

Aus der Klinik für Anästhesiologie- Anästhesie, Intensiv-, Notfall- und Schmerzmedizin

(Direktor: Univ. - Prof. Dr. med. Klaus Hahnenkamp)

der Universitätsmedizin der Universität Greifswald

Albuminsubstitution in der schweren Sepsis und dem septischen Schock

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung des akademischen

Grades

Doktor der Medizin

(Dr. med.)

der

Universitätsmedizin

der

Universität Greifswald

2022

vorgelegt von: Eric Moegelin

geb. am: 02.01.1987

in: Wolgast

Dekan: Prof. Dr. med. Karlhans Endlich

1. Gutachter/in: Herr Prof. Dr. Klaus Hahnenkamp

2. Gutachter/in: Herr Dr. med. Matthias Gründling

3. Gutachter/in: Herr Prof. Dr. Matthias Heckmann

Ort, Raum: Greifswald, J 02.17

Tag der Disputation: 10.05.2023

INHALTSVERZEICHNIS

1	Einleitung.....	1
1.1	Definition der Sepsis.....	2
1.2	Pathophysiologie der Sepsis	6
1.2.1	Pathogenerkennung	6
1.2.2	Inflammatorische Mediatoren.....	6
1.2.3	Störung der Blutgerinnung.....	7
1.2.4	Endothelschäden	8
1.3	Albumin	10
1.3.1	Albumin in der Sepsis.....	11
1.3.2	Albumin als Therapieoption	11
1.4	Stand der Forschung zur Albuminsubstitution	13
1.5	Zielsetzung und Fragestellung	16
2	Methodik	17
2.1	Studiendesign	17
2.2	Patient*innen.....	17
2.3	Definitionen.....	18
2.4	Datenerhebung	18
2.4.1	„Sepsis Informationssystem zur Qualitätssicherung“	19
2.4.2	„Integrated Care Manager“	19

2.5	Gruppierung der Patient*innen.....	20
2.5.1	Gruppe A: Nach Serumalbuminkonzentration und „ohne Albuminsubstitution“	20
2.5.2	Gruppe B: Nach Serumalbuminkonzentration und „mit Albuminsubstitution“	20
2.5.3	Nach Sepsisfokus	22
2.6	Statistische Auswertung	22
2.7	Ethik.....	23
3	Ergebnisse	24
3.1	Gesamtkollektiv	24
3.1.1	Alter und Geschlecht	24
3.1.2	Sepsisschwere und „APACHE II Score“	25
3.1.3	Sepsisfokus.....	26
3.1.4	Letalität	27
3.2	Patient*innen „ohne Albuminsubstitution“ (Gruppe A).....	27
3.2.1	Charakteristika und Verteilung.....	27
3.2.2	Letalität der „Gruppe A“	30
3.2.3	Letalität der Untergruppen „1 A bis 4 A“ im Vergleich	30
3.3	Patient*innen „mit Albuminsubstitution“ (Gruppe B)	31
3.3.1	Charakteristika und Verteilung.....	31
3.3.2	Letalität „mit Albuminsubstitution“	33
3.3.3	Letalität der Untergruppen der „Gruppe B“ im Vergleich	34
3.3.4	„Responder“ und „Nonresponder“	34

3.4	Gruppen „mit Albuminsubstitution“ versus „ohne Albuminsubstitution“	36
3.4.1	Univariater Vergleich „mit und ohne Albuminsubstitution“	36
3.4.2	Univariater Vergleich der Untergruppen „1 A/B und 2 A/B“	38
3.4.3	Überlebenszeitanalyse für 90 Tage „mit und ohne Albuminsubstitution“	40
3.5	Ohne Therapie versus „Responder“	41
3.5.1	Univariater Vergleich von „Respondern“ und Patient*innen der „Gruppe A“	41
3.5.2	Überlebenszeitanalyse für 90 Tage der „Responder“ und Patient*innen „ohne Albuminsubstitution“	41
3.5.3	Vergleich der Untergruppen „1 A und 2 A“ in der „Gruppe A“ mit den „Gruppen 1 B und 2 B“ der „Responder“ in „Gruppe B“	42
3.6	Multivariate Regressionsanalyse	43
4	Diskussion	45
4.1	Die Studienpopulation	45
4.1.1	Ohne Albuminsubstitution „Gruppe A“	47
4.1.2	Mit Albumtherapie „Gruppe B“	49
4.2	Ohne Albuminsubstitution (A) versus mit Albuminsubstitution (B)	49
4.2.1	Vergleich der Untergruppen „1 A/B bis 4 A/B“	51
4.2.2	Überlebenszeitanalyse „mit“ versus „ohne Albumintherapie“	52
4.2.3	„Responder“ und Patient*innen „ohne Albuminsubstitution“ in der Hypalbuminämie ..	53
4.2.4	Albuminsubstitution in der multivariaten Analyse	54
4.3	Limitationen der Arbeit	57

