Aus der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Klaus Hahnenkamp)
der Universitätsmedizin der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

Thema: Untersuchungen zur primär kalkulierten antiinfektiven Therapie bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock unter besonderer Berücksichtigung des Antibiotikums Meropenem

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des akademischen

Grades

Doktor der Medizin
(Dr. med.)

der

Universitätsmedizin

der

Ernst-Moritz-Arndt-Universität

Greifswald

2017

vorgelegt von:
Hannes Martin Lothar Fürstenberg
geb. am: 20.05.1984
in: Potsdam

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. Max P. Baur
1. Gutachter: PD Dr. med. M. Gründling
2. Gutachter: PD Dr. med. F. Bloos
Ort, Raum: Greifswald, Seminarraum J02.16
Tag der Disputation: 19.07.2018

Inhaltsverzeichnis

1.	**Einleitung**	**2**
1.1	Geschichte	2
1.2	Definition und Diagnose	4
1.3	Epidemiologie und Kosten	9
1.4	Pathophysiologie	11
1.5	Therapie	14
1.6	Antimikrobielle Therapie	16
1.7	Ziele der Arbeit	18
2.	**Material und Methoden**	**20**
2.1	Untersuchungszeitraum und Ort	20
2.2	Studiendesign	20
2.3	Methode	21
2.4	Einschlusskriterien	24
2.5	Ausschlusskriterien	25
2.6	Datenbank und Datenerfassung	25
2.7	Statistik	29
3.	**Ergebnisse**	**31**
3.1	Patientenkollektiv	31
3.2	Patientenalter	32
3.3	Sepsisschwere und primärer sowie sekundärer Endpunkt	33
3.4	Ort der Entstehung und der Diagnose der Sepsis	34
3.5	Fokus	35
3.6	Erregerdiagnostik	37
3.6.1	Allgemeine Erregerdiagnostik	37
3.6.2	Multiresistente Erreger	38
3.6.3	Blutkulturdiagnostik	39
3.6.4	Abstrich vom Infektionsherd	42
3.7	Antiinfektive Therapie	43
3.7.1	Eingesetzte Substanzen	43
3.7.2	Einteilung des Patientenkollektivs	46
3.7.3	Vorbestehende Therapie	47
3.7.4	Kalkulierte Therapie	49
3.7.5	Zeit bis zur ersten kalkulierten Antibiotikagabe	50
3.7.6	Zeit sowie Adäquatheit der ersten kalkulierten Antibiotikagabe	52
3.8	Regressionsanalyse	55
3.9.	Meropenem	56
4.	**Diskussion**	**60**
4.1	Patientenkollektiv	60
4.2	Sterblichkeit	60
4.3	Ort und Diagnose der Sepsis	62
4.4	Fokus	62
4.5	Diagnostik	63
4.6	Antiinfektive Therapie	64
4.7	Zeit und Adäquatheit der ersten kalkulierten Antibiotikagabe	67
4.8	Dosierung und Therapiedauer	78
4.9	Meropenem	81
4.10	Methodenkritik	89
5.	**Zusammenfassung**	**90**
6.	**Publikation**	**92**
7.	**Verzeichnis**	**93**
7.1	Literaturverzeichnis	93
7.2	Abbildungsverzeichnis	104
7.3	Tabellenverzeichnis	104
7.4	Abkürzungsverzeichnis	105
8.	**Anhang**	**106**
8.1	Eidesstattliche Erklärung	106
8.2	Danksagung	106

1. Einleitung

Die Sepsis und das Multiorganversagen stellen weltweit eine der häufigsten Todesursachen dar. Sie zählen, trotz der bemerkenswerten Fortschritte in Diagnostik und Therapie, zu einer großen medizinischen und sozioökonomischen Herausforderung. Gründe hierfür sind in der immer älter werdenden Bevölkerung und der damit einhergehenden Multimorbidität und Immuninkompetenz, sowie in einer Zunahme von invasiven diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen zu suchen. [131]

1.1 Geschichte

Der Terminus Sepsis hat seine Ursprünge schon vor über 2700 Jahren in der Antike, wo er vom griechischen Wort σηψις (Fäulnis) abgeleitet wurde. [61, 162] Bereits Hippokrates nutzte den Begriff, um 400 v. Chr., als er ein durch faulende Materie verursachtes Fieber beobachtete. Ibn Sina stellte als einer der Ersten den Zusammenhang zum Blutkreislauf her. Um 1000 n. Chr. beschrieb er einen, durch eine „Fäulnis des Blutes“, bedingten kontinuierlichen Temperaturanstieg. [84]
Boerhaave postulierte im Jahr 1751 die Sepsis als eine, über die Luft übertragene, schädliche Substanz. In der Vorantibiotikaära gelang es Semmelweis, Koch, Pasteur und anderen im 19. Jahrhundert durch den Nachweis von Mikroorganismen und durch die Einführung von einfachen hygienischen Maßnahmen einen wichtigen Zusammenhang zwischen der Hygiene, Mikroorganismen und der Sterblichkeit herzustellen.

Semmelweis konnte daraufhin die Sterblichkeit des Kindbettfiebers deutlich verringern. Es wurde der Begriff der „Blutvergiftung“ geprägt, doch war über die Pathogenese der Sepsis selbst nur kaum etwas bekannt. [29, 84]
Es war Professor Schottmüller, der im Jahr 1914 die Begriffsbestimmung des Krankheitsbildes mitprägte und bereits die Rolle bakterieller Toxine erwähnte. Er beschrieb die Sepsis als „Krankheitsbild, bei dem von einem Herd innerhalb des Körpers, kontinuierlich oder periodisch Bakterien in den Blutkreislauf gelangen und subjektive oder objektive Krankheits-erscheinungen hervorrufen“. [149]

Mit der Einführung neuer Antibiotika, antiseptischer Verfahren und der Entwicklung der Intensivmedizin gelang es die Sterblichkeit weiter zu reduzieren.
Im Jahr 1967 wurde von Ashbough und Mitarbeitern eine schwere Lungenerkrankung beschrieben, welche häufig zum Tod führte und als „Acute Respiratory Distress Syndrome“ (ARDS) bezeichnet wurde. [8]
Diese Komplikation konnte besonders häufig bei Sepsispatienten beobachtet werden. Im weiteren Verlauf konnte in den 80iger Jahren aufgezeigt werden, dass sich die Entzündungsreaktion nicht nur auf die Lunge beschränkt, sondern den ganzen Körper betrifft.
Im Jahr 1989 beschrieb erstmals der US- amerikanische Intensivmediziner Roger Bone das Sepsissyndrom, mit den teilweise noch heute gültigen Parametern zur Charakterisierung der Sepsis. [19]
Neuere Arbeiten zeigten, dass weniger die im Blut zirkulierenden Erreger bzw. ihre Bestandteile selbst, sondern vielmehr eine Aktivierung und überschießende Reaktion des natürlichen Immunsystems den Krankheitsverlauf und das Outcome der Patienten bestimmen. [107, 115]

In der BRD wurde 2001 die „Deutsche Sepsisgesellschaft“ gründet, welche 2005 versuchte mit der ersten deutschen Sepsisleitlinie der Problematik der Diagnostik und Therapie Rechnung zu tragen.

1.2 Definition und Diagnose

Die Sepsis ist eine hochkomplexe, systemische und inflammatorische Wirtsreaktion auf eine Infektion, welche durch Bakterien, Pilze und in selteneren Fällen auch durch Viren oder Parasiten verursacht werden kann. Auch Vorerkrankungen des betroffenen Patienten und andere Faktoren beeinflussen die schwere der Sepsis und das Outcome des Patienten.
In der Regel sollten die Patienten intensivmedizinisch betreut werden, da sich die Situation des Patienten plötzlich verschlechtern kann und fließende Übergänge von leichteren zu fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung jederzeit möglich sind. [18]
Die oben erwähnte, von Bone 1989 veröffentlichte, Definition beinhaltete erstmals Kriterien die dem Kliniker ein Instrument zur raschen Diagnosestellung an die Hand gab. Zu Ihnen zählen die Hyper- oder Hypothermie, die Tachykardie, die Tachypnoe, der klinische Nachweis einer Infektion sowie die Minderperfusion oder Dysfunktion eines Organs. [18]
Eine Konsensuskonferenz, bestehend aus dem American College of Chest Physicians (ACCP) und der Society of Critical Care Medicine (SCCM), versuchte 1991 die Rahmenbedingungen zur raschen Diagnose und zur frühen Einleitung einer Therapie der Sepsis zu etablieren.
Dabei wurden die von Bone definierten Parameter um die Leukozytose bzw. Leukozytopenie erweitert und zur Tachypnoe, die Hyperventilation mit einem arteriellen Kohlenstoffdioxidpartialdruck ($paCO_2$) von unter 32 mmHg hinzugefügt.

Hier wurde auch erstmals das Phänomen des „Systemic Inflammatory Response Syndrome“ (SIRS) definiert und die Kombination aus SIRS und Infektion als Sepsis benannt (siehe Tab. 1). [16, 17]

Tab. 1: ACCP/SCCM- Diagnosekriterien für Sepsis (abgewandelt) [18]

I. Nachweis der Infektion Diagnose einer Infektion über den mikrobiologischen Nachweis oder durch klinische Kriterien
II. Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) (mind. 2 Kriterien) • Hyperthermie (≥ 38° C) oder Hypothermie (≤ 36° C) • Tachykardie (Herzfrequenz ≥ 90/min) • Tachypnoe (Frequenz ≥ 20/min) o. Hyperventilation ($PaCO_2$ ≤ 4.3 kPa / ≤ 33 mmHg) • Leukozytose (≥ 12000/mm^3) oder Leukopenie (≤ 4000/mm^3) oder ≥ 10% unreife Neutrophile im Differentialblutbild
III. Akute Organdysfunktion (mind. 1 Kriterium) • Akute Enzephalopathie: eingeschränkte Vigilanz, Desorientiertheit, Unruhe, Delirium • Relative oder absolute Thrombozytopenie: Abfall der Thrombozyten um mehr als 30% innerhalb von 24 h oder Thrombozytenzahl ≤ 100.000/mm^3 (eine akute Blutung oder immunologische Ursache muss ausgeschlossen werden) • Arterielle Hypoxämie: PaO_2 ≤ 10kPa (≤ 75 mmHg) unter Raumluft oder ein PaO_2/FiO_2-Verhältnis von ≤ 33kPa (≤ 250 mmHg) unter Sauerstoffapplikation (eine manifeste Herz- oder Lungenerkrankung muss als Ursache der Hypoxämie ausgeschlossen sein) • Renale Dysfunktion: Eine Diurese von ≤ 0.5 ml/kg/h für wenigstens 2 h trotz ausreichender Volumensubstitution und/oder ein Anstieg des Serumkreatinins > • 2- fach oberhalb des lokal üblichen Referenzwertes • Metabolische Azidose: Base Excess ≤ -5 mmol/l oder eine Laktatkonzentration > 1,5- fach oberhalb des lokal üblichen Referenzwertes
Sepsis: Kriterien I und II, **Schwere Sepsis**: Kriterien I, II und III **Septischer Schock**: Kriterien I und II sowie für wenigstens 1 Stunde ein systolischer arterieller Blutdruck ≤ 90 mmHg bzw. ein mittlerer arterieller Blutdruck ≤ 65 mmHg oder notwendiger Vasopressoreinsatz, um den systolischen arteriellen Blutdruck ≥ 90 mmHg oder den arteriellen Mitteldruck ≥ 65 mmHg zu halten. Die Hypotonie besteht trotz adäquater Volumengabe und ist nicht durch andere Ursachen zu erklären

Die Sepsis, die schwere Sepsis und der septische Schock stellen laut Bone ein Krankheitskontinuum dar, welches aus verschiedenen Kriterien, wie Labor- und Vitalparametern definiert wird. Hiervon abzugrenzen ist das Systemic Inflammatory Response Syndrom (SIRS), bei dem generell keine Infektion nachweisbar ist. [18, 131]

Als Ursache des SIRS wird auch hier eine systemische entzündliche Abwehrreaktion angenommen, die auf verschiedenen Ursachen wie z. B. schweren Blutungen, Traumata, Verbrennungen und Ischämien beruht. [16, 17]
Eine schwere Sepsis ist gekennzeichnet durch erste Organdysfunktionen, wie z. B. Desorientiertheit, Thrombozytopenie oder metabolische Azidose. Tritt im weiteren Verlauf bei nicht adäquater Therapie oder einer weiteren Verschlechterung des Patienten, trotz ausgeglichenem Volumenhaushalt, auch eine ausgeprägte katecholaminpflichtige Hypotension hinzu, handelt es sich um einen septischen Schock (siehe Tab. 1). [81, 131]

Um dem wachsenden Verständnis des Krankheitsbildes Rechnung zu tragen wurde das Konzept 2001 um den PIRO-Ansatz erweitert, da die SIRS-Kriterien von 1992 zwar als sensitiv aber zu wenig spezifisch betrachtet wurden. Zudem wurde die Definition um zusätzliche Symptome und Laborparameter erweitert. P steht dabei für Prädisposition, I für Infektion, R für inflammatorische Reaktion und O für Organdysfunktion. Anhand dieser neuen Einteilung konnte zudem eine Risikostratifizierung der Sepsis erfolgen. [98, 132]
Im Jahr 2016 wurde die Sepsisdefinition erneut revidiert und das Organversagen in den Mittelpunkt gestellt:

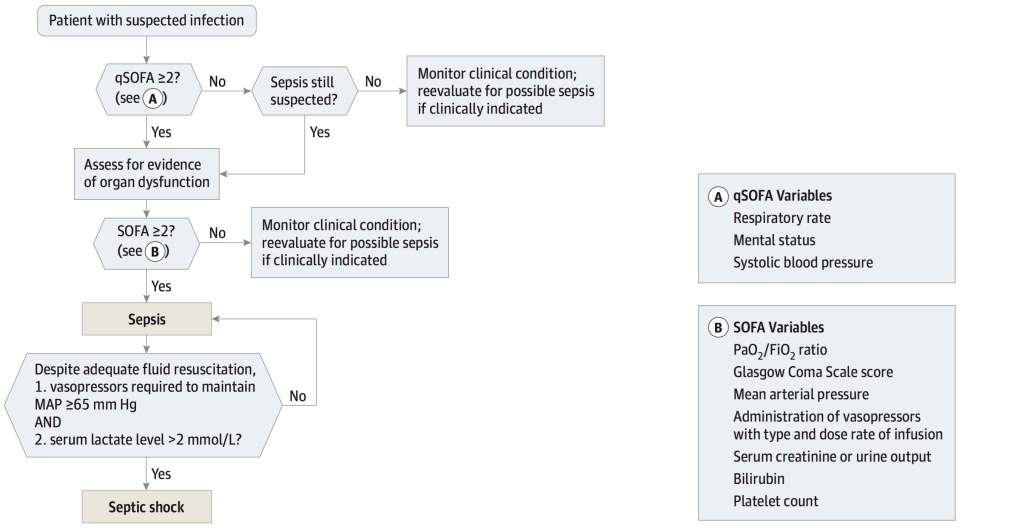
„Sepsis ist nun definiert als lebensgefährliche Organdysfunktion als Folge einer fehlregulierten Wirtsreaktion auf eine Infektion“.

Die SIRS-Kriterien fielen aufgrund mangelnder Spezifität weg. Auch der Begriff der schweren Sepsis wurde abgeschafft. Es gibt in der neuen Definition nur noch eine Infektion ohne Organkomplikationen, die Sepsis mit Organkomplikationen und den septischen Schock.

Dieser wird nun als Unterform der Sepsis definiert, welcher mit zirkulatorischen, zellulären und metabolischen Veränderungen sowie einer erhöhten Sterblichkeit einhergeht.

Des weiteren wird auch hier wieder der Einsatz von Vasopressoren zur Aufrechterhaltung eines MAD über 65 mmHg und ein Anstieg des Serum-Laktats größer als 2 mmol/l, trotz adäquater Volumensubstitution, als Diagnoseparameter benannt (siehe Abb. 1). [152, 154, 157]

Abb. 1: Kriterien zur Identifikation von Patienten mit Sepsis oder septischem Schock [157]



The baseline Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment (SOFA) score should be assumed to be zero unless the patient is known to have preexisting (acute or chronic) organ dysfunction before the onset of infection. qSOFA indicates quick SOFA; MAP, mean arterial pressure.

Da die neuen S-3-Definitionen die Ausprägung der Organdysfunktion als entscheidend ansehen, ist der SOFA-Score (Sequential (Sepsis related) Organ Failure Assesment Score) das neue Schlüsselelement. Dieser rückt mittels 6 Kriterien die Organdysfunktion in den Mittelpunkt (siehe Tab. 2).

Tab. 2: Sequential (Sepsis related) Organ Failure Assesment Score [157]

	Score				
System	0	1	2	3	4
Respiration					
Pao_2/Fio_2, mm Hg (kPa)	≥400 (53.3)	<400 (53.3)	<300 (40)	<200 (26.7) with respiratory support	<100 (13.3) with respiratory support
Coagulation					
Platelets, $\times 10^3/\mu L$	≥150	<150	<100	<50	<20
Liver					
Bilirubin, mg/dL (μmol/L)	<1.2 (20)	1.2-1.9 (20-32)	2.0-5.9 (33-101)	6.0-11.9 (102-204)	>12.0 (204)
Cardiovascular	MAP ≥70 mm Hg	MAP <70 mm Hg	Dopamine <5 or dobutamine (any dose)[b]	Dopamine 5.1-15 or epinephrine ≤0.1 or norepinephrine ≤0.1[b]	Dopamine >15 or epinephrine >0.1 or norepinephrine >0.1[b]
Central nervous system					
Glasgow Coma Scale score[c]	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal					
Creatinine, mg/dL (μmol/L)	<1.2 (110)	1.2-1.9 (110-170)	2.0-3.4 (171-299)	3.5-4.9 (300-440)	>5.0 (440)
Urine output, mL/d				<500	<200

Abbreviations: Fio_2, fraction of inspired oxygen; MAP, mean arterial pressure; Pao_2, partial pressure of oxygen.

[a] Adapted from Vincent et al.[27]

[b] Catecholamine doses are given as μg/kg/min for at least 1 hour.

[c] Glasgow Coma Scale scores range from 3-15; higher score indicates better neurological function.

Die Organdysfunktion kann nun durch eine Änderung des SOFA-Scores um mindestens 2 Punkte detektiert werden. Außerhalb der Intensivstation bzw. präklinisch stellt der qSOFA (quick SOFA-Score) ein neues Screening-Tool dar. Zu den 3 Kriterien gehören eine akute mentale Veränderung, eine Atemfrequenz ≥ 22/min sowie ein systolischer Blutdruck ≤ 100 mmHg. Liegen mehr als 2 Kriterien vor besteht der Verdacht auf eine Organdysfunktion. Auf diesem Wege sollen kritisch kranke Patienten rasch auch ohne Laborwerte identifiziert werden. [157]

Auch die präklinische Sepsisdiagnostik soll mit der neuen Definition erleichtert werden, um Patienten einen früheren Therapiebeginn zu ermöglichen. Viele Untersuchungen konnten zeigen, dass die präklinische Diagnose schwierig ist und oft nur verzögert oder gar nicht erfolgt. In einer neueren Arbeit aus Amsterdam, wurden nur 13,7% der Patienten mit klinisch diagnostizierter Sepsis richtig detektiert, obwohl jeder zweite Patient bei Kontakt mit dem Rettungsdienst eindeutige Sepsiszeichen aufwies. [128, 172]

1.3 Epidemiologie und Kosten

Die Sepsis ist mit ca. 220 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner in der BRD ähnlich häufig wie der Herzinfarkt und sogar häufiger als der Schlaganfall.

Im Jahr 2011 wurden laut einer Untersuchung von Heublein et. al insgesamt 175.051 Patienten, mit diesem Krankheitsbild, in deutschen Krankenhäusern stationär behandelt. Davon entfielen 87.150 Fälle auf eine Sepsis, 69.016 auf eine schwere Sepsis und 18.885 auf einen septischen Schock. Die Krankenhaussterblichkeit wurde mit 10,5% für die Sepsis, mit 42,8% für die schwere Sepsis und mit 60,5% für den septischen Schock angegeben. Es wurden insgesamt 37,8% der Patienten intensivmedizinisch therapiert. [70] Die erhobenen Daten stimmen weitgehend mit den Daten aus der SepNet-Prävelenzstudie zwischen 2003 und 2004 überein. [51]

Betrachtet man jedoch eine 2016 von der Arbeitsgruppe um Fleischmann et al. veröffentlichte Analyse der deutschlandweiten DRG-Statistik, so liegen die Sepsisfallzahlen sowie die durch Sepsis verursachten Todesfälle deutlich höher. Im Jahr 2007 wurden laut dieser Erhebung 256 Sepsisfälle je 100.000 Einwohnern erfasst, während 2013 335 Sepsisfälle je 100.000 Einwohnern erfasst wurden. Der Anteil von Patienten mit schwerer Sepsis nahm in diesem Zeitraum von 27% auf 41% zu, während die Sterblichkeitsrate für Patienten mit Sepsis im gleichen Zeitraum um 2,7% auf 24,3% abnahm. [55]

Im Rahmen der INSEP-Studie im Jahr 2015 wurde auch für Mecklenburg-Vorpommern die Sterblichkeit für die schwere Sepsis und den septischen Schock bestimmt. In das Screening gingen insgesamt 1275 Patienten aus 15 Intensivstationen ein. Die Intensivsterblichkeit betrug nach 28 Tagen 31,8% und nach 90 Tagen 41,9%. Die Krankenhaussterblichkeit lag bei 36,3% und die Intensivsterblichkeit bei 32,7%, somit waren diese niedriger als in den Erhebungen von 2007. [15]

Für die gesamte Bundesrepublik wurde eine Intensivsterblichkeit von 34,4% und eine Krankenhaussterblichkeit von 40,4% bestimmt. Nach Anwendung der neuen Sepsis-3-Definition liegt die Sterblichkeit mit 44,3% bzw. 50,9% deutlich höher. Dieser Effekt muss bei zukünftigen epidemiologische Studien berücksichtigt werden. [150]

Für die USA wird die Inzidenz mit 300 Neuerkrankungen je 100.000 Einwohner und insgesamt 750.000 Fällen im Jahr angegeben. Die Sterblichkeit der schweren Sepsis bzw. des septischen Schocks liegt dort bei ca. 27% bzw. 55%. [23, 96]

Eine kürzlich veröffentlichte Erhebung aus Katalonien an 4.761.726 Krankenhausentlassungen zwischen den Jahren 2008 und 2012 konnte 83.300 Sepsisfälle dokumentieren mit einer Inzidenz von ca. 212 Fällen pro 100.000 Einwohnern. Die Inzidenz stieg von 167,2 Fällen in 2008 auf 261,8 Fällen in 2012 an. Im gleichen Zeitraum verringerte sich die Krankenhaussterblichkeit von 23,7% auf 19,7%. [175]

Insgesamt erscheint es jedoch aufgrund von statistischen und qualitativen Unterschieden schwierig, Aussagen über die Krankenhaussterblichkeit zwischen verschiedenen Ländern zu treffen.

Ein großes Problem stellen zudem die ökonomischen Aufwendungen zur Therapie der Sepsis dar. Moerer et al. zeigten in ihrer Untersuchung das die durchschnittlichen direkten Therapiekosten für überlebende Patienten bei 21.984 € lagen. [111] In Deutschland betragen die jährlichen Therapiekosten für die Sepsis zwischen 3,6 und 7,8 Milliarden €. [110]

Allein für die schwere Sepsis gaben Hagel und Brunkhorst direkte Kosten von 1,77 Milliarden € an. Dieser Betrag macht ca. 30% des kompletten Budgets für die Intensivmedizin aus. [67]

Die direkten Kosten machen jedoch nur ca. 25% der Gesamtkosten aus. Der deutlich größere Anteil betrifft die indirekten Kosten mit ca. 75%.

Hierunter fällt der gesamtwirtschaftliche Produktionsverlust durch Krankheit oder Tod. [25]

Für die USA gaben Angus et al. 2001 durchschnittliche Therapiekosten für die schwere Sepsis von 22.100 $ pro Fall und jährliche Kosten von 16.7 Milliarden $ an. [5, 6]

Ein 2017 veröffentlichter systematischer Review von Arefian et al. bezifferte die durchschnittlichen Intensivtherapiekosten der Sepsis mit 27.461 $ pro Fall. Die Autoren bescheinigten den einzelnen untersuchten Studien jedoch nur eine schlechte Qualität. [7]

1.4 Pathophysiologie

Im Rahmen einer Sepsis kommt es durch mikrobielle Bestandteile zu einer ausgeprägten Genexpression mit nachfolgender Synthese und Freisetzung von Entzündungsmediatoren durch Immunzellen. Dieses führt zu einer dysregulierten Immunantwort mit Aktivierung des Komplement- und Gerinnungssystems. Auslöser der Infektion können Bakterien, Pilze und Viren bzw. in seltenen Fällen auch Parasiten sein. [28]

Die Penetration der Oberflächenbarriere durch Mikroorganismen wird durch antimikrobielle Peptide (AMPs), welche von Immunzellen sezerniert werden, behindert. Zu ihnen zählen unter anderem die Defensine und Cathelicidine, welche mit der Zellwand von Mikroorganismen interagieren. [59, 71]

Die Pathogene bzw. deren Bestandteile (PAMPs- „pathogen associated molecular patterns“) führen zu einer Aktivierung des inaten Immunsystems über ubiquitär vorkommende Rezeptoren (PRR- „pattern recognition receptor“) auf Antigen-präsentierenden Zellen (APC).

Zu den PAMPs zählen die Lipoteichonsäure in der Zellwand grampositiver Bakterien sowie die Lipopolysaccharide in der äußeren Zellwand gramnegativer Bakterien. [10] Einer der wichtigsten PRRs ist CD 14 (Cluster of Differentiation), welcher wiederum mit einem weiteren Rezeptor, dem Toll-Like-Rezeptor (TLR) interagiert und mit MD2 (Lymphozytenantigen 96) einen Komplex bildet. Die Folge ist die Induktion intrazellulärer Signalkaskaden mit Aktivierung des Transkriptionsfaktors NF-κB und z. B. MAP-Kinasen. [26]
Hierdurch kommt es zur Stimulation von Makrophagen sowie Monozyten und zur weiteren Ausschüttung proinflammatorischer Mediatoren. Die wichtigsten sind in diesem Zusammenhang TNF-α, IL-1, IL-6 und IL-8. Zudem wird das Antigen von den APC den T-Zellen präsentiert und somit die erworbene Immunabwehr aktiviert. Dieses hat die Differenzierung und Proliferation der T-Zellen sowie die Aktivierung von B-Zellen zur Folge.
Diese Signalkaskaden werden ähnlich auch durch die Lipoteichonsäure der grampositiven Bakterien über den TLR-2 aktiviert. [121]

Die T-Zellen sowie die APC mittels Major Histocompatibility Complex können jedoch auch direkt über sogenannte Superantigene wie z. B. das TSS-Toxin und das Enterotoxin von Staphylococcus aureus stimuliert werden.
Die massive Freisetzung der Cytokine und Chemokine führt in den Hepatozyten zur Induktion der Akute-Phase-Reaktion mit Produktion und Freisetzung der Akute-Phase-Proteine. [41]
Hierzu zählt unter anderem das Lipopolysaccharid-Bindeprotein (LBP), welches mit bakteriellen Bestandteilen interagiert, mit ihnen einen Komplex bildet und an das CD14 auf Monozyten bindet, was wiederum die bereits beschriebene Interaktion zur Folge hat. [12]
Auch das Komplementsystem spielt eine entscheidende Rolle bei der überschießenden Wirtsreaktion. Es kann direkt über die Interaktion zwischen

Cd1 und mikrobiellen Bestandteilen, indirekt über die Interaktion mit Antigen-Antikörper-Komplexen oder über den MBL-Signalweg aktiviert werden.
Die beiden wichtigsten Vertreter sind das proinflammatorische C5a und das antiinflammatorische C3a, welche in die Infektionskontrolle sowie die inflammatorische Regulation involviert sind. [66, 174]
Diese komplexe systemische Entzündungsreaktion führt zu mannigfaltigen pathologischen Veränderungen in verschiedenen Organen und Organsystemen.
Die Hämostase wird durch die Flut von Mediatoren und mikrobiellen Bestandteilen kompromittiert. So wird Tissue Factor aus Endothelzellen freigesetzt und führt zur Aktivierung der intrinsischen Gerinnungskaskade, welches mit der Bildung von Mikrothromben und der Störung der Mikrozirkulation einhergeht. Niedrige Plasmaspiegel von Protein C führen zur verminderten Fibrinolyse. Gleichzeitig kommt es jedoch auch zu einem gesteigerten Verbrauch von Gerinnungsfaktoren, was wiederum Blutungen zur Folge haben kann. [97] Durch Endothelaktivierung und -trauma kommt es zu einem Verlust von Glykokalix und zur Erweiterung der Endothelspalten. Das hieraus resultierende Kapillarleck führt zum interstitiellen Ödem und zur Hypovolämie. Hierdurch wird die Leukozytenadhäsion verstärkt und die Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) forciert, welche die Endotheldysfunktion verstärkt. Weiterhin kommt es zur Dysregulation der NO-Produktion und zur Beeinträchtigung des Gefäßtonus, welches eine weitere Abnahme des systemischen vaskulären Widerstandes (SVR) zur Folge hat. [4]
Das Übermaß von Entzündungsmediatoren und NO sowie die Verringerung des SVR bedingen zudem auch eine myokardiale Dysfunktion mit verringerter Pumpfunktion. [103]

Letztendlich können all diese Pathomechanismen zur reduzierten Organperfusion und Gewebehypoxie führen und im septischen Schock mit Multiorganversagen enden.

1.5 Therapie

Die Symptome und Befundkonstellationen können bei einer Sepsis sehr variabel ausgeprägt sein. Dementsprechend erfolgt die Diagnose letztlich nicht durch einen Parameter allein, sondern durch ein Konglomerat aus mikrobiologischen Untersuchungen, Labor- und Vitalparametern und natürlich auch durch die dargebotene Klinik des Patienten. Entscheidend für das Überleben des Patienten ist hierbei die rasche Diagnosestellung und dementsprechend frühe Therapieeinleitung, welche häufig auch der Erfahrung des Mediziners zugrunde liegt. [81]

Da sich die deutschen Leitlinien aufgrund der neuen internationalen S-3-Definition sowie neuer Erkenntnisse in Überarbeitung befinden wird hier der Fokus auf die internationalen Therapieempfehlungen gelegt.

In mehreren Arbeiten vor allem von Rivers et al. 2001 konnte der Algorithmus der „Early Goal Directed Therapy“ (EGDT) zur Stabilisierung von Patienten im septischen Schock Überlebensvorteile aufzeigen und bildete eine wichtige Therapiegrundlage. Anhand von zentralvenösem Druck (ZVD) und zentralvenöser Sättigung (SvO_2) wurde die Therapie gesteuert. [135] Die Daten von 3 großen randomisierten kontrollierten Multicenterstudien (RCT) und einer Metaanalyse konnten jedoch keinen Überlebensvorteil der EGDT gegenüber der Standardtherapie finden, so dass das Konzept und einige Zielvariablen relativiert wurden. Die initiale Volumentherapie bleibt jedoch unverändert akzeptiert und empfohlen. [113, 116]

Mit Etablierung der neuen S-3-Definition und Veröffentlichung der ARISE-, ProMISe- und ProCESS-Studie wurden auch die Handlungsempfehlungen zur Therapie der schweren Sepsis und des septischen Schocks der Surviving Sepsis Campaign (SSC) von 2012 überarbeitet.

Die SCC Bundles legen den Fokus jedoch nicht mehr auf den ZVD und die SvO_2, sondern auf andere Parameter und stellen eine kontinuierliche Verbesserung und Überprüfung der Qualität in den Mittelpunkt. [116]

Die Schlüsselempfehlungen der aktuellen SSC Leitlinien sind die hämodynamische Stabilisierung mittels 30 ml/kg KG Kristalloiden in den ersten 3 Stunden und fortlaufender Evaluierung des Volumenstatus („volume-challenge“) unter Einsatz von Noradrenalin zur Aufrechterhaltung eines MAP über 65 mmHg, die schnellstmögliche Fokussuche und Fokuskontrolle und die frühestmögliche antiinfektive Therapie mittels Breitspektrumantibiotika, sowie die Deeskalation sobald möglich. Zudem wird der Einsatz von Hydrokortison (200 mg/d) nur für Patienten empfohlen, bei denen eine Stabilisierung trotz Volumen- und Vasopressortherapie nicht gelingt. Auch für die Transfusion von Blutprodukten und die Gabe von Natriumbikarbonat werden klare Vorgaben definiert. Weiterhin werden wieder Hinweise zur supportiven Therapie wie z. B. dem Beatmungsmanagement, der Nierenersatz- und der Ernährungstherapie gegeben.

Zudem wird neben der Empfehlungsstärke und Qualität der Evidenz der einzelnen Maßnahmen nun auch das „Best Practice Statement“ eingeführt, eine Empfehlung die klar und notwendig ist, jedoch nur mit schwer zu erfassender Evidenz bewertet wird. [22, 134] Analysen der Arbeitsgruppen um Levy et al. und Damiani et. al. konnten bei Adhärenz an die SSC Bundles und durch ein standardisiertes Screening eine signifikante Verringerung der Sterblichkeit und Intensivliegedauer aufzeigen. [42, 99]

Eine Studie untersuchte 2010 den Effekt eines Protokolls zur Antibiotikagabe auf die Zeit bis zur ersten Gabe in der Notaufnahme. Hier konnte die mediane Dauer bis zur Erstgabe von 163 min auf 84 min verkürzt werden und der Anteil von Patienten die initial adäquat therapiert wurden, stieg von 47% auf 73% an. [56]

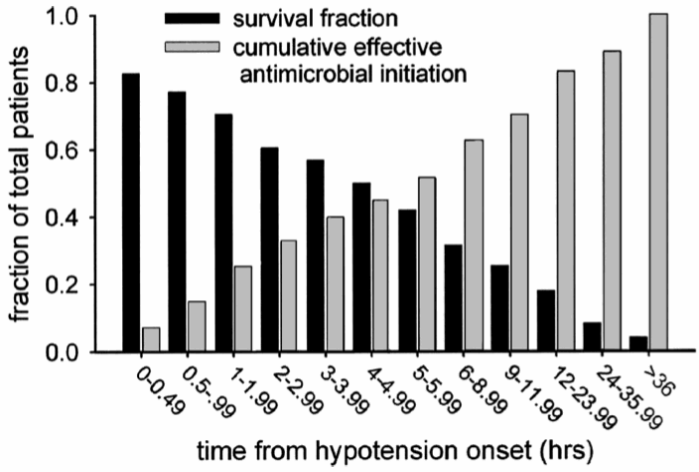
Weitere schlüssige Daten hierzu liefert die Auswertung der Daten des QM-Programms zum Screening und zur Therapie von septischen Patienten der Universitätsmedizin Greifswald. Über einen Zeitraum von 7,5 Jahren konnte die 90-Tage-Sterblichkeit von schwerer Sepsis und septischem Schock durch die Implementierung eines Programms zur Qualitätsverbesserung von 64,2% auf 45% gesenkt werden. [146]

1.6 Antimikrobielle Therapie

Auch in den aktuellen Leitlinien der SSC bleibt, neben der hämodynamischen Stabilisierung und der Fokuskontrolle, die adäquate antiinfektive Therapie das bestimmende Element in der Therapie von septischen Patienten.

