieeinleitung erhält. Eine mögliche Begründung für diese Zeitverzögerung der Patienten im septischen Schock, könnte eine vor Fokussanierung notwendige Stabilisierung sein.

Untersucht man die Verteilung der BK Abnahmen unter Berücksichtigung der Aufnahmediagnose (siehe Abbildung 7), so sieht man eine zunächst nicht erwartete Verteilung. Patienten, die sich in einer schweren Sepsis befanden, wurden häufiger BK

abgenommen als bei Patienten im septischen Schock. Bei unserem chirurgischen Kollektiv ist diese Tatsache evtl. dadurch erklärbar, dass bei den Patienten, welche die Kriterien einer schweren Sepsis aufwiesen der Fokus der Infektion noch nicht transparent war, wohingegen bei den Patienten im septischen Schock z. B. eine Anastomoseninsuffizienz eher angenommen wurde und bei diesen schneller einer Fokussuche, wie zum Beispiel eine Computertomographie durchgeführt wurde.

4.2.4 Änderung der antimikrobiellen Therapie im Verlauf

Im Ulmer Patientenkollektiv wurde in der Hälfte der Fälle, in der eine AB vorbestehend war, in den ersten 5 Tagen nach Gabe der empirischen Therapie eskaliert.

Die Ergebnisse des MEDUSA Gesamtkollektivs des Observationszeitraumes belegen einen signifikanten Überlebensvorteil in der Patientengruppe, bei denen in den ersten fünf Tagen nach Diagnose eine Deeskalation der empirischen antimikrobiellen Therapie erfolgte ($p=0.01$). Bei diesen Patienten waren also die verursachenden Keime durch die initiale breite Antibiose abgedeckt und es konnte in der Folge die Antibiose deeskaliert werden.

Wir konnten dies mit unseren Daten nicht bestätigen (siehe Tabelle 10). Der Grund dafür ist mit hoher Sicherheit unserer geringen Fallzahl geschuldet.

Betrachtet man die Umstellungshäufigkeiten, d.h. wenn eine Antibiose zu Beginn der sepsisbedingten Organdysfunktion bereits vorbestehend war, in Abhängigkeit von der jeweiligen Aufnahmediagnose, so fällt auf, dass bei Patienten mit schwerer Sepsis in nur 25% die vorbestehende Antibiose für die aktuelle Sepsisperiode geändert wurde. Bei Patienten mit der Aufnahmediagnose septischer Schock wurde diese vorbestehende Antibiotikatherapie in 60% für die aktuelle Diagnose geändert. Dies könnte ein Hinweis auf eine defizitäre Wahrnehmung dieses Krankheitsbildes hindeuten, sollte jedoch aufgrund der geringen Fallzahl nur hinweisend gewertet werden.

4.2.5 Blutkulturen

Um eine gezielte kausale Therapie der schweren Sepsis und des septischen Schocks zu gewährleisten und um der Entstehung multiresistenter Keime entgegenzuwirken, ist der Keimnachweis nach wie vor ein wichtiger Bestandteil in der Behandlung dieses Krankheitsbildes. Somit sollte auch, wie in den SSC-Guidelines gefordert, der Nachweis eines Erregers erbracht werden, wenn dadurch die Initiierung der AB-Therapie nicht verzögert wird.

In der Studie von Levy et al. [27] wurde eine niedrigere Sterblichkeit beschrieben bei Patienten, denen Blutkulturen vor Beginn der antimikrobiellen Therapie abgenommen

wurden. Erklärt werden könnte dieses Ergebnis durch eine gezieltere Antibiosegabe, häufigere Deeskalation der antibiotischen Therapien, weniger Komplikationen oder eine rechtzeitige Eskalation, falls der Keim nicht erfasst wurde. Dieses Ergebnis wird weder durch unsere (siehe Tabelle 11), noch von den Daten des MEDUSA Gesamt Kollektivs des Observationszeitraumes bestätigt. Danach konnten wir mit den aus Ulm zur Verfügung stehenden Daten keinen signifikanten Unterschied in der 28-Tage Sterblichkeit nachweisen. Die Fallzahlen waren in der Studie von Levy et al. allerdings deutlich größer, was diesen Unterschied ebenfalls erklären könnte.

4.3 Vergleich der Ulmer Daten mit den multizentrischen Daten

4.3.1 Antibiosezeiten

Keines der aufgeführten Zentren der MEDUSA Interventionsphase erfüllte mit seinem Konfidenzintervall (KI) die Zielvorgabe einer Antibiosegabe innerhalb von ≤ 1h ab Beginn der schweren Sepsis bzw. des septischen Schocks (siehe Abbildung 8). Ulm liegt im Vergleich der Mediane der AB-Gesamtzeiten an zweiter Stelle. Lediglich die Gesamt-Interventionszentren lagen mit 0,1h weniger unter dem Median der Ulmer Ergebnisse (siehe Tabelle 12). Ulm befindet sich somit im Vergleich mit den anderen Zentren in einer führenden Position, welches sich jedoch unter Berücksichtigung des geforderten Einstundenfensters relativiert.

Vergleichen wir zunächst Ulm mit den restlichen Kontrollzentren. Aufgrund des großen KI der Ulmer Daten können wir keinen signifikanten Unterschied zu den anderen Kontrollzentren aufzeigen (siehe Abbildung 8Tabelle 8). Ulm kann jedoch den kleinsten Mittelwert in dieser Vergleichgruppe vorweisen. Dieser liegt mit 2,5 Stunden deutlich unter der Gesamtpopulation der Kontrollgruppen. Dies zeigt, dass wir uns im Vergleich zu den restlichen Kontrollzentren, was die Zeit bis zur Gabe der ersten Antibiose angeht, am ehesten einer Umsetzung der empfohlenen Leitlinien annähern.

Betrachten wir die „Kontrollzentren alle“ mit den „Interventionszentren alle“, so fällt hier ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Zeiten bis zur Erstgabe der Antibiose auf, da es zu keinen Überschneidungen der KI kommt. In den Interventionszentren erfolgte demnach eine signifikant schnellere Gabe der AB nach Beginn der Sepsis als in den Kontrollzentren. Dieses Ergebnis spricht im Kontext der MEDUSA Studie für einen deutlichen Erfolg der Schulungsmethoden in den Interventionszentren gegenüber den Kontrollzentren.

Aufgrund dieser Erkenntnis ist es umso interessanter, dass sich der Mittelwert (MW) des Ulmer Gesamt Patientenkollektives mit denen der Interventionszentren nahezu gleicht. Zu

der gleichen Erkenntnis gelangen wir auch, betrachtet man nur das Patientenkollektiv, das sich zum Diagnosezeitpunkt auf einer Intensivstation befand (siehe Tabelle 13 und Abbildung 9).