5	Zusammenfassung	59
6	Abkürzungsverzeichnis	61
7	Tabellenverzeichnis	63
9	Grafikverzeichnis.....	65
10	Literaturverzeichnis.....	67
11	Anhang.....	75
11.1	Eidesstattliche Erklärung.....	75
11.2	Lebenslauf	76
11.3	Danksagung	77

1 EINLEITUNG

Die weltweite Inzidenz der Sepsis schwankt in retrospektiven Studien zwischen 51 pro 100.000¹ bis 300 pro 100.000 Fällen². Die Letalität dieser Erkrankung liegt einer aktuellen Studie zufolge, international betrachtet, bei etwa 43 %³.

Studien zur Erkrankungsrate und Sterblichkeit der Sepsis auf nationaler Ebene in Deutschland ergaben eine Inzidenz von 138 Fällen pro 100 000 Einwohner pro Jahr und eine Letalität von 49.5 %⁴.

Unspezifische Symptome wie Tachykardie, Tachypnoe, Fieber oder Hypotonie können die Diagnosestellung erschweren und damit eine rechtzeitige und adäquate Therapie verzögern. Eine möglichst frühzeitige medikamentöse und insbesondere eine antiinfektive Behandlung ist jedoch unabdingbar, um das Risiko für den*die Patient*in an einer Sepsis zu versterben zu minimieren^{5,6}. In den nationalen Leitlinien zur Therapie des septischen Schocks wird der zeitnahe Beginn, bestenfalls innerhalb von sechzig Minuten, mit einer Breitspektrumantibiotikatherapie empfohlen. Es handelt sich somit um einen Notfall bei dem Sepsispatient*innen schnell als solche erkannt werden sollten und umgehend einer entsprechenden Therapie zugeführt werden müssen.⁷ Zum therapeutischen Konzept in der Sepsis zählen, neben Antiinfektiva und Fokussanierung, eine Reihe weiterer Behandlungen wie beispielsweise Glukokortikoide, die Flüssigkeitssubstitution oder die Gabe von Humanalbumin⁷. Letzteres hat als kolloidale Flüssigkeit möglicherweise einen positiven Einfluss auf die Hämodynamik von Patient*innen⁸. Ein Nutzen bezüglich der Letalität in der Sepsis konnte jedoch für Albumin bislang nicht nachgewiesen werden⁷.

In der hier vorliegenden Studie untersuchten wir Patient*innendaten aus dem Zeitraum von 2010 bis 2015 auf einen Zusammenhang der Letalität der Sepsis und einer Albuminsubstitution. Dazu nutzen wir die Daten von Patient*innen, die auf der „Intensivstation 1“ der Universitätsmedizin Greifswald wegen einer schweren Sepsis oder einem septischen Schock behandelt wurden.