Vor allem den Untersuchungen der Arbeitsgruppe um Kumar et al. ist es zu verdanken, dass sich die frühzeitige, empirische und kalkulierte antimikrobielle Therapie etabliert hat und somit die Sterblichkeit der Sepsis deutlich gesenkt werden konnte. So nahm in einer 2006 publizierten Studie die Sterblichkeit um etwa 7% mit jeder Stunde zu, in der sich die Antibiotikagabe verzögerte (siehe Abb. 2). Optimal wäre der Therapiebeginn innerhalb von einer Stunde nach der Diagnose der schweren Sepsis bzw. des septischen Schocks („golden hour“). [86]

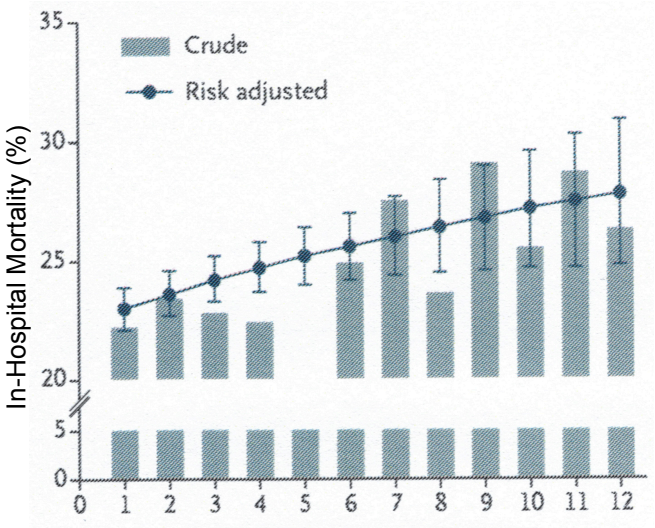
Abb. 2: Überlebensrate in Abhängigkeit von der Dauer bis zur adäquaten Initialtherapie [86]



In einer weiteren Untersuchung aus dem Jahre 2009 hatte zudem eine inadäquate Antibiotikatherapie, eine fünffache Überlebensreduktion im septischen Schock zur Folge. [85] Die zwar früh etablierte jedoch nicht adäquate Antibiotikatherapie führt zu einer erhöhten Sterblichkeit, wie auch eine Metaanalyse aus dem Jahr 2010 zeigte. [124]

Eine aktuelle Arbeit der Studiengruppe um Seymour et al. konnte mit verzögerter Antibiotikagabe, bzw. mit der Nichteinhaltung eines 3-h Bundle in der Notaufnahme, eine Erhöhung der Krankenhaussterblichkeit verzeichnen. Für die rasche Volumensubstitution allein konnte in dieser Untersuchung kein Überlebensvorteil gefunden werden.(siehe Abb. 3). [153]

Abb. 3: Zeit bis zur Antibiotikagabe in der Notaufnahme und Sterblichkeit [153]



Therapiert werden sollte nachdem Therapieprinzip des „hit hard and early“. Neben der möglichst frühen Therapieeinleitung sollte initial kalkuliert mit einer breiten antiinfektiven Therapie, welche sich am Fokus und der Resistenzsituation innerhalb der Klinik orientiert, begonnen werden. [67]

1.7 Ziele der Arbeit

Das Ziel dieser Studie war es die antimikrobielle Therapie von Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock im klinischen Alltag zu untersuchen. Primäres Studienziel war der Einfluss der frühen und adäquaten antimikrobiellen Therapie auf das Überleben sowie die Liegedauer der untersuchten Patienten.

Hierzu wurde der zeitliche Abstand der ersten kalkulierten Antibiotikagabe nach Sepsisdiagnose, sowie die Adäquatheit der verabreichten Substanzen untersucht. Des weiteren wurde der Einfluss einer Kombinationstherapie und die zusätzliche Gabe von Antimykotika bzw. das Vorhandensein einer Pilzinfektion als weiterer Outcomeparameter erfasst und analysiert.

Zudem wurde ein Teil der Patienten, die initial mit Meropenem therapiert wurden, hinsichtlich verschiedener Dosierungs- und Infusionsregime gesondert betrachtet. Auch hierbei wurde der Fokus auf die Sterblichkeit sowie die Liegedauer in den einzelnen Patientengruppen gelegt.
Meropenem unterliegt als Betalaktamantibiotikum einer zeitabhängigen Pharmakokinetik. Es ist somit für den Therapieerfolg entscheidend, dass die Plasmaspiegel innerhalb eines Dosierungsintervalls möglichst über der MHK der jeweiligen Erreger liegen, da sonst keine ausreichend bakterizide Wirkung erzielt werden kann und die Gefahr der Resistenzentwicklung besteht. [117, 145] Hierzu wurden drei verschiedene Regime untersucht.
Weiterhin wurde die Häufigkeit der abgenommenen Blutkulturen vor und nach Einleitung der antimikrobiellen Therapie sowie die Anzahl der nachgewiesenen Erreger untersucht. Zudem waren die eingesetzten Substanzen Gegenstand der Betrachtungen.

2. Material und Methoden

2.1 Untersuchungszeitraum und Ort

Im Untersuchungszeitraum von Januar 2006 bis Dezember 2013 wurden diagnostische und therapeutische Maßnahmen, von Patienten mit einer schweren Sepsis bzw. einem septischen Schock, prospektiv im Rahmen des Qualitätsmanagements durch Screening erfasst.
Zunächst gab es am Universitätsklinikum die beiden separaten Intensivstationen 1 und 2 mit jeweils 10 bzw. 17 Betten. Im Frühjahr 2010 wurden sie zu einer großen Intensivstation im Klinikumsneubau zusammengeführt, welche inklusive der 5 IMC-Betten über insgesamt 27 Beatmungsplätze verfügt. Diese ist eine anästhesiologisch geführte, operativ orientierte, interdisziplinäre Intensivstation an einem Universitätsklinikum mit 926 Betten. Insgesamt gingen 950 Patienten in die Untersuchung ein.

2.2 Studiendesign

Im Rahmen der Aufgabenstellung wurde eine prospektive, monozentrische, sowie nicht randomisierte Kohortenstudie zur Qualitätssicherung konzipiert. Als primärer Endpunkt wurde die 28- und die 90-Tage-Sterblichkeit betrachtet. Die Krankenhaus- bzw. ITS-Liegedauer wurde als sekundärer Endpunkt festgelegt.

2.3 Methode

Neben allgemeinen Patientendaten, wie z. B. Alter, Gewicht und Vorerkrankungen, wurde der SAPS II sowie der APACHE II Score, Zeit und Ort der Sepsisdiagnose, Liegedauer auf der Intensivstation und im Krankenhaus sowie die 28- und 90-Tage-Sterblichkeit registriert. Zudem erfolgte die Erfassung der wichtigsten Therapiemaßnahmen, wie z. B. Flüssigkeitstherapie und Fokussanierung. Weiterhin wurde der mikrobiellen Diagnostik und der antimikrobiellen Therapie besondere Aufmerksamkeit geschenkt sowie Qualitätsparametern wie z. B. der Zeit bis zur ersten kalkulierten Antibiotikagabe oder der Abnahme von Blutkulturen vor bzw. nach Einleitung der antiinfektiven Therapie. Vor diesem Hintergrund wurden 301 Patienten der Grundgesamtheit von 950 Patienten, bei denen Meropenem in den ersten 24 h nach Sepsisdiagnose als kalkulierte Therapie begonnen wurde, gesondert betrachtet.

Als Zeitpunkt der Sepsisdiagnose wurde die Zeit festgelegt, in der erstmals die klinischen und laborchemischen Kriterien erfüllt waren und entsprechend der Ort der Diagnose bestimmt. [18]

Lag die Krankenhausaufnahme weniger als 2 Tage zur Sepsisdiagnose zurück, so wurde der Ort als Notaufnahme bzw. häuslich erworben bestimmt. War wiederum das Aufnahmedatum auf der Intensivstation mehr als 2 Tage her, so handelte es sich um eine auf der Intensivstation erworbene Sepsis. Für Patienten die den beiden Gruppen nicht zugeordnet werden konnten, wurde der Ort der Sepsisentstehung als periphere Station festgelegt.
Das Robert Koch Institut und das Infektionsschutzgesetz legen sich hinsichtlich einem festen Zeitintervall für eine Krankenhausinfektion nicht fest.

Es wird lediglich definiert, dass eine nosokomiale Infektion bei Aufnahme nicht vorhanden ist bzw. sich nicht in der Inkubationsphase befindet. Das Intervall von 2 Tagen wurde von uns selbst gewählt. [48]
Zur Feststellung des Infektionsherdes wurden alle zugänglichen Patienteninformationen wie z. B. Operationsberichte oder pathologische Befunde genutzt.

Hieraus ergaben sich 10 mögliche Foci:

1. Abdomen
2. Pneumonie/ Respirationstrakt
3. Knochen/ Weichteile
4. Urogenitaltrakt
5. unbekannter Fokus
6. Katheterinfektion
7. intrathorakal
8. zentrales Nervensystem
9. Endokarditis
10. mehrere Foci

Für die Datenauswertung des sekundären Outcomes wurde die Intensiv- bzw. Krankenhausliegedauer aller Patienten der jeweiligen Gruppe untersucht.

Die Adäquatheit der ersten kalkulierten Antibiotikagabe wurde wie folgt unterteilt:

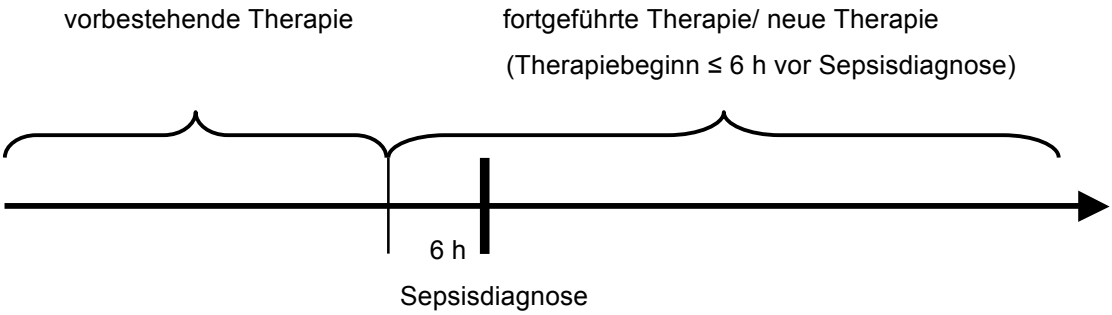
1. adäquat nach Antibiogramm
2. adäquat nach Leitlinie
3. nicht adäquat nach Antibiogramm
4. nicht adäquat nach Leitlinie

Als Leitlinie dienten die aktuellen Empfehlungen der Paul-Ehrlich-Gesellschaft und der Deutschen Sepsis Gesellschaft (DSG), woraus sich diese vier möglichen Unterteilungen ergaben. [13, 131] Die Therapie war adäquat nach Antibiogramm oder Leitlinie sowie nicht adäquat nach Antibiogramm bzw. wenn dieses nicht vorlag und die Leitlinien nicht erfüllt wurden, nicht adäquat nach Leitlinie.

Der Zeitpunkt der ersten kalkulierten antiinfektiven Therapie wurde wie folgt definiert (Abb. 4):

1. vorbestehende und fortgeführte Therapie
2. Therapiebeginn bis max. 6 h vor der Diagnose

Abb. 4: Zeitstrahl



Hinsichtlich der Therapie ergaben sich zwei Gruppen. Zum einen antiinfektiv vortherapierte Patienten, bei denen die Therapie nach der Sepsisdiagnose ohne Änderung fortgeführt wurde oder zum anderen Patienten die nach der Diagnose eine neue Therapie erhielten bzw. bei denen eine Vortherapie umgesetzt wurde.
Entweder handelte es sich somit um eine vorbestehende und fortgeführte Therapie oder die Therapie wurde bis maximal 6 h vor der Diagnose begonnen bzw. die vorbestehende Therapie wurde umgesetzt.

Hierzu wurden die mikrobiologischen Befunde bis zu 5 Tage nach Sepsisdiagnose betrachtet. Weiterhin floss in die Auswertung ein, ob Blutkulturen bzw. Abstriche vor oder nach Beginn der antimikrobiellen Therapie gewonnen wurden, sowie die nachgewiesenen Erreger. Die genaue Anzahl von Blutkulturen und Abstrichen wurde in der Datenbank nicht festgehalten.

Abschließend wurden 301 Patienten betrachtet, welche in den Jahren von Januar 2006 bis Juni 2012 als erstes kalkuliertes Antibiotikum Meropenem erhielten.
Hierzu wurden die Patienten nach der verabreichten Dosis sowie der Infusionsdauer in 3 Gruppen unterteilt und die Unterschiede bezüglich primärem und sekundärem Endpunkt sowie Gesamtdosis und Therapiedauer untersucht:

1. 1 g alle 8 h als Bolusgabe (über ca. 30 min) → 3 g Tagesdosis
2. 1 g alle 8 h über jeweils 4 h Infusionsdauer → 3 g Tagesdosis
3. 2 g alle 8 h über jeweils 4 h Infusionsdauer → 6 g Tagesdosis

2.4 Einschlusskriterien

Patienten der anästhesiologisch geführten Intensivstation der Universitätsmedizin Greifswald, welche die Kriterien für eine schwere Sepsis bzw. einen septischen Schock erfüllten, wurden in die Untersuchung aufgenommen. Grundlage hierfür bildeten die Leitlinien der internationalen „Surviving Sepsis Campaign“ (SSC) sowie die Definitionen des „American College of Chest Physicians“ (ACCP) und der „Society of Critical Care Medicine“ (SCCM) (siehe Tab. 1). [18]

Da die pseudoanonyme Datenerfassung im Rahmen des Qualitätsmanagements erfolgte, wurde auf eine Aufklärung sowie Einwilligung der Patienten verzichtet. Ein positives Votum der Ethikkommission liegt vor (Reg.-Nr: BB 133/10).

2.5 Ausschlusskriterien

Da es sich um eine Qualitätsmanagementstudie handelt, wurden primär keine Patienten ausgeschlossen. Aus der vorliegenden Untersuchung wurden 6 Patienten ausgeschlossen, die in den ersten 24 h nach Diagnose keine kalkulierte antimikrobielle Therapie erhielten.

2.6 Datenbank und Datenerfassung

Im Rahmen der internationalen PROGRESS Studie wurden erstmals im Januar 2006 Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock in Greifswald erfasst. [108] Initial führten wir einen Datenexport aus der PROGRESS Studie in eine ,,txt- Datei'' durch, welche dann in eine Access-Datenbank transformiert wurde und in welcher die Patientendaten bis zum Dezember 2009 eingegeben wurden. Im Jahr 2010 erfolgte die Entwicklung des Benchmarkingtools SIQ (Sepsis Informationssystem zur Qualitätssicherung), so dass 2011 mit der prospektiven Erfassung begonnen werden konnte und die Daten von 2010 retrospektiv erfasst wurden. Seit der Etablierung des Tools erfolgt die Erfassung, Verarbeitung und Analyse qualitätsrelevanter Informationen von Sepsispatienten deutlich umfassender als in der Access-Datenbank (Abb. 4, 5).

Zu den erfassten Parametern gehören:

1. Stammdaten des Patienten
2. Datum, Zeit der Krankenhausaufnahme/ -entlassung
3. Datum, Zeit, Ort der Sepsisdiagnose/ -entstehung, Sepsisschwere
4. Chronische Erkrankungen
5. Sofa II, Apache II Score
6. Organversagen zum Zeitpunkt der Diagnose/ innerhalb von 12 h nach Diagnose
7. Klinische Daten, Laborwerte erste 24 h
8. Volumenmesswerte, Volumentherapie erste 24 h
9. Mikrobiologische Untersuchungen/ Therapie
10. Therapie des Organversagens
11. Fokussanierung
12. Infektionsparameter
13. Sonstige Medikation
14. Auswertung der Therapie

Die Sammlung der Daten, der durch prospektives Screening detektierten Patienten, erfolgt durch speziell ausgebildete Studienärzte sowie Studienschwestern der Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin.
Der überwiegende Anteil der Informationen bezüglich Laborwerten, Vitalparametern und Therapiemaßnahmen konnte aus den in der elektronischen Patientenakte ICM (Dräger ®) gespeicherten Daten erhoben werden. Es erfolgte die Aufnahme der Patientendaten in das SIQ, siehe Abbildung 5 und 6. Zudem wurden auch Operationsberichte, Arztbriefe, Patientenakten sowie mikrobiologische und pathologische Befunde für die Datengewinnung genutzt.

Abb. 5: Benutzeroberfläche SIQ (allgemeine Daten)

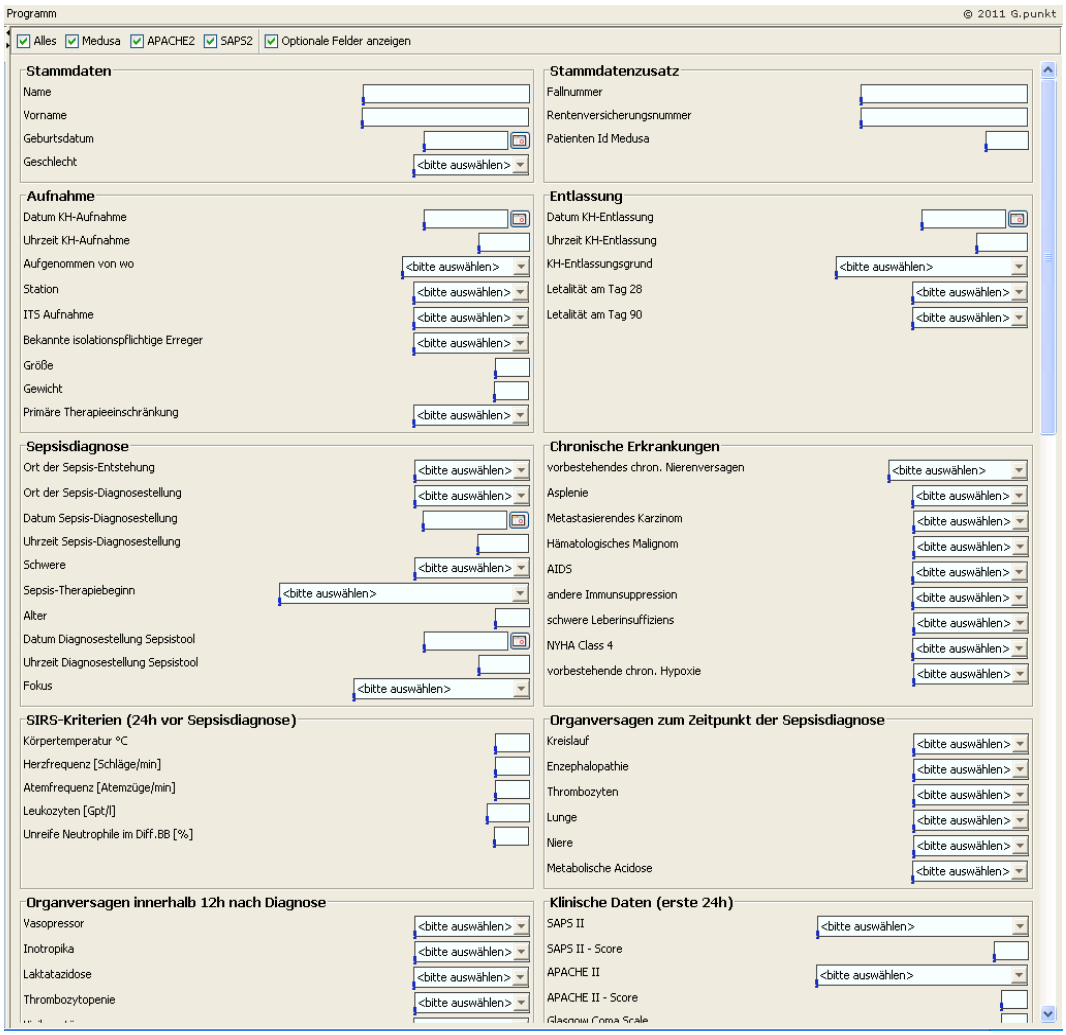
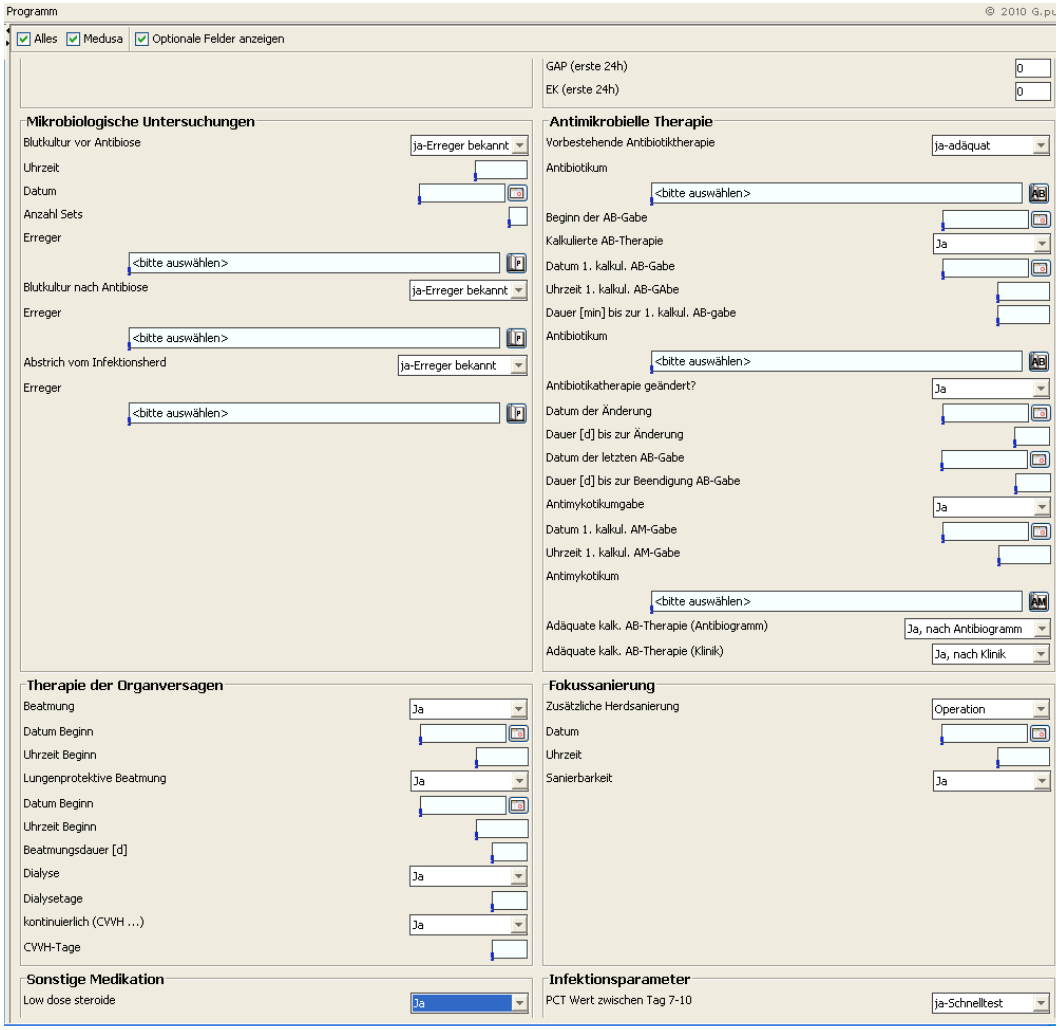


Abb. 6: Benutzeroberfläche SIQ (Mikrobiologie, Fokus, Therapie)



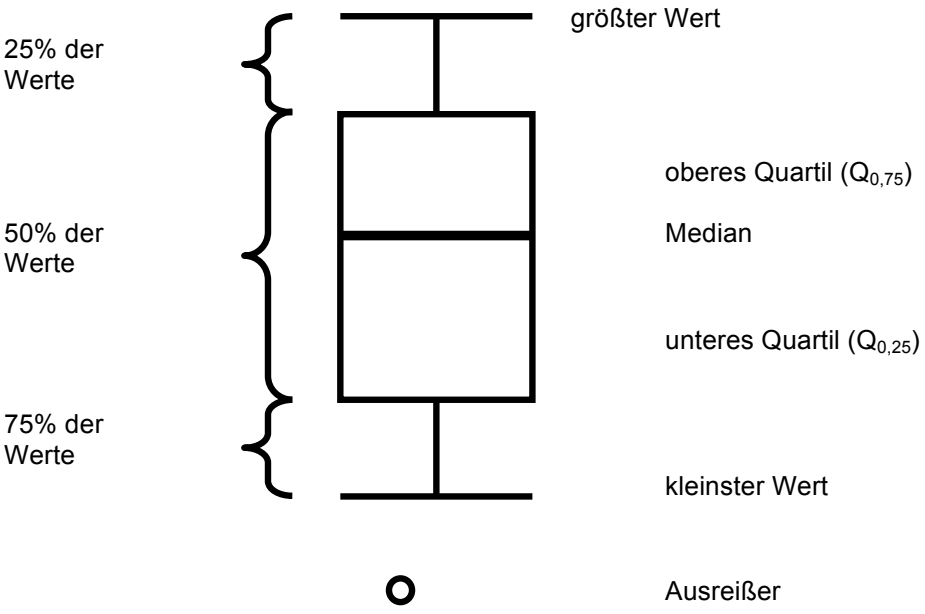
2.7 Statistik

Nach Extraktion der Daten aus dem Sepsis-Tool erfolgte die statistische Auswertung unter zu Hilfenahme des Computerprogramms SPSS 22 und Microsoft Excel. Nachdem zunächst eine deskriptive Statistik durchgeführt wurde, erfolgte die Analyse von ca. 100 Variablen je Patient.
Des weiteren erfolgte die Erstellung neuer Variablen, wie z. B. Liegedauer, Totaldosis und Therapiedauer von Meropenem. In die Untersuchung gingen sowohl metrische, wie auch nominale und ordinale Skalen ein. Die Darstellung der ausgewerteten Daten erfolgte mittels Tabellen, Diagrammen sowie in ausgewählten Fällen mit Boxplots (Abb. 7).

Mit dem Kolgomorow-Smirnow-Test wurden die metrischen Daten auf Normalverteilung untersucht. Lag diese vor, wurden die Daten mittels ANOVA analysiert bzw. mit dem Kruskal-Wallis-Test, wenn keine Normalverteilung vorlag. Zudem erfolgte die statistische Untersuchung der Ergebnisse mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson, dem Exakt-Test nach Fischer sowie dem Likelihood-Ratio-Test auf Signifikanzen.
Die Konfidenzintervalle der Sterblichkeit wurden nach dem Clopper-Pearson-Intervall berechnet. Abschließend wurde eine logistische Regression durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde mit 5% ($p < 0,05$) festgelegt.

Es ergaben sich in unserer Untersuchung somit folgende Möglichkeiten:
$p > 0,05$: das Ergebnis ist nicht signifikant und Nullhypothese
$p < 0,05$: das Ergebnis ist signifikant
$p < 0,01$: das Ergebnis ist sehr signifikant
$p < 0,001$: das Ergebnis ist hochsignifikant
$p < 0,0001$: das Ergebnis ist höchstsignifikant

Abb. 7: Darstellung Boxplot



3. Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Im Zeitraum von Januar 2006 bis einschließlich Dezember 2013 wurden im Rahmen des Sepsisdialoges insgesamt 950 Patienten mit einer schweren Sepsis bzw. einem septischen Schock erfasst. Alle Patienten, welche auf die anästhesiologische Intensivstation der Universitätsmedizin Greifswald mit diesen Diagnosen aufgenommen wurden bzw. bei denen die Diagnose während des Aufenthaltes gestellt wurde, gingen im Rahmen des Qualitätsmanagements in die Untersuchung ein. Die Tabelle 3 zeigt die Häufigkeiten bezüglich Geschlecht, Alter, BMI, Sepsisschwere und Aufenthaltsdauer sowie weiterer Parameter.

Tab. 3: Patientenkollektiv

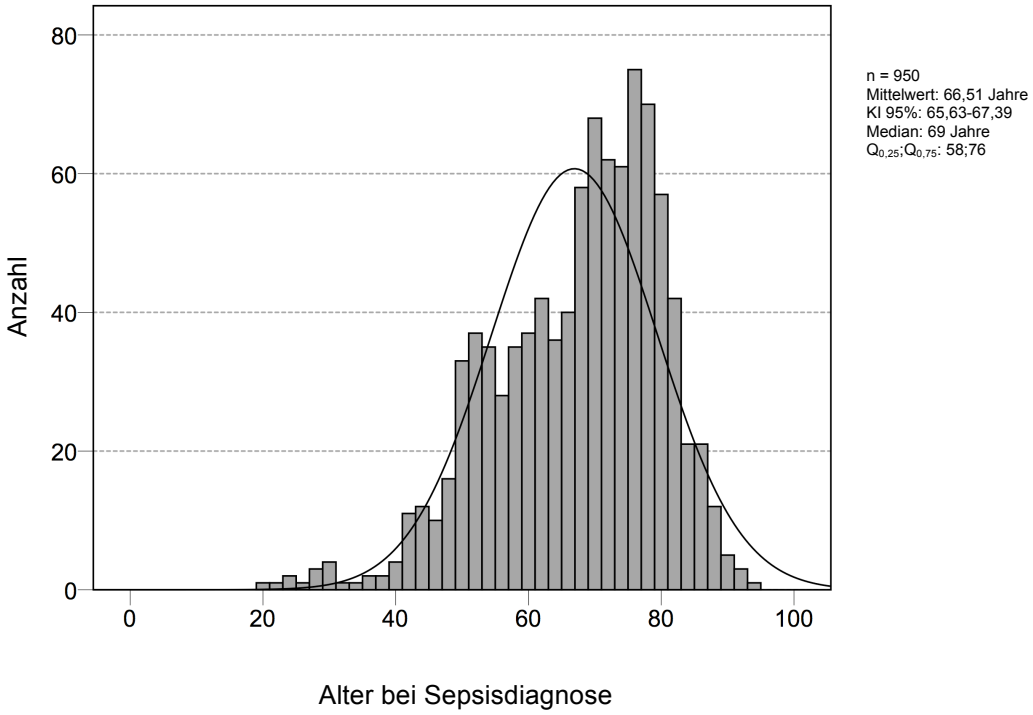
Patienten n = 950		
Geschlecht	603 Männer (63,5%)	347 Frauen (36,5%)
Sepsisschwere	Schwere Sepsis: n = 220 (23,2%)	Septischer Schock: n = 730 (76,8%)
Alter (Jahre)	Median: 69 ($Q_{0,25}$; $Q_{0,75}$: 58; 76)	Mittelwert: 66,51 (KI 95%: 65,63 - 67,39)
Gewicht (kg KG)	Median: 80 ($Q_{0,25}$; $Q_{0,75}$: 70; 90)	Mittelwert: 82,46 (KI 95%: 80,96 - 83,95)
BMI (kg/m^2)	Median: 26,3 ($Q_{0,25}$; $Q_{0,75}$: 23,5; 31)	Mittelwert: 28,11 (KI 95%: 27,6 - 28,61)
ITS-LD (Tage)	Median: 12 ($Q_{0,25}$; $Q_{0,75}$: 4,75; 28)	Mittelwert: 19,74 (KI 95%: 18,26 - 21,42)
KH-LD (Tage)	Median: 31 ($Q_{0,25}$; $Q_{0,75}$: 17; 54)	Mittelwert: 39,98 (KI 95%: 37,78 - 42,09)
Laktat (mmol/l)	Median: 3,5 ($Q_{0,25}$; $Q_{0,75}$: 2,4; 5,7)	Mittelwert: 5,26 (KI 95%: 4,91 - 5,61)
Apache II	Median: 20 ($Q_{0,25}$; $Q_{0,75}$: 16; 26)	Mittelwert: 20,92 (KI 95%: 20,39 - 21,46)
SAPS II	Median: 46 ($Q_{0,25}$;$Q_{0,75}$: 36; 59)	Mittelwert: 47,98 (KI 95%: 46,84-49,12)

ITS-LD = Liegedauer auf der Intensivstation
KH-LD = Liegedauer im Krankenhaus
Laktat = höchster Wert innerhalb der ersten 24 h
KI 95% = 95%-Konfidenzintervall Mittelwert
$Q_{0,25}$; $Q_{0,75}$ = unteres; oberes Quartil

3.2 Patientenalter

Von den in die Untersuchung eingeschlossenen 950 Patienten war der jüngste Patient 20 Jahre und der älteste Patient 94 Jahre alt. Der Mittelwert lag bei 66,51 und der Median bei 69 Jahren. Die Abbildung 8 zeigt ein linksschiefes, nicht normal verteiltes Histogramm. Die mittels Kolmogorow-Smirnow-Test durchgeführte Analyse auf Normalverteilung bestätigte den Verdacht auf eine nicht normal verteilte Kurve (α = 0,05). Aus dieser ist ersichtlich, dass nur 27% (n = 256) der betrachteten Patienten jünger als 60 Jahre alt waren und der Anteil der über 79-Jährigen Patienten 14,4% (n = 134) ausmachte.