Untersuchen wir nur die Kontrollzentren hinsichtlich ortsbezogener Unterschiede in der Gabe der Erstantibiose (siehe Abbildung 10), so erkennt man, betrachtet man nur jeweils einen Diagnoseort (Notaufnahme, ITS, OP oder IMC), dass der OP Ulm im Vergleich zu den restlichen OP-Kontrollzentren eine signifikant kürzere Zeitdauer bis Antibiosegabe vorweist. Einen weiteren signifikanten Unterschied innerhalb der jeweiligen Orte konnten wir nicht nachweisen. Vergleicht man die einzelnen Diagnoseorte untereinander, so kann man erkennen, dass alle OP-Kontrollzentren („OP Ulm“, „OP alle übrigen Unikliniken“ und „OP alle übrigen“) und die Kontrollzentren “Notaufnahme alle übrigen“ signifikant kürzere Zeiten bis AB-Gabe vorweisen als die Kontrollzentren „ITS alle übrigen“ und „IMC alle übrigen“.
Diese Ergebnisse auf multizentrischer Ebene unterstützen somit unsere aufgestellte Hypothese der ortsbezogenen Zeitdifferenzen bis AB Gabe und weist somit auf ein ortsspezifisches Versorgungsdefizit hin. Die größten Konfidenzintervalle sind auf den IMC Stationen zu verzeichnen. An diesen Standorten könnten somit die größten Erfolge bei der Schulung zur Früherkennung der schweren Sepsis bzw. des septischen Schocks erzielt werden.
Eine besonders kurze Zeitspanne ist im Ulmer OP Bereich zu erkennen. Hier liegt das KI fast im geforderten Einstundenfenster für AB Gaben. Hierbei ist jedoch zum einen auf die kleine Fallzahl hinzuweisen und zum Anderen wurden von den n=7 Patienten fünf mit einer „chirurgischen Notfallindikation“ aufgenommen, wobei sich der Fokus der Erkrankung klar abzeichnete. Die kurze Zeitspanne ist vermutlich damit zu begründen, dass die Dokumentation der Organdysfunktion erstmalig im OP Bereich erfolgte, welche auch gleich einer chirurgischen Intervention zugeführt wurde, mit gleichzeitiger Gabe einer infektionsherdbezogenen, antimikrobiellen Therapie. Diese Tatsache spricht aber auch für ein gutes standardisiertes Vorgehen bei dieser Patientengruppe.

4.3.2 Fokussanierungszeiten

Vergleichen wir die Gesamt Fokussanierungszeiten von Ulm mit den restlichen Zentren der MEDUSA Studie im Evaluierungszeitraum (siehe Abbildung 11), so wird deutlich, dass das Kontrollzentrum Ulm die längsten Zeiten bis zur Fokussanierung aufweist. Einen signifikanten Unterschied zu den restlichen Zentren konnten wir nicht aufzeigen.

Betrachten wir die Medianzeiten der einzelnen Zentren (siehe Tabelle 14) so fällt auf, dass in der Gruppe „Kontrollzentren aller übrigen Unikliniken“ sogar Negativzeiten angegeben werden.

Zur Erklärung dieser Ergebnisse können wir derzeit nur Vermutungen anstellen. Folgende Erklärungsansätze könnten dabei heran gezogen werden. Der mit am größter Wahrscheinlichkeit vorliegende Fehler liegt in der zeitlichen Determinierung der ersten dokumentierten Organdysfunktion. Ob wirklich die erste dokumentierte Organdysfunktion im OP Bereich vorlag oder die erste Wahrnehmung des Krankheitsbildes erfolgte, bleibt dabei spekulativ. Diese Behauptung wird durch den negativen Medianwert in der Gruppe „Kontrollzentren alle übrigen Unikliniken„ (siehe Tabelle 14) gestützt. Eine durch chirurgische Intervention bedingte septische Einschwemmung ist sicherlich denkbar, jedoch müsste dies in den restlichen Zentren verhältnismäßig überproportional häufig eintreten sein. Ein weiterer Erklärungsversuch wäre eine aufgrund chirurgischer Interventionen erfolgte Komplikation die zur ersten Organdysfunktion nach der Intervention führte und zur aktuellen Sepsisperiode gewertet wurde. Eventuell existieren auch in unserem Hause Strukturen, die eine schnelle Fokussanierung behindern. Ergänzend sei noch erwähnt, dass die Medianwerte aus der Evaluierungsphase der MEDUSA Studie auch deutlich von denen der Observationsphase abweichen. Dass es aufgrund der im Evaluierungszeitraum vermehrten Schulungen des Personals zu einer deutlichen Reduktion der Fokussanierungszeiten gegenüber dem Observationszeitraum kommt ist nur plausibel, wenn beide Schulungsansätze den gleichen Lernerfolg erzielen, obwohl auch dieser Ansatz nicht das schlechte Ulmer Ergebnis erklären würde.

4.3.3 Blutkulturen

Die Abnahmehäufigkeiten von Blutkulturen in den Kontrollzentren und Interventionszentren, schließt man Ulm von dieser Betrachtung aus, liegt in beiden Gruppen um die fünfzig Prozent (siehe Abbildung 12). Somit erübrigt sich in diesem Abschnitt die Unterteilung nach Vergleich von Ulm mit den Kontrollzentren und Vergleich von Ulm mit den Interventionszentren. Mit 34,5% liegt Ulm deutlich unter denen vom MEDUSA Gesamtkollektiv beschrieben Abnahmehäufigkeiten. Auch bei isolierter Betrachtung der Intensivstationen ist noch eine um ca. 10% geringere Abnahmefrequenz gegenüber den restlichen Zentren zu erkennen (siehe Abbildung 13).

Da sich der größte Anteil der Ulmer Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose schwere Sepsis/septischer Schock auf der ITS befand, ist eine eventuelle Ursache dieser niedrigen

Gesamtabnahmehäufigkeiten durch ein strukturelles Defizit im OP Bereich (siehe 4.1) nicht zu erklären.

Betrachten wir die Anzahl der abgenommenen BK-Sets vor AB Gabe, so kann man auch hier im multizentrischen Vergleich keine großen Unterschiede zwischen den Kontrollzentren gegenüber den Interventionszentren erkennen (siehe Abbildung 14). Ulm belegt in diesem Vergleich eine eindeutige Spitzenposition. Hier lag der Anteil von mehr als 2 abgenommenen Sets, wie von den Leitlinien gefordert [10] vor AB Gabe, fast doppelt so hoch wie in den Vergleichszentren. Dieses Ergebnis spricht für eine gute allgemeine Kenntnis über die geforderte Anzahl der abzunehmenden Blutkultursets in unserem Hause.

Ein Vergleich der BK Ergebnisse (siehe Abbildung 15) ergibt keine großen Unterschiede in den jeweiligen Zentren. Dass im Ulmer Zentrum der Anteil an Verunreinigungen ca. 10% über denen der anderen Zentren liegt erscheint auf den ersten Blick sehr hoch, wäre jedoch durch die geringe Fallzahl im Ulmer Kollektiv erklärbar.

Wir können also zusammenfassend schlussfolgern, dass in Ulm noch zu wenig Patienten mit septischem Krankheitsbild eine BK-Abnahme erhalten, wohingegen die Qualität bei Abnahme deutlich über dem Durchschnitt liegt und somit eher den Leitlinienbild entspricht.

4.4 Schlussfolgerung

Es bedarf eindeutig größeren Fallzahlen als die der hier vorliegenden Studie, um die Beziehung der Zeit bis AB Gabe oder Fokussanierung auf das Outcome der Patienten genauer bestimmen zu können. Mit dieser Studie konnten nur indirekte Hinweise über diese Beziehung ermittelt werden.

Durch die Einführung der Sepsis Bündel (Literaturstelle SSC 2004, 2008, 2012) ist die Mortalitätsrate deutlich gesenkt worden. Somit sind zum einen größere Fallzahlen nötig um Unterschiede im Outcome zu detektieren und zum Anderen ist es durch die Einführung dieser multikausalen Therapiepakete schwierig geworden einen Beweis für einzelne Parameter wie z.B. Antibiose-Zeitintervalle oder Fokussanierungs-Zeitintervalle klar heraus zu stellen.

Es konnte jedoch gezeigt werden, dass bei Patienten mit schwerer Sepsis im Ulmer Kollektiv ein signifikanter Zusammenhang im 28-Tage Outcome hinsichtlich der Verzögerung bei der Gabe bis zur antimikrobiellen Therapie existiert. Patienten, die nach

28 Tagen verstorben sind, wiesen dabei eine signifikant längere Zeitspanne bis zur Gabe der Erstantibiose auf, als die Überlebensgruppe. Dieser Zusammenhang wurde auch in anderen Studien beschrieben [1, 16, 22, 26].