1.1 DEFINITION DER SEPSIS

Die Sepsis ist eine lebensbedrohliche, dysregulierte Reaktion eines Wirtes auf eine Infektion mit daraus folgenden Organschäden^{9,10}. Diese zugrundeliegende Inflammation kann durch grampositive und negative Bakterien, Pilze¹¹ sowie Viren¹² hervorgerufen werden. Die Sepsis ist allerdings nicht durch das Vorhandensein von pathogenen Erregern definiert, sondern vielmehr durch das Vorliegen bestimmter Symptomkonstellationen, verursacht durch Schädigung von Gewebe und Organen.¹⁰ Dies ist der Tatsache geschuldet, dass in etwa 30 % der Sepsisfälle kein eindeutiger mikrobiologischer Nachweis für eine Infektion erbracht werden kann, obwohl aus klinischer Betrachtung eine Infektion wahrscheinlich erscheint¹³. Um die Sepsis möglichst sicher diagnostizieren zu können, wurden daher auf einer Konsensuskonferenz des „American College of Clinical Pharmacy“ (ACCP) und der „Society of Critical Care Medicine“ (SCCM) festgelegt, dass eine mikrobiologisch oder klinisch gesicherte Infektion in Kombination mit mindestens zwei Kriterien des „systemic inflammatory response syndrome“ (SIRS) vorliegen muss (siehe Tabelle 1). Neuere Erkenntnisse in der Pathophysiologie und Epidemiologie der Sepsis machten eine Überarbeitung der Sepsisdefinition und ihrer Kriterien nötig. Daraufhin bildeten die zwei führenden Fachgesellschaften, die „European Society of Intensive Care Medicine“ und die „Society of Critical Care Medicine“, eine internationale „Taskforce“ zur Erarbeitung und Validierung einer neuen Definition. In einer multizentrischen, retrospektiven Kohortenstudie wurde festgestellt, dass die bisher genutzten „SIRS-Kriterien“ zur Diagnosestellung der Sepsis einen niedrigeren prädiktiven Wert besitzen, als der „Sequential (Sepsis-related) Organfailure Assessment Score“ (SOFA-Score) (siehe Tabelle 2)¹⁴. Als Konsequenz wurden in einer Konsensentscheidung im Jahr 2016 die relativ unspezifischen „SIRS-Kriterien“ aus der neuen Definition für die Sepsis gestrichen. Der „SOFA-Score“ hingegen wurde als Diagnostikum aufgenommen. Für eine möglichst zeitnahe Diagnosestellung, auch außerhalb von intensivmedizinischen Einrichtungen, wurde der „quick Sequential (Sepsis-related) Organfailure Assessment Score“ (q-SOFA-Score), als adaptierte Variante, empfohlen. Dadurch werden, der Pathologie der Sepsis folgend, die Organschäden vermehrt in den Vordergrund gerückt. Diese Änderungen könnten ein früheres und besseres Erkennen der Sepsis ermöglichen und damit für die Therapie wichtige Zeit sparen.^{9,15} Jedoch stehen der „SOFA-Score“ sowie der „q-SOFA-Score“ in stetiger Kritik^{16–18}.

Insbesondere der „q-SOFA-Score“ zeigt eine niedrige Sensitivität¹⁶. Zudem zeigen sich kaum valide Daten, die dieses Werkzeug als alleiniges Screening unterstützen, woraufhin in den aktuellen Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der Sepsis von der Nutzung des „q-SOFA-Scores“ als einzige Screeningmethode auf eine Sepsis abgeraten wird.^{7,9,16–18} Eine alternative Empfehlung geben die Leitlinien bisher nicht. R. Serafim sowie M. Singer et al. jedoch fordern bereits 2018 unabhängig voneinander die Nutzung des „q-SOFA-Score“ in Verbindung mit den „SIRS-Kriterien“^{17,18}. Wie genau eine Zusammenführung dieser beiden Screening-Methoden aussehen könnte ist noch nicht untersucht. In der Universitätsmedizin Greifswald wird bereits seit 2016 eine Verbindung der „SIRS-Kriterien“ und des „q-SOFA-Scores“, in Form einer Kitteltaschenkarte, genutzt (siehe Grafik 1).