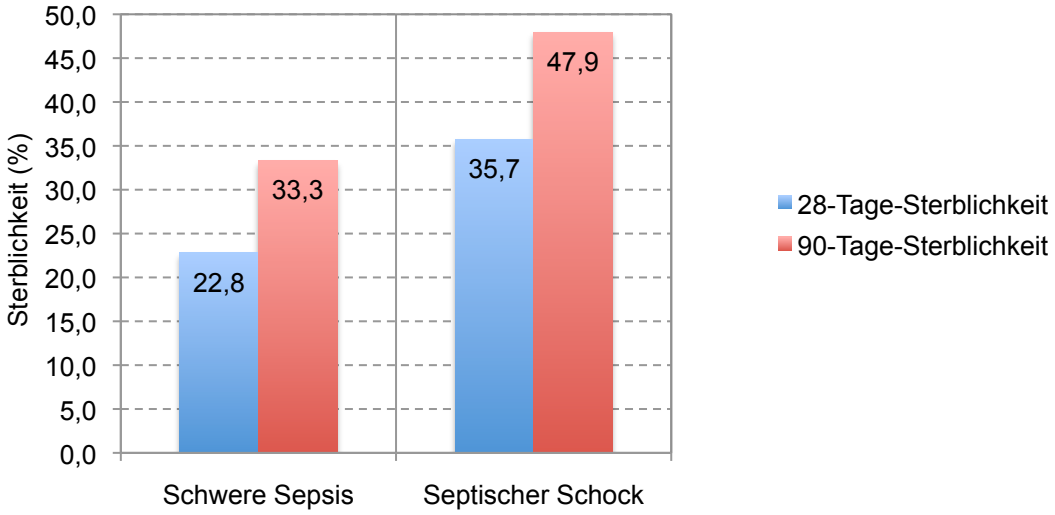
Abb. 8: Patientenalter zum Zeitpunkt der Sepsisdiagnose



3.3 Sepsisschwere und primärer sowie sekundärer Endpunkt

Bei 730 Patienten (76,8%) wurde die Diagnose septischer Schock und bei 220 (23,2%) die Diagnose einer schweren Sepsis gestellt. Die 28- und 90-Tage-Sterblichkeit konnte für 948 bzw. 935 Patienten bestimmt werden.
Bei der schweren Sepsis lag die 28 Tage-Sterblichkeit bei 22,8% (n = 50). Nach 90 Tagen waren 33,3% (n = 71) der Patienten verstorben. Von den Patienten mit der Diagnose eines septischen Schocks waren nach 28 Tagen 35,7% (n = 260) und nach 90 Tagen 47,9% (n = 346) verstorben (Abb. 9). Die Gesamtsterblichkeit der untersuchten Population lag nach 28 Tagen bei 32,6% und nach 90 Tagen bei 43,9%. Somit wiesen Patienten mit septischem Schock eine signifikant höhere Sterblichkeit auf ($p < 0,01$). Zudem verstarben in der Gruppe der unter 60-Jährigen höchstsignifikant weniger Patienten nach 28 bzw. 90 Tagen (21,1% vs. 40,2% bzw. 29,1% vs. 50,3%; $p < 0,0001$). Durchschnittlich verstarb knapp ein Drittel (32,4%) aller Patienten der untersuchten Population während des Intensivaufenthaltes und 44,5% während des Krankenhausaufenthaltes.

Abb. 9: 28-Tage- und 90-Tage-Sterblichkeit



Die mediane Aufenthaltsdauer der Patienten betrug auf der Intensivstation bei schwerer Sepsis 8 Tage und bei septischem Schock 13 Tage. Die Krankenhausliegedauer lag bei Patienten mit schwerer Sepsis bei insgesamt 27 Tagen und mit septischem Schock bei 31 Tagen.
Hierbei wiesen Patienten mit septischem Schock eine hochsignifikant längere Intensivliegedauer ($p < 0,01$) auf. Bei der Krankenhausliegedauer war der Unterschied zwischen schwerer Sepsis und septischem Schock jedoch nicht signifikant ($p > 0,05$).

3.4 Ort der Entstehung und der Diagnose der Sepsis

Aus der Tabelle 4 ist ersichtlich, dass der überwiegende Anteil der Patienten mit 81,1% (n = 770) ihre Sepsis außerhalb der Intensivstation erwarben. Auf der Intensivstation wurde die Sepsis lediglich bei 18,9% (n = 180) der untersuchten Patienten erworben. Signifikante Unterschiede ergaben sich bezüglich der 28- und 90-Tage-Sterblichkeit nicht. Auffällig war jedoch, dass die 90-Tage-Sterblichkeit von Patienten deren Sepsis ihren Ursprung in der Häuslichkeit fand, ca. 7% niedriger war als in den anderen beiden Gruppen.

Tab. 4: Ort der Sepsisentstehung

Ort der Sepsisentstehung	**Häufigkeit** n	**28-TSK** n	95% KI	**90-TSK** n	95% KI
1. Intensivstation	180 (18,9%)	60 (33,3%)	26,5 - 40,7	84 (47,5%)	39,2 - 54,2
2. IMC, Normalstation	390 (41,1%)	127 (32,6%)	27,9 - 37,4	181 (47,3%)	41,4 - 51,5
3. Häuslichkeit	380 (40%)	123 (32,3%)	27,7 - 37,3	152 (40,5%)	35 - 45,1

TSK = Tage-Sterblichkeit

Die Sepsisdiagnose wurde bei 65,4% (n = 621) der Patienten auf der Intensivstation gestellt (Tab. 5). Nur in 30% (n = 285) der Fälle erfolgte die Diagnose auf anderen Stationen bzw. während einer Operation.

Patienten bei denen schon in der Notaufnahme oder in einer Arztpraxis eine Sepsis diagnostiziert wurde, machten mit nur 4,6% (n = 44) einen sehr geringen Anteil aus. Bezüglich der 28-Tage-Sterblichkeit sind die Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen signifikant (52,3% vs. 30,9% bzw. 33,3%; $p < 0,05$). Während sich nach 90 Tagen keine signifikanten Unterschiede mehr aufzeigen ließen ($p > 0,05$).
Die Sepsis wurde dementsprechend in den meisten Fällen auf der Intensivstation diagnostiziert (65,4%), doch nur in 18,9% auch dort erworben.

Tab. 5: Ort der Sepsisdiagnose

Ort der Sepsisdiagnose	**Häufigkeit** n	**28-TSK** n	95% KI	**90-TSK** n	95% KI
1. Intensivstation	621 (65,4%)	192 (30,9%)$_a$	27,3 - 34,7	264 (42,5%)	38,5 - 46,5
2. IMC, OP, Normalstation	285 (30%)	95 (33,3%)$_b$	27,9 - 39,3	129 (45,3%)	39,4 - 51,2
3. Notaufnahme, Arztpraxis	44 (4,6%)	23 (52,3%)$_{a,b}$	36,7 - 67,5	24 (54,5%)	38,8 - 69,6

28-TSK: a) Gruppe 1. vs. 3.; p = 0,011 b) Gruppe 2. vs. 3.; p = 0,044

3.5 Fokus

Aus der Tab. 6 und der Abb. 10 ist ersichtlich, dass über die Hälfte (52,2%) der untersuchten Patienten einen abdominellen und knapp ein Viertel (24,6%) einen respiratorischen Fokus aufwiesen, wobei die restlichen 8 definierten Foci mit 0,4% - 5,9% nur einen geringen Anteil ausmachten. Des weiteren konnte bei 5,2% der Patienten kein Fokus identifiziert werden.

Die 28-Tage-Sterblichkeit war in der Gruppe von Patienten mit mehreren Foci (50%), Endokarditis (42,9%) und intrathorakalem Fokus (40%) am höchsten und bei urogenitalem Fokus am niedrigsten (22%).
Hinsichtlich der 90-Tage-Sterblichkeit fanden sich zwischen diesen Gruppen die größten Unterschiede, doch waren auch diese nicht statistisch signifikant.

Die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation war bei Patienten mit unbekanntem bzw. respiratorischem Fokus mit 17 Tagen am höchsten. Die kürzeste mediane Aufenthaltsdauer hatten mit 12 h Patienten mit multiplen Foci. Im Hinblick auf die Krankenhaus-Verweildauer wiesen Patienten mit Endokarditis die kürzeste (16 Tage) auf. Patienten mit multiplen Foci verweilten 62 Tage im Krankenhaus und wiesen somit die höchste Liegedauer auf.

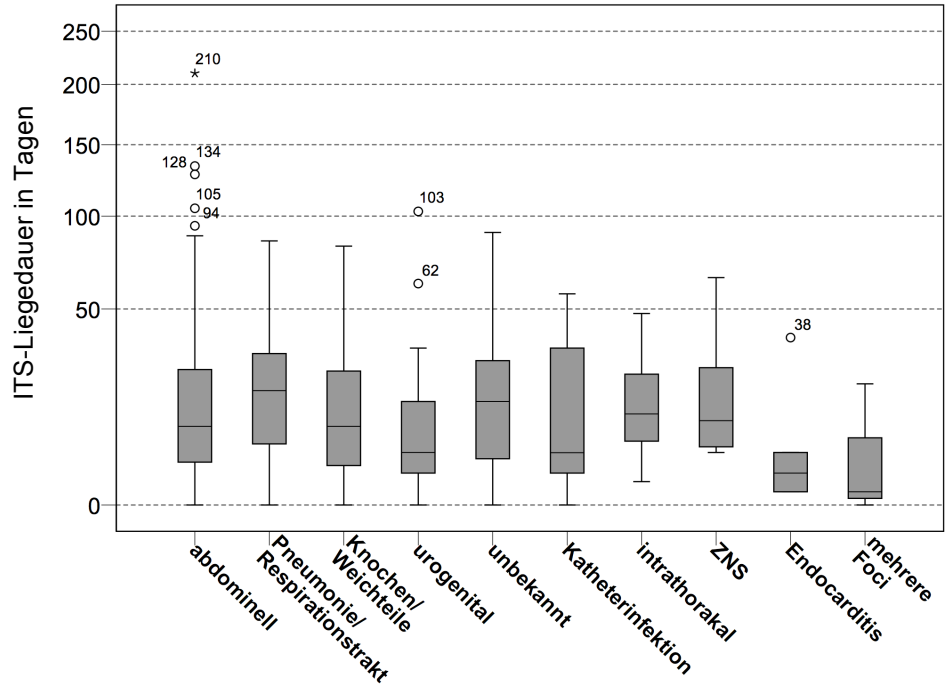
Tab. 6: Fokus, 28-/90-Tagesterblichkeit, ITS- und KH-Liegedauer

Fokus n = 950	**28-TSK** n KI 95%	**90-TSK** n KI 95%	**ITS-LD (Median)** Tage ($Q_{0,25}$; $Q_{0,75}$)	**KH-LD (Median)** Tage ($Q_{0,25}$; $Q_{0,75}$)
1. Abdominell n = 496 (52,2%)	173 (35,0%) 30,8 - 39,4	222 (45,2%) 40,8 - 49,7	11_a (4; 25,75)	30 (16; 53,75)
2. Pneumonie/Respirationstrakt n = 234 (24,6%)	75 (32,1%) 26,1 - 38,4	109 (47,4%) 40,8 - 54,1	17_b (6; 31)	31 (17; 48)
3. Knochen/Weichteile n = 56 (5,9%)	14 (25,0%) 14,4 - 38,4	23 (41,1%) 28,1 - 55,0	8,5 (4; 26,75)	29 (14; 49,5)
4. Urogenital n = 50 (5,3%)	11 (22%) 11,5 - 36,0	13 (27,7%) 15,6 - 42,6	$6,5_{a,b}$ (3; 17,5)	22,5 (11,75; 38,75)
5. unbekannter Fokus n = 49 (5,2%)	14 (28,6%) 16,6 - 43,3	21 (44,7%) 30,2 - 59,9	17 (5; 32,5)	35 (22,5; 55,5)
6. Katheterinfektion n = 29 (3,1%)	9 (31%) 15,3 - 50,8	11 (39,3%) 21,5 - 59,4	7 (3; 35)	41 (22,5; 60,5)
7. Intrathorakal n = 15 (1,6%)	6 (40%) 16,3 - 67,8	7 (46,7%) 21,3 - 73,4	11 (4; 22)	27 (14; 36)
8. ZNS n = 10 (1,1%)	3 (30%) 6,7 - 65,2	4 (40%) 12,2 - 73,8	9,5 (6; 23)	23,5 (9,75; 51,75)
9. Endokarditis n = 7 (0,7%)	3 (42,9%) 9,9 - 81,6	5 (71%) 29 - 90,1	6 (1; 38)	16 (3; 62)
10. mehrere Foci n = 4 (0,4%)	2 (50%) 6,8 - 93,2	3 (75%) 19,4 - 99,4	0,5 (0; 16,75)	62 (10,75; 103,5)

ITS-LD: a) Gruppe 1. vs. 4.; p = 0,005 b) Gruppe 2. vs. 4.;p = 0,024

Weiterhin waren Unterschiede bezüglich der ITS-Liegedauer zwischen einzelnen Gruppen statistisch hochsignifikant ($p < 0,01$), wie der Kruskal-Wallis-Test und der Median-Test zeigen. So wiesen Patienten mit abdominellem bzw. urogenitalem Fokus eine hochsignifikant kürzere Liegedauer im Vergleich zu Patienten mit respiratorischem Fokus auf. Im Hinblick auf die Krankenhausliegedauer fanden sich in den Subgruppenanalysen keine Signifikanzen.

Abb. 10: Boxplot der medianen ITS-Verweildauer



***** = Werte > 1,5 facher Quartilsabstand **°** = Werte ≤ 1,5 facher Quartilsabstand

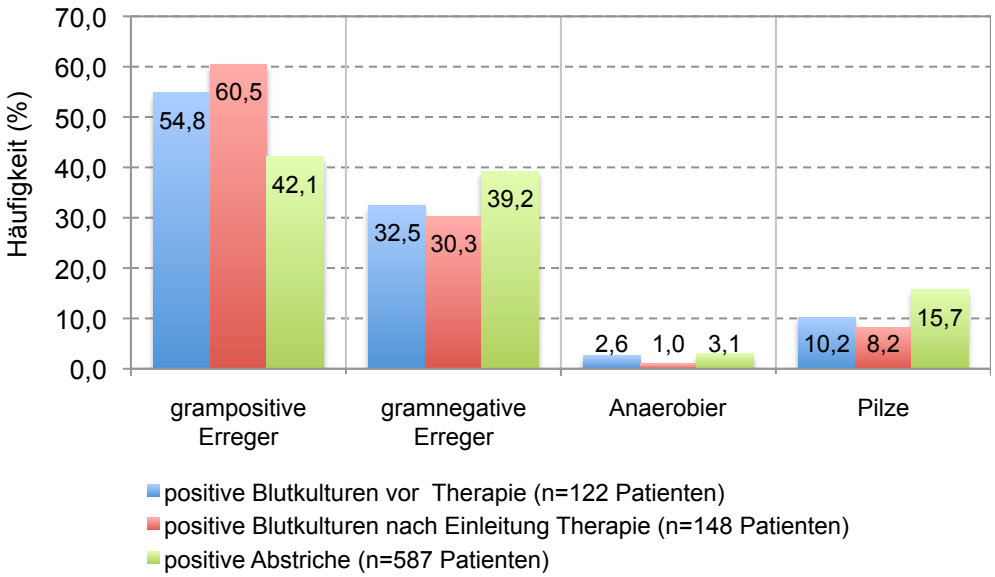
3.6 Diagnostik

3.6.1 Allgemeine Erregerdiagnostik

Zur Erregerdiagnostik wurden Blutkulturen sowie Abstriche vom Infektionsherd, z. B. in Form einer bronchioalveolären Lavage oder einem intraoperativen Abstrich, gewonnen. Wie Abb. 11 zeigt, überwog vor allem bei den Blutkulturen, welche vor oder nach Einleitung der Antibiotikatherapie gewonnen wurden, der Nachweis grampositiver Bakterien deutlich mit 54,8% bzw. 60,5%. In den Abstrichen waren mit ca. 42% bzw. 39% ähnlich viele grampositive wie gramnegative Bakterien nachgewiesen worden.

Es wurden in den Kulturen mit ca. 1- 3% nur wenige Anaerobier identifiziert, wohingegen Pilze ca. 8- 16% der positiven Resultate ausmachten.

Abb. 11: Verteilung der Erreger in positiven Kulturen



3.6.2 Multiresistente Erreger

Es wurden bei 87 (9,2%) Patienten in den Kulturen insgesamt 107 multiresistente Erreger nachgewiesen.

Den Großteil machten MRSA sowie ESBL-produzierende Bakterien aus (Tab. 7). Wenige Vancomycin-resistente Enterokokken und ein multiresistenter Pseudomonas aeruginosa konnten in den Kulturen identifiziert werden. Patienten mit Nachweis von multiresistenten Erregern in den Blutkulturen (BK) wiesen eine signifikant höhere 90-Tage-Sterblichkeit auf (55,2% vs. 43,5%; $p < 0,05$). Die 28-Tage-Sterblichkeit unterschied sich bei diesen Patienten nicht signifikant zu Patienten ohne Nachweis von multiresistenten Erregern (35,6% vs. 33,0%, $p > 0,05$.).

Sowohl bei der Liegedauer auf der Intensivstation, wie auch im Krankenhaus ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit bzw. ohne Nachweis von multiresistenten Erregern.

Tab. 7: Verteilung multiresistenter Erreger in positiven Kulturen

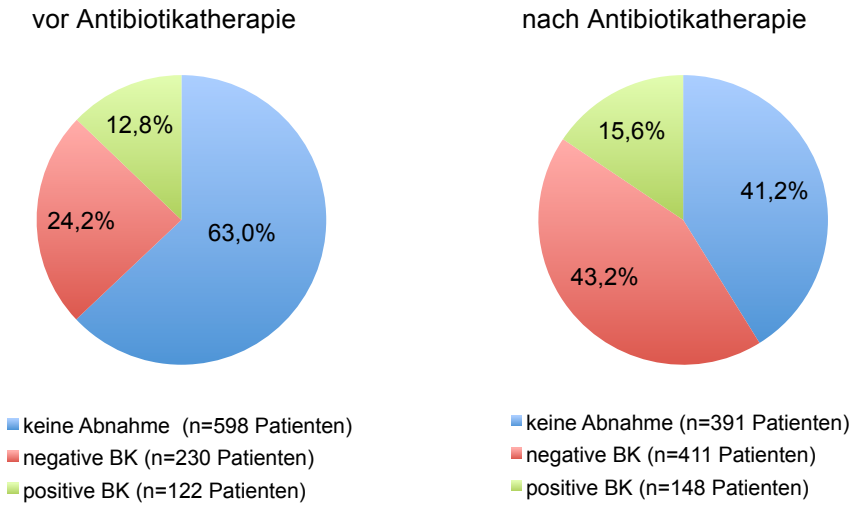
Multiresistente Erreger n = 107	**positive BK vor Einleitung Therapie** n = 11 (10,3 %)	**positive BK nach Einleitung Therapie** n = 24 (22,4 %)	**positive Abstriche vom Infektionsort** n = 72 (67,3%)
MRSA n = 42 (39,3%)	4	10	28
KNS n = 13 (12,1%)	1	10	2
VRE n = 8 (7,5%)	1	3	4
ESBL- Bildner n = 43 (40,2%)	5	1	37
MD-R PA n = 1 (0,9%)	0	0	1

MRSA = Methicillin resistenter Staphylococcus aureus **KNS** = Koagulasenegative Staphylokokken
VRE = Vancomycin resistente Enterokokken **EBSL**= Extended Spectrum Betalactamase
MD-R PA = Multidrug-Resistant Pseudomonas aeruginosa **BK** = Blutkulturen

3.6.3 Blutkulturdiagnostik

Bei 352 Patienten wurden vor Beginn der Antibiotikatherapie Blutkulturen gewonnen. Diese erwiesen sich bei 230 Patienten als steril und bei 122 Patienten konnte ein Keimnachweis erfolgen (Abb. 12).
Nach Beginn der Antibiotikagabe erfolgte die Abnahme von Blutkulturen bei insgesamt 559 Patienten, hierbei konnten bei 148 Patienten Erreger im Blut identifiziert werden (Abb. 12). Dies entspricht 34,7% der Patienten, welche eine Abnahme vor und nur 26,5% der Patienten, welche eine Abnahme nach der ersten Antibiotikagabe erhielten, bei denen sich die Blutkulturen als mikrobiologisch positiv erwiesen. Demzufolge konnten hochsignifkant mehr Erreger nachgewiesen werden, wenn die Abnahme vor Beginn der antiinfektiven Therapie erfolgte ($p < 0,01$). Zudem konnte gezeigt werden, dass bei 202 (21,3%) Patienten weder vor noch nach Antibiotikagabe eine Abnahme von Blutkulturen in den ersten 24 h nach Diagnose erfolgte.

Abb. 12: Blutkulturdiagnostik vor und nach Einleitung der Antibiotikatherapie

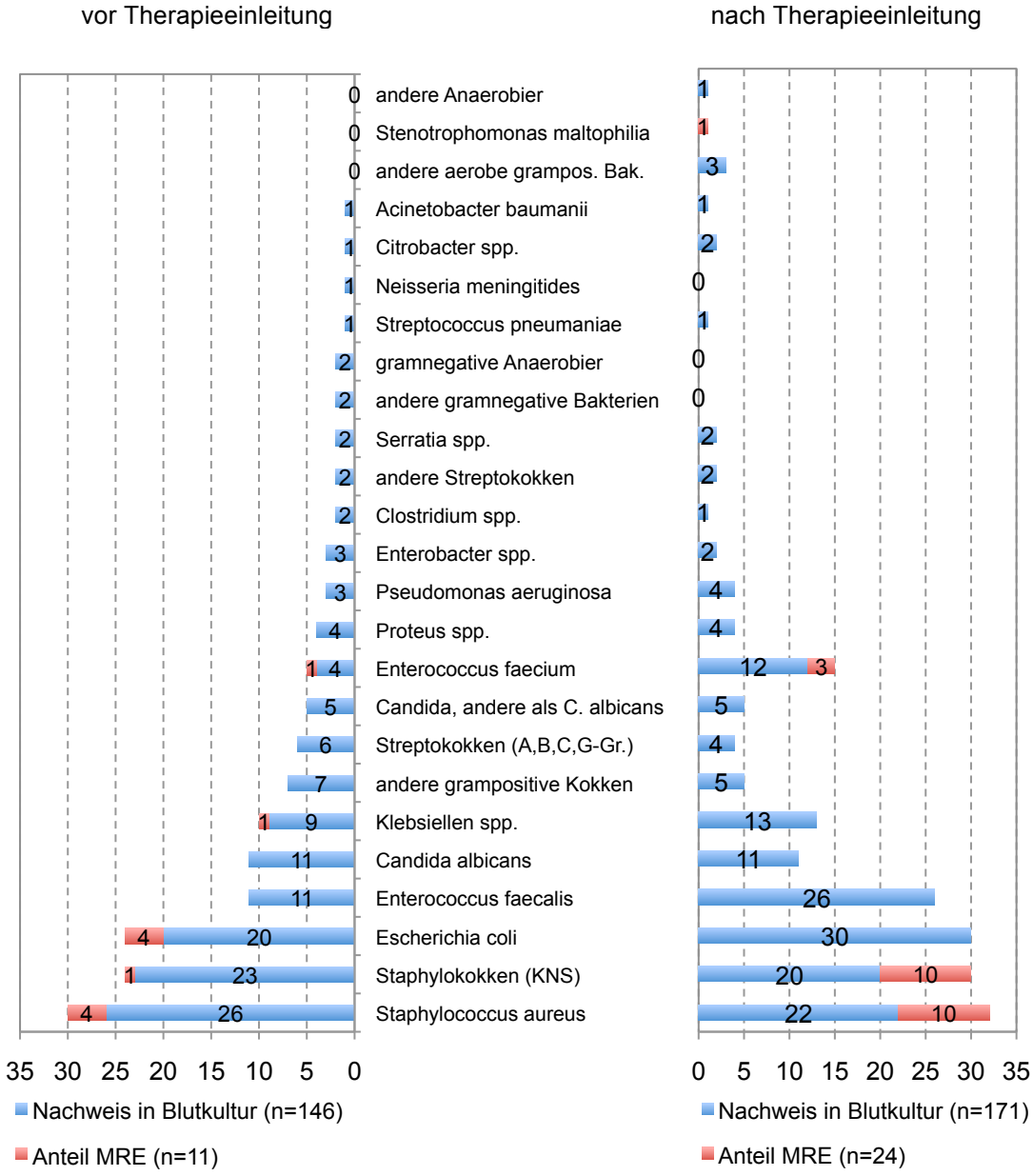


Bei den 122 (34,6%) Patienten mit positiven Blutkulturen, bei denen vor Einleitung der Antibiotikatherapie eine Abnahme erfolgte, konnten 157 Keime nachgewiesen werden. Bei 11 Patienten wurden multiresistente Erreger (MRE) identifiziert und bei mehreren konnten zwei oder mehr Keime erfasst werden.

Wie im unten gezeigten Diagramm (Abb. 13) waren die 6 am häufigsten nachgewiesenen Keime Staphylococcus aureus, koagulasenegative Staphylokokken, Escheria coli, Enterococcus faecalis, Candida albicans sowie Klebsiellen.

In der Gruppe, in der erst nach Applikation der Antibiotika Blutkulturen gewonnen wurden, konnte bei 148 (26,5%) Patienten ein Keimnachweis erfolgen und 195 Keime wurden isoliert. Auch in dieser Gruppe gab es mehrere Patienten bei denen verschiedene Erreger erfasst wurden. Es fanden sich 24 multiresistente Isolate. Die 6 dominierenden Keime waren Staphylococcus aureus, koagulasenegative Staphylokokken, Escheria coli, Enterococcus faecalis und Enterococcus faecium, sowie Klebsiellen.

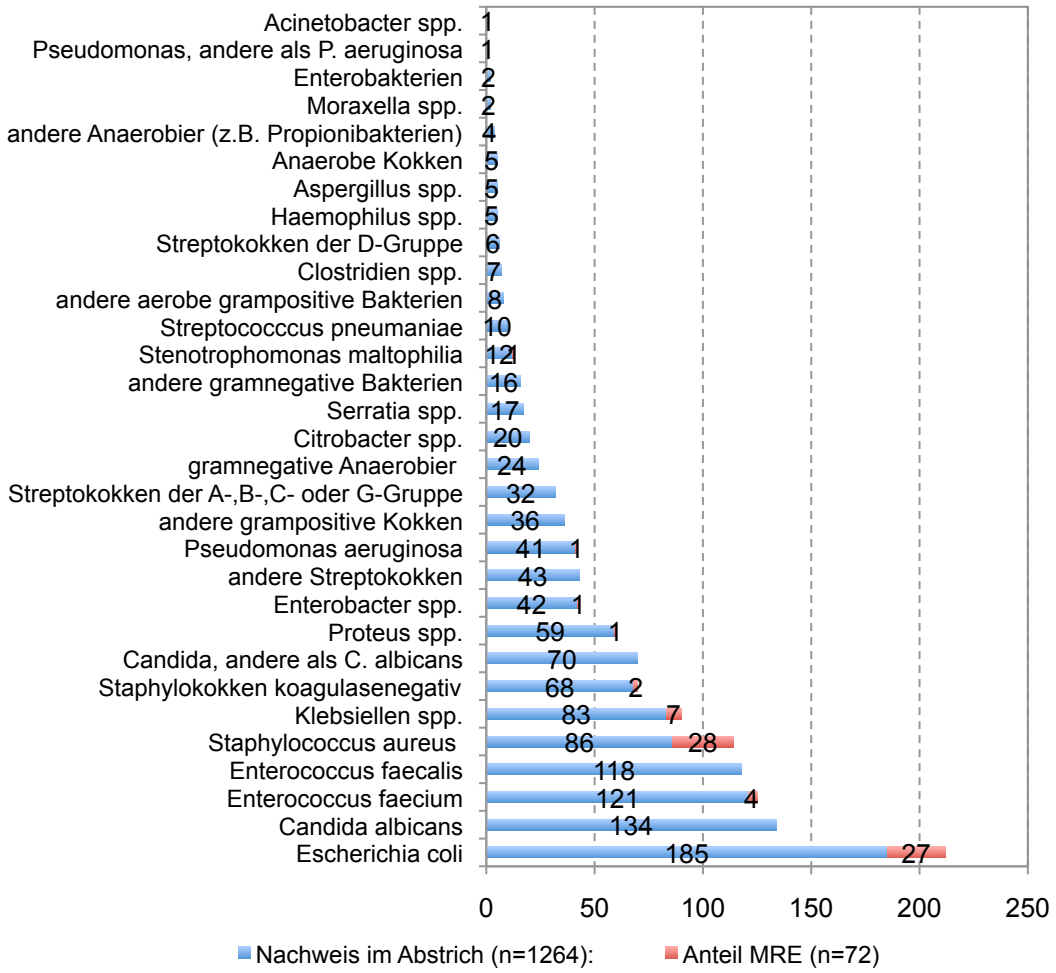
Abb. 13: Erreger in positiven Blutkulturen vor Therapieeinleitung (n = 157) und nach Therapieeinleitung (n = 195)



3.6.4 Abstriche vom Infektionsherd

Bei 736 (77,5%) Patienten erfolgten Abstriche vom Infektionsherd. Diese Abstriche waren bei 587 (79,8%) dieser Patienten positiv und es konnten insgesamt 1336 Erreger nachgewiesen werden. In der Regel wurden bei einem Patienten mehrere Erreger identifiziert. Zu den am häufigsten nachgewiesenen Keimen gehörten E. coli, C. albicans, Enterokokken, S. aureus sowie Klebsiellen spp, wie in der Abb. 14 sichtbar. Unter den 1336 nachgewiesenen Keimen befanden sich 72 multiresistente Erreger.

Abb. 14: Erreger in Abstrichen vom Infektionsherd (n = 1336)

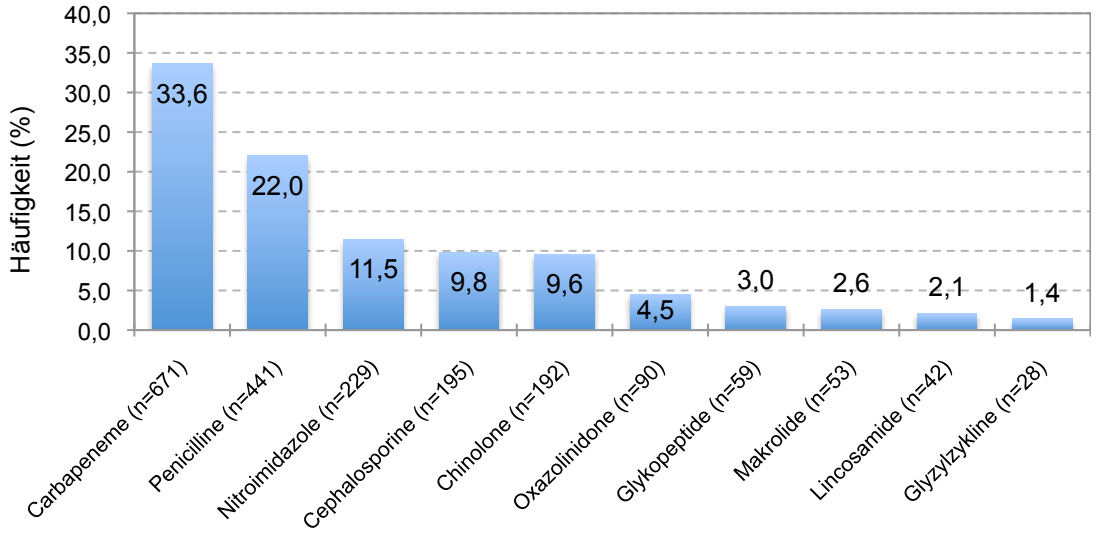


3.7 Antiinfektive Therapie

3.7.1 Eingesetzte Substanzen

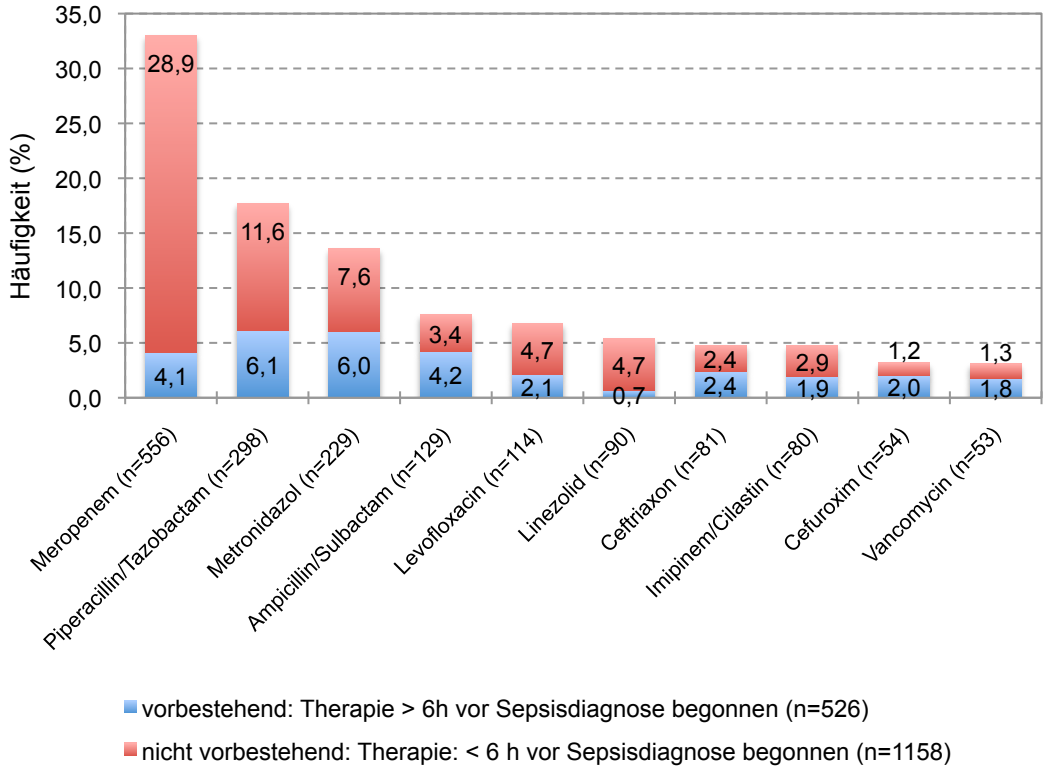
Von den 950 Patienten erhielten 50,7% (n = 482) eine Kombinationstherapie und 49,3% (n = 468) eine Monotherapie. Zudem wurde bei 18,5% (n = 176) der Patienten innerhalb der ersten 24 h nach Sepsisdiagnose die kalkulierte antimikrobielle Therapie geändert. Bezüglich Sterblichkeit und Liegedauer ergaben sich jedoch keine signifikanten Unterschiede ($p > 0,05$). Aus der Abbildung 15 sind die 10 am häufigsten verwendeten Antibiotikaklassen ersichtlich. Die drei häufigsten waren Carbapeneme (33,6%), Penicilline (22%) und Nitroimidazole (11,5%). Mit knapp zwei Dritteln (65,4%) aller behandelten Patienten, machten die Betalaktamantibiotika die größte Gruppe der eingesetzten Substanzklassen aus.