Dies scheint in dieser Patientengruppe auch für die Zeit bis zur Fokussanierung zuzutreffen, auch wenn wir hier einer statistischen Signifikanz aus den Ulmer Datensätzen schuldig bleiben. Die aufgestellte These, dass es im klinischen Alltag bei Patienten mit schwerer Sepsis zu deutlichen Zeitverzögerungen in der Einleitung erforderlicher Maßnahmen kommt im Vergleich zu den Patienten im septischen Schock, konnten wir mit den Daten aus Ulm nicht hinreichend klären. Die aus unserem Kollektiv vorliegenden Zahlen geben Hinweise auf das Vorliegen dieses Zusammenhanges (Gesamt-Antibiosezeiten), jedoch widersprechen die Zeiten der Gesamt-Fokussanierungen oder Abnahmehäufigkeiten von Blutkulturen dieser Behauptung. Eventuell könnten größere Fallzahlen diesen Beweis erbringen. Leider liegen uns keine detaillierten Vergleichsdaten bezüglich der Unterteilung in schwere Sepsis/septischer Schock aus dem MEDUSA Kollektiv des Observationszeitraums oder Evaluationszeitraums zur Verfügung.

Die Gabe einer Antibiose im geforderten 1h-Zeitfenster ab sepsisbedingter Organdysfunktion wurde von keinem Zentrum im Median erreicht. Die empfohlenen Therapierichtlinien werden somit nicht eingehalten [10]. Ähnliche Verzögerungen konnten auch in anderen Studien gezeigt werden [12, 14, 32].

Dass eine frühzeitige Gabe einer antimikrobiellen Therapie gleichzusetzen ist mit einer geringeren 28-Tage Letalität, konnten wir mit den Ulmer Daten nicht zeigen. Auch wenn man das Patientenkollektiv in AB-Zeitintervalle gliederte, konnten wir keinen linearen Zusammenhang in der 28-Tage Sterblichkeit feststellen. Bei den Median-Fokussanierungszeiten liegt Ulm zusammen mit den anderen Zentren innerhalb des geforderten 6 Stunden Zeitfensters [10]. Das eine frühzeitige Fokussanierung einen positiven Einfluss auf das 28-Tage Outcome ausübt, konnten wir in der Ulmer Gesamtpopulation nicht zeigen. Lediglich in der Untergruppe der Patienten mit schwerer Sepsis lässt sich der Zusammenhang einer erhöhten Letalität bei verzögerter Fokussanierung vermuten. Bei Patienten im septischen Schock ist dieser Zusammenhang mit den Daten aus Ulm nicht darstellbar. Auch in Anbetracht der Datenlage aus anderen Studien, erscheint dieser Sachverhalt als noch sehr undurchsichtig und sollte Fokus weiterer Studien sein.

Weiterhin konnten wir mit dieser Studie zeigen, dass in Ulm ein Defizit in der Abnahmehäufigkeit von Blutkulturen im Vergleich zu anderen Zentren besteht, wir aber gleichzeitig bezüglich der Anzahl der abgenommenen Sets führend sind.

Die Stärken der multizentrischen MEDUSA Studie und somit auch der Ulmer Ergebnisse sind, dass die Daten prospektiv erhoben wurden und nicht nur die Intensivstationen betrachtet wurden, sondern auch weitere Orte an denen die erste Organdysfunktion dokumentiert wurde.

Die meisten früheren Studien hatten den Fokus auf das Zeitfenster der antimikrobiellen Therapie und der Einhaltung der SSC-Empfehlungen bei Patienten die sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung entweder in der Notaufnahme oder auf der ITS befanden [14, 21, 24]. In der MEDUSA Studie wurden auch die Patienten berücksichtigt, welche sich zum Zeitpunkt des Auftretens einer schweren Sepsis/septischen Schocks auf der Normalstation, ITS, chirurgischen Wachstation, Notaufnahme, im OP oder prähospital befanden.

Die größte Schwäche der in Ulm erhobenen Daten ist die geringe Fallzahl um feinere Unterschiede zu detektieren. Die Ergebnisse des Gesamtkollektivs der MEDUSA Studie hingegen können auf wesentlich größere Datensätze zurückgreifen. Eine Schwäche der MEDUSA Studie liegt in der genauen zeitlichen Bestimmung der ersten sepsisbedingten Organdysfunktion. Diese unterliegt sowohl einer variablen Dokumentationsstruktur in den jeweiligen Krankenhäusern (wenn keine Dokumentation erfolgt, kann auch keine Diagnose gestellt werden), als auch einer gewissen subjektiven Wertung der einzelnen klinischen Parameter, bei Vorliegen andere Grunderkrankungen. Es kann auch nicht ausgeschlossen werden, dass Patienten nicht erfasst wurden, die sich im Beobachtungszeitraum von Ulm mit einer schweren Sepsis bzw. einem septischen Schock auf der Intensivstation befanden. Dies gilt auch für die Datensätze der MEDUSA Studie. Es wurden keine Patienten erfasst, die sich im Verlauf der Erkrankung zu keinem Zeitpunkt auf der ITS befanden, obwohl die Wahrscheinlichkeit, dass Patienten mit diesem Krankheitsbild keine intensivmedizinische Versorgung erhalten, als sehr gering anzusehen ist. Sowohl in der Ulmer Datenerhebung, als auch in der Datenerhebung von MEDUSA wurden keine weiteren Leitlinienempfehlungen berücksichtigt, wie z.B. rechtzeitige Flüssigkeitssubstitution oder andere supportive Maßnahmen. Deshalb kann nicht ausgeschlossen werden, dass diese von uns nicht erhobenen Effekte einen weiteren Einfluss auf die Letalität ausüben.

Bis zum Vorliegen weiterer Ergebnisse aus großen, randomisierten Studiendaten sollte weiterhin der Fokus auf eine möglichst frühzeitige Erkennung dieses Krankheitsbildes gelegt werden sowie einer schnellstmöglichen adäquaten Therapie Zuführung, um ein Fortschreiten besonders im Frühstadium der Erkrankung zu verhindern.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass auch wir die Leitlinienempfehlungen nicht vollständig erfolgreich umsetzen konnten. Dieses Ergebnis bestätigt somit die Studie aus dem Jahr 2008 von Brunkhorst [6]. Wir sind aber im Sinne einer Verbesserung der

Patientenversorgung ständig um eine Optimierung unserer Versorgungsstrukturen bemüht, wie beispielsweise die Teilnahme an der multizentrischen MEDUSA Studie erkennen lässt.

Ein nicht unwesentliches Problem stellt die Vergleichbarkeit der einzelnen Studien dar. Die Definition einer schweren Sepsis/septischen Schock ist noch immer von klinischen Parametern abhängig, die durch eine Vielzahl von Faktoren beeinflusst werden können, welche nicht auf der Grundlage eines septischen Geschehens beruhen und somit immer einer gewissen subjektiven Wertung unterliegen. Auch beeinflussen regional unterschiedliche Dokumentationsabläufe die Ergebnisse von Studien mit diesem Ansatz. Es wäre somit von großem Interesse, einen unabhängigen Parameter zu finden, nach dem international dieses Krankheitsbild eindeutig in seinem Beginn definiert wird und somit der Einfluss diverser Faktoren in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Erkrankung, in welcher sich der Patient befindet, vergleichbar machen zu können.