Könnte es Sepsis sein? – Sepsis erkennen		Sofortmaßnahmen – Sepsis behandeln	
Mindestens 2 der folgenden objektiven Kriterien? 18+		<div style="background-color: #4a7ebb; color: white; padding: 5px; border-radius: 10px; display: inline-block;"> NIMM VIER </div> <ul style="list-style-type: none"> Blutkultur vor Antibiotikatherapie (mind. 2 Paar) + Proben vom Infektionsherd Laktat (bei ≥ 2 mmol/l 1–2 stdl. Kontrolle) + weitere Laborparameter BGA, Diff.-BB, CRP, PCT, Harnstoff, Leber, Gerinnung, Elektrolyte, Glukose, Kreatinin Überwachung der Vitalfunktionen mind. stündlich HF, RR, AF, SpO₂, Urinausscheidung Fokussuche Anamnese, körperliche Untersuchung, Bildgebung 	
<div style="display: flex;"> <div style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg); font-weight: bold; margin-right: 5px;">J A ▼</div> <div> <input type="checkbox"/> Atemfrequenz ≥ 22 /min oder paCO₂ ≤ 33 mmHg <input type="checkbox"/> SpO₂ $< 95\%$ <input type="checkbox"/> Temperatur $\leq 36,0^\circ\text{C}$ oder $\geq 38,0^\circ\text{C}$ <input type="checkbox"/> Leukozytenzahl $< 4,0$ Gpt/l, $> 12,0$ Gpt/l oder $> 10\%$ unreife Neutrophile <input type="checkbox"/> Herzfrequenz ≥ 90 /min <input type="checkbox"/> Systolischer Blutdruck ≤ 100 mmHg <input type="checkbox"/> Bewusstseinsminderung oder neu aufgetretene Verwirrtheit <input type="checkbox"/> Haut: marmoriert aschgrau zyanotisch </div> </div>			
<div style="background-color: #4a7ebb; color: white; padding: 5px; border-radius: 10px; display: inline-block;"> Kritische*r Patient*in </div>		<div style="background-color: #4a7ebb; color: white; padding: 5px; border-radius: 10px; display: inline-block;"> GIB VIER </div> <ul style="list-style-type: none"> Breitbandantibiotika i.v. innerhalb 1 h nach Blutkulturentnahme O₂-Zufuhr Herdsanierung Operation, Drainage, Entfernung von Fremdkörpern Bei Schock u/o Hypoperfusion mind. 30 ml/kgKG Kristalloide innerhalb der ersten 3 h, Vasopressoren 	
Nachgewiesene oder vermutete Infektion?			
<div style="display: flex;"> <div style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg); font-weight: bold; margin-right: 5px;">J A ▼</div> <div> <input type="checkbox"/> Lunge Husten, Kurzatmigkeit, Rasselgeräusche <input type="checkbox"/> Abdomen Schmerz, Peritonismus <input type="checkbox"/> Urogenital schmerzhaftes u/o häufiges Wasserlassen, Geruch, Ausfluss <input type="checkbox"/> Knochen & Weichteile Schmerzen, Rötung, Schwellung, Implantat <input type="checkbox"/> Haut infizierte Wunden, Phlegmone, Eiter, nicht wegdrückbarer Ausschlag (Petechien) <input type="checkbox"/> Katheter-assoziiert Verweilkanülen, Dauerkatheter, invasive Medizinprodukte <input type="checkbox"/> ZNS Delirium, Somnolenz, Unruhe, Desorientiertheit, Nackensteife, Kopfschmerzen <input type="checkbox"/> Ja, aber Fokus unbekannt </div> </div>		<div style="background-color: #4a7ebb; color: white; padding: 5px; border-radius: 10px; display: inline-block;"> Besonderes Risiko </div> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Immunschwäche (Steroide, Chemotherapie, Asplenie, Diabetes mellitus) <input type="checkbox"/> Verweilkanülen, Dauerkatheter oder andere invasive Medizinprodukte <input type="checkbox"/> Wunden, gestörte Hautintegrität <input type="checkbox"/> Alter > 75 Jahre <input type="checkbox"/> Schwangerschaft & Wochenbett <input type="checkbox"/> kürzlich erfolgte Operation oder Trauma <input type="checkbox"/> Sturz ohne adäquates Trauma <input type="checkbox"/> Wiedervorstellung innerhalb 48 h <input type="checkbox"/> in 18 h Stunden keinen Urin gelassen 	
<div style="background-color: #4a7ebb; color: white; padding: 5px; border-radius: 10px; display: inline-block;"> Sepsisverdacht </div>			
<div style="display: flex;"> <div style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg); font-weight: bold; margin-right: 5px;">J A ▼</div> <div> <input type="checkbox"/> Kreislauf systolischer Blutdruck < 90 mmHg oder mittlerer arterieller Blutdruck < 65 mmHg über mind. eine Stunde oder Notwendigkeit von Vasopressoren trotz adäquater Volumenzufuhr (septischer Schock) <input type="checkbox"/> ZNS neuer veränderter Mentalstatus <input type="checkbox"/> Lunge SpO₂ $< 90\%$ ($< 88\%$ bei COPD) unter Raumluft oder paO₂/FiO₂ ≤ 33 kPa (≤ 250 mmHg) unter O₂-Gabe <input type="checkbox"/> Niere Diurese $\leq 0,5$ ml/kg/h für ≥ 2 h (trotz adäquatem Volumenstatus) oder Anstieg Serumkreatinin $> 2 \times$ oberhalb des lokalen Referenzbereiches <input type="checkbox"/> Gerinnung Thrombozytenabfall $> 30\%$ in 24 h oder Thrombozytenzahl ≤ 100 Gpt/l <input type="checkbox"/> Leberversagen Anstieg Bilirubin $> 2 \times$ oberhalb des lokalen Referenzbereiches <input type="checkbox"/> Metabolische Azidose Base Excess ≤ -5 mmol/l oder Laktat ≥ 2 mmol/l </div> </div>		<div style="background-color: #4a7ebb; color: white; padding: 5px; border-radius: 10px; display: inline-block;"> NOTFALL! SOFORTMAßNAHMEN BEGINNEN! INTENSIVMEDIZINER*IN HINZUZIEHEN! </div>	
<div style="background-color: #4a7ebb; color: white; padding: 5px; border-radius: 10px; display: inline-block;"> SEPSIS! </div>			