Abb. 15: die 10 am häufigsten eingesetzten Substanzklassen (n = 2000)



In Abbildung 16 sind die 10 überwiegend eingesetzten Antibiotika, unterteilt nach vorbestehender oder zum Sepsiszeitpunkt kalkulierter Gabe, aufgezeigt. Meropenem und Piperacillin/Tazobactam machten über die Hälfte (50,7%) der verabreichten Antibiotika aus. Weiterhin ist ersichtlich, dass Cephalosporine sowie Aminopenicilline und Vancomycin vorwiegend als vorbestehende Therapie zum Einsatz kamen, während die anderen Antibiotika erst zunehmend mit der Sepsisdiagnose verabreicht wurden.

Abb. 16: die 10 am häufigsten eingesetzten Antibiotika (n = 1684)



Nur ein geringer Anteil (12,8%; n = 122) der betrachteten Patienten erhielt zusätzlich ein Antimykotikum. Diese Präparate wurden vor allem nach der Diagnose einer schweren Sepsis bzw. eines septischen Schocks verabreicht.

In den Blutkulturen fand sich bei 27 Patienten ein positiver Nachweis für Hefepilze. Initial mit einem Antimykotikum kalkuliert therapiert, wurden jedoch nur 13 dieser Patienten.

Von den 27 Patienten waren nach 28 Tagen 12 (44,4%) und nach 90 Tagen 17 (65,4%) verstorben. Die 90-Tage-Sterblichkeit liegt signifikant höher als bei Patienten ohne Pilznachweis (65,4% vs. 44,1%; $p < 0,05$). Aus Tab. 8 ist ersichtlich, dass diese Patienten hinsichtlich der Intensiv- und Krankenhausliegezeit eine signifikant längere Verweildauer aufwiesen ($p < 0,01$).

Betrachtet man alle 122 Patienten die zusätzlich mit einem Antimykotikum therapiert wurden, so zeigt sich, dass die 90-Tage- Sterblichkeit (55%) sowie die Krankenhausliegedauer signifikant höher liegen als bei Patienten die kein Antimykotikum erhielten.

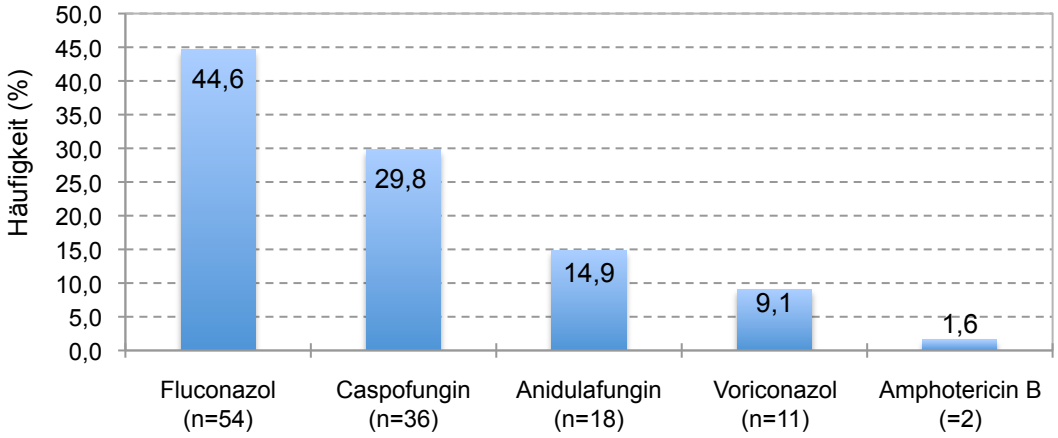
Tab. 8: Sterblichkeit und Liegedauer bei Patienten mit und ohne Pilznachweis in Blutkultur

Bewertung n = 950	**28-TSK** n KI 95%	**90-TSK** n KI 95%	**ITS-LD (Median)** Tage ($Q_{0,25}$; $Q_{0,75}$)	**KH-LD (Median)** Tage ($Q_{0,25}$; $Q_{0,75}$)
1. positiver Pilznachweis n = 27 (2,8%)	12 (44,4%) 25,5-65,7	17 (65,4%)$_a$ 44,3-82,2	28 (14; 45)$_b$	42 (30; 67)$_c$
2. negativer Pilznachweis n = 923 (97,2%)	298 (32,4%) 29,3-35,5	401 (44,1%)$_a$ 40,9-47,4	11 (4; 27)$_b$	29 (16; 51)$_c$

90-TSK: a) p = 0,031 **ITS-LD**: b) p = 0,002 **KH-LD**: c) p = 0,008

Aus der Abbildung 17 ist ersichtlich, dass über die Hälfte (53,7%) von diesen Patienten Azolderivate und 44,6% Echinocandine erhielten. Dem gegenüber stehen insgesamt 32 positive Blutkulturen bei 27 Patienten in denen Candida spp., sowie 209 Abstriche bei 166 Patienten in denen Candida und Aspergillus spp. nachgewiesen werden konnten (Abb. 13, 14).

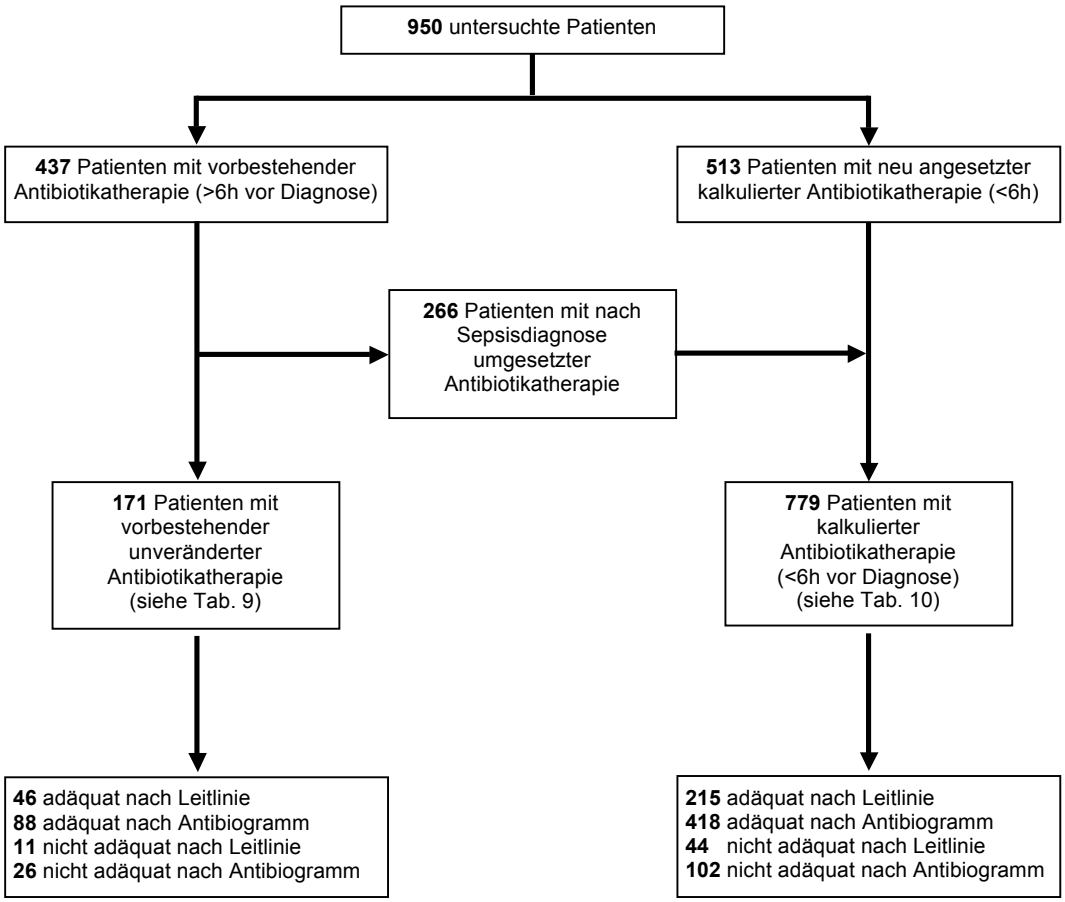
Abb. 17: Häufigkeitsverteilung der eingesetzten Antimykotika (n = 121)



3.7.2 Einteilung des Patientenkollektivs

Aus Abbildung 18 ist die Einteilung des Patientenkollektivs ersichtlich. Es konnten 437 Patienten einer vorbestehenden Therapie und 513 Patienten einer nach Sepsisdiagnose neu angesetzten kalkulierten Therapie zugeordnet werden. Der Gruppe mit der neu angesetzten Therapie wurden noch jene 266 Patienten zugerechnet, welche mit der Sepsisdiagnose eine Therapieänderung erhielten. So dass letztendlich 171 Patienten eine vorbestehende, fortgeführte und 779 Patienten eine mit der Sepsisdiagnose neu angesetzte Antibiotikatherapie erhielten.

Abb. 18: Einteilung Patientenkollektiv



3.7.3 Vorbestehende Therapie

Von den 950 betrachteten Patienten erhielten 437 (46%) eine antiinfektive Therapie vor der Sepsisdiagnose (vorbestehende Therapie). Bei 266 von diesen Patienten erfolgte nach der Diagnose eine Umstellung bzw. Erweiterung der Therapie und bei 171 wurde die vorbestehende Therapie als kalkuliert fortgeführt.

Nach abschließender, mikrobiologischer Evaluation erhielten 134 dieser Patienten eine adäquate Therapie (88 nach Antibiogramm und 46 nach Leitlinie). Die restlichen 37 Patienten erhielten keine adäquate Therapie nach Antibiogramm bzw. Leitlinie.

In der nachfolgenden Tabelle 9 ist die Sterblichkeit und die Aufenthaltsdauer dieser 171 Patienten, mit vorbestehender und fortgeführter antiinfektiver Therapie, nach abschließender Bewertung aufgezeigt.

Tab. 9: Sterblichkeit und Liegedauer nach abschließender Bewertung der vorbestehenden, fortgeführten Therapie

Bewertung n = 171	**28-TSK** n KI 95%	**90-TSK** n KI 95%	**ITS-LD (Median)** Tage ($Q_{0,25}$; $Q_{0,75}$)	**KH-LD (Median)** Tage ($Q_{0,25}$; $Q_{0,75}$)
1. adäquat nach Leitlinie n = 46 (26,9%)	9 (19,6%) 9,4 - 33,9	14 (30,4%)$_a$ 17,7 - 45,8	10 (4,75; 23,25)	39,5 (18,5; 55)
2. adäquat nach Antibiogramm n = 88 (51,5%)	26 (29,5%) 20,3 - 40,2	31 (35,2%)$_b$ 25,3 - 46,1	13 (5; 28,75)	35,5 (15,5; 66)
3. nicht adäquat nach Leitlinie n = 11 (6,4%)	5 (45,5%) 16,7 - 76,6	6 (54,5%) 23,4 - 83,3	17 (6; 33)	32 (20; 54)
4. nicht adäquat nach Antibiogramm n = 26 (15,2%)	12 (46,2%) 26,6 - 66,6	20 (76,9%)$_{a,b}$ 56,4 - 91,2	17 (7; 25,75)	31,5 (20; 63,25)

90-TSK: a): Gruppe 1. vs. 4.; p = 0,00089 b) Gruppe 2. vs. 4.; p = 0,0012

Zwischen den einzelnen Gruppen gab es bezüglich der 28-Tage-Sterblichkeit keine signifikanten Unterschiede ($p > 0,05$), wobei Patienten welche eine adäquate Antibiotikatherapie nach Leitlinie erhielten, die mit Abstand niedrigste Sterblichkeit aufwiesen.

Im Hinblick auf die 90-Tage-Sterblichkeit war der Unterschied zwischen den Gruppen mit nach Leitlinie bzw. Antibiogramm adäquat fortgeführter Antibiotikatherapie und der Gruppe mit nach Antibiogramm nicht adäquat bewerteter Antibiotikatherapie hochsignifikant (30,4% bzw. 35,2% vs. 76,9%; $p < 0,01$).

Die Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen bezüglich der ITS- sowie Krankenhausliegedauer waren nicht signifikant ($p > 0,05$).

3.7.4 Kalkulierte Therapie

Wie Tabelle 10 zeigt, wurde bei 779 Patienten eine kalkulierte Therapie bis zu 6 h vor bzw. nach Sepsisdiagnose initiiert (513 Patienten) oder die vorbestehende antiinfektive Therapie wurde umgestellt (266 Patienten). Insgesamt 633 Patienten erhielten nach Resistogramm (n = 418) oder nach Leitlinie (n = 215) eine als adäquat evaluierte antiinfektive Therapie. Wiederum 146 Patienten erhielten keine entsprechende Therapie. Nachfolgend ist die Sterblichkeit und die Aufenthaltsdauer dieser 779 Patienten nach abschließender Bewertung aufgezeigt.

Tab. 10: Sterblichkeit und Liegedauer nach abschließender Bewertung der zum Sepsiszeitpunkt umgesetzten vorbestehenden oder begonnenen Therapie

Bewertung n = 779	**28-TSK** n KI 95%	**90-TSK** n KI 95%	**ITS-LD (Median)** Tage ($Q_{0,25}$; $Q_{0,75}$)	**KH-LD (Median)** Tage ($Q_{0,25}$; $Q_{0,75}$)
1. adäquat nach Leitlinie n = 215 (27,6%)	70 (32,6%) 26,3 - 39,3	98 (45,6%) 38,8 - 52,5	11 (3; 29)	29 (13; 46)
2. adäquat nach Antibiogramm n = 418 (53,7%)	134 (32,1%) 27,6 - 36,8	172 (41,7%)$_a$ 36,4 - 46,0	11,5 (4; 26)	29 (16; 51)
3. nicht adäquat nach Leitlinie n = 44 (5,6%)	13 (29,5%) 16,8 - 45,2	19 (43,2%) 28,3 - 59,0	11 (3,25; 23,75)	21 (14,75; 43)
4. nicht adäquat nach Antibiogramm n = 102 (13,1%)	41 (40,2%) 30,6 - 50,4	58 (56,9%)$_a$ 46,7 - 66,6	15,5 (5; 30)	33 (16,75; 51)

90-TSK: a): Gruppe 2. vs. 4.; p = 0,027

Zwischen den einzelnen Gruppen gab es bezüglich der 28-Tage-Sterblichkeit keine signifikanten Unterschiede (p > 0,05).

Wohingegen der Unterschied zwischen der Gruppe mit nach Antibiogramm adäquater antiinfektiver Therapie und der Gruppe mit nach Antibiogramm nicht adäquat bewerteter Antibiotikatherapie bezüglich der 90-Tage-Sterblichkeit signifikant war (41,7% vs. 56,9; p < 0,05).

Zudem bestanden zwischen den einzelnen Gruppen keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf ITS- sowie Krankenhausliegedauer (p > 0,05).

Weiterhin finden sich signifikante Unterschiede in Bezug auf die 90-Tage-Sterblichkeit zwischen der Gruppe mit nach Leitlinie bzw. Antibiogramm adäquater kalkulierter bzw. nach Leitlinie nicht adäquater Therapie (Tab. 9) und der Gruppe mit Patienten, welche eine vorbestehende und unverändert fortgeführte nach Antibiogramm nicht adäquate antiinfektive Therapie (Tab. 10) erhielten (41,7 - 45,6% vs. 76,9%; $p < 0,01$, bzw. $p < 0,05$).

3.7.5 Zeit bis zur ersten kalkulierten Antibiotikagabe

Die durchschnittliche Dauer bis zur ersten kalkulierten Gabe der antiinfektiven Therapie nach Sepsisdiagnose betrug 98,28 min (Median: 40 min). Von den 950 in die Untersuchung eingegangenen Patienten erhielten 171 eine vorbestehende und nach Diagnose fortgeführte Therapie. 492 Patienten wurden innerhalb der ersten 3 h therapiert und 107 innerhalb der Zeitspanne zwischen 3 h und 6 h. 180 Patienten wurden erst nach über 6 h einer Antibiotikatherapie zugeführt. Wie aus der Tab. 11 ersichtlich, erhielten über zwei Drittel der Patienten (69,8%) innerhalb der ersten 3 h nach Sepsisdiagnose eine kalkulierte Antibiotikagabe. Waren die Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen nach 28 Tagen noch als gering anzusehen, so zeigten sich bei der 90-Tage-Sterblichkeit signifikante Unterschiede. Patienten haben hierbei von einer Erstgabe innerhalb der ersten 3 h (42,4% vs. 54,2%; $p < 0,05$) profitiert (Abb. 19).

Tab. 11: Sterblichkeit und Liegedauer in Bezug auf den Zeitraum der ersten kalkulierten Antibiotikatherapie

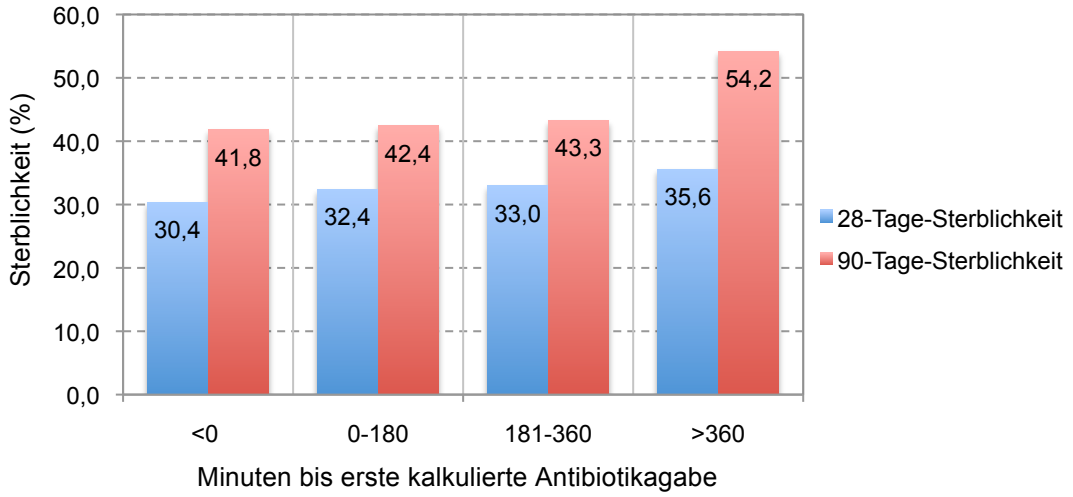
Zeit in min n = 950	**28-TSK** n KI 95%	**90-TSK** n KI 95%	**ITS-LD (Median)** Tage ($Q_{0,25}$; $Q_{0,75}$)	**KH-LD (Median)** Tage ($Q_{0,25}$; $Q_{0,75}$)
1. <0 (vorbestehend) n = 171 (18,0%)	52 (30,4%) 23,6 - 37,9	71 (41,8%) 34,0 - 49,3	13 (6; 27)	35 (19; 59)
2. 0-180 n = 492 (51,8%)	159 (32,4%) 28,1 - 36,6	209 (42,4%)$_a$ 38,1 - 47,0	9 (3; 24)$_b$	29 (14; 48)
3. 181-360 n = 107 (11,3%)	35 (33,0%) 24,0 - 42,5	46 (43,3%) 33,5 - 52,9	13 (4; 25)	27 (16; 58)
4. >360 n = 180 (18,9%)	64 (35,6%) 28,6 - 43,0	98 (54,2%)$_a$ 46,9 - 61,9	18 (6; 34,75)$_b$	33 (16; 51,75)

90-TSK: a): Gruppe 2. vs. 4.; p = 0,045 **ITS-LD**: b) Gruppe 2. vs. 4.;p = 0,0006

Dies spiegelte sich auch in der Liegezeit auf der Intensivstation wieder. Hier hatten Patienten, welche innerhalb der ersten 3 h nach Sepsisdiagnose mit Antibiotika therapiert wurden, eine signifikant kürzere Liegedauer als Patienten, welche ihre Erstgabe nach 6 h erhielten.

Der Kruskal-Wallis-Test zeigt hierbei, dass die Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen hochsignifikant sind (9 Tage vs. 18 Tage; $p < 0,01$). Bezüglich der Krankenhausliegedauer ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied ermitteln ($p > 0,05$).

Abb. 19: 28- und 90-Tage-Sterblichkeit, Zeit der ersten kalkulierten Antibiotikagabe



3.7.6 Zeit sowie Adäquatheit der ersten kalkulierten Antibiotikagabe

Abschließend wurde eine bivariate Betrachtung durchgeführt. Es wurden sowohl die Auswirkungen der Zeit als auch die Adäquatheit der antiinfektiven Therapie auf das Outcome der Patienten untersucht. Aufgrund der geringen Fallzahlen wurden die beiden Gruppen mit den Zeiträumen zwischen drei und sechs bzw. größer als 6 h zu einer Gruppe zusammengefasst.

Tab. 12: Sterblichkeit und Liegedauer in Bezug auf die Adäquatheit und den Zeitraum der ersten kalkulierten Antibiotikatherapie

Zeit in min n = 950	**28-TSK** n (%) KI 95%	**90-TSK** n (%) KI 95%	**ITS-LD (Median)** Tage ($Q_{0,25}$; $Q_{0,75}$)	**KH-LD (Median)** Tage ($Q_{0,25}$; $Q_{0,75}$)
1. <0/ nicht adäquat n = 37 (3,9%)	17 (45,9) 29,5 - 63,1	26 (70,3)$_{a,b}$ 53,0 - 84,1	17 (7; 29)	32 (20,5; 60,5)
2. 0-180/ nicht adäquat n = 83 (8,7%)	30 (36,1) 25,9 - 48,5	41 (48,8) 38,2 - 61,9	11 (4; 27)	27 (12; 44)
3. >180/ nicht adäquat n = 63 (6,6%)	21 (33,3) 22,0 - 46,3	37 (58,7)$_{c}$ 45,6 - 71,0	19 (6; 30)$_{d}$	35 (19; 61)
4. <0/ adäquat n = 134 (14,1%)	35 (26,1) 18,9 - 34,4	45 (33,8)$_{a,c}$ 25,7 - 42,2	12 (5; 26,25)	37 (17; 57,5)
5. 0-180/ adäquat n = 409 (43,1%)	126 (30,9) 26,4 - 35,5	169 (41,3)$_{b}$ 36,5 - 46,3	9 (3; 24)$_{d,e}$	29 (14,5; 49)
6. >180/ adäquat n = 224 (23,6%)	78 (34,9) 28,5 - 41,5	107 (47,7) 41,7 - 54,5	14 (5; 31,75)$_{e}$	29 (14; 52,75)

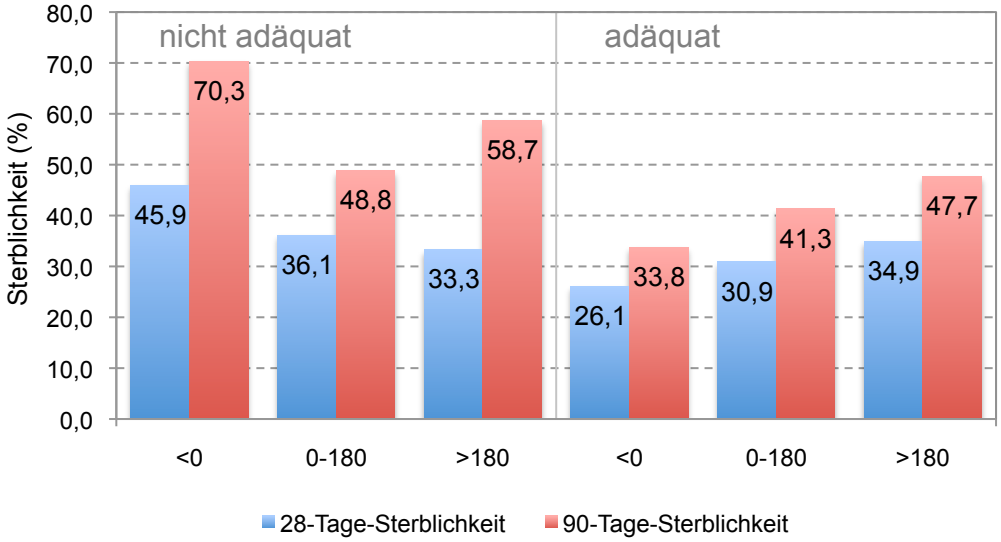
90-TSK: a): Gruppe 1. vs. 4.; p = 0,0011 b) Gruppe 1. vs. 5.; p = 0,01 c) Gruppe 3. vs. 4.; p = 0,015
ITS-LD: d) Gruppe: 3. vs. 5.; p = 0,017 e) Gruppe 5. vs. 6.; p = 0,007

Aus der Tab. 12 und der Abb. 20 ist zu entnehmen, dass die 90-Tage-Sterblichkeit zwischen den einzelnen Gruppen statistisch signifikante Unterschiede aufweist, während wir in Bezug auf die 28-Tage-Sterblichkeit keine Unterschiede aufzeigen konnten ($p > 0,05$).

So verstarben aus der Gruppe 1 hochsignifikant mehr Patienten als aus der Gruppe 4 und signifikant mehr Patienten als aus der Gruppe 5 (70,3% bzw. vs. 33,8% bzw. 41,3%; $p < 0,01$ bzw. $p < 0,05$).

Zudem wiesen wir Unterschiede zwischen den Gruppen 3 und 4 nach, welche sich als signifikant erwiesen (33,8% vs. 58,7; $p < 0,05$). Patienten mit einer nach Leitlinie oder sogar nach Antibiogramm adäquaten antimikrobiellen Therapie profitierten dementsprechend von dieser, wenn diese innerhalb der ersten 3 h nach Sepsisdiagnose initiiert wurde.

Abb. 20: 28- und 90-Tage-Sterblichkeit, Adäquatheit, Zeit bis zur ersten kalkulierten Antibiotikagabe



Bei Betrachtung der Intensivliegedauer (Abb. 21) zeigt sich, dass das Patientenkollektiv in der Gruppe 6 eine signifikant höhere bzw. in der Gruppe 3 sogar eine hochsignifikant höhere Liegezeit aufwies, als in Gruppe 5 (14 Tage vs. 9 Tage; $p < 0,05$ bzw. 19 Tage vs. 9 Tage; $p < 0,01$).

Aus der Abb. 22 ist ersichtlich, dass sich zwischen den einzelnen Gruppen bezüglich der Krankenhausliegedauer keine statistisch signifikanten Unterschiede ermitteln ließen ($p > 0,05$).

Abb. 21: Boxplot der medianen Intensivliegedauer in Tagen

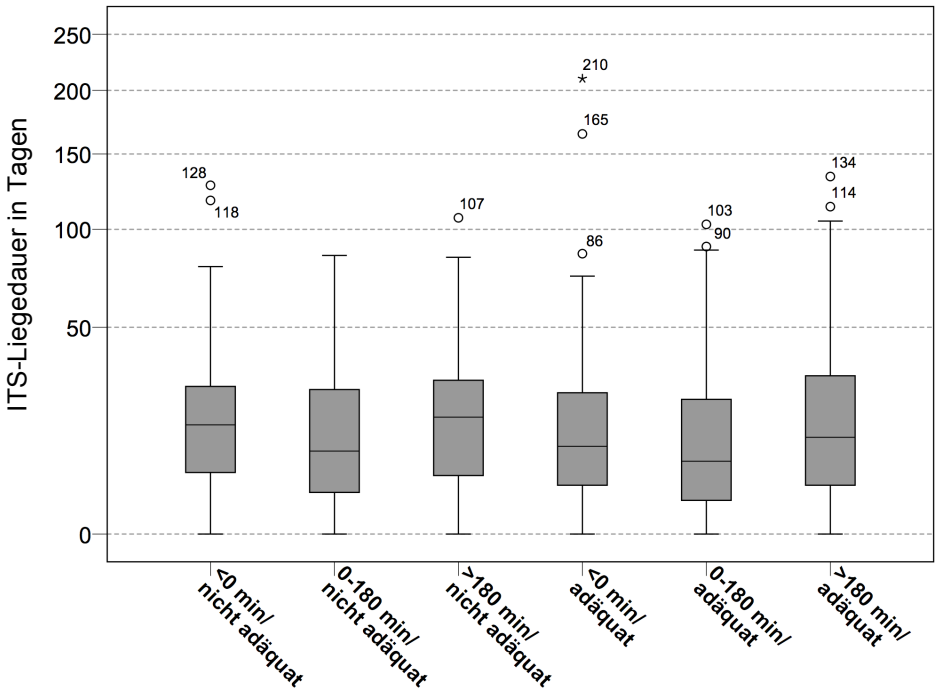
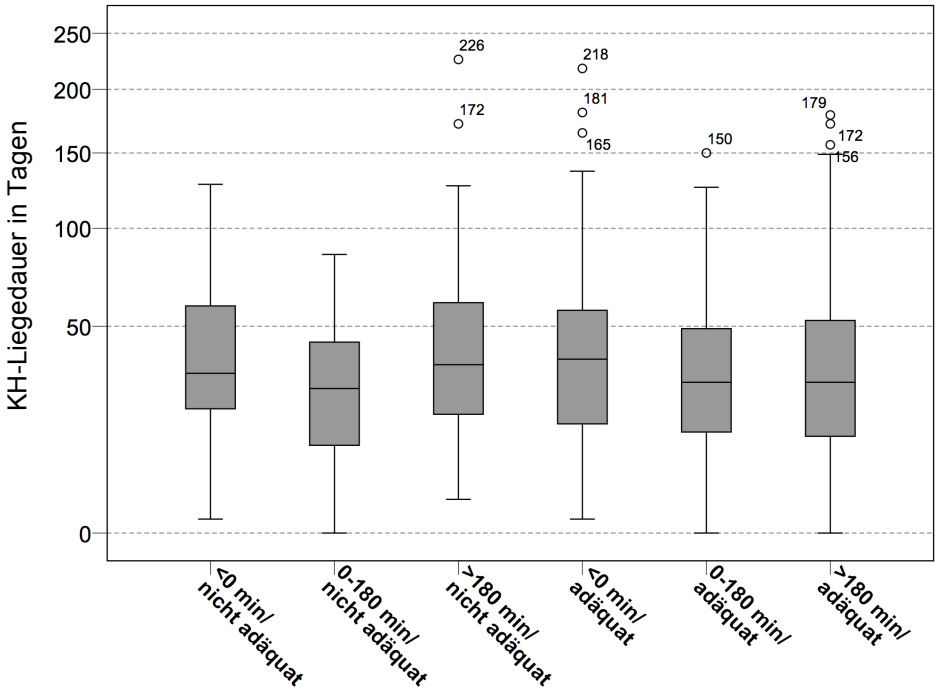


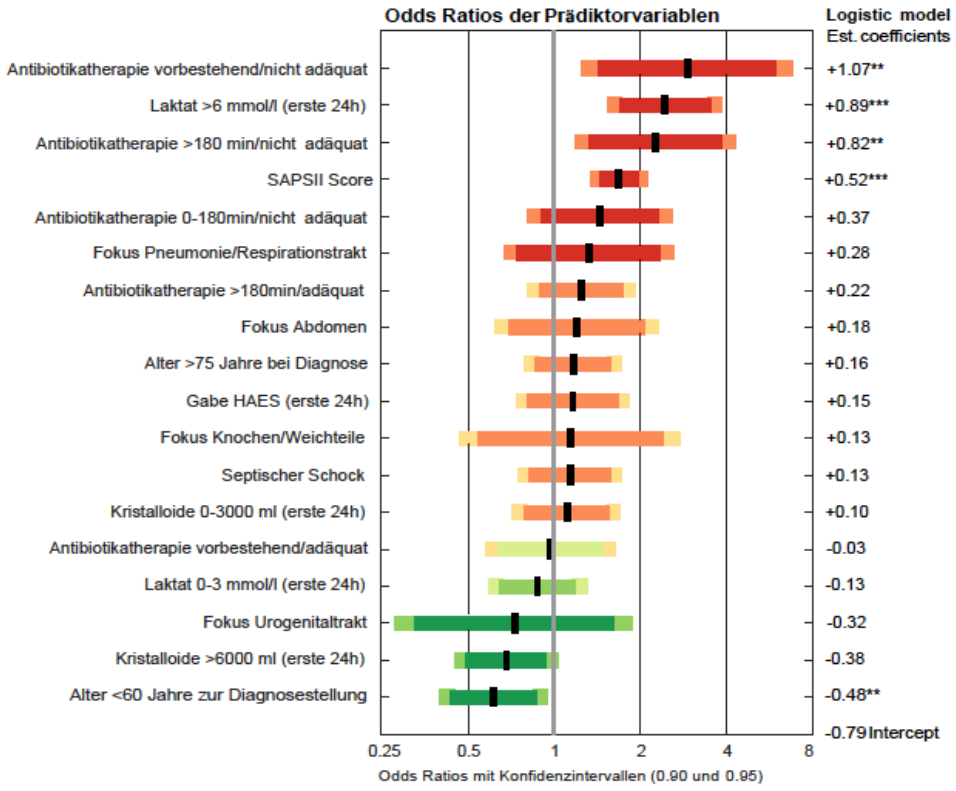
Abb. 22: Boxplot der medianen Krankenhausliegedauer in Tagen



3.8 Regressionsanalyse

In die logistische Regression konnten 793 der 950 Patienten einbezogen werden. Die restlichen 137 Patienten wurden aufgrund fehlender Werte ausgeschlossen. Die Zielvariable ist die 90-Tage-Sterblichkeit. Aus der Abbildung 23 ist ersichtlich, dass sich vor allem eine inadäquate Antibiotikatherapie, ein Laktatspiegel größer als 6 mmol/l in den ersten 24 h, die Erkrankungsschwere (SAPS II), eine Pneumonie sowie der Respirationstrakt als Fokus negativ auf die 90-Tage-Sterblichkeit auswirken. Wiederum weisen Patienten mit einem Alter unter 60 Jahren, Kristalloiden über 6 Litern in den ersten 24 h sowie dem Urogenitaltrakt als Fokus ein geringeres Risiko auf innerhalb der ersten 90 Tage nach Sepsisdiagnose zu versterben.

Abb. 23: logistisches Modell mit sortierten Odds Ratios



3.9. Meropenem

Von den 950 Patienten wurden nachfolgend 301 Patienten gesondert betrachtet, welche eine erste kalkulierte antiinfektive Therapie mit Meropenem erhielten. Der Untersuchungszeitraum lag hierbei zwischen Januar 2006 und Juni 2012. Hierbei wurden, wie in Tab. 13 ersichtlich, nach Dosierung sowie Applikationsdauer insgesamt 3 Gruppen unterschieden.