5. Zusammenfassung

Mit Hilfe dieser Studie sollte untersucht werden, ob eine kürzere Zeitspanne bis zur Antibiosegabe bzw. Fokussanierung ab Erstdokumentation einer schweren Sepsis oder eines septischen Schocks einen entscheidenden Einfluss auf das 28-Tage Outcome ausübt.
Es wurde vermutet, dass die jeweilige Aufnahmediagnose einen entscheidenden Einfluss hinsichtlich der Zeit bis zur Initiierung der notwendigen Therapie darstellt. Diese Verzögerung in Abhängigkeit von der Aufnahmediagnose wurde als ein Risikofaktor für das 28-Tage Outcome eingeschätzt. Die hier vorliegende Studie ist Teil einer bundesweiten, prospektiven, multizentrischen Beobachtungsstudie mit dem Titel MEDUSA (Medical Education for Sepsis Source Control and Antibiotics). Die MEDUSA Studie ist dabei in 3 zeitliche Abschnitte unterteilt. Im „Observationszeitraum“ erfolgte die Erfassung der Ausgangsdatenlage. In der sich anschließenden „Evaluierungsphase“, welche einen Zweijahreszeitraum (01.07.2011 - 30.06.2013) umfasste, wurden die teilnehmenden Krankenhäuser in Interventionszentren und Kontrollzentren eingeteilt. In den Interventionszentren erfolgten im gleichen Zeitraum multimodale Weiterbildungsprogramme mit lokalen Change Teams sowie Feedback und Schulungen durch Change Managements. In den Kontrollzentren, zu welchem Ulm zählte, erfolgten konventionelle Weiterbildungen mit Frontalveranstaltungen und ohne Feedback. Die hier vorliegenden Daten wurden im Zeitraum vom 01.07.2011 bis zum 31.07.2012 erhoben. Es wurden insgesamt 55 Patienten, welche die Kriterien einer schweren Sepsis oder eines septischen Schocks erfüllten, und die sich im Verlauf der Erkrankung auf der Anästhesiologischen Intensivstation des Universitätsklinikums Ulm befanden, eingeschlossen. Dabei wurden Patienten in die Studie aufgenommen, die 2 von 4 Systemic Inflammatory response Syndrom Kriterien erfüllten und mindestens eine sepsisbedingte Organdysfunktion aufwiesen. Es wurde retrospektiv anhand der Dokumentation nachvollzogen zu welchem Zeitpunkt die erste dokumentierte Organdysfunktion vorlag. Dieser Zeitpunkt wurde als Beginn einer schweren Sepsis bzw. eines septischen Schocks definiert. Folgenden Einrichtungen wurden berücksichtigt: Prähospital, Notaufnahme, Operationssaal, Normalstation, Intensivstation oder Intermediate Care Station. Die Ergebnisse aus Ulm konnten wir dabei teilweise mit den bereits publizierten Ergebnissen aus der Observationsphase sowie mit den ersten Ergebnissen der noch nicht publizierten Evaluierungsphase vergleichen. Als primärer Endpunkt wurde die 28-Tage Letalität definiert. Es konnte gezeigt werden, dass die Hälfte unseres Patientenkollektives ihre Erstantibiose erst nach dem von den Surviving Sepsis Campaign Guidelines von 2008 empfohlenen ≤ 1h Zeitfenster erhielten. Einen signifikanten Einfluss der Gesamtzeiten bis

zur Antibiosegabe auf das 28-Tage Outcome konnten wir mit unseren Daten nicht zeigen. Patienten, welche als Aufnahmediagnose eine schwere Sepsis aufwiesen und nach 28 Tagen verstorben waren, wiesen in der vorliegenden Studie eine signifikant größere Zeitspanne bis zum Erhalt der Antibiose auf als die Gruppe der Überlebenden. Es konnten zeitliche Unterschiede bis zur Gabe der antimikrobiellen Therapie je nach „Ort“ der ersten dokumentierten Organdysfunktion aufgezeigt werden. Die Fokussanierungszeiten lagen im Median in dem von den Surviving Sepsis Campaign Guidelines von 2008 empfohlenen Zeitfenster, wiesen jedoch eine große Streuung auf. Wir konnten auch hier zeigen, dass bei Patienten mit schwerer Sepsis, welche innerhalb von 28 Tagen verstorben sind, im Vergleich zu der Gruppe der Überlebenden, eine deutlich längere Zeitspanne bis zur Fokussanierung verstrichen war. Wurde die Sanierbarkeit als erfolgreich gewertet, verstarben nur halb so viele Patienten im Vergleich zu einer als frustran gewerteten Sanierungssituation. Ein Defizit in Ulm konnten wir in der Abnahmehäufigkeit von Blutkulturen vor Antibiosegabe aufzeigen, nicht jedoch in der Anzahl abgenommener Sets. Wir konnten zeigen, dass je nach Ort der ersten dokumentierten Organdysfunktion ein Unterschied in der Blutkulturabnahmehäufigkeit besteht. Eine Bereitstellung von Blutkultursets im OP Bereich des Universitätsklinikums Ulm ist derzeit noch nicht umgesetzt, ist aber Bestandteil von zukünftigen Optimierungsprozessen. Einen Zusammenhang zwischen Blutkulturabnahme vor oder nach Gabe der Antibiose auf die 28-Tage Letalität konnten wir nicht zeigen. Unsere Daten bestätigen das Vorhandensein von Defiziten in der Einhaltung der empfohlenen Therapieleitlinien. Die Ergebnisse belegen für Patienten mit schwerer Sepsis eine Verschlechterung im Outcome bei Verzögerung der Therapieeinleitung. Somit sollte gerade bei diesem Patientenkollektiv eine möglichst schnelle Behandlung erfolgen.

Vergleicht man die Ulmer Ergebnisse mit dem MEDUSA Kollektiv der Observationsphase bzw. Interventionsphase, so kann man erkennen, dass Ulm bezüglich der Zeiten bis zur Gabe der Antibiose und der Anzahl der pro Patient abgenommenen Blutkultursets eine führende Position einnimmt, hingegen bei den Fokussanierungszeiten und der Häufigkeit im Gesamtkollektiv an abgenommenen Blutkulturen vor Antibiosegabe deutliche Defizite aufzeigt. Auch im multizentrischen Vergleich zeigen sich ortsbezogene Unterschiede hinsichtlich der Zeitdauer bis zur Gabe der ersten antimikrobiellen Therapie.

Die Daten aus Ulm und aus den anderen Zentren der MEDUSA Studie sprechen für eine frühzeitige Gabe von Antibiotika und Fokussanierung innerhalb der ersten 6 Stunden ab Diagnosestellung einer schwere Sepsis bzw. eines septischen Schocks, sowie weiterhin vorhandenes Verbesserungspotential.