Grafik 1: Kitteltaschenkarte der Universitätsmedizin Greifswald „Sepsis erkennen“, enthalten sind Kriterien des „q-SOFA-Scores“ und der „SIRS-Kriterien“ sowie Empfehlungen für Sofortmaßnahmen, Copyright © PD Dr. med. habil. Matthias Gründling

I. Nachweis oder Verdacht einer Infektion

Diagnose einer Infektion über den mikrobiologischen Nachweis oder durch klinische Kriterien

II. Systemic inflammatory host response (SIRS) (mind. 2 Kriterien)

- Fieber ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) oder Hypothermie ($\leq 36^{\circ}\text{C}$) bestätigt durch eine rektale oder intravasale oder vesikale Messung
- Tachykardie: Herzfrequenz ≥ 90 /min
- Tachypnoe (Frequenz ≥ 20 /min) o. Hyperventilation ($\text{PaCO}_2 \leq 4.3$ kPa/ ≤ 33 mmHg)
- Leukozytose ($\geq 12000/\text{mm}^3$) oder Leukopenie ($\leq 4000/\text{mm}^3$) 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 Stunden oder Thrombozytenzahl $\leq 100.000/\text{mm}^3$. Eine Thrombozytopenie durch akute Blutung oder immunologische Ursachen muss ausgeschlossen sein.
- Arterielle Hypoxämie: $\text{PaO}_2 \leq 10$ kPa (≤ 75 mmHg) unter Raumluft oder ein $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Verhältnis von ≤ 33 kPa (≤ 250 mmHg) unter Sauerstoffapplikation, eine manifeste Herz- oder Lungenerkrankung muss als Ursache der Hypoxämie ausgeschlossen sein
- Renale Dysfunktion: Eine Diurese von ≤ 0.5 ml/kg/h für wenigstens 2 Stunden trotz ausreichender Volumensubstitution und/oder ein Anstieg des Serumkreatinins $> 2\times$ oberhalb des lokal üblichen Referenzbereiches
- Metabolische Azidose: Base Excess ≤ -5 mmol/l oder eine Laktatkonzentration $> 1,5\times$ oberhalb des lokal üblichen Referenzbereiches

Sepsis: Kriterien I und II

Schwere Sepsis: Kriterien I, II und III

Septischer Schock: Kriterien I und II sowie für wenigstens 1 Stunde ein systolischer arterieller Blutdruck ≤ 90 mmHg bzw. ein mittlerer arterieller Blutdruck ≤ 65 mmHg oder notwendiger Vasopressoreinsatz, um den systolischen arteriellen Blutdruck ≥ 90 mmHg oder den arteriellen Mitteldruck ≥ 65 mmHg zu halten. Die Hypotonie besteht trotz adäquater Volumengabe und ist nicht durch andere Ursachen zu erklären.

Tabelle 1: Tabelle der Sepsis Kriterien der Sepsis Definition von 1992, modifiziert nach „Definitions for sepsis and organ failure and for the use of innovative therapy in sepsis“¹