Von Januar 2006 bis Dezember 2009 wurde 1 g Meropenem alle 8 h als Bolus (30 min) verabreicht. Von Januar 2010 bis zum Juni 2011 erhielten die Patienten auch alle 8 h 1 g aber nicht als Bolusgabe, sondern jeweils mit einer Infusionsdauer von 4 h. Im Zeitraum von Juni 2011 bis Juni 2012 wurde Meropenem auch alle 8 h mit 4 h Infusionsdauer verabreicht, aber die Tagesdosis auf 6 g erhöht (3x2 g). Ein therapeutisches Drug Monitoring fand in den jeweiligen Zeiträumen nicht statt.
In der Tabelle 13 sind die einzelnen Parameter des untersuchten Patientenkollektives aufgeführt. Hierbei fällt auf, dass die 3 Gruppen bezüglich der Applikation von Antimykotika signifikante Heterogenitäten aufweisen. So erhielten in der Gruppe 3 (2 g alle 8 h) mehr Patienten Antimykotika, obwohl es weder signifikant mehr positive Abstriche noch Blutkulturen mit Pilznachweis gab.

Tab. 13: allgemeine Parameter der untersuchten Patienten

Gruppen n = 301	**1. 1g alle 8h als Bolus** n = 103 (34,2%)	**2. 1g alle 8h über 4h** n = 98 (32,6%)	**3. 2g alle 8h über 4h** n = 100 (33,2%)	**p-Wert**
Geschlecht: männlich **weiblich**	71 (68,9%) 32 (31,1%)	56 (57,1%) 42 (42,9%)	59 (59%) 41 (41%)	> 0,05
Alter (Jahre) Median ($Q_{0,25}$; $Q_{0,75}$)	66 (56; 74)	69,5 (60; 76,75)	68 (54, 75;76)	> 0,05
Gewicht (kg KG) Median ($Q_{0,25}$; $Q_{0,75}$)	80,5 (70; 92)	78 (65; 90)	80 (70; 95)	> 0,05
BMI Median ($Q_{0,25}$; $Q_{0,75}$)	27,72 (24,42; 32,42)	26,12 (22,74; 30,23)	25,59 (23,72; 30,86)	> 0,05
Schwere Sepsis **Septischer Schock**	n = 19 (18,4%) n = 84 (81,6%)	n = 13 (13,3%) n = 85 (86,7%)	n = 13 (13%) n = 87 (87%)	> 0,05
Laktat (mmol/l) Median ($Q_{0,25}$; $Q_{0,75}$)	3,5 (2,6; 7,3)	4,25 (2,85; 7,2)	3,4 (2,6; 6)	> 0,05
Apache II Median ($Q_{0,25}$; $Q_{0,75}$)	22 (17; 26,5)	21,5 (17; 26)	20(16; 26)	> 0,05
SAPS II Median ($Q_{0,25}$; $Q_{0,75}$)	51 (42; 60,5)	46 (37; 58)	44 (36; 56)	> 0,05
Kombinationstherapie Anzahl Patienten (%)	n = 48 (46,6%)	n = 37 (37,7%)	n =46 (46%)	> 0,05
Antimykotika Anzahl Patienten (%)	n = 10 (9,7%)	n = 08 (8,2%)	n = 20 (20%)	**< 0,05**
Therapieänderung erste 24 h	n = 24 (23,3%)	n = 21 (24,4%)	n =1 9 (19%)	> 0,05
MRE in positiven Blutkulturen	n = 5/23 (21,7%)	n = 6/24 (25%)	n = 2/28 (7,1%)	> 0,05
Beatmungstherapie:	n = 97 (94,2%)	n = 84 (85,7%)	n = 86 (86%)	> 0,05
Nierenersatztherapie:	n = 31 (30,1%)	n = 32 (32,7%)	n = 30 (30%)	> 0,05
Katecholamintherapie:	n = 95 (92,2%)	n = 89 (90,8%)	n = 93 (93%)	> 0,05

Laktat = höchster Wert innerhalb der ersten 24 h

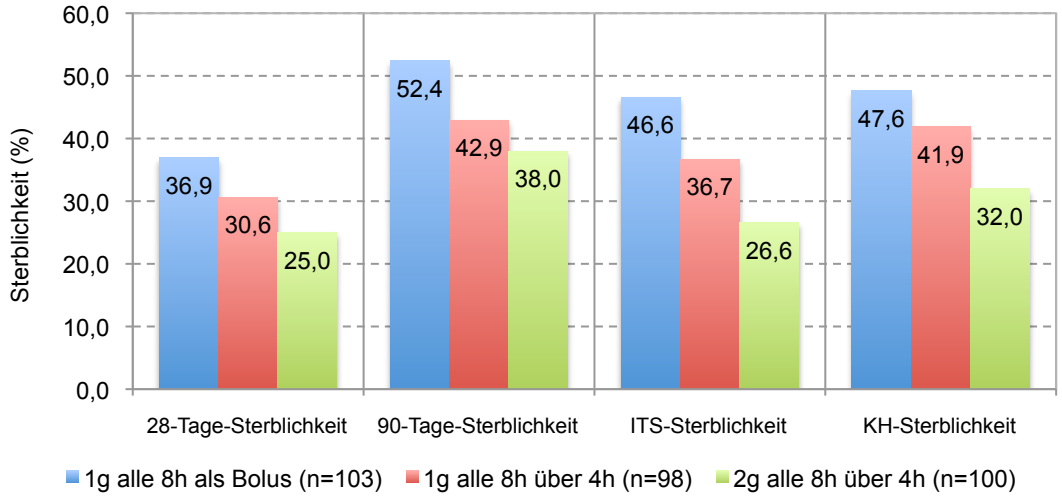
Wie in Tab. 14 und Abb. 24 ersichtlich, war die Sterblichkeit der Patienten welche alle 8 h 2 g Meropenem über eine Infusionsdauer von 4 h erhielten am niedrigsten. Bezüglich der 28-Tage-Sterblichkeit waren diese Unterschiede jedoch nicht statistisch signifikant ($p > 0,05$). Zwischen den Gruppen 1 und 3 waren die 90-Tage-Sterblichkeit und die Krankenhaussterblichkeit signifikant (52,4% vs. 38,0% bzw. 47,6% vs. 32,0%; $p < 0,05$) bzw. die Sterblichkeit auf der Intensivstation sogar hochsignifikant unterschiedlich (46,6% vs. 26,6% $p < 0,01$).

Tab. 14: 28-Tage-, 90-Tage-, Intensiv- und Krankenhaussterblichkeit

Dosis/Infusionsdauer n = 301	**28-TSK** n KI 95%	**90-TSK** n KI 95%	**ITS-Sterblichkeit** n KI 95%	**KH-Sterblichkeit** n KI 95%
1. 1 g alle 8 h als Bolus n = 103 (34,2%)	38 (36,9 %) 27,6 - 47,0	54 (52,4%)$_a$ 42,4 - 62,4	48 (46,6%)$_b$ 36,7 - 56,7	46 (47,6%)$_c$ 34,9 - 54,8
2. 1 g alle 8 h über 4 h n = 98 (32,6%)	30 (30,6%) 21,7 - 40,7	42 (42,9%) 32,9 - 52,7	37 (36,7%) 28,1 - 48,1	44 (41,9%) 34,8 - 55,3
3. 2 g alle 8 h über 4 h n = 100 (33,2%)	25 (25,0%) 16,9 - 34,7	38 (38%)$_a$ 28,5 - 48,3	27 (26,6%)$_b$ 18,6 - 36,8	31 (31%)$_c$ 23,0 - 42,1

90-TSK: a): Gruppe 1. vs. 3.; p = 0,04 **ITS-SK:** b): Gruppe 1. vs. 3.; p = 0,0069
KH-SK: c): Gruppe: 1. vs. 3.; p = 0,047

Abb. 24: 28-Tage-, 90-Tage-, Intensiv- und Krankenhaussterblichkeit



Die Tab. 15 sowie die Abb. 25 zeigen die Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen bezüglich der Totaldosis, der Therapiedauer sowie der Liegedauer auf der Intensivstation bzw. im Krankenhaus. Die mediane Totaldosis lag in den betrachteten Gruppen bei 23 g und die mediane Therapiedauer lag bei 7 Tagen. Die Therapiedauer in Gruppe 3 bzw. in der Gruppe 2 war hochsignifikant kürzer als in Gruppe 1. (5 bzw. 7 Tage vs. 8 Tage; $p < 0,01$).

Die mediane Totaldosis war in der Gruppe 2 hochsignifikant niedriger als in Gruppe 1 bzw. 3 (20,5 g vs. 24 g bzw. 24,5 g; $p < 0,01$). Somit lag in Gruppe 3 bei kürzester Therapiedauer (5 d), trotz doppelter Tagesdosis (6 g), die mediane Totaldosis von 24,5 g nur unwesentlich höher als in Gruppe 1.

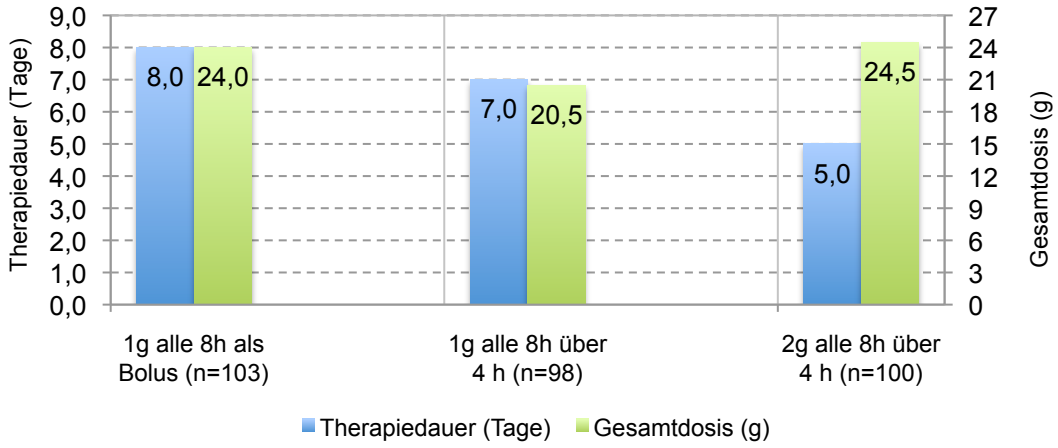
Bezüglich der Liegedauer ergaben sich für die einzelnen Gruppen keine signifikanten Unterschiede ($p > 0,05$).

Tab. 15: Totaldosis, Therapiedauer, Liegedauer auf der Intensivstation und im Krankenhaus

Dosis u. Therapiedauer n = 301	**Totaldosis** g ($Q_{0,25}$; $Q_{0,75}$)	**Dauer** Tage ($Q_{0,25}$; $Q_{0,75}$)	**ITS-LD (Median)** Tage ($Q_{0,25}$; $Q_{0,75}$)	**KH-LD (Median)** Tage ($Q_{0,25}$; $Q_{0,75}$)
1. 1 g alle 8 h als Bolus n =103 (34,2%)	24_a (16;29)	$8_{c,d}$ (5;10)	15 (6; 32)	36 (21; 55)
2. 1 g alle 8 h über 4 h n = 98 (32,6%)	$20,5_{a,b}$ (9;26,25)	7_c (3;9)	10 (2,75; 22)	28,5 (14,5;50,5)
3. 2 g alle 8 h über 4 h n = 100 (33,2%)	$24,5_b$ (18;40)	5_d (3;8)	12,5 (4; 27)	30 (14,5; 55,75)

Totaldosis: a): Gruppe 1. vs. 2.; p = 0,036 b) Gruppe 2. vs. 3.; p = 0,0004
Dauer: c): Gruppe: 1. vs. 2.; p = 0,008 d): Gruppe 1. vs. 3.; p = 0,0003

Abb. 25: Therapiedauer und Gesamtdosis



4. Diskussion

4.1 Patientenkollektiv

Das mediane Patientenalter von 69 Jahren liegt etwas höher als in anderen Untersuchungen, welches der Tatsache geschuldet sein kann, dass das Durchschnittsalter mit 46,5 Jahren in Mecklenburg-Vorpommern 2,2 Jahre über dem Bundesdurchschnitt liegt. [160]

Zudem wurde in dieser Arbeit nur die schwere Sepsis bzw. der septische Schock betrachtet. Somit waren in unserer Untersuchung vor allem ältere Patienten jenseits der 60 Jahre von der schweren Sepsis und dem septischen Schock betroffen.

Da Kinder und Jugendliche nicht in die Untersuchung eingingen, können dementsprechend hierzu keine Aussagen getroffen werden.

Die Geschlechtsverteilung entspricht hingegen annähernd der großen deutschen Epidemiologiestudie für das Stratum 5 bzw. Universitätsklinika, nach der fast doppelt so viele Männer (63,5%) wie Frauen erkranken.

In Arbeiten aus den USA war der Anteil der männlichen Patienten dort mit 50-56% deutlich niedriger. [4, 85, 86]

4.2 Sterblichkeit

Sowohl die 28-Tage- wie auch die 90-Tage-Sterblichkeit unserer Patienten deckten sich nicht mit den Daten aus anderen Studien und lagen mit 32,6 bzw. 43,9 % niedriger als in älteren Erhebungen und das, obwohl in einigen Untersuchungen Patienten mit septischem Schock primär ausgeschlossen wurden. [51, 70, 78] Die aktuellen Daten aus der INSEP-Studie decken sich jedoch weitestgehend mit unseren Daten.

Die Intensivsterblichkeit war in unserer Untersuchung mit 32,7% (vs. 34,3%) niedriger während die Krankhaussterblichkeit mit 44,5% (vs. 40,4%) höher ausfiel. Die Unterschiede hinsichtlich ITS- und Krankenhaussterblichkeit zwischen der INSEP-Studie und unseren Daten sind nicht signifikant. [150]

Bezüglich der Daten aus älteren Erhebungen spielt zum einen sicherlich das Jahr bzw. die Jahre aus denen die Erhebungen stammen eine nicht unwichtige Rolle, da es in den letzten Jahren immer wieder Änderungen bezüglich der Leitlinien und der Therapieempfehlungen gab. Zum anderen mag auch das Patientenkollektiv entscheidend dazu beigetragen haben, da in der vorliegenden Arbeit primär chirurgische Patienten auf einer anästhesiologisch geführten Intensivstation untersucht wurden.

Das Abdomen war dementsprechend mit 52,2% der häufigste Fokus. Wohingegen bei den meisten anderen Untersuchungen die Pneumonie den mit Abstand größten Anteil ausmachte. Während bei abdominellem Fokus die operative Sanierung und somit die Fokuskontrolle eine wichtige Therapieoption darstellt, fehlt diese meist bei Infektionen des Respirationstraktes. [27, 85, 86, 124]

Weiterhin mögen auch die Schulungsmaßnahmen des Personals, im Rahmen des am Universitätsklinikum Greifswald durchgeführten Sepsisdialoges sowie die Verbesserung der Qualitätssicherung, ihren Teil zur Reduktion der Sepsissterblichkeit beigetragen haben. So konnte über einen Zeitraum von 7,5 Jahren unter anderem die 90-Tage-Sterblichkeit der schweren Sepsis und des septischen Schocks von 64,2% auf 45% gesenkt und die Krankenhausliegedauer von 44 auf 36 Tage verkürzt werden. [64, 146]

4.3 Ort und Diagnose der Sepsis

Während die Sepsis in den meisten Fällen (65,4%) auf der Intensivstation diagnostiziert wurde, erwarb nur ein knappes Fünftel (18,9%) der Patienten diese auch dort. Von den restlichen Patienten wurden 30% auf der IMC- bzw. Normalstation und 4,6% in der Notaufnahme diagnostiziert. Erworben wurde in den restlichen Fällen die Sepsis entweder in der Häuslichkeit (40%) oder auf der IMC- bzw. Normalstation (41,1%). Im Hinblick auf die Sterblichkeit ergaben sich nach 90 Tagen keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen.

4.4 Fokus

Wie oben erwähnt, stellten in unserem Patientenkollektiv intraabdominelle Infektionen (52,2%) den häufigsten und respiratorische Infektionen (24,6%) den zweithäufigsten Fokus dar. Der Anteil beider lag somit bei über 76%. Knochen sowie Weichteilinfektionen (5,9%), urogenitale (5,3%), unbekannte (5,2%) und Katheterinfektionen (3,1%) machten nochmals insgesamt 19,5% aus. Die restlichen Foci hatten mit 2,2% nur einen sehr geringen Anteil am Patientenkollektiv.

Patienten in der Subgruppe mit urogenitalem Fokus wiesen die niedrigste Sterblichkeit auf, welche im Vergleich zu Patienten mit pulmonalem, abdominellem Fokus bzw. einer Endokarditis signifikant niedriger lag. Zudem war auch die Intensivverweildauer von Patienten mit urogenitalem Fokus signifikant kürzer als bei Patienten mit abdominellen oder pulmonalen Infektionen. Bezüglich der Sterblichkeit von septischen Patienten konnte ein systematischer Review eine geringere Sterblichkeit für urogenitale Infektionen bzw. eine höhere für Infektionen des Respirationstraktes aufzeigen. [112]

Auch in der Untersuchung von Flaherty et al. wiesen Patienten mit septischem Schock und urogenitalen Infektionen die niedrigste Sterblichkeit auf. Die Gesamtsterblichkeit der untersuchten Patienten lag bei 28% und in der Gruppe mit urogenitalem Fokus bei 18%. [173]

4.5 Diagnostik

In den Blutkulturen überwog der mikrobiologische Nachweis grampositiver Bakterien. In den Abstrichen wurden ähnlich viele grampositive wie gramnegative Bakterien nachgewiesen. Weiterhin konnten nur wenige Anaerobier in den Kulturen gefunden werden. Pilze machten 8-16% der positiven Resultate aus.
Zu ähnlichen Ergebnissen im Hinblick auf diese Verteilung kamen auch die Arbeitsgruppen um Kumar et al. sowie Yakota et al. [85, 86, 176]

In unserem Kollektiv konnten bei 87 (9,2%) Patienten multiresistente Erreger detektiert werden. MRSA und ESBL-produzierende Bakterien machten dabei den Großteil aus. Insgesamt erwiesen sich in den Blutkulturen 21,5% der Staphylokokken und 7,4% der E. coli als resistent.
Der Anteil an multiresistenten Erregern lag somit niedriger als in anderen Publikationen und deutlich niedriger als in Südeuropa. [52, 75, 119, 147, 179]
Im Rahmen der Blutkulturdiagnostik konnten wir in unserer Arbeit aufzeigen, dass eine Abnahme von Blutkulturen vor Einleitung einer antiinfektiven Therapie mit einem signifikant höheren Erregernachweis einhergeht ($p < 0,01$). Eine Untersuchung der Arbeitsgruppe um Harris et al. konnte für die CAP (community aquired pneumonia) den Vorteil einer mikrobiellen Probengewinnung vor Initiierung der Antibiotikatherapie bestätigen.

Die positiven Befunde in Blutkulturen und Trachealsekret waren signifikant höher wenn die Gewinnung vor der ersten Antibiotikagabe erfolgte. [69]
Zudem erfolgte bei insgesamt 202 (21,3%) unserer Patienten innerhalb von 24 h vor bzw. nach Sepsisdiagnose keine Gewinnung von Blutkulturen. Dieses kann in einem frühen Versterben der Patienten nach der Diagnose begründet sein.
Bei den Abstrichen verzeichneten wir deutlich mehr positive Resultate als bei den Blutkulturen. Bei ca. 79,8% (n = 587) der Patienten bei denen Abstriche erfolgten, konnte ein Erregernachweis verzeichnet werden.
Zu den am häufigsten mikrobiologisch nachgewiesenen Keimen gehörten Staphylokokken, Enterokokken, E. coli, Klebsiellen sowie Candida albicans. Diese Daten deckten sich mit Ergebnissen aus Untersuchungen der Arbeitsgruppe um Kumar et al. Wobei sie einen deutlich geringeren Anteil von Enterokokken und C. albicans verzeichneten. [85, 86]
Zudem wiesen Yokota et al. sowie Savage et al. in ihrer Arbeit unsere detektierten Erreger als häufigste bei septischen Patienten nach. [144, 176]

4.6 antiinfektive Therapie

Es erhielten initial 50,7% der Patienten eine Kombinationstherapie und 49,3% eine Monotherapie. Bezüglich Sterblichkeit und Liegedauer ergaben sich keine Unterschiede.
Zu den drei am häufigsten eingesetzten Substanzen in unserer Untersuchung gehörten Meropenem, Piperacillin/Tazobactam und Metronidazol. Sie wurden vorrangig nach der Sepsisdiagnose zur kalkulierten Therapie eingesetzt. Vergleicht man die Häufigkeit unserer verabreichten Antibiotika mit anderen Untersuchungen, so fällt auf, dass diese zugunsten von Cephalosporinen, Glykopeptiden und Aminoglykosiden,

entsprechend unserer lokalen Anitibiotikaleitlininen und Resistenzlage, häufiger zum Einsatz kamen. [37, 88, 92, 93]

Mit einem Antimykotikum wurden 122 (12,8%) Patienten therapiert. Ein positiver Pilznachweis erfolgte jedoch nur bei 27 Patienten in den Blutkulturen. Dementsprechend erfolgte in der Mehrzahl der Fälle eine initial kalkulierte antimykotische Therapie.
Bei den Abstrichen gelang bei 166 Patienten ein positiver Pilznachweis, wobei C. albicans im Trachealsekret den größten Anteil ausmachte. Fluconazol und Caspofungin waren die beiden am häufigsten verabreichten Antimykotika.
Auffällig war, dass sowohl die 27 Patienten mit Pilznachweis in den Blutkulturen, wie auch die 122 mit einem Antimykotikum therapierten Patienten, eine höhere 90-Tage-Sterblichkeit und Krankenhausliegedauer aufwiesen. Patienten mit nachgewiesener Pilzinfektion wiesen zudem auch eine signifikant höhere ITS- Liegedauer auf.

Verschiedene Arbeiten weisen auf den Zusammenhang zwischen einer erhöhten Sterblichkeit und Pilzinfektionen hin. [83, 100] So konnte die Arbeitsgruppe um Bassetti et al. eine 28-Tage-Sterblichkeit von 54% für mykotische Infektionen ermitteln. Die Krankenhaussterblichkeit lag in einer weiteren Analyse von Kollef et al. bei 63,5%. [9, 83]
Eine weitere Arbeit von Corona et al. aus dem Jahre 2008 konnte zudem einen Zusammenhang zwischen einem verspäteten Therapiebeginn bzw. einer Unterdosierung der Antimykotika und einer erhöhten Sterblichkeit herstellen. [39]
Diese Ergebnisse konnten in einer weiteren Studie von 2010 reproduziert werden. Bei ca. 89% der Patienten erfolgte entweder eine verzögerte

antimykotische Therapie oder eine falsche Dosierung der Antimykotika. Diese Patientengruppe wies eine ca. 30% höhere Sterblichkeit auf. [178]

Eine im Januar 2016 veröffentlichte Studie aus Frankreich zeigte außerdem, dass zwar bei fast der Hälfte der untersuchten Patienten eine Pilzinfektion nachgewiesen werden konnte, doch nur 27% dieser Patienten auch vor den mikrobiologischen Ergebnissen antimykotisch behandelt wurden. [95]
Die Schwierigkeit liegt hierbei in der Detektion von Patienten mit Blutstrominfektionen durch Pilze bzw. dem Verzicht einer kalkulierten antimykotischen Therapie. Bei Patienten mit entsprechendem Risikoprofil, wie z. B. längere Antibiotikatherapie, totale parenterale Ernährung oder Candida-Kolonisation, sollte eine empirische Therapie primär kalkuliert in Betracht gezogen werden und nach Resistogramm entsprechend deeskaliert werden. [83]

Patienten ohne Nachweis einer invasiven Mykose in den Blutkulturen scheinen unter einer zusätzlichen antimykotischen Therapie ein schlechteres Outcome aufzuweisen. Eine kalkuliert antimykotische Therapie wird jedoch vor allem bei besonders schwer erkrankten Patienten begonnen, die eine entsprechend höhere Sterblichkeit aufweisen. Es ist schwierig hierüber Aussagen zu treffen, da die Patientengruppe mit Pilznachweis bzw. antimykotischer Therapie in der vorliegenden Arbeit entsprechend klein ist.

4.7 Zeit und Adäquatheit der ersten kalkulierten Antibiotikagabe

In der Analyse der Adäquatheit zeigt sich, dass in der Gruppe der Patienten, welche eine vorbestehende Therapie erhielten, 78,4% adäquat (Leitlinie bzw. Antibiogramm) und in der Gruppe mit einer nach der Diagnose begonnenen Therapie 81,3% adäquat therapiert wurden.
Bezüglich der 90-Tage-Sterblichkeit zeigte sich in den einzelnen Gruppen, dass hochsignifikant mehr Patienten verstorben sind, wenn die Therapie nach Antibiogramm nicht adäquat war.
Dies gilt aber nur für den Vergleich mit der Patientengruppe, welche eine nach Antibiogramm adäquate Therapie erhielt bzw. auch für die Subgruppe innerhalb des Patientenkollektivs mit vorbestehender Therapie, welche eine nach Leitlinie adäquate Therapie erhielt. Für die 28-Tage-Sterblichkeit und die Liegedauer konnten keine Unterschiede gefunden werden.

Mehrere Arbeiten bestätigen den Vorteil einer nach Resistogramm adäquaten antimikrobiellen Therapie. Die Studiengruppe um Paul et al. überprüfte dahingehend 2010 insgesamt 70 Studien und konnte für die 46,5% der gescreenten Patienten, welche eine inadäquate Therapie erhielten, eine deutlich erhöhte Mortalität ableiten. [124]

In einer weiteren Untersuchung aus dem Jahre 2014 fanden die Autoren eine 46%ige Reduktion der Sterblichkeit, wenn eine nach Resistogramm gerechte Therapie erfolgte. [176] Auch in den Untersuchungen von Ratzinger et al. sowie Chen et. al. verstarben signifikant mehr inadäquat therapierte Patienten. Wobei die Arbeitsgruppe um Chen dabei einen Überlebensvorteil aufzeigte, wenn innerhalb der ersten 24 h nach Diagnose ein nach Resistogramm empfindliches Antibiotikum verabreicht wurde. [32, 129]

In einer Analyse von Patienten mit multiresistenten Keimen und schwerer Sepsis bzw. septischem Schock führte die nicht adäquate Therapie zu einem dreifachen Anstieg der Sterblichkeit. [179]

In der vorliegenden Untersuchung betrug die mediane Dauer bis zur ersten kalkulierten Antibiotikatherapie 40 min und die durchschnittliche Dauer 98,28 min. Sowohl für die 90-Tage-Sterblichkeit als auch für die Intensivliegedauer zeigte sich ein Vorteil, wenn die antimikrobielle Therapie innerhalb der ersten 180 min initiiert wurde. Dieser Vorteil erweist sich jedoch nur gegenüber der Gruppe von Patienten, welche erst nach 6 h Antibiotika erhielten als hochsignifikant. Für die 90-Tage-Sterblichkeit ließ sich dieser Zusammenhang auch für die vorbestehende Therapie herstellen.
Jedoch war der Unterschied bezüglich der Sterblichkeit innerhalb der ersten Stunden nach der Diagnose minimal.

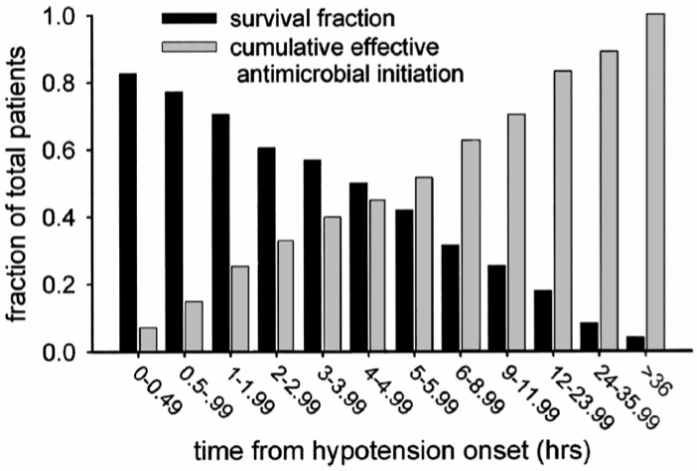
In der bivariaten Betrachtung zeigt sich der Unterschied zwischen adäquater und nicht adäquater Therapie sowie dem Zeitpunkt deutlicher. In der Gruppe der adäquaten Therapie konnte für die 28-Tage-Sterblichkeit ein Anstieg der Sterblichkeit alle 180 min um 4-5% und für die 90-Tage-Sterblichkeit sogar um 6,4-7,5% nachgewiesen werden. Für Patienten mit nicht adäquater Therapie ließ sich der zeitliche Zusammenhang mit der Sterblichkeit in keiner Weise herstellen. Die Sterblichkeit lag in dieser Gruppe teilweise hochsignifikant über dem Patientenkollektiv, welches eine adäquate Antibiotikatherapie erhielt. Auch für die Intensivliegedauer ließ sich ein Zusammenhang zwischen der Adäquatheit und dem Zeitpunkt der ersten Antibiotikaapplikation herstellen. Die Intensivliegedauer zeigte sich für Patienten welche innerhalb der ersten 360 min eine adäquate Therapie erhielten hochsignifikant kürzer als für Patienten mit einer inadäquaten Therapie, welche erst nach 360 min initiiert wurde.

Im Hinblick auf die Zeit bis zur ersten kalkulierten Antibiotikagabe und der Adäquatheit dieser zeigt sich die vorhandene Literatur konträr.

Die Arbeitsgruppe um Kumar et al. konnte in einer retrospektiven Analyse an über 2700 Patienten den deutlichen Überlebensvorteil einer frühen kalkulierten antiinfektiven Therapie aufzeigen. So nahm die Sterblichkeit mit jeder Stunde der Verzögerung einer adäquaten Therapie innerhalb der ersten 6 h nach Diagnose um ca. 7,6% zu (siehe Abb. 26). [86]

In einer weiteren Untersuchung aus dem Jahre 2009 konnte die Arbeitsgruppe zudem eine fünffach erhöhte Sterblichkeit bei Patienten, welche eine inadäquate antimikrobielle Therapie erhielten, nachweisen. [85]

Abb. 26: Überlebensrate in Abhängigkeit von der Dauer bis zur adäquaten Initialtherapie [86]



Die Ergebnisse dieser beiden vielzitierten Arbeiten konnten in den Folgejahren durch die Untersuchungen von Gaieski et al. und Joo et al. belegt werden. Auch hier stellte sich in der Arbeit von Gaieski et al. eine Reduktion der Sterblichkeit (13,5%) heraus, wenn die Antibiotikagabe innerhalb der ersten Stunde nach Diagnose initiiert wurde. [58]

Die Untersuchung von Joo et al. zeigte eine Zunahme der Krankenhaussterblichkeit um 6% und eine Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes um 4 Tage, wenn die erste Gabe später als 3 h nach Diagnose erfolgte. [79]

Machado et. al wiesen in ihrer prospektiven Beobachtungsstudie den Zusammenhang einer verzögerten Diagnose bzw. Therapie mit einer erhöhten frühen Sterblichkeit nach. [104] In weiteren Arbeiten gelang es immer wieder, die inadäquate initiale Antibiotikatherapie als starken Prädiktor für ein negatives Outcome zu dokumentieren. [133, 176, 179]

Die Forschungsgruppe um Ferrer et al. war es, die mit ihrer im Jahr 2014 veröffentlichten und an 17990 Patienten durchgeführten Analyse vorangegangene Arbeiten unterstrich und mit dazu beitrug, die Empfehlung hinsichtlich einer Antibiotikagabe innerhalb der ersten Stunde nach Diagnose in den Empfehlungen der Surviving Sepsis Campaign zu stärken. In ihrer Untersuchung stieg die Krankenhaussterblichkeit von 24,6% auf 33,1% an, wenn die Antibiotikagabe nicht innerhalb der ersten Stunde sondern erst 6 h nach Diagnosestellung erfolgte. [47, 53, 148]

Auch ein systematischer Review bzw. eine Metaanalyse kam 2010 zu dem Ergebnis, dass in fast allen Subgruppenanalysen die inadäquate der adäquaten antimikrobiellen Therapie unterlegen war. [124]

Eine retrospektive Untersuchung von 2017 zeigte auch den Nachteil einer verzögerten zweiten Antibiotikagabe auf. Definiert war diese als Verzögerung des Dosierungsintervalls zwischen der initialen und der zweiten Applikation von mehr als 25%. Insgesamt erhielten 33% der Patienten eine verspätete zweite Gabe. In dieser Gruppe lag die Sterblichkeit höher und der Intensivaufenthalt sowie die Dauer der mechanischen Beatmung waren verlängert. [91]

Zudem sprach sich das Center of Sepsis Control and Care in Jena in einer kleinen Studie sogar für den Beginn einer antimikrobiellen Therapie im Rettungsdienst aus. [31]

Demgegenüber stehen jedoch mehrere Arbeiten welche die „hit hard and early“-Strategie zu Gunsten einer späteren aber resitogrammgerechten Therapie kritisch hinterfragen.
So widmeten sich mehrere Arbeiten der Frage, ob die Wahl und somit die Adäquatheit der Antibiotikatherapie einen positiven Einfluss auf das Patientenüberleben hat.

Sowohl Clec'h et al., die Arbeitsgruppen um Harbarth et al. sowie Capp et al. konnten diesen Zusammenhang nicht für kritisch kranke Patienten herstellen, welche unabhängig von der Einleitung einer adäquaten antiinfektiven Therapie verstarben. [27, 34, 68]
Bei der Untersuchung von CIec`h et al. muss jedoch berücksichtigt werden, dass es sich lediglich um 140 Patienten mit einer ventilatorassoziierten Pneumonie (VAP) handelte, welche in zwei Gruppen unterteilt wurden. Die eine erhielt direkt bei Verdacht eine antimikrobielle Therapie, welche zu 44,4% adäquat war, die andere 2 Tage später, wobei 92% der Patienten adäquat therapiert wurden. Es ergaben sich keine Unterschiede bezüglich der Sterblichkeit. Jedoch lag die Sterblichkeit, wenn man die Subgruppe von Patienten mit einem LOD </= 4 (Logistic Organ Dysfunction Score) betrachtet, signifikant höher (37% vs. 7%; p = 0,006) bei initial inadäquater Therapie. Weiterhin ist kritisch zu hinterfragen, inwieweit die beiden Gruppen überhaupt miteinander vergleichbar sind, wenn innerhalb der ersten 24 h 44,4% bzw. bis zum 2. Tag 92% der Patienten adäquat therapiert wurden. Ein Resistogramm kann zu dieser Zeit nicht vorgelegen haben. [34]

Andere Untersuchungen gehen sogar so weit, den Zusammenhang völlig zu negieren und fanden keinerlei Unterschiede zwischen adäquater und nicht adäquater Antibiotikatherapie.