6. Literaturverzeichnis

1. Bagshaw SM., Lapinsky S., Dial S., Arabi Y., Dodek P., Wood G., Ellis P., Guzman J., Marshall J., Parrillo JE., Skrobik Y., Kumar A., Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic, Group, Shock Database Research: **Acute kidney injury in septic shock: clinical outcomes and impact of duration of hypotension prior to initiation of antimicrobial therapy**. Intensive Care Medicine 35: 871-881 (2009).
2. Berry TA.: **Sex differences in infection and sepsis**. Critical Care Nursing Clinics of North America 15: 55-62 (2003).
3. Bloos F., Reinhart K.: **Medical Education for Sepsis Source Control and Antibiotics (MEDUSA) - Studienprotokoll, Version 1.5**. (2010).
4. Bloos F., Thomas-Rüddel D., Rüddel H., Engel C., Schwarzkopf D., Marshall JC., Harbarth S., Simon P., Riessen R., Keh D., Dey K., Weiß M., Toussaint S., Schädler D., Weyland A., Ragaller M., Schwarzkopf K., Eiche J., Kuhnle G., Hoyer H., Hartog C., Kaisers U., Reinhart K.: **Impact of compliance with infection management guidelines on outcome in patients with severe sepsis: a prospective observational multi-center study**. Critical Care 18: R:42 (2014).
5. Bone RC., Balk RA., Cerra FB., Dellinger RP., Fein AM., Knaus WA., Schein RM., Sibbald WJ.: **Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine.** Chest 101: 1644-1655 (1992).
6. Brunkhorst FM., Engel C., Ragaller M., Welte T., Rossaint R., Gerlach H., Mayer K., John S., Stuber F., Weiler N., Oppert M., Moerer O., Bogatsch H., Reinhart K., Loeffler M., Hartog C. for the German Sepsis Competence Network (SepNet): **Practice and perception—A nationwide survey of therapy habits in sepsis**. Critical Care Medicine 36: 2719-2725 (2008).
7. Brunkhorst FM., Engel C., Reinhart K., Bone H-G., Brunkhorst R., Burchardi H., Eckhardt K-U, Forst H., Gerlach H., Grond S., Gründling M., Huhle G., Oppert M., Olthoff D., Quintel M., Ragaller M., Rossaint R., Seeger W., Stüber F., Weiler N., Welte T., Loeffler M. and the German Competence Network Sepsis: **Epidemiology of severe sepsis and septic shock in Germany - results from the German "Prevalence" Study**. Critical Care 9: R196 (2005).
8. Cardoso T., Carneiro AH., Ribeiro O., Teixeira-Pinto A., Costa-Pereira A.: **Reducing mortality in severe sepsis with the implementation of a core 6-hour bundle: results from the Portuguese community-acquired sepsis study (SACiUCI study).** Critical Care 14: R83 (2010).
9. Castellanos-Ortega A., Suberviola B., García-Astudillo LA., Holanda MS., Ortiz F., Llorca J., Delgado-Rodríguez M.: **Impact of the surviving sepsis campaign protocols on hospital length of stay and mortality in septic shock patients: results of a three-year follow-up quasi-experimental study.** Critical Care Medicine 38: 1036-1043 (2010).
10. Dellinger RP., Mitchell ML., Carlet JM., Bion J., Parker MM., Jaeschke R., Reinhart K., Angus DC., Brun-Buisson C., Beale R., Calandra T., Dhainaut JF., Gerlach H., Harvey M., Marini JJ., Marshall J., Ranieri M., Ramsay G., Sevransky J., Taylor Thompson B., Townsend S., Vender JS., Zimmerman J., Vincent JL.: **Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008**. Critical Care Medicine 36: 296-327 (2008).
11. Engel C., Brunkhorst FM., Bone HG., Brunkhorst R., Gerlach H., Grond S, Gruendling M., Huhle G., Jaschinski U., John S., Mayer K., Oppert M., Olthoff D., Quintel M., Ragaller M., Rossaint R., Stuber F., Weiler N., Welte T., Bogatsch H.,

Hartog H., Loeffler M., Reinhart K.: **Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study**. Intensive Care Medicine 33: 606-618 (2007).

12. Ferrer R., Artigas A., Levy MM., Blanco J., Gonzalez-Diaz G., Garnacho-Montero J., Ibanez J., Palencia E., Quintana M., de la Torre-Prados MV.: **Improvement in process of care and outcome after a multicenter severe sepsis educational program in Spain** Journal of the American Medical Association 299: 2294-2303 (2008).
13. Ferrer R., Artigas A., Suarez D., Palencia E., Levy MM., Arenzana A., Perez XL., Sirvent JM.: **Effectiveness of treatments for severe sepsis: a prospective multicenter observational study**. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 180: 861-866 (2009).
14. Gaieski DF., Mikkelsen ME., Band RA., Pines JM., Massone R., Furia FF., Shofer FS., Goyal M.: **Impact of time to antibiotics on survival in patients with severe sepsis or septic shock in whom early goal-directed therapy was initiated in the emergency department**. Critical Care Medicine 38: 1045-1053 (2010).
15. Gao F., Melody T., Daniels DF., Giles S., Fox S.: **The impact of compliance with 6-hour and 24-hour sepsis bundles on hospital mortality in patients with severe sepsis: a prospective observational study**. Critical Care 9: R:764-770 (2005).
16. Garnacho-Montero J., Aldabo-Pallas T., Garnacho-Montero C., Cayuela A., Jimenez R., Barroso S., Ortiz-Leyba C.: **Timing of adequate antibiotic therapy is a greater determinant of outcome than are TNF and IL-10 polymorphisms in patients with sepsis**. Critical Care 10: R111 (2006).
17. Gould IM.: **A review of the role of antibiotic policies in the control of antibiotic resistance**. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 43: 459-465 (1999).
18. Grol R.: **Implementing guidelines in general practice care**. Quality Health Care 1: 184-191 (1992).
19. Halm EA., Atlas SJ., Borowsky LH., Benzer TI., Metlay JP., Chang YC., Singer DE.: **Understanding physician adherence with a pneumonia practice guideline: effects of patient, system, and physician factors**. Archives of Internal Medicine 160: 98-104 (2000).
20. Hecker MT., Aron DC., Patel NP., Lehmann MK., Donskey CJ.: **Unnecessary use of antimicrobials in hospitalized patients: current patterns of misuse with an emphasis on the antianaerobic spectrum of activity**. Archives of Internal Medicine 163: 972-978 (2003).
21. Hranjec T., Rosenberger LH., Swenson B., Metzger R., Flohr TR., Politano AD., Riccio LM., Popovsky KA., Sawyer RG.: **Aggressive versus conservative initiation of antimicrobial treatment in critically ill surgical patients with suspected intensive-care-unit-acquired infection: a quasi-experimental, before and after observational cohort study**. The Lancet Infectious Diseases 12: 774-780 (2012).
22. 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 122: 262-268 (2002).
23. Kortgen A., Niederprum P., Bauer M.: **Implementation of an evidence-based "standard operating procedure" and outcome in septik shock**. Critical Care Medicine 34: 943-949 (2006).
24. Kumar A., Roberts D., Wood KE., Light B., Parrillo JE., Sharma S., Suppes R., Feinstein D., Zanotti S., Taiberg L., Gurka D., Cheang M.: **Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical**

determinant of survival in human septic shock. Critical Care Medicine 34: 1589-1596 (2006).

25. Labelle A., Juang P., Reichley R., Micek S., Hoffmann J., Hoban A., Hampton N., Kollef M.: **The determinants of hospital mortality among patients with septic shock receiving appropriate initial antibiotic treatment.** Critical Care Medicine 40: 2016-2021 (2012).
26. Larche J., Azoulay E., Fieux F., Mesnard L., Moreau D., Thiery G., Darmon M., Le Gall JR.,Schlemmer B.: **Improved survival of critically ill cancer patients with septic shock**. Intensive Care Medicine 29: 1688-1695 (2003).
27. Levy MM., Dellinger RP., Townsend SR., Linde-Zwirble WT., Marshall JC., Bion J., Schorr C., Artigas A., Ramsay G., Beale R., Parker MM., Gerlach H., Reinhart K., Silva E., Harvey M., Regan S., Angus DC.: **The surviving sepsis campain: results of an international guideline-based performance improvement program targeting servere sepsis**. Critical Care Medicine 38: 367-374 (2010).
28. Micek ST., Roubinian N., Heuring T., Bode M., Williams J., Harrison C., Murphy T., Prentice D., Ruoff BE., Kollef MH.: **Before-after study of a standardized hospital order set for the management of septic shock**. Critical Care Medicine 34: 2707-2713 (2006).
29. Mier J., León EL., Castillo A., Robledo F., Blanco R.: **Early versus late necrosectomy insevere necrotizing pancreatitis**. The American Journal of Surgery 173: 71-75 (1997).
30. Miner JR., Heegaard W., Mapes A., Biros M.: **Presentation, time to antibiotics, and mortality of patients with bacterial meningitis at an urban county medical center**. The Journal of Emergency Medicine 21: 387-392 (2001).
31. Nguyen HB., Corbett SW., Steele R., Banta J., Clark RT., Hayes SR., Edwards J., Cho TW., Wittlake WA.: **Implementation of a bundle of quality indicators for the early management of severe sepsis and septic shock is associated with decreased mortality.** Critical Care Medicine 35: 1105-1112 (2007).
32. Phua J., Koh Y., Du B., Tang YQ., Divatia JV., Tan CC., Gomersall CD., Faruq MO., Shrestha BR., Gia Binh N., Arabi YM., Salahuddin N., Wahyuprajitno B., Tu ML., Wahab AY., Hameed AA., Nishimura M., Procyshyn M., Chan YH.: **Management of severe sepsis in patients admitted to Asian intensive care units: prospective cohort study.** British Medical Journal 342: d3245 (2011).
33. Puskarich MA., Trzeciak S., Shapiro NI., Arnold RC., Horton JM., Studnek JR., Kline JA., Jones AE.: **Association between timing of antibiotic administration and mortality from septic shock in patients treated with a quantitative resuscitation protocol**. Critical Care Medicine 39: 2066-2071 (2011).
34. Reinhart K., Brunkhorst F.M., Bone H.-G., Bardutzky J., Dempfle C.-E., Mannheim, Forst H., Gastmeier P., Gerlach H., Gründling M., John S., Kern W., Kreymann G., Krüger W., Kujath P., Marggraf G., Martin J., Mayer K., Meier-Hellmann A., Oppert M., Putensen C., Quintel M., Ragaller M., Rossaint M., Seifert H., Spies C., Stüber F., Weiler N., Weimann A., Werdan K. und Welte T.: **Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge der Sepsis.** Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin AWMF-Leitlinien-Register: Nr. 079/001 (2010).
35. Rüttimann S., Keck B., Hartmeier C., Maetzel A., Bucher HC.: **Long-term antibiotic cost savings from a comprehensive intervention program in a medical department of a universityaffiliated teaching hospital**. Clinical Infectious Diseases 38: 348-356 (2004).
36. Schottmüller H.: **Verhandlungen des 31. Deutschen Kongresses für Innere Medizin**. Bergmann, Band 31, 257–280 (1914).