So zeigten Marshall et al. in ihrer prospektiven Untersuchung von 250 Patienten mit gramnegativen Bakteriämien außerhalb der Intensivstation keinen Unterschied zwischen adäquater und nicht adäquater Antibiotikatherapie. Allerdings ist hierbei zu berücksichtigen, dass zwar 231 (92,4%) als septisch eingestuft wurden, doch nur 70 (28%) Patienten so schwer erkrankt waren, dass sie auf einer Intensivstation behandelt werden mussten. Zudem ist kritisch anzumerken, dass der Zeitraum der als adäquat eingestuften Therapie nach Tagen und nicht nach Stunden beurteilt wurde, wodurch der Effekt entsprechend kleiner ausfallen dürfte. [106]
Auch Lin et al. konnten 2008 den Zusammenhang eines verspäteten Beginns der antiinfektiven Therapie und der Sterblichkeit nur für neutropenische Patienten demonstrieren. Bei Patienten ohne Neutropenie egalisierte sich der Effekt. Auch in dieser Arbeit wurde eine adäquate Therapie, als solche bezeichnet, wenn die Therapie innerhalb der ersten 24 h nach Diagnose initiiert wurde, ein genauer Zeitpunkt wurde jedoch auch hier außer acht gelassen. [101]
Weitere Arbeiten zeigten, dass eine empirische inadäquate Therapie die Sterblichkeit nicht erhöht. So konnten die Arbeitsgruppen um Zaragoza et al. und Kim et al. an einem jeweils kleinen Patientenkollektiv zeigen, dass die Sterblichkeit trotz ineffektiver antimikrobieller Therapie nicht erhöht war. Limitierend wirkt auch hierbei die Nichtberücksichtigung des Beginns der Antibiotikatherapie. So war es z. B. in der Arbeit von Kim et al. ausreichend, wenn mit der adäquaten Antibiotikatherapie innerhalb von 48 h begonnen wurde. Es ist somit nicht verwunderlich, dass der Effekt einer adäquaten Therapie nicht mehr zum Tragen kommt. [82, 177]

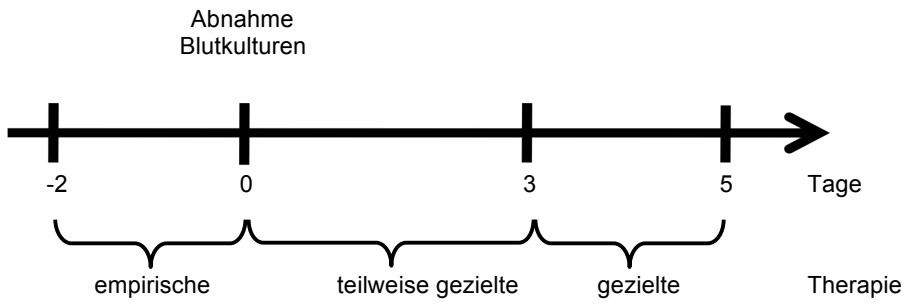
Die Arbeitsgruppe um Harbarth et al. widmete sich in einer Übersichtsarbeit 2007 auch dem Einfluss einer inadäquaten Antibiotikatherapie und zeigte große Differenzen zwischen einzelnen Studien auf. Während in einigen Arbeiten die Sterblichkeit schon nach 2 h verspäteter Antibiotikagabe nach Diagnose erhöht war, wiesen andere Untersuchungen diesen Effekt erst nach, wenn die Gabe 24 h oder 48 h später erfolgte oder fanden keinen Zusammenhang. Als Gründe nannten die Autoren die Inklusion von nicht schwer Erkrankten, methodische Limitationen z. B. im Sinne von zu klein gewählten Stichproben sowie die Einbeziehung von nichtheilbar erkrankten bzw. sich in einer pallitativen Situation befindlichen Patienten. [68]

Bei chirurgischem Fokus war neben der Antibiotikatherapie die frühe Fokuskontrolle ein starker Prädiktor für das Überleben. [45, 94]

In einer weiteren multinationalen prospektiven Beobachtungsstudie an über 1700 Intensivpatienten mit nachgewiesener Bakteriämie bzw. Fungämie fanden sich keine Vorteile hinsichtlich einer frühen adäquaten Antibiotikatherapie. In einer multivariaten Analyse der Daten wurden zwar Alter, Krankheitsschwere und Immunsuppression als wichtige Parameter für das Outcome identifiziert, nicht jedoch die adäquate Antibiotikatherapie. In dieser Arbeit konnte zudem auch hinsichtlich einer kontinuierlichen Therapie mit Breitspektrumantibiotika verglichen mit einer frühen Deeskalation bzw. einer empirischen Therapie verglichen mit einer resistogrammgerechten Therapie kein signifikanter Unterschied ermittelt werden.
Problematisch ist jedoch auch bei dieser Arbeit wieder der Zeitfaktor. Der Tag an dem Blutkulturen gewonnen wurden, wurde als Beginn einer Bakteriämie bzw. Fungämie festgelegt und in Bezug hierzu wurde die Therapie nach Tagen in eine empirische, partiell gezielte und gezielte

Therapie unterteilt und ein Zeitpunkt für die Diagnose wurde nicht festgelegt (siehe Abb. 27). [37]

Abb. 27: Unterteilung antimikrobielle Therapie in Bezug auf die Abnahme von Blutkulturen



Diese Ergebnisse werden durch eine weitere Untersuchung von Hranjec et al. unterstützt, welche zeigen konnte, dass Patienten von einer verspäteten Antibiotikagabe zu Gunsten einer resistogrammgerechten Therapie sogar profitierten. Die Sterblichkeit konnte verringert und die Therapiedauer verkürzt werden. Zudem lag die Rate einer adäquaten Antibiotikatherapie um 12% höher, als in der Gruppe von Patienten die frühzeitig mit Breitspektrumantibiotika therapiert wurden. Hierbei kritisch anzumerken ist jedoch, dass Patienten mit septischem Schock primär von der Untersuchung ausgeschlossen wurden bzw. bei hämodynamischer Verschlechterung auch in der Interventionsgruppe eine breite kalkulierte Therapie initiiert wurde und es sich lediglich um eine nicht verblindete, nicht randomisierte Single-Center-Oberservationsstudie handelt. [72]

In einem Statement von 2013 bemängeln die Autoren selbst, dass auch in der Gruppe mit aggressivem Therapieregime die erste Gabe mit ca. 12 h Verzögerung erfolgte und dass die Datenerhebung der beiden untersuchten Gruppen nicht parallel erfolgte, sondern nacheinander. [73, 74] Zudem handelt es sich in der Untersuchung um chirurgische Patienten bei denen in der

Gruppe mit aggressivem Management die Therapie nach 3 Tagen beendet wurde, wenn sich die Blutkulturen als negativ erwiesen. Hierbei ist zu bedenken, dass die meisten Patienten intraoperativ eine Antibiotikaprophylaxe erhalten haben durften und diese für die negativen Blutkulturesultate verantwortlich sein kann. Somit wurde bei einigen Patienten die Therapie ggf. frühzeitig beendet. [130]

Eine Metaanalyse der Arbeitsgruppe um Sterling et al. konnte 2015 keinen Vorteil für eine kalkulierte Antibiotikagabe, innerhalb von 3 h nach Triage in der Notaufnahme bzw. innerhalb von 1 h nach Diagnose eines septischen Schocks, nachweisen. [161] Des weiteren konnte auch eine retrospektive Multicenter-Studie nur einen Effekt der frühen Gabe antiinfektiver Medikamente für Pilzinfektionen, nicht jedoch für bakterielle Infektionen nachweisen. Bei dieser Untersuchung ist jedoch zu bedenken, dass die Therapie erst als inadäquat eingestuft wurde, wenn innerhalb von 24 h keine adäquate Antibiotikagabe erfolgte. Auch in dieser Untersuchung ist das Zeitfenster mit 24 h wahrscheinlich zu lang um einen Effekt der adäquaten Antibiotikatherapie zu erfassen. [144]

Aus dieser Vielzahl verschiedener Publikationen mit divergenten Aussagen resultiert für den Kliniker eine schwierige Situation. Doch wo scheinen die Ursachen der unterschiedlichen bzw. gegensätzlichen Ergebnisse zu liegen?

Es ist bei der Betrachtung der verschiedenen Studien auffällig, dass jede Studiengruppe eine adäquate antimikrobielle Therapie anders definiert. In einigen Analysen wird unter adäquat die resistogrammgerechte Therapie, in anderen die zeitgerechte bzw. die Therapie in der richtigen Antibiotikadosierung verstanden.

Ein Review setzte sich 2007 kritisch mit den Methoden zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der Antibiotikatherapie und der Sterblichkeit bei Patienten mit Blutstrominfektionen auseinander. Die Autoren bemängelten, dass sich die Definitionen einer adäquaten Antibiotikatherapie in den 51 analysierten Arbeiten teilweise völlig unterschieden und dass nur knapp die Hälfte (49%) der Studien die adäquate Antibiotikatherapie als primären Untersuchungsfokus hatte.
Weiterhin wurde nur in 8 Studien der Therapieerfolg anhand der Aktivität in vitro untersucht und keine einzige Studie demonstrierte die Zeit von der Probengewinnung bis zum Resistogramm. Somit kommen die Autoren zu dem Schluss, dass aus der unterschiedlichen Methodik der Fragestellung, Datenerfassung und Auswertung die konträren Ergebnisse resultieren und somit Rückschlüsse erschwert werden. Zudem stellen sie Empfehlungen zur Durchführung zukünftiger Studien auf. [109]

Capp et. al kamen 2010 in ihrer Untersuchung der effektiven Antibiotikatherapie zu dem Ergebnis, dass vor allem gramnegative bzw. multiresistente Keime für die Lücke in der adäquaten antimikrobiellen Therapie verantwortlich sind und entwickelten Handlungsstrategien zur Detektion von Risikopatienten. [27]

Die vorliegende Untersuchung von Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock reiht sich somit in die Vielzahl von Arbeiten ein, die den Einsatz einer frühen und adäquaten Antibiotikatherapie als unerlässlich für das Patientenoutcome ansehen.

Jedoch zeigte auch die multivarite Betrachtung mittels Regressionsanalyse, dass weitere Faktoren wie z. B. der Fokus und somit die Sanierbarkeit, die

Krankheitsschwere (SAPS II) und das Patientenalter großen Einfluss auf das Outcome der Patienten und den Benefit der antimikrobiellen Therapie haben.
Weiterhin ist hervorzuheben, dass nur Patienten mit resistogrammgerechter Therapie auch wirklich eine adäquate Therapie erhielten.
Patienten mit nach Leitlinie adäquater Therapie können natürlich bei fehlendem Erregernachweis auch nicht adäquat therapiert worden sein und umgekehrt.
Aufgrund unserer lokalen Resistenzlage ist Meropenem in unserer Klinik das Leitantibiotikum bei Sepsis, da E. coli als einer der am häufigsten nachgewiesenen Keime bei abdominellen Infektionen durch Bildung von ESBL in 20% gegen Piperacillin/Tazobactam und in ca. 30% gegen Ampicillin/Sulbactam resistent ist. Diesbezüglich wird die Gabe dieser Substanzen ohne Keimnachweis primär als nicht adäquat angesehen, obwohl 70-80% der E. coli sensibel sind.
Im Umkehrschluss können selbst bei Patienten mit vorliegendem Resistogramm und entsprechender Therapie Keime nicht miterfasst bzw. nicht effektiv therapiert worden sein.

Der Fokus, eine vorausgegangene Kolonisation vor allem mit resistenten Erregern, eine vorhergehende Antibiotikatherapie und weitere Faktoren wie z. B. die Nierenersatztherapie und die lokale Resistenzlage haben einen nicht unbeträchtlichen Einfluss auf die antimikrobielle Therapie.
Zudem ist eine in vitro nachgewiesene Empfindlichkeit nicht gleichbedeutend mit einer Empfindlichkeit in vivo. [89, 170]
Dementsprechend sollte auch der Pharmakokinetik und -dynamik entsprechende Aufmerksamkeit geschenkt werden.
Septische Patienten stellen somit eine sehr heterogene Gruppe mit all ihren Komorbiditäten dar, welches eine Gruppierung in Analysen erschwert und eine individuelle Therapie erforderlich macht. [65, 114, 125, 139]

Eine Subgruppe von Patienten wird laut einiger Autoren unnötig behandelt und kann dementsprechend, z. B. aufgrund einer mitochondrialen Dysfunktion durch die antiinfektive Therapie, Schaden nehmen. [49, 80]
Während bei der Strategie des Abwartens, bis zum Vorliegen eines Antibiogramms wiederum ein Teil der Patienten durch Therapieverzögerung ein schlechteres Outcome aufweist.
Weiterhin führt der häufige Antibiotikaeinsatz zu Resistenzen und Kostensteigerungen und letztendlich zur Gefahr für den Patienten. [90, 120, 158]
Somit sollten Qualitätsindikatoren für eine adäquate Antibiotikatherapie entwickelt und etabliert werden. [20, 171]

Der Einsatz der frühen kalkulierten Antibiotikagabe ist nach wie vor neben der Fokussanierung die einzige und wichtigste kausale Therapie, doch müssen die Patienten frühzeitig identifiziert werden, die auch davon profitieren. Dementsprechend sollte nach wie vor die „hit hard and early“ - Strategie verfolgt werden, denn die schwere Sepsis und der septische Schock bedürfen als intensivmedizinischer Notfall einer sofortigen Therapie.

4.8 Dosierung und Therapiedauer

Auch bezüglich der Dosierung und Therapiedauer sowie der Kombination verschiedener Antibiotika weist die vorhandene Literatur diverse, teils widersprüchliche Aussagen auf.
Hinsichtlich des Einsatzes einer kombinierten Antibiotikatherapie war es erneut die Arbeitsgruppe um Kumar et al., die im Jahr 2010 in einer retrospektiven Studie einen Überlebensvorteil gegenüber einer Monotherapie im septischen Schock nachweisen konnte. In der Gruppe der Patienten die eine kombinierte Therapie erhielten verringerte sich die

Krankenhaussterblichkeit um 10,3% und auch die Beatmungsdauer war kürzer. Ebenso konnte der Einsatz von Katecholaminen verkürzt und reduziert werden. [88]

Die Ergebnisse wurden noch im gleichen Jahr in einer Metaanalyse von 62 Arbeiten bestätigt. Jedoch wiesen die Autoren darauf hin, dass dieses nur für lebensbedrohliche Infektionen galt. [87]

Allerdings trifft der Vorteil der Kombinationstherapie nicht auf alle Antibiotika zu. So hatte die Kombination von Breitspektrumantibiotika wie zum Beispiel Carbapenemen mit Chinolonen keinen Vorteil im Vergleich zur Monotherapie. Dieser Sachverhalt wurde für die Kombinationstherapie von Meropenem mit Moxifloxacin vs. Meropenem-Monotherapie in einer deutschen Arbeit der SEPNET-Studiengruppe belegt, wobei 1 g Meropenem alle 8 h als Bolus verabreicht wurde. Es ist jedoch anzumerken, dass nur wenige Nonfermenter nachgewiesen wurden. So machten z. B. Pseudomonaden nur 1,5% in den Blutkulturen aus. [24]

Zudem konnten zwei weitere Untersuchungen keinen Vorteil bezüglich einer Kombinationstherapie von Aminoglykosiden und Betalaktamantibiotika finden. In der Patientengruppe die eine Kombinationstherapie erhielten, lag die Sterblichkeit höher und es fanden sich mehr Nebenwirkungen wie z. B. ein akutes Nierenversagen. [105, 123]

In der vorliegenden Arbeit erhielt gut die Hälfte der Patienten (50,7%) eine Kombinationstherapie, wobei sich bezüglich Sterblichkeit und Liegedauer im Vergleich zur Monotherapie keine signifikanten Unterschiede fanden.

Das Dosierungsregime der antimikrobiellen Therapie hat entscheidenden Einfluss auf die Wirksamkeit und das Patientenüberleben. Zudem können inadäquate Plasma- und somit Gewebespiegel eine Resistenzbildung fördern. [126]

Eine Arbeitsgruppe aus Portugal konnte 2012, anhand von schweren Infektionen mit Pseudomonas aeruginosa, den Vorteil einer initialen Dosissteigerung sowie Verlängerung der Infusionsdauer von Cefepim und Meropenem nachweisen, wobei alle 48-72 h eine Therapieevaluation erfolgte.
Hiermit sollte dem hohen Verteilungsvolumen und dem kapillären Lecksyndrom, sowie den verringerten Serumproteinen und der erhöhten Clearance Rechnung getragen werden. Die Resistenzraten waren rückläufig und es zeigten sich bessere Ansprechraten. [62]

Auf die Dosierung wird im Abschnitt Meropenem noch einmal gesondert eingegangen.

Außer für bestimmte Subgruppen, wie z. B. neutropenische Patienten sowie spezielle Foci wie die Endokarditis oder Osteomyelitis, empfiehlt die Surving Sepsis Campaign generell eine Therapiedauer von 7-10 Tagen. [47]
Die PRORATA-Studie zeigte, dass eine mittels PCT gesteuerte Antibiotikatherapie die Therapiedauer von durchschnittlich 14,3 auf 8,2 Tage verkürzen konnte, jedoch ohne Zunahme der Sterblichkeit. Dieses konnte in einer weiteren Single-Center Studie bestätigt werden, wobei die Therapiedauer von 9,5 auf 6 Tage verkürzt werden konnte. Positiver Nebeneffekt war die Reduktion von multiresistenten Keimen. [14, 21, 30, 118]
Die Arbeitsgruppe um Corona et Singer nutzte im Median sogar nur 5-5,5 Therapietage ohne PCT-Monitoring. Die Therapieversager bzw. Rezidive waren sehr selten und Langzeitkomplikationen wurden nicht beschrieben, wobei Patienten mit Endokarditis und Osteomyelitis von der Untersuchung ausgeschlossen waren. [36, 38] In zwei weiteren Arbeiten konnten sie zudem zeigen, dass die Therapiedauer entscheidend durch Interaktion mit Mikrobiologen bzw. Infektionsmedizinern bestimmt wurde.

So ist die Therapiedauer z. B. in Italien deutlich länger als in Großbritannien. Was die Autoren durch die unterschiedliche Resistenzsituation und den selteneren Kontakt mit der Mikrobiologie in Italien bedingt sahen. [35, 127]
In einem nicht verblindeten RCT der Studiengruppe um Leone et. al sowie einer prospektiven Observationsstudie von Garnacho-Montero et. al erwies sich die Therapiedeeskalation bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock als sichere Strategie. Für die Deeskalationsgruppe zeigte sich in beiden Untersuchungen die 90-Tage-Sterblichkeit verringert sowie die Dauer der Antibiotikatherapie verkürzt. [60, 93]
Eine weitere Untersuchung aus dem Jahre 2016 konnte die Ergebnisse hinsichtlich der Sterblichkeit reproduzieren, jedoch war die Therapiedauer in der Deeskalationsgruppe signifikant länger. [43]

4.9 Meropenem

Bezogen auf die Dosierung und Infusionsdauer wurde ein Teil der Patienten, welche Meropenem erhielten, gesondert untersucht. Es wurde für die Analyse ausgewählt, da es das am häufigsten eingesetzte Antibiotikum in unserem Patientenkollektiv war und bevorzugt bei septischen Patienten aufgrund seines breiten Wirkspektrums und der großen therapeutischen Breite zur empirischen kalkulierten Therapie ausgewählt wird.
Es erfolgte die Unterteilung nach Dosierung und Infusionsdauer in 3 Gruppen:

1. 1 g alle 8 h über 30 min: n = 103 (34,2%)
2. 1 g alle 8 h über 4 h: n = 98 (32,6%)
3. 2 g alle 8 h über 4 h: n = 100 (33,2%)

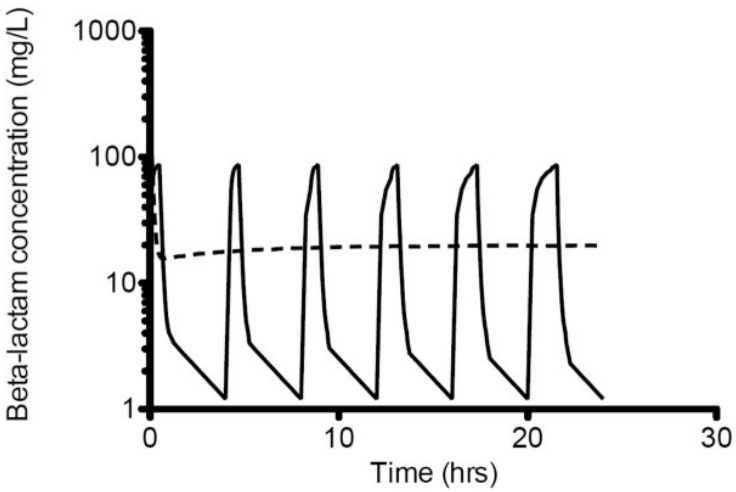
Patienten, welche alle 8 h 2 g Meropenem über 4 h Infusionsdauer verabreicht bekamen, wiesen die niedrigste Sterblichkeit der drei Gruppen auf. Hinsichtlich der 90-Tage-, der Intensiv- und der Krankenhaussterblichkeit waren die Unterschiede im Vergleich zu Patienten, welche alle 8 h 1 g als Kurzinfusion (30 min) appliziert bekamen signifikant bzw. hochsignifikant.

Weiterhin wies die Gruppe der Patienten mit der Tagesdosis von 6 g auch die kürzeste Therapiedauer auf. Sie lag im Median bei 5 Tagen. Mit einer medianen Totaldosis von 24,5 g lag diese Gruppe nur knapp über der Gruppe von Patienten, welche alle 8 h 1 g als Bolus erhielten.

Patienten die alle 8 h 1 g über 4 h Infusionsdauer verabreicht bekamen, nahmen bezüglich der Sterblichkeit und Therapiedauer eine Mittelstellung ein, wiesen jedoch mit einer Totaldosis von 20,5 g die niedrigste mediane Totaldosis auf. Im Hinblick auf die Liegedauer konnten keine Signifikanzen nachgewiesen werden.

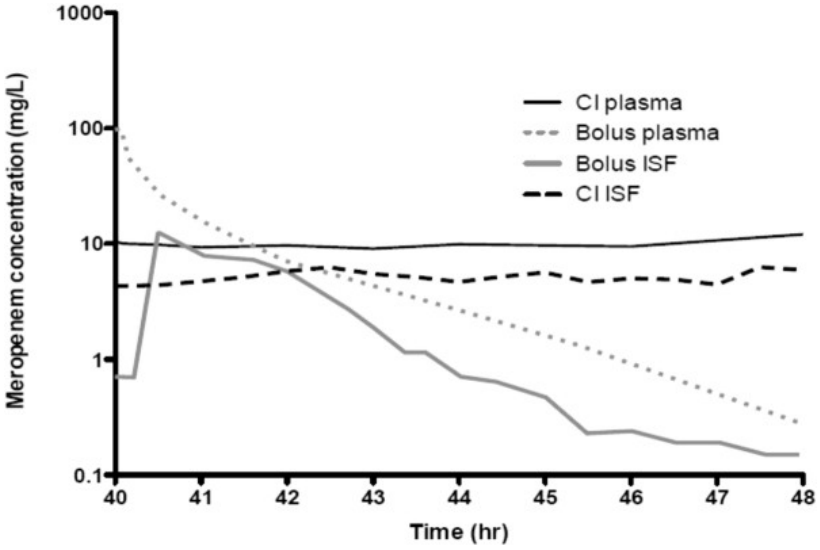
Meropenem weist als Betalaktamantibiotikum eine zeitabhängige bakterielle Wirkungsaktivität auf. Somit werden für eine optimale Wirkung Antibiotikakonzentrationen empfohlen, welche 4-5 fach über der minimalen Hemmkonzentration liegen und sich über 70-100% des Dosierungsintervalls erstrecken. Für sensible Keime wird eine minimale Hemmkonzentration von 2 mg/l und für intermediäre Keime von 4 mg/l angegeben. Dementsprechend sollten die Plasmaspiegel für Meropenem je nach Keim bei 8-16 mg/l liegen. Bei einer Bolusgabe mit einer Infusionsdauer von 30 min und einem Dosierungsintervall von 8 h, können die Plasmaspiegel schon nach 2-4 h unter die minimale Hemmkonzentration fallen und somit die Wirkung verringern (siehe Abb. 28, 29). [57, 76, 77, 122, 159]

Abb. 28: Plasmaspiegel von Betalaktamantibiotika bei verschiedenen Dosierungsregimen [1]



kontinuierliche Gabe: - - - - - intermittierende Bolusgabe: ———

Abb. 29: Plasmaspiegel von Meropenem bei verschiedenen Dosierungsregimen [1]



Bolusgabe: - - - - - Plasmaspiegel (Bolus Plasma) ——— Gewebespiegel (Bolus ISF)

Kontinuierliche Gabe: ——— Plasmaspiegel (CI Plasma) - - - - - Gewebespiegel (CI ISF)

Erschwerend kommt hinzu, dass kritisch kranke Patienten eine sehr große Variabilität bezüglich der Plasmaspiegel aufweisen, welche vor allem durch ein erhöhtes Verteilungsvolumen und die renale Clearance beeinträchtigt sein können. Die renale Clearance kann wiederum durch eine hyperdyname Kreislaufsituation mit verstärkter Nierendurchblutung bzw. durch ein akutes Nierenversagen oder eine Nierenersatztherapie zusätzlich beeinflusst werden. [136, 138] So konnte die Arbeitsgruppe um Thalhammer et. al aufzeigen, dass es während einer Nierenersatztherapie zu deutlichen Unterdosierungen kommt, da teilweise mehr als 50% der Meropenemdosis eliminiert wurde. [166]

Das Verteilungsvolumen kann z. B. durch eine häufig vorliegende Hypoalbuminämie bei kritisch kranken Patienten sowie durch die Volumengabe zur Kreislaufstabilisierung deutlich erhöht sein. [54, 143, 169]

Somit finden sich Patienten mit subtherapeutischen Plasmaspiegeln genauso wie Patienten, welche deutlich überdosiert sind.

Diesen inter- und intraindividuellen Unterschieden wird versucht mit einer verlängerten Infusionsdauer bzw. einer kontinuierlichen Infusion sowie einem therapeutischen Drug Monitoring (TDM) entgegenzuwirken, da sich die Standarddosierungsregime in mehreren Arbeiten als inadäquat erwiesen. Auch bei normalen Serumkreatininspiegeln lässt sich immer wieder eine erhöhte renale Clearance finden, welche Tagesdosen von 12 g und mehr zur wirksamen Therapie erforderlich machen kann. [11, 46, 168] In einer Arbeit von de Waele et al. aus dem Jahre 2014 waren bei 76% der 41 untersuchten Patienten Dosisanpassungen der Betalaktamantibiotika notwendig. [46]

Chytra et al. veröffentlichten eine offene randomisierte Studie, in der insgesamt 240 Patienten hinsichtlich einer Bolusgabe von 2 g alle 8 h vs. einer kontinuierlichen Gabe von 6 g am Tag untersucht wurden. Die Heilungsraten waren in beiden Gruppen annähernd gleich, jedoch war in der

Gruppe der Patienten, welche kontinuierlich mit Meropenem therapiert wurden, die Therapiedauer und die Intensivliegezeit kürzer, die verabreichte Totaldosis niedriger und die mikrobiologische Erfolgsrate höher. Die Unterschiede waren signifikant bzw. hochsignifikant. [33]
Diese Aussagen werden durch zwei systematische Reviews aus den Jahren 2011 und 2012 gestützt. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass die Pharmakokinetik der Betalaktamantibiotika einschließlich Meropenem, vor allem beim kritisch Kranken sehr heterogen und schwer vorhersagbar sei und empfahlen ein TDM. [63, 156]

Weitere Arbeiten zeigten zudem, dass trotz einer verlängerten Infusion die Plasmaspiegel teilweise in subtherapeutischen Bereichen lagen und somit einzelne Keime nicht adäquat therapiert wurden. Dies galt vor allem für häufig intermediäre und zu rascher Resistenzbildung neigende Erreger wie Pseudomonas aeruginosa sowie für Patienten, welche eine Nierenersatztherapie erhielten. Zudem war das Zeitintervall bei einer verlängerten Infusionsdauer bzw. einer kontinuierlichen Infusion bis zum Erreichen therapeutischer Wirkspiegel zu lang, weshalb initial ein Teil der Dosis als Bolus appliziert werden sollte. [40, 151, 163, 169]
Die Studiengruppen um Roberts et al. und De Waele et al. konnten in mehreren Arbeiten signifikant höhere Plasma- und Gewebespiegel für Meropenem und Piperacillin/Tazobactam aufzeigen, wenn die Applikation prolongiert oder kontinuierlich erfolgte. [44, 141, 142]
Im Rahmen der DALI-Studie wurden die Plasmaspiegel von Patienten welche mit Betalaktamantibiotika therapiert wurden untersucht und es stellte sich heraus, dass ca. 16% der Patienten unterdosiert waren. Bei diesen Patienten lagen die Plasmaspiegel mehr als 50% der Zeit unterhalb der minimalen Hemmkonzentration und sie wiesen ein schlechteres klinisches Outcome auf. [140]

In einer 2015 durchgeführten Subgruppenanalyse der Patientengruppe, wurde vor allem für Patienten mit Infektionen des Respirationstrakts ein Vorteil hinsichtlich einer prolongierten Infusion beschrieben, so lag das 30-Tage-Überleben in dieser Gruppe fast 30% höher. Vor allem Patienten mit einem SOFA-Score ≥ 9 profitierten gegenüber der intermittierenden Bolusgabe. [2]

Hinsichtlich der Therapie respiratorischer Infektionen konnte Lorente et al. 2006 auch einen Zusammenhang zur besseren Wirksamkeit der kontinuierlichen Antibiotikagabe herstellen. Patienten mit gramnegativer VAP erhielten entweder 4 g Meropenem kontinuierlich über 24 h oder ein 1 g als Bolusgabe über 30 min alle 6 h. Die klinischen Heilungsraten lagen in der Gruppe der kontinuierlichen Gabe mit ca. 90,5% deutlich höher als bei der Bolusgabe mit ca. 59,6%. [102]

Auch die 2016 veröffentlichte BLISS- Studie zeigte Vorteile hinsichtlich einer kontinuierlichen Gabe auf. Die klinische Heilungsrate und die beatmungsfreien Tage waren signifikant niedriger, jedoch zeigten sich keine Unterschiede hinsichtlich der 14- und 30-Tagesterblichkeit. Die Plasmaspiegel lagen in der Gruppe der kontinuierlichen Gabe am ersten und dritten Tag zu 97% im Zielbereich, während sie bei Bolusapplikation nur zu 68% bzw. 70% im Zielbereich lagen. Jedoch ist anzumerken, dass Patienten mit kontinuierlicher Niereneratztherapie und septischem Schock von der Analyse ausgeschlossen wurden. [3]

In einer aktuellen Metaanalyse wurden 3 RCT untersucht und es konnten 632 Patienten mit schwerer Sepsis eingeschlossen werden. Die intermittierende Gabe von Betalaktamantibiotika erwies sich in diesem multivariablen Modell neben der kontinuierlichen Nierenersatztherapie und der Infektion mit gramnegativen Nonfermentern als ein unabhängiger Risikofaktor für Krankenhaussterblichkeit. [137]

Jedoch gibt es auch Analysen, welche keinen Nutzen in einer kontinuierlichen Infusion fanden.

Hinsichtlich von Untersuchungen zum TDM konnte Thalhammer et. al. 1999 keine Unterschiede bezüglich der Plasmaspiegel für intermittierende bzw. kontinuierliche Applikation finden, jedoch lagen die Tagesdosen bei der intermittierenden Verabreichung ungleich höher. [167]
Ein systematischer Review der Arbeitgruppe um Tamma et al. analysierte 14 RCT und fand auch in Subgruppenanalysen bezüglich Sterblichkeit, Heilungsraten und Liegedauer keinen Vorteil für eine verlängerte bzw. kontinuierliche Infusion der Betalaktamantibiotika. [164]
Zwei weitere Reviews aus den Jahren 2009 und 2013 fanden auch keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Therapieregimen. [155]
Jedoch wiesen die Autoren um Roberts et al. in der 2009 veröffentlichen Arbeit daraufhin, dass in vielen der analysierten RCT nur weniger schwer kranke Patienten eingeschlossen wurden und die Gesamtdosen in der Gruppe mit intermittierenden Antibiotikagaben oft höher lagen. [142]

Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2014 untermauert diese Aussagen. In Beobachtungsstudien konnten zwar signifikante Unterschiede nachgewiesen werden, welche in randomisierten kontrollierten Studien jedoch nicht reproduzierbar waren. [165]
Die Arbeitsgruppe um Dulhunty et al. verglich im Rahmen der BLING II Studie 2015 in einer Multicenterstudie an 432 Patienten die kontinuierliche mit der intermittierenden Gabe von Meropenem und Piperacillin/Tazobactam. Hinsichtlich der 90-Tage-Sterblichkeit und den ITS-freien Tagen sowie dem Organversagen ließen sich keine signifikanten Unterschiede finden.

Anzumerken ist, dass ca. 25% der Patienten eine kontinuierliche Nierenersatztherapie erhielten und kein TDM durchgeführt wurde. [50]

Somit zeigt sich die Literatur auch bezüglich der Applikationsdauer der Betalaktamantibiotika konträr. Jedoch ließen sich unsere Ergebnisse hinsichtlich der Vorteile einer prolongierten bzw. kontinuierlichen Meropenemapplikation in mehreren Arbeiten reproduzieren.
Weiterhin ist zu bedenken, dass zwar in einigen Studien zur kontinuierlichen Antibiotikainfusion kein Nutzen nachgewiesen wurde, ein Nachteil entstand für die therapierten Patienten jedoch auch nicht.
Die Etablierung eines TDM ist zweckdienlich und hilfreich um ausreichend hohe Plasmaspiegel beim kritisch Kranken zu gewährleisten und vor allem für die Therapie von Bakterien mit intermediärem Resistenzmuster essentiell.

4.10 Methodenkritik

Die Aussagekraft der Arbeit ist eingeschränkt, da es sich um eine monozentrische Observationsstudie zum Qualitätsmanagement handelt. Es erfolgte die Auswertung prospektiv erfasster Daten und im Untersuchungszeitraum fand eine Intervention im Sinne von Schulungen und Awareness-Maßnahmen wie z. B. Postern und Pocketcards statt, welche zur Verbesserung der Behandlungsqualität beigetragen haben kann. Weiterhin finden sich in Subgruppenanalysen teilweise kleine Patientenzahlen, welche die Aussagen relativieren können. Zudem konnte für die Untersuchung der Meropeneminfusionsdauer und -dosierung kein TDM durchgeführt werden.
Trotzdem kann diese Studie zum Erkenntnisgewinn beitragen, da bisher kaum sowohl der Zusammenhang zwischen der Adäquatheit und dem Zeitpunkt der kalkulierten Antibiotikatherapie untersucht wurde.
Des weiteren unterstreicht die Arbeit die Empfehlungen der Surviving Sepsis Campaign sowie die aktuellen Leitlinien.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde der Effekt einer frühen adäquaten Therapie an 950 Patienten über einen Zeitraum von 8 Jahren untersucht. Zudem wurden 301 Patienten hinsichtlich verschiedener Dosierungsregime von Meropenem auf das Überleben und die Liegedauer gesondert untersucht.
Als Ergebnis der vorliegenden Arbeit kann festgehalten werden:

1. Der Fokus hat Einfluss auf das Überleben der Patienten. Patienten mit urogenitalem Fokus wiesen in Subgruppenanalysen die niedrigste Sterblichkeit auf.

2. Carbapeneme waren die mit Abstand am häufigsten eingesetzten Antibiotika (33,6%), mit 65,4% machten die Betalaktamantibiotika die größte Substanzklasse aus.

3. Von den Patienten erhielten 50,7% eine Kombinationstherapie und bei 18,5% der Patienten erfolgte in den ersten 24 h eine Umstellung der Therapie. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Sterblichkeit und Liegedauer.

4. Insgesamt 122 (12,8%) Patienten wurden kalkuliert antimykotisch behandelt. Es erfolgte jedoch nur bei 27 (2,8%) Patienten in den Blutkulturen ein Pilznachweis, von diesen wurden initial 13 Patienten kalkuliert antimykotisch behandelt. Die Krankenhausliegedauer und die Sterblichkeit dieser Patienten lag signifikant höher als bei Patienten ohne Pilznachweis bzw. ohne Antimykotikagabe.

5. Von den 950 Patienten wurden 767 (80,7%) entweder nach Antibiogramm oder Leitlinie adäquat behandelt. Bezüglich der 90-Tage-Sterblichkeit zeigte sich eine niedrigere Sterblichkeit in der Gruppe von Patienten welche eine nach Antibiogramm oder Leitlinie adäquate Therapie erhielten.

6. In der untersuchten Population betrug die mediane Dauer bis zur ersten kalkulierten Antibiotikagabe 40 min und die durchschnittliche Dauer

98,28 min. Die 90-Tage-Sterblichkeit und die Intensivliegedauer war in einigen Subgruppen niedriger, wenn die erste Antibiotikadosis innerhalb von 180 min nach Sepsisdiagnose verabreicht wurde.

7. In der bivariaten Betrachtung zeigt sich der Zusammenhang zwischen der Adäquatheit sowie dem Zeitpunkt des Beginns der antimikrobiellen Therapie deutlicher. In der Gruppe von Patienten ohne adäquate Therapie nahm die 28-Tage-Sterblichkeit alle 180 min um 4-5% zu. Die 90-Tage-Sterblichkeit nahm in diesem Zeitraum um 6,4-7,5% zu.

8. Hinsichtlich der Intensivliegedauer profitierten in der vorliegenden Untersuchung Patienten, welche innerhalb der ersten 360 min nach Sepsisdiagnose eine adäquate Therapie erhielten.

9. Die Regressionsanalyse zeigt, dass auch weitere Faktoren wie das Alter, ein Laktatspiegel > 6 mmol/l, das applizierte Volumen in den ersten 24 h, die Erkrankungsschwere (SAPS II) und der Sepsisfokus Einfluss auf die 90-Tage-Sterblichkeit haben können.

10. In der Subgruppenanalyse von Patienten welche mit Meropenem behandelt wurden, zeigten sich Vorteile hinsichtlich einer prolongierten Infusion (4 h) von insgesamt 6 g/d. In dieser Gruppe lag die Sterblichkeit signifikant niedriger.

Es lässt sich in Zusammenschau der Ergebnisse festhalten, dass im Sinne des „hit hard and early“- Prinzips eine frühestmögliche und adäquate, kalkulierte antiinfektive Therapie hinsichtlich des Überlebens und der Liegedauer von Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock zu bevorzugen ist. Weiterhin sollte der Pharmakokinetik und -dynamik der Betalaktamantibiotika, wie z. B. Meropenem, nach initialer Bolusgabe mit einer prolongierten bzw. kontinuierlichen Infusion Rechnung getragen werden. In Kombination mit einem TDM können zudem Fehldosierungen vermieden werden.

6. Publikation

„Correlation between meropenem application rate, dosing, time and outcome of patients with severe sepsis and septic shock“
Posterpräsentation auf dem 6. internationalen Kongress „Sepsis and Multiorganversagen“
Postersession 2, Weimar Sepsis Update 04.09.13- Consensus and Controversies, Postersession 2

„Correlation between meropenem application rate, dosing, time and outcome of patients with severe sepsis and septic shock“
Freier Vortrag auf dem 6. internationalen Kongress „Sepsis and Multiorganversagen“ Workshop 3 „akutes Nierenversagen bei Sepsis“, Weimar Sepsis Update 04.09.13- Consensus and Controversies

„Correlation between meropenem application rate, dosing, time and outcome of patients with severe sepsis and septic shock“
Abstract Infection August 2013 Vol. 41, Supplement 1, S. 64

7. Verzeichnis

7.1 Literatur

1. Abdul-Aziz, M. H., Dulhunty, J. M, Bellomo, R., Lipman, Roberts J. A. 2012. „ Continuous beta-lactam infusion in critically ill patients: the clinical evidence“. *Annals of Intensive Care* 2(1):37. doi:10.1186/2110-5820-2-37

2. Abdul-Aziz, M. H., Lipman, J., Akova, M., Bassetti, M., De Waele, J. J., Dimopoulos, G., Dulhunty, J. M. u. a. 2016. „Is Prolonged Infusion of Piperacillin/Tazobactam and Meropenem in Critically Ill Patients Associated with Improved Pharmacokinetic/ Pharmacodynamic and Patient Outcomes? An Observation from the Defining Antibiotic Levels in Intensive Care Unit Patients (DALI) Cohort“. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 71 (1): 196–207. doi:10.1093/jac/dkv288.

3. Abdul-Aziz, M. H., Helmi Sulaiman, H., Mat-Nor, M.-B. Rai, V., Wong, K. K., Hasan, M. S. u. a. 2016. „Beta-Lactam Infusion in Severe Sepsis (BLISS): A Prospective, Two-Centre, Open-Labelled Randomised Controlled Trial of Continuous versus Intermittent Beta-Lactam Infusion in Critically Ill Patients with Severe Sepsis“. *Intensive Care Medicine* 42 (10): 1535–45. doi:10.1007/s00134-015-4188-0.

4. Ait-Oufella, H., E. Maury, S. Lehoux, B. Guidet, und G. Offenstadt. 2010. „The Endothelium: Physiological Functions and Role in Microcirculatory Failure during Severe Sepsis“. *Intensive Care Medicine* 36 (8): 1286–98. doi:10.1007/s00134-010-1893-6.

5. Angus, D. C., Linde-Zwirble, W. T., Lidicker, J., Clermont, G., Carcillo, J. und Pinsky, M. R. 2001. „Epidemiology of Severe Sepsis in the United States: Analysis of Incidence, Outcome, and Associated Costs of Care“. *Critical Care Medicine* 29 (7): 1303–10.

6. Angus, D. C. und Wax, R. S. 2001. Epidemiology of sepsis: an update. *Crit Care Med,* 29**,** 109-16.

7. Arefian, H., Heublein, S., Scherag, A., Brunkhorst, F. M., Younis, M. Z., Moerer, O., Fischer, D. und Hartmann, M. 2017. „Hospital-Related Cost of Sepsis: A Systematic Review“. *The Journal of Infection* 74 (2): 107–17. doi:10.1016/j.jinf.2016.11.006.

8. Ashbaugh, D. G. E. A. 1967. Acute Respiratory Distress Syndrome. *Lancet,* 290**,** 319-323.

9. Bassetti, M., Righi, E., Ansaldi, F., Merelli, M., Trucchi, C., De Pascale, Gennaro u. a. 2014. „A Multicenter Study of Septic Shock due to Candidemia: Outcomes and Predictors of Mortality“. *Intensive Care Medicine* 40 (6): 839–45. doi:10.1007/s00134-014-3310-z.

10. Bianchi, M. E. 2007. „DAMPs, PAMPs and Alarmins: All We Need to Know about Danger“. *Journal of Leukocyte Biology* 81 (1): 1–5. doi:10.1189/jlb.0306164.

11. Binder, L., Schwörer, H., Hoppe, S., Streit, F., Neumann, S., Beckmann, A., Wachter, R., Oellerich, M., und Walson, P. D. 2013. „Pharmacokinetics of Meropenem in Critically Ill Patients with Severe Infections“. *Therapeutic Drug Monitoring* 35 (1): 63–70. doi:10.1097/FTD.0b013e31827d496c.

12. Bochud, P.- Y., und Calandra, T. 2003. „Pathogenesis of Sepsis: New Concepts and Implications for Future Treatment“. *BMJ (Clinical Research Ed.)* 326 (7383): 262–66.

13. Bodmann K.-F., Grabein B. und die Expertenkommission der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. 2010. *Empfehlungen zur kalkulierten parenteralen Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen Update. Chemotherapie Journal 2010;19:179-255*

14. Bogner, J. & Nitschmann, S. 2010. [Management of antibiotics in regard of procalcitonin levels: PRORATA trial (PROcalcitonin to Reduce Antibiotic Treatments in Acutely ill patients)]. *Internist (Berl),* 51**,** 1582-4.

15. Bollmann, S. T., Bogatsch, H., Fuchs, C., Scheer, C., Vollmer, M., Gerber, M., Hahnenkamp, K. und Gruendling, M. 2015. „Abstracts 7th International Congress sepsis and Multiorgan Dysfunction“. *Infection* 43 (S1): 57. doi:10.1007/s15010-015-0827-1.

16. Bone, R. C. 1995. „Sepsis, Sepsis Syndrome, and the Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS). Gulliver in Laputa“. *JAMA* 273 (2): 155–56.

17. Bone, R. C. 1996. „Sir Isaac Newton, Sepsis, SIRS, and CARS“. *Critical Care Medicine* 24 (7): 1125–28.

18. Bone, R. C., Balk, R. A., Cerra, F. B., Dellinger, R. P., Fein, A. M., Knaus, W. A., Schein, R. M., Sibbald, W. J. 1992. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest, 6, 1644-55.*

19. Bone, R. C., Fisher, C. J., JR., Clemmer, T. P., Slotman, G. J., Metz, C. A. und Balk, R. A. 1989. Sepsis syndrome: a valid clinical entity. Methylprednisolone Severe Sepsis Study Group. *Crit Care Med,* 17**,** 389-93.

20. Bosch, C. M. A., Hulsher, M. E. J. L., Natsch, S., Gyssens, I. C., J Prins, M. J., Geerlings, S. E. und Dutch Sepsis QI expert panel. 2014. „Development of Quality Indicators for Antimicrobial Treatment in Adults with Sepsis“. *BMC Infectious Diseases* 14: 345. doi:10.1186/1471-2334-14-345.

21. Bouadma, L., Luyt, C.-E., Tubach, F., Cracco, C. Alvarez, A., Schwebel, C., Schortgen, F. u. a. 2010. „Use of Procalcitonin to Reduce Patients' Exposure to Antibiotics in Intensive Care Units (PRORATA Trial): A Multicentre Randomised Controlled Trial“. *Lancet (London, England)* 375 (9713): 463–74. doi:10.1016/S0140-6736(09)61879-1.

22. Briegel, J., und Möhnle, P. 2017. „Internationale Leitlinien der Surviving Sepsis Campaign: Update 2016“. *Der Anaesthesist*, März. doi:10.1007/s00101-017-0299-z.

23. Brun-Buisson, C., Doyon, F., Carlet, J., Dellamonica, P., Gouin, F., Lepoutre, A., Mercier, J. C., Offenstadt, G. & Regnier, B. 1995. Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. French ICU Group for Severe Sepsis. *JAMA,* 274**,** 968-74.

24. Brunkhorst, F. M., Oppert, M., Marx, G., Bloos, F., Ludewig, K., Putensen, C., Nierhaus, A. u. a. 2012. „Effect of Empirical Treatment with Moxifloxacin and Meropenem vs Meropenem on Sepsis-Related Organ Dysfunction in Patients with Severe Sepsis: A Randomized Trial“.*JAMA* 307 (22): 2390–99. doi:10.1001/jama.2012.5833.

25. Burchardi, H. und Schneider, H. 2004. „Economic Aspects of Severe Sepsis: A Review of Intensive Care Unit Costs, Cost of Illness and Cost Effectiveness of Therapy“. *PharmacoEconomics* 22 (12): 793–813.

26. Calvano, J. E., Agnese, D. M., Um, J. Y., Goshima, M., Singhal, R., Coyle, S. M., Reddell, M. T., Kumar, A., Calvano, S. E., und Lowry, S. F. 2003. „Modulation of the Lipopolysaccharide Receptor Complex (CD14, TLR4, MD-2) and Toll-like Receptor 2 in Systemic Inflammatory Response Syndrome-Positive Patients with and without Infection: Relationship to Tolerance“. *Shock (Augusta, Ga.)* 20 (5): 415–19. doi:10.1097/01.shk.0000092269.01859.44.

27. Capp, R., Chang, Y. und Brown, D. F. M. 2011. „Effective Antibiotic Treatment Prescribed by Emergency Physicians in Patients Admitted to the Intensive Care Unit with Severe Sepsis or Septic Shock: Where Is the Gap?“ *The Journal of Emergency Medicine* 41 (6): 573–80. doi:10.1016/j.jemermed.2010.10.024.

28. Cavaillon, J.-M., Adire, C., Alexander, C., Andrä, J., Gutsmann, T., Schromm, A., Stamme, C. und Ulrich, U. Hrsg. 2009. *Sepsis and Non-Infectious Systemic Inflammation: From Biology to Critical Care*. Weinheim: Wiley-VCH-Verl.

29. Cerra, F. B. 1985. The systemic septic response: multiple systems organ failure. *Crit Care Clin,* 1**,** 591-607.

30. Chastre, J., Wolff, M., Fagon, J.-Y., Chevret, S., Thomas, F., Wermert, D., Clementi, E., u.a. 2003. „Comparison of 8 vs 15 Days of Antibiotic Therapy for Ventilator-Associated Pneumonia in Adults: A Randomized Trial“. *JAMA* 290 (19): 2588–98. doi:10.1001/jama.290.19.2588.

31. Chaudhary, T., Hohenstein, C. und Bayer, O. 2014. „[The golden hour of sepsis: initial therapy should start in the prehospital setting]“. *Medizinische Klinik, Intensivmedizin Und Notfallmedizin* 109 (2): 104–8. doi:10.1007/s00063-013-0300-9.

32. Chen, H.C., Lin, W.-L., Lin, C.-C., Hsieh, W.-H., Hsieh, C.-H., Wu, M.-H., Wu, J-Y. und Lee, C.-C.2013. „Outcome of Inadequate Empirical Antibiotic Therapy in Emergency Department Patients with Community-Onset Bloodstream Infections“. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 68 (4): 947–53. doi:10.1093/jac/dks475.

33. Chytra, I., Stepan, M., Benes, J., Pelnar, P., Zidkova, A., Bergerova, T., Richard Pradl, R. und Kasal, E. 2012. „Clinical and Microbiological Efficacy of Continuous versus Intermittent Application of Meropenem in Critically Ill Patients: A Randomized Open-Label Controlled Trial“. *Critical Care (London, England)* 16 (3): R113. doi:10.1186/cc11405.

34. Clec'h, C., Timsit, J.-F., Lassence, A. D., Azoulay, E., Alberti, C., Garrouste-Orgeas, M.,

Mourvilier, B.u. a. 2004. „Efficacy of Adequate Early Antibiotic Therapy in Ventilator-Associated Pneumonia: Influence of Disease Severity“. *Intensive Care Medicine* 30 (7): 1327–33. doi:10.1007/s00134-004-2292-7.

35. Corona, A., Cislaghi, F., Raimondi, F. und Singer, M. 2008. „Italy versus the United Kingdom: Differing Styles for Treating Bacteremia in the Critically Ill Patient, but Who's Right?“ *Minerva Anestesiologica* 74 (5): 155-161-163.

36. Corona, A., Wilson, A. P. R., Grassi M. und Singer, M.2006. „Short-Course Monotherapy Strategy for Treating Bacteremia in the Critically Ill“. *Minerva Anestesiologica* 72 (10): 841–57.

37. Corona, A., Bertolini, G., Lipman, J., Wilson, A. P., und Singer, M. 2010. „Antibiotic Use and Impact on Outcome from Bacteraemic Critical Illness: The BActeraemia Study in Intensive Care (BASIC)“. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 65 (6): 1276–85. doi:10.1093/jac/dkq088.

38. Corona, A., Bertolini, G., Ricotta, A. M., Wilson, A. P. R., Singer, M. und Wilson, A. J. P. 2003. „Variability of Treatment Duration for Bacteraemia in the Critically Ill: A Multinational Survey“. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 52 (5): 849–52. doi:10.1093/jac/dkg447.

39. Corona, A., Cislaghi, F. und Singer, M. 2008. „Timely Selection of Adequate Antifungal Therapy for Candidemia in the Critically Ill: Don't Let the Yeast Rise!“ *Critical Care Medicine* 36 (11): 3097–98. doi:10.1097/CCM.0b013e31818b9375.

40. Crandon, J. L., Ariano, R. E., Zelenitsky, S. A., Nicasio, A. M., Kuti, J. L. und Nicolau, D. P. 2011. „Optimization of Meropenem Dosage in the Critically Ill Population Based on Renal Function“. *Intensive Care Medicine* 37 (4): 632–38. doi:10.1007/s00134-010-2105-0.

41. Cray, C., Zaias, J. und Altman N, H. 2009. „Acute Phase Response in Animals: A Review“. *Comparative Medicine* 59 (6): 517–26.

42. Damiani, E., Donati, A ., Serafini, G., Rinaldi, Adrario, L. E., Pelaia, P., Busani, S. und Girardis, M. 2015. „Effect of Performance Improvement Programs on Compliance with Sepsis Bundles and Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies“. *PloS One* 10 (5): e0125827. doi:10.1371/journal.pone.0125827.

43. De Bus, L., Denys, W., Julie Catteeuw, Bram Gadeyne, Karel Vermeulen, Jerina Boelens, Geert Claeys, De Waele, J. J., Decruyenaere, J., und Depuydt P. O. 2016. „Impact of de-Escalation of Beta-Lactam Antibiotics on the Emergence of Antibiotic Resistance in ICU Patients: A Retrospective Observational Study“. *Intensive Care Medicine* 42 (6): 1029–39. doi:10.1007/s00134-016-4301-z.

44. De Waele, J. J., Carlier, M., Hoste, E., Depuydt, P., Decruyenaere, J., Wallis, S. C. , Lipman, J. und J. A. Roberts. 2014. „Extended versus Bolus Infusion of Meropenem and Piperacillin: A Pharmacokinetic Analysis“. *Minerva Anestesiologica* 80 (12): 1302–9.

45. De Waele, J. J. 2010. „Early Source Control in Sepsis“. *Langenbeck's Archives of Surgery / Deutsche Gesellschaft Für Chirurgie* 395 (5): 489–94. doi:10.1007/s00423-010-0650-1.

46. De Waele, J. J., Carrette, S., Carlier, Stove, M. V., J. Boelens, Claeys, G., Leroux-Roels, I. u. a. 2014. „Therapeutic Drug Monitoring-Based Dose Optimisation of Piperacillin and Meropenem: A Randomised Controlled Trial“. *Intensive Care Medicine* 40 (3): 380–87. doi:10.1007/s00134-013-3187-2.

47. Dellinger, R. P., Levy, M. M., Rhodes, A., Annane, D., Gerlach, H., Opal, S. M., J. E. u. a. 2013. „Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock, 2012“. *Intensive Care Medicine* 39 (2): 165–228. doi:10.1007/s00134-012-2769-8

48. Dettenkofer, M. und Mielke M. 2011. Definition nosokomialer Infektionen(CDC Definitionen). *Robert Koch Institut, 7. Auflage*

49. Duewelhenke, N., Krut, O. und Eysel., P. 2007. „Influence on Mitochondria and Cytotoxicity of Different Antibiotics Administered in High Concentrations on Primary Human Osteoblasts and Cell Lines“. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 51 (1): 54–63. doi:10.1128/AAC.00729-05.

50. Dulhunty, J. M., Roberts, J. A., Davis, J. S., Webb, S. A. S., Bellomo, R., Gomersall, C., Shirwadkar, C. u. a. 2015. „A Multicenter Randomized Trial of Continuous versus Intermittent β-Lactam Infusion in Severe Sepsis“. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 192 (11): 1298–1305. doi:10.1164/rccm.201505-0857OC.

51. Engel, C., Brunkhorst, F. M., Bone, H.-G., Brunkhorst, R., Gerlach, H., Grond, S.,

Gruendling, M. u. a. 2007. „Epidemiology of Sepsis in Germany: Results from a National Prospective Multicenter Study“. *Intensive Care Medicine* 33 (4): 606–18. doi:10.1007/s00134-006-0517-7.

52. Eurosurveillance editorial team. 2015. „ECDC Publishes 2014 Surveillance Data on Antimicrobial Resistance and Antimicrobial Consumption in Europe“. *Euro Surveillance: Bulletin Européen Sur Les Maladies Transmissibles = European Communicable Disease Bulletin* 20 (46). doi:10.2807/1560-7917.ES.2015.20.46.30068.

53. Ferrer, R., Ignacio Martin-Loeches, I., Phillips, G., Osborn, T. M., Townsend, S., Dellinger, R. P., Artigas, A., Schorr, C. und Levy., M. M. 2014. „Empiric Antibiotic Treatment Reduces Mortality in Severe Sepsis and Septic Shock from the First Hour: Results from a Guideline-Based Performance Improvement Program“. *Critical Care Medicine* 42 (8): 1749–55. doi:10.1097/CCM.0000000000000330.

54. Finfer, S., Liu, B., Taylor, C., Bellomo, R., Billot, L., Cook, D., Du, B., McArthur, C., Myburgh, J. und SAFE TRIPS Investigators. 2010. „Resuscitation Fluid Use in Critically Ill Adults: An International Cross-Sectional Study in 391 Intensive Care Units“. *Critical Care (London, England)* 14 (5): R185. doi:10.1186/cc9293.

55. Fleischmann, C., Thomas-Rueddel, D. O., Hartmann, M., Hartog, C. S., Welte, T., Heublein, S., Dennler, U., und Reinhart, K. 2016. „Hospital incidence and mortality rates of sepsis - an analysis of hospital episode (DRG) statistics in Germany from 2007 to 2013“. *Deutsches Aerzteblatt Int. 2016*, März, 159–66. doi:10.3238/arztebl.2016.0159.

56. Francis, M., Rich, T., Williamson, T. und Peterson, D. 2010. „Effect of an Emergency Department Sepsis Protocol on Time to Antibiotics in Severe Sepsis“. *CJEM* 12 (4): 303–10.

57. Frey, O. R., Köberer, A., Fuchs, T., Röhr, A. C.und Brinkmann, A. 2013. Comparision of Meropenem Dosing Regimes in Crtitically Ill Patients“. In *PK/PD of Beta-Lactams and Glycopeptides*, 906:1. Berlin.

58. Gaieski, D. F., Mikkelsen, M. E., Band, R. A., Pines, J. M., Massone, R., Furia, F. F., Shofer, F. S. und Goyal, M. 2010. „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 (4): 1045–53. doi:10.1097/CCM.0b013e3181cc4824.

59. Ganz, T. und Weiss., J. 1997. „Antimicrobial Peptides of Phagocytes and Epithelia“. *Seminars in Hematology* 34 (4): 343–54.

60. Garnacho-Montero, J., Gutiérrez-Pizarraya, A., Escoresca-Ortega, A., Corcia-Palomo, Y., Fernández-Delgado, E., Herrera-Melero, I., Ortiz-Leyba, C. und Márquez-Vácaro, J. A. 2014. „De-Escalation of Empirical Therapy Is Associated with Lower Mortality in Patients with Severe Sepsis and Septic Shock“. *Intensive Care Medicine* 40 (1): 32–40. doi:10.1007/s00134-013-3077-7.

61. Geroulanus S., D. E. T. 2006. Historical perspective of the word sepsis. *Intensive Care Medicine, 3*2**,** 2077.

62. Goncalves-Pereira, J. und Paiva, J.-A. 2013. „Dose Modulation: A New Concept of Antibiotic Therapy in the Critically Ill Patient?“ *Journal of Critical Care* 28 (4): 341–46. doi:10.1016/j.jcrc.2012.11.018.

63. Gonçalves-Pereira, J. und Póvoa, P. 2011. „Antibiotics in Critically Ill Patients: A Systematic Review of the Pharmacokinetics of β-Lactams“. *Critical Care* 15 (5): R206. doi:10.1186/cc10441.

64. Gruendling, M., Scheer, C., Vollmer, M., Abel, P., Friesecke, S., Fuerstenberg, H., Gerber, M., Guderian, L., und Bandt, C. 2013. „Improvement in sepsis outcome: results of a continous training program“. *Infection* 41 (August): 57.

65. Gunderson, B. W., Ross, G. H., Ibrahim, K. H. und Rotschafer J. C. 2001. „What Do We Really Know about Antibiotic Pharmacodynamics?“ *Pharmacotherapy* 21 (11 Pt 2): 302S–318S.

66. Gustavsen, A., Nymo, S., Landsem, A., Christiansen, D., Ryan, L., Husebye, H., Lau, C. u. a. 2016. „Combined Inhibition of Complement and CD14 Attenuates Bacteria-Induced Inflammation in Human Whole Blood More Efficiently Than Antagonizing the Toll-like Receptor 4–MD2 Complex“. *The Journal of Infectious Diseases* 214 (1): 140–50. doi:10.1093/infdis/jiw100.

67. Hagel, S., und Brunkhorst. F.2011. „Sepsis“. *Intensivmedizin und Notfallmedizin* 48 (1): 57-73. doi:10.1007/s00390-010-0249-3.

68. Harbarth, S., Nobre, V. und Pittet, D. 2007. „Does Antibiotic Selection Impact Patient Outcome?“ *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 44 (1): 87–93. doi:10.1086/510075.

69. Harris, A. M., Bramley A. M., Jain, S., Arnold, S. R., Ampofo, K., Self, W. H., Williams, D. J. u. a. 2017. „Influence of Antibiotics on the Detection of Bacteria by Culture-Based and Culture-Independent Diagnostic Tests in Patients Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia“. *Open Forum Infectious Diseases* 4 (1): ofx014. doi:10.1093/ofid/ofx014.

70. Heublein, S., Hartmann, M., Hagel, S., Hutagalung, R. und Brunkhorst, F. M. 2013. „Epidemiology of Sepsis in German Hospitals Derived from Administrative Database“. *Infection* 41 (S1): 71. doi:10.1007/s15010-013-0513-0.

71. Hoffmann, J. A., Kafatos, F. C., Janeway, C. A. und Ezekowitz, R. A. 1999. „Phylogenetic Perspectives in Innate Immunity“. *Science (New York, N.Y.)* 284 (5418): 1313–18.

72. Hranjec, T., Rosenberger, L. H., Swenson, B., Metzger, R., Flohr, T. R., Politano, A. D., Riccio, L. M., Popovsky, K. A. und Sawyer, R. G. 2012. „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 (10): 774–80. doi:10.1016/S1473-3099(12)70151-2.

73. Hranjec, T. und Sawyer, R. G. 2013a. „Aggressive versus conservative initiation of antibiotics--authors' reply“. *The Lancet infectious diseases* 13 (5). doi:10.1016/S1473-3099(13)70083-5.

74. Hranjec, T. und Sawyer, R. G. 2013b. „Conservative initiation of antimicrobial treatment in ICU patients with suspected ICU-acquired infection: more haste less speed“. *Current opinion in critical care* 19 (5): 461–64. doi:10.1097/MCC.0b013e328364d525.

75. Huh, K., Kim, J.,Cho, S. Y., Ha, Y. E., Joo, E.-J., Kang, C.-J., Chung, D. J. u. a. 2013. „Continuous Increase of the Antimicrobial Resistance among Gram-Negative Pathogens Causing Bacteremia: A Nationwide Surveillance Study by the Korean Network for Study on Infectious Diseases (KONSID)“. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 76 (4): 477–82. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2013.04.014.

76. Jakob, A., Fuchs, C., Scheer, C., Oswald, S., Kuhn, S.-O., Hahnenkamp, K. und Gründling, M. 2015. „Influence of Different Meropenem Dosing Regimes in Patients with Severe Sepsis and Septic Shock“. *Infection* 43 (1): 59.

77. Jaruratanasirikul, S., Thengyai, S., Wongpoowarak, W., Wattanavijitkul, T., Tangkitwanitjaroen, K., Sukarnjanaset, W., Jullangkoon, M. und Samaeng, M. 2015. „Population Pharmacokinetics and Monte Carlo Dosing Simulations of Meropenem during the Early Phase of Severe Sepsis and Septic Shock in Critically Ill Patients in Intensive Care Units“. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 59 (6): 2995–3001. doi:10.1128/AAC.04166-14.

78. Jawad, I., Luksic, I., und Rafnssen, S. B. 2012. „Assessing Available Information on the Burden of Sepsis: Global Estimates of Incidence, Prevalence and Mortality“. *Journal of Global Health* 2 (1): 1–9. doi:10.7189/jogh.02.010404.

79. Joo, Y. M., Chae, M. K., Hwang, S. Y., Jin, S.-C., Lee, T. R., Cha, W. C., Jo, I. J. u. a. 2014. „Impact of Timely Antibiotic Administration on Outcomes in Patients with Severe Sepsis and Septic Shock in the Emergency Department“. *Clinical and Experimental Emergency Medicine, Clinical and Experimental Emergency Medicine* 1 (1): 35–40. doi:2014.1.1.35.

80. Kalghatgi, S., Spina, C. S., Costello, J. C., Liesa,M., Morones-Ramirez, J. R., Slomovic, S., Molina, A., Shirihai, O. S. und Collins, J. J. 2013. „Bactericidal Antibiotics Induce Mitochondrial Dysfunction and Oxidative Damage in Mammalian Cells“. *Science Translational Medicine* 5 (192): 192ra85-192ra85. doi:10.1126/scitranslmed.3006055.

81. Kastner, U., Glasl, S., Lugauer, S. und Guggenbichler, J. P. 2001. Sepsis – Neue Erkenntnisse zur Pathogenese, Therapie und Prävention. *Antibiotika Monitor,* 17**,** 66-80.

82. Kim, S.-H., Park, W.-B., Lee, C.-S., Kang, J.-W., Choe, K.-W. u. a. 2006. „Outcome of inappropriate empirical antibiotic therapy in patients with Staphyloccous aureus bacteraemia: analytical strategy using propensity scores“. *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of Clinical Biology and Infectious Diseases* 12 (1): 13-21. doi:10.1111/j.1469-0691.2005.01294.x

83. Kollef, M. H., Paiva J.-A. und Charles P.-E. 2014. „Candidemia and Non-Candidemia Related Septic Shock: Are There Differences between Them?“ *Intensive Care Medicine* 40 (7): 1046–48. doi:10.1007/s00134-014-3332-6.

84. Kreymann, G. und Wolf M. 1996. Geschichte und Definition der Sepsis - Brauchen wir eine Terminologie. *Anästhesiologie Intensivmedizin Notfallmedizin Scherztherapie,* 31**,** 9-13.

85. Kumar, A., Ellis, P., Arabi, Y., Roberts, D., Light, B., Parrillo, J. E., Dodek, P. u. a. 2009. „Initiation of Inappropriate Antimicrobial Therapy Results in a Fivefold Reduction of Survival in Human Septic Shock". *Chest* 136 (5): 1237–48. doi:10.1378/chest.09-0087.

86. Kumar, A., Roberts, D., Wood, K. E., Light, B., Parrillo, J. E., Sharma, S., Suppes, R. u. a. 2006. „Duration of Hypotension before Initiation of Effective Antimicrobial Therapy Is the Critical Determinant of Survival in Human Septic Shock". *Critical Care Medicine* 34 (6): 1589–96. doi:10.1097/01.CCM.0000217961.75225.E9.

87. Kumar, A., Safdar, N., Kethireddy, S. und Chateau, D. 2010. „A Survival Benefit of Combination Antibiotic Therapy for Serious Infections Associated with Sepsis and Septic Shock Is Contingent Only on the Risk of Death: A Meta-Analytic/Meta-Regression Study". *Critical Care Medicine* 38 (8): 1651–64. doi:10.1097/CCM.0b013e3181e96b91.

88. Kumar, A., Zarychanski, R., Light, B., Parrillo, J., Maki, D., Simon, D., Laporta, D. u. a. 2010. „Early Combination Antibiotic Therapy Yields Improved Survival Compared with Monotherapy in Septic Shock: A Propensity-Matched Analysis". *Critical Care Medicine* 38 (9): 1773–85. doi:10.1097/CCM.0b013e3181eb3ccd.

89. Lagler, H. und Zeitlinger, M. 2014. „[Tissue penetration of antibiotics. Does the treatment reach the target site?]". *Medizinische Klinik, Intensivmedizin Und Notfallmedizin* 109 (3): 175–81. doi:10.1007/s00063-013-0309-0.

90. Lawrence, K. L. und Kollef, M. H. 2009. „Antimicrobial Stewardship in the Intensive Care Unit: Advances and Obstacles". *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 179 (6): 434–38. doi:10.1164/rccm.200809-1394CP.

91. Leisman, D., Huang, V., Zhou, Q., Gribben, J., Bianculli, A., Bernshteyn, M., Ward, M. F. und Schneider, S. M. 2017. „Delayed Second Dose Antibiotics for Patients Admitted From the Emergency Department With Sepsis: Prevalence, Risk Factors, and Outcomes". *Critical Care Medicine* 45 (6): 956–65. doi:10.1097/CCM.0000000000002377.

92. Leone, M., Bechis, C. und Baumstarck, K. 2014. „De-Escalation in Severe Sepsis: Still an Important Part of Our Armamentarium against Antimicrobial Resistance, of Course!" *Intensive Care Medicine* 40 (10): 1619. doi:10.1007/s00134-014-3479-1.

93. Leone, M., Bechis, C., Baumstarck, K., Lefrant, J.Y., Albanèse, J., Jaber, S., Lepape, A. u. a. 2014. „De-Escalation versus Continuation of Empirical Antimicrobial Treatment in Severe Sepsis: A Multicenter Non-Blinded Randomized Noninferiority Trial". *Intensive Care Medicine* 40 (10): 1399–1408. doi:10.1007/s00134-014-3411-8.