37. Trzeciak S., Dellinger RP., Abate NL., Cowan RM., Stauss M., Kilgannon JH., Zanotti S., Parrillo JE.: **Translating research to clinical practice: a 1-year experience with implementing early goal-directed therapy for septic shock in the emergency department**. Chest 129: 225-232 (2006).
38. Universitätsklinikum Ulm, Herrausgeber. 2014, http://www.uniklinik-ulm.de/service/ueber-das-klinikum.html, (16.03.2014)
39. Van de Beek D., de Gans J., Spanjaard L., Vermeulen M., Dankert J.: **Antibiotic guidelines and antibiotic use in adult bacterial meningitis in The Netherlands**. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 49: 661-666 (2002).
40. wikipedia, Herrausgeber. 1. April 2013, http://de.wikipedia.org/wiki/Simplified_Acute_Physiology_Score, (20.03.2014)

Danksagung

Bedanken möchte ich mich ganz herzlich für die gute Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Manfred Weiß und dem Team aus Jena unter der Leitung von Dr. med. Bloos und Prof. Dr. med. Reinhart.

Anhang

Sepsis und Sepsisfolgen
INTEGRIERTES FORSCHUNGS- UND BEHANDLUNGSZENTRUM

Medusa- Studie

Study-Subject-ID: ME – 0 0 _ _ – _ _ _ _
Zentrums- ID Patientennummer

Case Report Form Seite 1 | Name des Erstellers:

1.1 Allgemeine Patientendaten

Alter (Jahre)	_ _ _	Größe (cm)	_ _ _ ○ unbekannt
Geschlecht	○ männlich ○ weiblich	Gewicht (kg)	_ _ _ ○ unbekannt
Krankenhausaufnahme	_ _ / _ _ / _ _ _ _ (Tag / Monat / Jahr)		
ITS- Aufnahme	_ _ / _ _ / _ _ _ _ (Tag / Monat / Jahr)		
Art der ITS- Aufnahme	○ chirurgisch geplant ○ chirurgisch ungeplant (Notfall) ○ Trauma ○ medizinisch ○ andere		

1.2 Sepsis

Beginn schwere Sepsis/ septischer Schock	_ _ / _ _ / _ _ _ _ (Tag / Monat / Jahr) _ _ . _ _ (Stunde : Minute)
Ort der Diagnosestellung	○ Notaufnahme ○ ITS ○ OP ○ Normalstation ○ Notarzt ○ IMC
Ursprung der Infektion	○ ambulant erworben ○ nosokomial (ITS/IMC) ○ nosokomial (Normalstation) ○ nosokomial (Pflegeheim)
Fokus der Infektion *(Mehrfachauswahl möglich)*	○ Pneumonie ○ Atemwege, sonstige ○ gastrointestinal ○ kardiovaskulär ○ intraabdominell ○ urogenital ○ Knochen/Weichteile ○ ZNS ○ primäre Bakteriämie ○ Katheterinfektion ○ thorakal ○ Wundinfektion ○ andere ○ unbekannt

1.3 Neue sepsisbedingte Organdysfunktion innerhalb der ersten 12 Stunden

Vigilanzstörung	○ ja ○ nein
Oxygenierungsstörung	○ ja ○ nein
Hypotonie	○ ja ○ nein
Vasopressor	○ ja ○ nein
Inotropika	○ ja ○ nein
Oligurie	○ ja ○ nein
Akutes Nierenversagen	○ ja (ohne Dialyse) ○ ja (mit Dialyse) ○ nein
Thrombozytopenie	○ ja ○ nein
Metabolische Azidose	○ ja ○ nein

1.4 Ausschlusskriterien zum Zeitpunkt der ersten sepsisbedingten Organdysfunktion

Wurde die Sepsistherapie in einem anderen Krankenhaus begonnen?	○ ja ○ nein
Vorenthaltung notwendiger Behandlung aufgrund Therapielimitierung?	○ ja ○ nein
Beginn der Therapie, ohne dass der Patient auf ITS/IMC verlegt wurde?	○ ja ○ nein

1.5 Klinische Daten innerhalb der ersten 24h (am weitesten von der Norm abweichend)

SAPS-II- Score	_ _ ○ unbekannt
Glasgow Coma Scale (ohne Sedierung)	_ _ ○ unbekannt
Oxygenierungsindex (paO_2/FiO_2) min.	_ _ _ . _ ○ mmHg ○ kPa ○ unbekannt
Temperatur (°C)	_ _ . _ ○ unbekannt
Herzfrequenz (1/min)	_ _ _ ○ unbekannt
Atmung	○ normal ○ Tachypnoe ○ Beatmung/ CPAP ○ unbekannt
Kreislauf (schlechtester Wert)	○ MAP ≥ 70 mmHg (ohne Katecholamine) ○ MAP < 70 mmHg (ohne Katecholamine) ○ Dopamin [≤ 5 µg/kg/min] oder Dobutamin ○ Dopamin [> 5 µg/kg/min] oder Epinephrin [≤ 0,1 µg/kg/min] oder Norepinephrin [≤ 0,1 µg/kg/min] ○ Dopamin [> 15 µg/kg/min] oder Epinephrin [> 0,1 µg/kg/min] oder Norepinephrin [> 0,1 µg/kg/min]
Diurese (ml/24h)	_ _ _ _ ○ unbekannt

29.06.2011

Abbildung 16: Case Report Form Seite 1. Abdruck mit freundlicher Genehmigung von Dr. med. Frank Bloos [3]

Sepsis und Sepsisfolgen
INTEGRIERTES FORSCHUNGS- UND BEHANDLUNGSZENTRUM

Medusa- Studie

Study-Subject-ID: ME – 0 0 _ _ – _ _ _ _
Zentrums- ID Patientennummer

Case Report Form Seite 2 | Name des Erstellers:

2.1 Laborwerte innerhalb der ersten 24h (am weitesten von der Norm abweichend)

Kreatinin	_ _ _ _ . _	○ µmol/l	○ mg/dl	○ unbekannt
Bilirubin (gesamt) max.	_ _ _ . _	○ µmol/l	○ mg/dl	○ unbekannt
Thrombozyten min	_ _ _ _ _ _	○ G/l; 1/nl; 1000/µl	○ 1/µl	○ unbekannt
Leukozyten	_ _ _ _ _ _ . _	○ G/l; 1/nl; 1000/µl	○ 1/µl	○ unbekannt
CRP max.	_ _ _ . _ _	○ mg/l ○ mg/dl	○ µmol/l	○ unbekannt
Procalcitonin (ng/ml) max	_ _ _ . _ _			○ unbekannt
Laktat max.	_ _ _ _ . _	○ mmol/l	○ mg/dl	○ unbekannt
pH-Wert	_ . _ _ _			○ unbekannt
Basendefizit	_ _ . _	○ mmol/l		○ unbekannt