94. Leppäniemi, A., Kimball, E. J., De Laet, I., Malbrain, M. L. N. G., Balogh, Z. J. und De Waele J. J. 2015. „Management of Abdominal Sepsis--a Paradigm Shift?" *Anaesthesiology Intensive Therapy* 47 (4): 400–408. doi:10.5603/AIT.a2015.0026.

95. Leroy, O., Bailly, S., Gangneux, J.-P., Mira, J.-P., Devos, P., Dupont, H., Montravers, P. u. a. 2016. „Systemic antifungal therapy for proven or suspected invasive candidiasis: the AmarCAND 2 study". *Annals of Intensive Care* 6 (Januar). doi:10.1186/s13613-015-0103-7.

96. Lever, A. und Mackenzie, I. 2007. Sepsis: definition, epidemiology, and diagnosis. *BMJ,* 335**,** 879-83.

97. Levi, M., und Van Der Poll, T.2017. „Coagulation and Sepsis". *Thrombosis Research* 149 (Januar): 38–44. doi:10.1016/j.thromres.2016.11.007.

98. Levy, M. M., Fink, M. P., Marshall, J. C., Abraham, E., Angus, D., Cook, D., Cohen, J. u. a. 2003. „2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference". *Critical Care Medicine* 31 (4): 1250–56. doi:10.1097/01.CCM.0000050454.01978.3B.

99. Levy, M. M., Rhodes, A. Phillips, G. S., Townsend, S. R., Schorr, C. A., Beale, R., Osborn, T. u. a. 2014. „Surviving Sepsis Campaign: Association between Performance Metrics and Outcomes in a 7.5-Year Study". *Intensive Care Medicine* 40 (11): 1623–33. doi:10.1007/s00134-014-3496-0.

100. Lichtenstern, C., Herold, C., Mieth, M., Brenner, T., Decker, S., Busch, C. J., Hofer, S., Zimmermann, S., Weigand, M. A. und Bernhard, M. 2015. „Relevance of Candida and Other Mycoses for Morbidity and Mortality in Severe Sepsis and Septic Shock due to Peritonitis". *Mycoses* 58 (7): 399–407. doi:10.1111/myc.12331.

101. Lin, Michael Y., Robert A. Weinstein, und Bala Hota. 2008. „Delay of Active Antimicrobial Therapy and Mortality among Patients with Bacteremia: Impact of Severe Neutropenia". *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 52 (9): 3188–94. doi:10.1128/AAC.01553-07.

102. Lorente, L., Lorenzo, L., Martín, M. M., Jiménez, A. und Mora, M. L. 2006. „Meropenem by Continuous versus Intermittent Infusion in Ventilator-Associated Pneumonia due to Gram-Negative Bacilli“. *The Annals of Pharmacotherapy* 40 (2): 219–23. doi:10.1345/aph.1G467.

103. Lv, X., und Wang, H. 2016. „Pathophysiology of sepsis-induced myocardial dysfunction“. *Military Medical Research* 3 (September). doi:10.1186/s40779-016-0099-9.

104. Machado, F. R., Salomão, R., Rigato, O., Ferreira, E. M. Schettino, G., Mohovic, T., Silva, C., Castro, I. und Silva, E. 2013. „Late recognition and illness severity are determinants of early death in severe septic patients“. *Clinics* 68 (5): 586–91. doi:10.6061/clinics/2013(05)02.

105. Marcus, R., Paul, M, Elphick, H.und Leibovici, L. 2011. „Clinical Implications of β-Lactam-Aminoglycoside Synergism: Systematic Review of Randomised Trials“. *International Journal of Antimicrobial Agents* 37 (6): 491–503. doi:10.1016/j.ijantimicag.2010.11.029.

106. Marschall, J., Agniel, D., Fraser, V. J., Doherty, J. und Warren, D. K. 2008. „Gram-Negative Bacteraemia in Non-ICU Patients: Factors Associated with Inadequate Antibiotic Therapy and Impact on Outcomes“. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 61 (6): 1376–83. doi:10.1093/jac/dkn104.

107. Marshall, J. und Sweeney, D. 1990. Microbial infection and the septic response in critical surgical illness. Sepsis, not infection, determines outcome. *Arch Surg,* 125**,** 17-22; discussion 22-3.

108. Martin, G., Brunkhorst, F. M., Janes, M. J., Reinhart, K., Sundin, P. S., Garnett, K., Beale, R. 2009. The international PROGRESS registry of patients with severe sepsis; drotecogin alfa (activated) use and patient outcomes. *Crit Care,13(3), R103*

109. McGregor, Jessina C., Shayna E. Rich, Anthony D. Harris, Eli N. Perencevich, Regina Osih, Thomas P. Lodise, Ram R. Miller, und Jon P. Furuno. 2007. „A Systematic Review of the Methods Used to Assess the Association between Appropriate Antibiotic Therapy and Mortality in Bacteremic Patients“. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 45 (3): 329–37. doi:10.1086/519283.

110. Moerer, O., und Burchardi, H. 2006. „[The cost of sepsis]“. *Der Anaesthesist* 55 Suppl 1 (Juni): 36–42. doi:10.1007/s00101-006-1039-y.

111. Moerer, O., Schmid, A., Hofmann, M., Herklotz, A., Reinhart, K., Werdan, K., Schneider, H. und Burchardi, H. 2002. „Direct Costs of Severe Sepsis in Three German Intensive Care Units Based on Retrospective Electronic Patient Record Analysis of Resource Use“. *Intensive Care Medicine* 28 (10): 1440–46. doi:10.1007/s00134-002-1429-9.

112. Motzkus, Christine A., und Roger Luckmann. 2016. „Does Infection Site Matter? A Systematic Review of Infection Site Mortality in Sepsis“. *Journal of Intensive Care Medicine*, Februar. doi:10.1177/0885066615627778.

113. Mouncey, P. R., Osborn, T. M., Power, G. S., Harrison, D. A., Sadique, M. Z., Grieve, R. D., Jahan, R. u. a. 2015. „Trial of Early, Goal-Directed Resuscitation for Septic Shock“. *The New England Journal of Medicine* 372 (14): 1301–11. doi:10.1056/NEJMoa1500896.

114. Mouton, Y., und Dubreuil, L.1997. „In Vitro Antibiotics Testing and Its Relationship to Clinical Activity“. *Journal of Chemotherapy (Florence, Italy)* 9 Suppl 1 (Mai): 93–99.

115. Muller-Werdan, U. und Werdan, K. 2003. [End-organ damage in inflammation and sepsis]. *Internist (Berl),* 44**,** 864-71.

116. Nguyen, H. B., Jaehne, A. J., Jayaprakash, N., Semler, M. W., Hegab, S., Yataco, A. C., Tatem, G. u. a. 2016. „Early goal-directed therapy in severe sepsis and septic shock: insights and comparisons to ProCESS, ProMISe, and ARISE“. *Critical Care* 20. doi:10.1186/s13054-016-1288-3.

117. Nicolau, David P. 2008. „Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Meropenem“. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 47 Suppl 1 (September): S32-40. doi:10.1086/590064.

118. Nobre, V., Harbarth, S., Graf, J.-G., Rohner, P. und Pugin, J. 2008. „Use of Procalcitonin to Shorten Antibiotic Treatment Duration in Septic Patients: A Randomized Trial“. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 177 (5): 498–505. doi:10.1164/rccm.200708-1238OC.

119. Noll, I., Schweickert, B., Sin, M. A., Feig, M., Claus, H. und Eckmanns, T. 2012. „[Antimicrobial resistance in Germany. Four years of antimicrobial resistance surveillance (ARS)]“. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 55 (11–12):

1370–76. doi:10.1007/s00103-012-1559-3.

120. Ojeniran, M., Shouval, R., Miskin, I. N., Moses, A. E. und Shmueli, A. 2010. „Costs of Appropriate and Inappropriate Use of Antibiotics in the Emergency Department“. *The Israel Medical Association Journal: IMAJ* 12 (12): 742–46.

121. Opal, S. M. und Huber, C. E. 2002. „Bench-to-bedside review: Toll-like receptors and their role in septic shock“. *Critical Care* 6 (2): 125–36. doi:10.1186/cc1471.

122. Papp-Wallace, K. M., Endimiani, A., Taracila, M. A. und Bonomo, R. A. 2011. „Carbapenems: Past, Present, and Future“. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 55 (11): 4943–60. doi:10.1128/AAC.00296-11. doi:10.1002/14651858.CD003038.pub2.

123. Paul, M., Lador, A., Grozinsky-Glasberg, S. und Leibovici, L. 2014. „Beta Lactam Antibiotic Monotherapy versus Beta Lactam-Aminoglycoside Antibiotic Combination Therapy for Sepsis“. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, Nr. 1 (Januar): CD003344. doi:10.1002/14651858.CD003344.pub3.

124. Paul, M., Shani, V., Muchtar, E., Kariv, G., Robenshtok, E. und Leibovici L. 2010. „Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy of Appropriate Empiric Antibiotic Therapy for Sepsis“. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 54 (11): 4851–63. doi:10.1128/AAC.00627-10.

125. Pea, F. und Viale, P. 2006. „The Antimicrobial Therapy Puzzle: Could Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Relationships Be Helpful in Addressing the Issue of Appropriate Pneumonia Treatment in Critically Ill Patients?“ *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 42 (12): 1764–71. doi:10.1086/504383.

126. Pierluigi, V. und Fedrico, P. 2009. „Bench-to-Bedside Review: Appropriate Antibiotic Therapy in Severe Sepsis and Septic Shock--Does the Dose Matter?“ *Critical Care (London, England)* 13 (3): 214. doi:10.1186/cc7774.

127. Prowle, J. R., Heenen, S. und Singer, M. 2011. „Infection in the Critically Ill-Questions We Should Be Asking“. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 66 Suppl 2 (April): ii3-10. doi:10.1093/jac/dkq517.

128. Prückner, S. und Trentzsch, H. 2016. „Die frühe Diagnose ‚Sepsis‘ in der Notfall- und Rettungsmedizin“. *Intensiv-News* 20 (4/16): 1–5.

129. Ratzinger, F., Eichbichler, K., Schuardt, M., Tsirkinidou, I., Mitteregger, D. Haslacher, H., Perkmann, T., Schmetterer, K. G., Doffner, G.und Burgmann, H. 2015. „Sepsis in Standard Care: Patients' Characteristics, Effectiveness of Antimicrobial Therapy and Patient Outcome-a Cohort Study“. *Infection* 43 (3): 345–52. doi:10.1007/s15010-015-0771-0.

130. Reade, M. C. 2013. „Aggressive versus Conservative Initiation of Antibiotics“. *The Lancet Infectious Diseases* 13 (5): 388–89. doi:10.1016/S1473-3099(13)70061-6.

131. Reinhart, K., Brunkhorst, F. M., Bone, H. G., Bardutzky, J., Dempfle, C. E., Forst, H., Gastmeier, P., Gerlach, H., Grundling, M., John, S., Kern, W., Kreymann, G., Kruger, W., Kujath, P., Marggraf, G., Martin, J., Mayer, K., Meier-Hellmann, A., Oppert, M., Putensen, C., Quintel, M., Ragaller, M., Rossaint, R., Seifert, H., Spies, C., Stuber, F., Weiler, N., Weimann, A., Werdan, K. iund Welte, T. 2010. „Prevention, diagnosis, therapy and follow-up care of sepsis: 1st revision of S-2k guidelines of the German Sepsis Society and the German Interdisciplinary Association of Intensive Care and Emergency Medicine“. *Anaesthesist* 59 (4): 347-70. doi: 10.1007/s00101-010-1719-5.

132. Rello, J., Rodriguez, A., Lisboa, T., Gallego, M., Lujan, M. und Wunderink, R. 2009. „PIRO Score for Community-Acquired Pneumonia: A New Prediction Rule for Assessment of Severity in Intensive Care Unit Patients with Community-Acquired Pneumonia“. *Critical Care Medicine* 37 (2): 456–62. doi:10.1097/CCM.0b013e318194b021.

133. Retamar, P., Portillo, M. M., López-Prieto, M. D., Rodríguez-López, F., De Cueto, M., García, M. V., Gómez, M. J. u. a. 2012. „Impact of Inadequate Empirical Therapy on the Mortality of Patients with Bloodstream Infections: A Propensity Score-Based Analysis“. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 56 (1): 472–78. doi:10.1128/AAC.00462-11.

134. Rhodes, A., Evans, L. E., Alhazzani, W., Levy, M.M., Antonelli, M., Ferrer, R., Kumar, A. u. a. 2017. „Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016“. *Intensive Care Medicine* 43 (3): 304–77. doi:10.1007/s00134-017-4683-6.

135. Rivers, E., Nguyen, B., Havstad, S., Ressler, J., Muzzin, A., Knoblich, B., Peterson, E.,

Tomlanovich, M. und Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. 2001. „Early Goal-Directed Therapy in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock“. *The New England Journal of Medicine* 345 (19): 1368–77. doi:10.1056/NEJMoa010307.

136. Roberts, D. M., Liu, X., Roberts, J. A., Nair, P., Cole, L., Roberts, M. S., Lipman, J., Bellomo, R. und RENAL Replacement Therapy Study Investigators. 2015. „A Multicenter Study on the Effect of Continuous Hemodiafiltration Intensity on Antibiotic Pharmacokinetics“. *Critical Care (London, England)* 19: 84. doi:10.1186/s13054-015-0818-8.

137. Roberts, J.A., Abdul-Aziz, M.-H., Davis, J. S., Dulhunty, J. M., Cotta, M. O., Myburgh, J., Bellomo, R. und Lipman, J. 2016. „Continuous versus Intermittent β-Lactam Infusion in Severe Sepsis. A Meta-Analysis of Individual Patient Data from Randomized Trials“. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 194 (6): 681–91. doi:10.1164/rccm.201601-0024OC.

138. Roberts, J. A., Kirkpatrick, C. M. J., Roberts, M. S., Robertson, T. A., Dalley, A. J. und Lipman, J. 2009. „Meropenem Dosing in Critically Ill Patients with Sepsis and without Renal Dysfunction: Intermittent Bolus versus Continuous Administration? Monte Carlo Dosing Simulations and Subcutaneous Tissue Distribution“. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 64 (1): 142–50. doi:10.1093/jac/dkp139.

139. Roberts, J. A. und Lipman, J.2006. „Antibacterial Dosing in Intensive Care: Pharmacokinetics, Degree of Disease and Pharmacodynamics of Sepsis“. *Clinical Pharmacokinetics* 45 (8): 755–73. doi:10.2165/00003088-200645080-00001.

140. Roberts, J. A., Paul, S. K., Akova, M., Bassetti, M., De Waele, J. J., Dimopoulos, G., Kaukonen, K.-M. u. a. 2014. „DALI: Defining Antibiotic Levels in Intensive Care Unit Patients: Are Current β-Lactam Antibiotic Doses Sufficient for Critically Ill Patients?“ *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 58 (8): 1072–83. doi:10.1093/cid/ciu027.

141. Roberts, J. A., Michael S. Roberts, M. S., Robertson, T. A., Dalley, A. J. und Lipman, J. 2009. „Piperacillin Penetration into Tissue of Critically Ill Patients with Sepsis-Bolus versus Continuous Administration?“ *Critical Care Medicine* 37 (3): 926–33. doi:10.1097/CCM.0b013e3181968e44.

142. Roberts, J. A., Webb, S., Paterson, D., Ho, K. M. und Lipman, J.2009. „A Systematic Review on Clinical Benefits of Continuous Administration of Beta-Lactam Antibiotics“. *Critical Care Medicine* 37 (6): 2071–78. doi:10.1097/CCM.0b013e3181a0054d.

143. SAFE Study Investigators, Finfer, S. Bellomo, R., McEvoy, S, Lo, S. K., Myburgh, J., Neal, B. und Norton, R. 2006. „Effect of Baseline Serum Albumin Concentration on Outcome of Resuscitation with Albumin or Saline in Patients in Intensive Care Units: Analysis of Data from the Saline versus Albumin Fluid Evaluation (SAFE) Study“. *BMJ (Clinical Research Ed.)* 333 (7577): 1044. doi:10.1136/bmj.38985.398704.7C.

144. Savage, R. D., Fowler, R. A., Rishu, A. H., Bagshaw, S. M., Cook, D., Dodek, P., Hall, R. u. a. 2016. „The Effect of Inadequate Initial Empiric Antimicrobial Treatment on Mortality in Critically Ill Patients with Bloodstream Infections: A Multi-Centre Retrospective Cohort “. *PLoS ONE* 5 (11) doi: 10.1371/journal.pone.0154944.

145. Scaglione, F. und Paraboni, L. 2008. „Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of Antibacterials in the Intensive Care Unit: Setting Appropriate Dosing Regimens“. *International Journal of Antimicrobial Agents* 32 (4): 294–301. doi:10.1016/j.ijantimicag.2008.03.015.

146. Scheer, C. S., Fuchs, S., Kuhn, S.-O., Vollmer, M., Rehberg, S., Friesecke, S., Abel, P. u. a. 2016. „Quality Improvement Initiative for Severe Sepsis and Septic Shock Reduces 90-Day Mortality: A 7.5-Year Observational Study“. *Critical Care Medicine* 45 (2): 241-252. doi:10.1097/CCM.0000000000002069.

147. Schmitz, F.J. 2010. „ESBL-producing Enterobacteriaceae - A new challenge in antibiotic treatment“. *Arzneimitteltherapie*, Nr. 28: 201–9.

148. Schorr, C. A., und Dellinger. R. P. 2014. „The Surviving Sepsis Campaign: Past, Present and Future“. *Trends in Molecular Medicine* 20 (4): 192–94. doi:10.1016/j.molmed.2014.02.001.

149. Schottmüller, H. 1914. Wesen und Behandlung der Sepsis. *Verh Dtsch Ges Inn Med,*31**,** 257.

150. SepNet Critical Care Trials Group. 2016. „Incidence of Severe Sepsis and Septic Shock in German Intensive Care Units: The Prospective, Multicentre INSEP Study“. *Intensive Care Medicine* 42 (12): 1980–89. doi:10.1007/s00134-016-4504-3.

151. Seyler, L., Cotton, F., Taccone, F. S., De Backer, D., Macours, P., Vincent, J.-L. und

Jacobs, F. 2011. „Recommended β-Lactam Regimens Are Inadequate in Septic Patients Treated with Continuous Renal Replacement Therapy“. *Critical Care (London, England)* 15 (3): R137. doi:10.1186/cc10257.

152. Seymour, C. W., Liu, V. X., Iwashyna, T. J., Brunkhorst, F. M., Rea, T. D., Scherag, A., Rubenfeld, G. u. a. 2016. „Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)“. *JAMA* 315 (8): 762–74. doi:10.1001/jama.2016.0288.

153. Seymour, C. W., Gesten, F., Prescott, H. C., Friedrich, M. E., Iwashyna, T. J., Phillips, G. S., Lemeshow, S., Osborn, T., Terry, M. T., Levy, M. M. 2017. „Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis“. *NEJM* 376 (23): 2235-2244. doi: 10.10562/NEJMoa1703058

154. Shankar-Hari, M., Phillips, G. S., Levy, M. L., Seymour, C. W., Liu, V. X., Deutschman, C. S., Angus, D. C., Rubenfeld, G. D., Singer, M. und Sepsis Definitions Task Force. 2016. „Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)“. JAMA 315 (8): 775–87. doi:10.1001/jama.2016.0289.

155. Shiu, J., Wang, E., Tejani, A. M. und Wasdell, M. 2013. „Continuous versus Intermittent Infusions of Antibiotics for the Treatment of Severe Acute Infection“. The Cochrane Database of Systematic Reviews 3: CD008481. doi:10.1002/14651858.CD008481.pub2.

156. Sime, F. B., Roberts, M. S., Peake, S. L., Lipman, J. und Roberts J. A. 2012. „Does Beta-lactam Pharmacokinetic Variability in Critically Ill Patients Justify Therapeutic Drug Monitoring? A Systematic Review“. *Annals of Intensive Care* 2 (Juli): 35. doi:10.1186/2110-5820-2-35.

157. Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C. W., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., Bellomo, R. u. a. 2016. „The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)“. *JAMA* 315 (8): 801–10. doi:10.1001/jama.2016.0287.

158. Singer, M., und Glynne, P. 2005. „Treating Critical Illness: The Importance of First Doing No Harm“. *PLoS Medicine* 2 (6). doi:10.1371/journal.pmed.0020167.

159. Sinnollareddy, M. G., Roberts, M. S., Lipman, J. und Roberts, J. A. 2012. „β-Lactam Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Critically Ill Patients and Strategies for Dose Optimization: A Structured Review“. *Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology* 39 (6): 489–96. doi:10.1111/j.1440-1681.2012.05715.x.

160. statistisches Bundesamt Wiesbaden. 2016. „Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011 - Fachserie 1 Reihe 1.3 - 2014“. Fachserie 1 Reihe 1.3-2014. statistisches Bundesamt Wiesbaden.

161. Sterling, S. A., Miller, W. R., Pryor, J., Puskarich, M. A. und Jones, A. E. 2015. „The Impact of Timing of Antibiotics on Outcomes in Severe Sepsis and Septic Shock: A Systematic Review and Meta-Analysis“. *Critical Care Medicine* 43 (9): 1907–15. doi:10.1097/CCM.0000000000001142.

162. Sullivan, R. 1996. Thales to Galen: a brief journey through rational medical philosophy in ancient Greece. Part III: Galenic medicine. *Proc R Coll Physicians Edinb,* 26**,** 487-99.

163. Taccone, F. S., Laterre, P. F., Dugernier, T., Spapen, H., Delattre, I., Wittebole, X. De Backer, D. u. a. 2010. „Insufficient β-Lactam Concentrations in the Early Phase of Severe Sepsis and Septic Shock“. *Critical Care (London, England)* 14 (4): R126. doi:10.1186/cc9091.

164. Tamma, P. D., Putcha, N., Suh, Y. D., Van Arendonk, K. J., und Rinke, M. L. 2011. „Does Prolonged β-Lactam Infusions Improve Clinical Outcomes Compared to Intermittent Infusions? A Meta-Analysis and Systematic Review of Randomized, Controlled Trials“. *BMC Infectious Diseases* 11: 181. doi:10.1186/1471-2334-11-181.

165. Teo, J., Liew, Y., Lee, W. und Kwa., A. L. 2014. „Prolonged Infusion versus Intermittent Boluses of β-Lactam Antibiotics for Treatment of Acute Infections: A Meta-Analysis“. *International Journal of Antimicrobial Agents* 43 (5): 403–11. doi:10.1016/j.ijantimicag.2014.01.027.

166. Thalhammer, F., und Hörl, W. H.2000. „Pharmacokinetics of Meropenem in Patients with Renal Failure and Patients Receiving Renal Replacement Therapy“. *Clinical Pharmacokinetics* 39 (4): 271–79. doi:10.2165/00003088-200039040-00003.

167. Thalhammer, F., Traunmüller, F., Menyawi, I. E., Frass, M., Hollenstein, U. M., Locker, G. J., Stoiser, B., Staudinger, T., Thalhammer-Scherrer, R. und Burgmann, H. 1999. „Continuous

Infusion versus Intermittent Administration of Meropenem in Critically Ill Patients“. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 43 (4): 523–27.

168. Tröger, U., Drust, A., Martens-Lobenhoffer, J., Tanev, I., Braun-Dullaeus, R. C. und Bode-Böger, S. M. 2012. „Decreased Meropenem Levels in Intensive Care Unit Patients with Augmented Renal Clearance: Benefit of Therapeutic Drug Monitoring“. *International Journal of Antimicrobial Agents* 40 (4): 370–72. doi:10.1016/j.ijantimicag.2012.05.010.

169. Ulldemolins, M. und Rello, J. 2011. „The Relevance of Drug Volume of Distribution in Antibiotic Dosing“. *Current Pharmaceutical Biotechnology* 12 (12): 1996–2001.

170. Vazquez-Grande, G. und Kumar, A. 2015. „Optimizing Antimicrobial Therapy of Sepsis and Septic Shock: Focus on Antibiotic Combination Therapy“. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* 36 (1): 154–66. doi:10.1055/s-0034-1398742.

171. Vera, P., Palomar, M. und Álvarez-Lerma, F. 2014. „Quality Indicators on the Use of Antimicrobials in Critically Ill Patients“. *Medicina Intensiva / Sociedad Española De Medicina Intensiva Y Unidades Coronarias* 38 (9): 567–74. doi:10.1016/j.medin.2014.04.009.

172. Wekken, Lena C. W. van der, Nadia Alam, Frits Holleman, Pieternel van Exter, Mark H. H. Kramer, und Prabath W. B. Nanayakkara. 2016. „Epidemiology of Sepsis and I ts Recognition by Emergency Medical Services Personnel in the Netherlands“. *Prehospital Emergency Care: Official Journal of the National Association of EMS Physicians and the National Association of State EMS Directors* 20 (1): 90–96. doi:10.3109/10903127.2015.1037476.

173. Weber, R. L., Flaherty, S. K., Chase, M., Dugas, A. F., Graver, A. M., Salciccioli, J. D., Cocchi, M. N., Donnino. M.W. 2014. „Septic Shock and Adequacy of Early Empiric Antibiotics in the Emergency Department“. *The Journal of Emergency Medicine* 47 (5): 601–7. doi:10.1016/j.jemermed.2014.06.037.

174. Yan, C., und Gao, H. 2012. „New insights for C5a and C5a receptors in sepsis“. *Frontiers in Immunology* 3 (Dezember). doi:10.3389/fimmu.2012.00368.

175. Yébenes, J. C., Ruiz-Rodriguez, J. C., Ferrer, R., Clèries, M., Bosch, A., Lorencio, C., Rodriguez, A. u. a. 2017. „Epidemiology of Sepsis in Catalonia: Analysis of Incidence and Outcomes in a European Setting“. *Annals of Intensive Care* 7 (1): 19. doi:10.1186/s13613-017-0241-1.

176. Yokota, P. K. O., Marra, A. R., Martino, M. D. V., Victor, E. S., Durão, M. S., Edmond, M. B. und Dos Santos, O. F. P. 2014. „Impact of Appropriate Antimicrobial Therapy for Patients with Severe Sepsis and Septic Shock-a Quality Improvement Study“. *PloS One* 9 (11): e104475. doi:10.1371/journal.pone.0104475.

177. Zaragoza, R., Artero, A., Camarena, J. J., Sancho, S., Nogueira, J .M. 2003. „The influence of inadequate empirical *antimicrobial treatment on patients with bloodstream infections in an intensive care unit ".Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 9 (5): 412-418. 1198-743X

178. Zilberberg, M. D., Kollef, M. H., Arnold, H., Labelle, A., Micek, S. T., Kothari, S. und Shorr, A. F. 2010. „Inappropriate Empiric Antifungal Therapy for Candidemia in the ICU and Hospital Resource Utilization: A Retrospective Cohort Study“. *BMC Infectious Diseases* 10 (Juni): 150. doi:10.1186/1471-2334-10-150.

179. Zilberberg, M. D., Shorr, A. F., Micek, S. T., Vazquez-Guillamet, C.und Kollef, M. H. 2014. „Multi-Drug Resistance, Inappropriate Initial Antibiotic Therapy and Mortality in Gram-Negative Severe Sepsis and Septic Shock: A Retrospective Cohort Study“. *Critical Care (London, England)* 18 (6): 596. doi:10.1186/s13054-014-0596-8.

7.2 Abbildungen

Abb. 1: Kriterien zur Identifikation von Patienten mit Sepsis oder septischem Schock [157]
Abb. 2: Überlebensrate in Abhängigkeit von der Dauer bis zur adäquaten Initialtherapie [86]
Abb. 3: Zeit bis zur Antibiotikagabe in der Notaufnahme und Sterblichkeit [157]
Abb. 4: Zeitstrahl
Abb. 5: Benutzeroberfläche SIQ (allgemeine Daten)
Abb. 6: Benutzeroberfläche SIQ (Mikrobiologie, Fokus, Therapie)
Abb. 7: Darstellung Boxplot
Abb. 8: Patientenalter zum Zeitpunkt der Sepsisdiagnose
Abb. 9: 28- Tage- und 90-Tage-Sterblichkeit
Abb. 10: Boxplot der medianen ITS-Verweildauer
Abb. 11: Verteilung der Erreger in positiven Kulturen
Abb. 12: Blutkulturdiagnostik vor und nach Einleitung der Antibiotikatherapie
Abb. 13: Erreger in positiven Blutkulturen vor Therapieeinleitung und nach Therapieeinleitung
Abb. 14: Erreger in Abstrichen vom Infektionsherd
Abb. 15: die 10 am häufigsten eingesetzten Substanzklassen
Abb. 16: die 10 am häufigsten eingesetzten Antibiotika
Abb. 17: Häufigkeitsverteilung der eingesetzten Antimykotika
Abb. 18: Einteilung Patientenkollektiv
Abb. 19: 28- und 90-Tage-Sterblichkeit, Zeit der ersten kalkulierten Antibiotikagabe
Abb. 20: 28- und 90-Tage-Sterblichkeit, Adäquatheit, Zeit bis zur ersten kalk. Antibiotikagabe
Abb. 21: Boxplot der medianen Intensivliegedauer
Abb. 22: Boxplot der medianen Krankenhausliegedauer
Abb. 23: logistisches Modell mit sortierten Odds Ratios
Abb. 24: 28-Tage-, 90-Tage-, Intensiv- und Krankenhaussterblichkeit
Abb. 25: Therapiedauer und Gesamtdosis
Abb. 26: Überlebensrate in Abhängigkeit von der Dauer bis zur adäquaten Initialtherapie [86]
Abb. 27: Unterteilung antimikrobielle Therapie in Bezug auf die Abnahme von Blutkulturen
Abb. 28: Plasmaspiegel von Betalaktamantibiotika bei verschiedenen Dosierungsregimen [1]
Abb. 29: Plasmaspiegel von Meropenem bei verschiedenen Dosierungsregimen [1]

7.3 Tabellen

Tab. 1: ACCP/SCCM- Diagnosekriterien für Sepsis (abgewandelt) [18]
Tab. 2: Sequential (Sepsis related) Organ Failure Assesment Score [157]
Tab. 3: Patientenkollektiv
Tab. 4: Ort der Sepsisentstehung
Tab. 5: Ort der Sepsisdiagnose
Tab. 6: Fokus, ITS-Sterblichkeit und durchschnittliche ITS-Liegedauer
Tab. 7: Verteilung multiresistenter Erreger in positiven Kulturen
Tab. 8: Sterblichkeit und Liegedauer bei Patienten mit und ohne antimykotische Therapie
Tab. 9: Sterblichkeit und Liegedauer nach abschließender Bewertung der vorbestehenden, fortgeführten Therapie
Tab. 10: Sterblichkeit und Liegedauer nach abschließender Bewertung der zum Sepsiszeitpunkt umgesetzten, vorbestehenden oder begonnenen Therapie
Tab. 11: Sterblichkeit und Liegedauer in Bezug auf den Zeitraum der ersten kalkulierten Antibiotikatherapie
Tab. 12: Sterblichkeit und Liegedauer in Bezug auf die Adäquatheit und den Zeitraum der ersten kalkulierten Antibiotikatherapie
Tab. 13: allgemeine Parameter der untersuchten Patienten
Tab. 14: 28-Tage-, 90-Tage-, Intensiv- und Krankenhaussterblichkeit
Tab. 15: Totaldosis, Therapiedauer, Liegedauer auf der Intensivstation und im Krankenhaus

7.4 Abkürzungsverzeichnis

28TSK	28-Tage-Sterblichkeit
90TSK	90-Tage-Sterblichkeit
Abb.	Abbildung
AMP	antimikrobielle Peptide
APC	Antigen Presenting Cell
BK	Blutkulturen
CD	Cluster of Differentiation
EGDT	Early Goal Directed Therapy
EBSL	Extended Spectrum Betalactamase
IMC	Intermediate Care
ITS-LD	ITS-Liegedauer
ITS-STK	ITS-Sterblichkeit
KH-LD	Krankenhaus-Liegedauer
KNS	Koagulasenegative Staphylokokken
KH-STK	Krankenhaus-Sterblichkeit
LOS	Length of Stay
MAD	mittlerer arterieller Blutdruck
MBL	Mannose-bindendes Lektin
MD-R PA	Multidrug-Resistant Pseudomonas aeruginosa
MHC	Major Histocompatibility Complex
MHK	minimale Hemmkonzentration
MRSA	Methicillin resistenter Staphylococcus aureus
PAMP	Pathogen Associated Molecular Pattern
PIRO	Predisposition, Infection, Response, Organ Dysfunction
QM	Qualitätsmanagement
PRR	Pattern Recognition Receptor
RCT	Randomised Controlled Trial (randomisiert kontrollierte Studie)
SAPS	Simplified Acute Physiology Score
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment-Score
SSC	Surviving Sepsis Campaign
SvO_2	zentralvenöse Sauerstoffsättigung
SVR	Stroke Volume Resistance
Tab.	Tabelle
TDM	Therapeutic Drug Monitoring
TLR	Toll Like Receptor
TSS	Toxic Shock Syndrom
VAP	ventilatorassoziierte Pneumonie
VRE	Vancomycin resistente Enterokokken
ZVD	zentralvenöser Druck

8. Anhang

8.1 eidesstattliche Erklärung

„Ich, Hannes Martin Lothar Fürstenberg, erkläre hiermit, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Untersuchungen zur primär kalkulierten antiinfektiven Therapie bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock unter besonderer Berücksichtigung des Antibiotikums Meropenem“ selbst verfasst habe. Zudem wurden keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel zur Erstellung dieser Arbeit benutzt. Weiterhin wurde die Arbeit ohne die unzulässige Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen wurden keine Kopien anderer Arbeiten genutzt.“

8.2 Danksagung

Mein erster herzlicher Dank gilt Herrn PD Dr. med. Matthias Gründling, der dieses spannende Thema konzipiert und mir zur Bearbeitung überlassen hat. Dabei unterstützte er stets unsere Arbeitsgruppe und inspirierte uns mit neuen Impulsen, zur Mitkonzeption der Fragestellung, während der Datenerhebung sowie der finalen Korrektur der Veröffentlichung und der Dissertationsarbeit. Ich möchte an dieser Stelle meine Wertschätzung für die mir in Ihrer Klinik zuteil gewordene fundierte klinische Ausbildung ausdrücken, die mir die Arbeit an der Fragestellung erleichtert hat. Herrn Prof. Christoph Bandt und Herrn Marcus Vollmer vom Institut für Mathematik und Informatik bin ich für die Unterstützung bei der statistischen Analyse dankbar. Meinen Studienschwestern Manuela Gerber und Liane Guderian sei gedankt für die gemeinsame Arbeit. Ihr Fleiß und Durchhaltevermögen bei den vorbereitenden Datenerhebungen waren die Grundlage dieser Arbeit.