2.2 Beginn neue antimikrobielle Therapie

Schlüssel (siehe Übersicht _ _ _/ _ _ _/ _ _ _/_ _ _	_ _ / _ _ / _ _ _ _ _ _ . _ _ ○ keine Antibiose Tag Monat Jahr Stunde : Minute

2.3 Vorbestehende Antibiotikatherapie

Bereits vorbestehende Antibiotikatherapie? (*kein perioperative Einmalgabe*) Schlüssel (siehe Übersicht) _ _ _/ _ _ _/ _ _ _/_ _ _	○ ja (infektionsbezogen) ○ ja (prophylaktisch) ○ nein ○ unbekannt
Dauer (Tage) der Gabe vor Diagnosestellung	_ _ ○ unbekannt ○ nicht zutreffend
Wurde diese Therapie für die aktuelle Sepsisepisode geändert?	○ ja ○ nein ○ nicht zutreffend

2.4 Blutkulturen und Fokussanierung

Wurden Blutkulturen abgenommen?	○ ja (vor AB-Gabe) ○ ja (nach AB-Gabe) ○ nein
Anzahl der Sets	_ ○ nicht zutreffend
Art der Fokussanierung	○ chirurgisch ○ interventionell ○ keine
Zeitpunkt der Fokussanierung	_ _ / _ _ / _ _ _ _ _ _ . _ _ Tag / Monat / Jahr Stunde / Minute
Fokussanierung erfolgreich	○ ja ○ nein ○ nicht zutreffend

2.5 Tag 5 (oder ITS-Entlassung wenn früher)

Wurde Diagnoseverdacht Sepsis bestätigt?	○ ja ○ nein
Andere Ursache für Organdysfunktion (*Einfachauswahl*)	○ nicht zutreffend, da ODF sepsisbedingt ○ kardiogener Schock ○ hämorrhagischer Schock ○ sonstiger Volumenmangel ○ sonstige Ursache ○ unbekannt
Grad der Sicherung der Infektion	○ mikrobiologisch gesichert ○ klinisch gesichert ○ nur V.a. Infektion
Ergebnis der Blutkultur	○ positiv (Pathogennachweis) ○ positiv (Verunreinigung) ○ negativ ○ unbekannt ○ keine Blutkultur
Erregernachweis (*siehe Übersicht Schlüssel*) (bei positiven Pathogennachweis in Blutkultur)	_ _ _/ _ _ _/ _ _ _/_ _ _ ○ unbekannt
Ergebnis der Mikrobiologie vom primären Infektionsort	○ positiv ○ negativ ○ nicht abgenommen ○ unbekannt
Wurde die antimikrobielle Therapie in den ersten 5 Tagen geändert?	○ ja (Therapieerweiterung) ○ ja (Deeskalation) ○ nein ○ keine Antibiose

29.06.2011

Abbildung 17: Case Report Form Seite 2. Abdruck mit freundlicher Genehmigung von Dr. med. Frank Bloos [3]

Sepsis und Sepsisfolgen
INTEGRIERTES FORSCHUNGS- UND BEHANDLUNGSZENTRUM

Medusa- Studie

Study-Subject-ID: ME – 0 0 _ _ – _ _ _ _
Zentrums- ID Patientennummer

Seite 3

Name des Erstellers:

3.1 Verlauf (nur ITS Aufenthalt)

Dialysepflicht in den ersten 14 Tagen	○ ja ○ nein ○ vorbestehende Dialysepflicht
Beendigung der Antibiotikatherapie	_ _ / _ _ / _ _ _ _ (Tag / Monat / Jahr)
Laktat max. (Stunde 24-48)	_ _ _ _ . _ ○ mmol/l ○ mg/dl ○ unbekannt

3.2 Tag 28

Status Tag 28	○ überlebt ○ verstorben

3.3 ITS-Entlassung

Entlassungsdatum ITS _ _ / _ _ / _ _ _ _ (Tag / Monat / Jahr)	○ überlebt ○ verstorben

3.4 Krankenhaus-Entlassung

Entlassungsdatum Krankenhaus _ _ / _ _ / _ _ _ _ (Tag / Monat / Jahr)	○ überlebt ○ verstorben

29.06.2011

Abbildung 18: Case Report Form Seite 3. Abdruck mit freundlicher Genehmigung von Dr. med. Frank Bloos [3]

Sepsis und Sepsisfolgen
CSCC INTEGRIERTES FORSCHUNGS- UND BEHANDLUNGSZENTRUM

Medusa- Studie

Study-Subject-ID: ME – 0 0 _ _ _ _ _ _ _ _
Zentrums- ID Patientennummer

SAPS II

Name des Erstellers:

Bitte nur ausfüllen, wenn SAPS II- Score **nicht** auf Seite 1 berechnet wurde.

Chronische Erkrankungen	○ metastasierendes Karzinom ○ Hämatologisches Malignom ○ AIDS ○ keine
Systolischer Blutdruck	○ <70 mmHg ○ 70 – 99 mmHg ○ 100 – 199 mmHg ○ ≥ 200 mmHg
Harnstoff max.	_ _ _ _ _ _ . _ ○ mg/dl ○ mmol/l ○ µmol/l ○ unbekannt
Kalium (mmol/l)	○ < 3,0 ○ 3 – 4,9 ○ ≥ 5,0
Natrium (mmol/l)	○ < 125 ○ 125 – 144 ○ ≥ 145
Bikarbonat / SBC / HCO_3^- (mmol/l) min.	○ < 15 ○ 15 – 19 ○ ≥ 20

29.06.2011

Abbildung 19: Case Report Form Seite 4. Abdruck mit freundlicher Genehmigung von Dr. med. Frank Bloos [3]

	Score
Augen öffnen	
Spontan	4
Auf Aufforderung	3
Auf Schmerzreiz	2
Kein	1
Beste motorische Reaktion	
Auf Aufforderung	6
Gezielte Abwehr auf Schmerzreiz	5
Ungezielte Abwehr auf Schmerzreiz	4
Beugen auf Schmerzreiz	3
Strecken auf Schmerzreiz	2
Keine Reaktion auf Schmerzreiz	1
Beste verbale Reaktion	
Orientiert, beantwortet Fragen	5
Desorientiert, beantwortet Fragen	4
Inadäquate verbale Reaktion auf Ansprechen	3
Unverständliche Laute	2
Keine verbale Reaktion	1

Abbildung 20: Glasgow Coma Scale. Abdruck mit freundlicher Genehmigung von Dr. med. Frank Bloos [3]

Konversionstabelle zur Berechnung des Oxygenierungsindex

O_2 Sättigung Konversionstabelle	
SpO_2 (%)	Kalkulierter arterieller PO_2 (mmHg)
80	44
81	45
82	46
83	47
84	49
85	50
86	52
87	53
88	55
89	57
90	60
91	62
92	65
93	69
94	73
95	79
96	86
97	96
98	112
99	145

FiO_2 bei Sauerstofftherapie

Methode	O_2-Flow (l/min)	Geschätzte FiO_2
Nasensonde, Nasenbrille	1	0,24
	2	0,28
	3	0,32
	4	0,36
	5	0,40
	6	0,44
Nasopharyngealer Katheter	4	0,40
	5	0,50
	6	0,60
Gesichtsmaske	5	0,40
	6–7	0,50
	7–8	0,60
Gesichtsmaske mit Reservoir	6	0,60
	7	0,70
	8	0,80
	9	0,90
	10	0,95

Abbildung 21: Konversionstabelle zur Berechnung des Oxygenierungsindex. Abdruck mit freundlicher Genehmigung von Dr. med. Frank Bloos [3]

Tabelle 15: Simplified Acute Physiology Score II Erhebungsbogen. Abdruck mit freundlicher Genehmigung von Dr. med. Frank Bloos [3]

Parameter	Befund	Punktwert
Jahren	< 40	0
	40-59	7
	60-69	12
	70-74	15
	75-79	16
	>= 80	18
Herzfrequent (/min)	<40	11
	40-69	2
	70-119	0
	120-159	4
	>=160	7
Systolischer Blutdruck (mmHg)	< 70	13
	70-99	5
	100-199	0
	>=200	2
Körpertemperatur (°C)	< 39,0	0
	>= 39,0	3
PaO2/FiO2 (bei Beatmung oder CPAP) (mmHg)	< 100	11
	100-199	9
	>=200	6
Diurese (l/24h)	< 0,5	11
	0,5-0,99	4
	>= 1,0	0
Harnstoff (mg/dl)	< 28	0
	28-83	6
	>=84	10
Leukozyten ($10^3/mm^3$)	< 1,0	12
	1,0-19.9	0
	>= 20	3
Kalium (mmol/l)	< 3,0	3
	3,0-4,9	0
	>= 5,0	3
Natrium (mmol/l)	< 125	5
	125-144	0
	>= 145	1
Bikarbonat (mmol/l)	< 15	6
	15-19	3
	>=20	0
Bilirubin (mg/dl)	< 4,0	0
	4,0-5,9	4
	>=6,0	9
Glasgow Coma Scale (siehe Anhang Abbildung 20)	< 6	26
	6-8	13
	9-10	7
	11-13	5
	14-15	0
chronische Erkrankungen	metastasierendes Karzinom	9
	hämatologisches Malignom	10
	AIDS	17
Art der Zuweisung	geplante OP	0
	medizinische Ursache	6
	Not-OP	8

Medical Education for Sepsis Source Control and Antibiotics
- MEDUSA -

Center for Sepsis Control & Care

Medusa

Working Instruction zum Ausfüllen des CRF

Schlüssel für Antibiotikagabe

Cephalosporine 101 Cefazolin 102 Cefuroxim 103 Ceftazidim 104 Cefepim 105 Cefpirom 106 Ceftriaxon 199 andere Cephalosporine **Penicilline** 201 Benzylpenicillin 202 Ampicillin 203 Amoxycillin + Clavulansäure 204 Piperacillin + Tazobactam 205 Oxacillin/ Methicillin 206 Cloxacillin 207 Flucloxacillin 208 Ampicillin + Sulbactam 299 andere Penicilline **Betalaktame** 301Temocillin 302 Imipenem 303 Meropenem 304 Aztreonam 305 Ertapenem 306 Doripenem 399 andere Betalaktame **Aminoglykoside** 401 Amikacin 402 Tobramycin 403 Gentamycin 499 andere Aminoglykoside **Chinolone** 501 Ciprofloxacin 502 Levofloxacin 503 Moxifloxacin 599 andere Chinolone	**Glycopeptide** 601 Vancomycin 602 Teicoplanin **Makrolide** 701 Erythromycin 799 andere (Clarithromycin etc.) **Andere Antibiotika** 801 Metronidazol 802 Cotrimoxazol 803 Tetracycline 804 Clindamycin 805 Linezolid 806 Tigecyline 807 Rifampicin 808 Fosfomycin 809 Synercid 810 Daptomycin 811 Cubicin 899 andere Antibiotika **Antimykotika** 901 Fluconazol 902 Amphotericin B 903 liposomales Amphotericin B 904 Caspofungin 905 Voriconazol 999 andere Antimykotika **Virustatika** 000 Virustatika

Abbildung 22: Schlüssel für Antibiotika. Abdruck mit freundlicher Genehmigung von Dr. med. Frank Bloos [3]

Medical Education for Sepsis Source Control and Antibiotics
- MEDUSA -

Center for Sepsis Control & Care

Medusa

Working Instruction zum Ausfüllen des CRF

Schlüssel für den Erregernachweis

000 kein Erreger nachgewiesen

Grampositive Aerobier

101 Staphylococcus aureus, Oxacillin/Methicillin-sensitiv
102 Staphylococcus aureus, Methicillin/multi-resistent (MRSA)
103 koagulasenegative Staphylokokken (S. epidermidis, S.haemolyticus, S. hominis, etc.), Methicillin-sensitiv
104 koagulasenegative Staphylokokken (S. epidermidis, S.haemolyticus, S. hominis, etc.), Methicillin-resistent
1051 Enterococcus faecalis
1052 Enterococcus faecium
106 Streptokokken der A-, B-, C- oder G-Gruppe
107 Streptococcus pneumoniae
108 andere Streptokokken (S. mutans, andere Viridans-Streptokokken)
110 Listeria monocytogenes
111 andere aerobe grampositive Bakterien (z.B. Bacillus cereus, Bacillus spp, Corynebacterium . spp., Lactobacillus, Rhodococcus equi, Nocardia spp, andere)
112 Enterokokken, Vancomycin-resistent (VRE)

Gramnegative Aerobier

201 Escherichia coli
202 Enterobacter (E. aerogenes, E. cloacae, E. agglomerans, etc.)
203 Klebsiellen (Klebsiella pneumoniae, etc.)
204 Proteus (Proteus / Morganella morganii, Proteus (indolpositiv), Proteus mirabilis, Providencia stuartii, Providencia spp.)
205 Neisseria meningitides
206 Moraxella (Moraxella catarrhalis, Moraxella spp.)
207 Neisseria gonorrheae
208 Salmonella
209 Serratia (Serratia marcescens, Serratia spp.)
210 Citrobacter (Citrobacter freundii, Citrobacter spp.)
211 Pseudomonas aeruginosa
212 Pseudomonas, andere (P. fluorescens, P. putida, P. stutzeri, etc.)
213 Stenotrophomonas maltophilia
214 Acinetobacter (A. baumanii, A. calcoaceticus,A. iwoffi, ...)
215 Campylobacter (Campylobacter spp, Helicobacter pylori)
216 Brucella spp
217 Haemophilus (H. influenzae etc.)
218 Enterobakterien, andere (Yersinia spp, Shigella spp, andere)
219 andere gramnegative Bakterien

Abbildung 23: Schlüssel für Erregernachweis Seite 1. Abdruck mit freundlicher Genehmigung von Dr. med. Frank Bloos [3]

Anaerobier

301 Clostridium difficile
302 Clostridien (Clostridium perfringens, Clostridium spp), Actinomyces, Propionibacterium
303 Anaerobe Kokken (Peptococcus, Peptostreptoccus, Veillonella)
304 gramnegative Anaerobier (Bacteroides fragilis, Bacteroidesmelaninogenicus, Capnocytophaga, Fusobacterium spp., etc.)
305 Actinomyces
306 andere Anaerobier (z.B. Propionibakterien)

Mycobakterien und atypische Erreger

401 Mycobacterien (Mycobacterium tuberculosis, M. avium, M. leprae, M. spp.)
402 Chlamydien (Chlamydia pneumoniae, C. psittaci, C. trachomatis, etc)
403 Rickettsien
404 Coxiella burneti
405 Mycoplasmen (Mycoplasma pneumoniae oder M. hominis)
406 Bartonella spp
407 Legionella pneumophila
408 andere Mikroorganismen

Pilze

501 Candida albicans
502 Candida, andere als C. albicans
503 Aspergillus spp.
504 andere Pilze (Cryptoccus neoformans, Histoplasma spp., etc.)

Viren

601 HSV, CMV, EPV, VZV.
602 Hepatitisviren (A-G)
604 HIV
699 andere Viren

Parasiten

701 Parasiten, z.B. Plasmodium falciparum, Pneumocystis carinii, Toxoplasma gondii etc.

Abbildung 24: Schlüssel für Erregernachweis Seite 2. Abdruck mit freundlicher Genehmigung von Dr. med. Frank Bloos [3]