Respirationstrakt	Nervensystem	Kreislaufsystem	Leberfunktion	Blutgerinnung	Nieren	SOFA score
PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	Glasgow Coma Scale	mittler Blutdruck oder Vasopressorgabe	Bilirubin (mg/dl) [μmol/L]	Plättchen ×10 ³ /μl	Kreatinin (mg/dl) [μmol/L] (oder Diurese in ml/d)	Punkte
< 400	13–14	MAP < 70 mm/Hg	1.2–1.9 [> 20-32]	< 150	1.2–1.9 [110-170]	1
< 300	10–12	Dopamin ≤ 5 oder Dobutamin (jeder Dosierung)	2.0–5.9 [33-101]	< 100	2.0–3.4 [171-299]	2
< 200 und beatmet	6–9	Dopamin > 5 oder Adrenalin ≤ 0.1 oder Noradrenalin ≤ 0.1	6.0–11.9 [102-204]	< 50	3.5–4.9 [300-440] (oder < 500)	3
< 100 und beatmet	< 6	Dopamin > 15 oder Adrenalin > 0.1 oder Noradrenalin > 0.1	> 12.0 [> 204]	< 20	> 5.0 [> 440] (oder < 200)	4
		(Vasopressordosierung in μg/kg/min)	bei Bilirubinwerten kleiner 1.2 ist der Score 0			

*Tabelle 2: „Sequential (Sepsis-related) Organfailure Assessment Score“ (SOFA): Pro Organsystem wird ein Punktwert entsprechend den angegebenen Parametern vergeben. Können Patient*innen keine Punktwert zugeordnet werden, werden null Punkte vergeben. Der „SOFA-Score“ ist ein Werkzeug zur Einschätzung des Outcomes und der Schwere der Erkrankung.¹⁵*

Kriterien	qSOFA score
niedriger Blutdruck (systolischer Blutdruck ≤ 100 mmHg)	1
hohe Atemfrequenz (≥ 22 Atemzüge/min)	1
veränderter Mentalstatus (GCS < 15)	1

Tabelle 3 „q-SOFA-Score“: Eine vereinfachte Form des „SOFA-Scores“ zur Anwendung im präklinischen Bereich. Bei zutreffen mindestens zwei der drei Kriterien muss an das Vorliegen einer Sepsis gedacht werden¹⁵

1.2 PATHOPHYSIOLOGIE DER SEPSIS

Die Pathophysiologie der Sepsis ist komplexer als die alleinige immunologische Reaktion auf eine Infektion. Es handelt sich eher um einen multifaktoriellen Prozess der Organschädigung bedingt durch Immundysregulation, Endothelschädigung, Gerinnungsaktivierung sowie Gewebehypoxie. Die Pathogenese der Sepsis ist bei Weitem nicht endgültig verstanden und zudem von immenser Komplexität, sodass im Folgenden lediglich auf die entscheidenden Punkte bis hin zur Organschädigung eingegangen wird.¹⁹

1.2.1 Pathogenerkennung

Eine Sepsis entsteht, wenn aus einer adäquaten Immunantwort durch überschießende Reaktion eine systemische, dysregulierte Immunantwort resultiert. Das Immunsystem erkennt einen potenziell pathogenen Erreger an dessen molekularen Eigenschaften.²⁰ Diese sind molekulare Muster, welche für Pathogene meist essenzielle Bestandteile ihrer Struktur oder ihres Stoffwechsels sind, sogenannte „pathogen-associated molecular patterns“ (PAMPs). „PAMPs“ können äußerst vielfältig sein. Dazu zählen Lipopolysaccharide (LPS)²¹, Peptidoglycane, Lipoteichonsäuren, intrazelluläre Bestandteile wie DNA-Fragmente oder Exotoxine wie das „toxic-shock-syndrom-toxin-1“.^{20,22} Diese Vielzahl an möglichen Pathogenen muss zuverlässig erkannt werden. Dazu ist der Mensch mit mehreren Rezeptoren ausgestattet. Eine der mittlerweile bekanntesten Rezeptorfamilien ist die der „Toll-Like-Rezeptoren“ (TLR). Mögliche Liganden dieser Familie reichen von Bakterienbestandteilen bis Pilzproteine. Außerdem wurden Rezeptoren wie der „triggering receptor expressed on myeloid cells“, „myeloid DAP12-associated lectin“ und intrazelluläre Proteine, wie „nucleotid-binding oligomerization domain 1 und 2“ als Teile der Pathogenerkennung entdeckt.²⁰

1.2.2 Inflammatorische Mediatoren

Ist der erste Schritt der Erkennung des möglichen Pathogens getan, muss diese Information so verarbeitet werden, dass der humorale und zelluläre Teil des Immunsystems aktiviert wird. Um dieses Zusammenspiel effektiv zu choreographieren, werden Zytokine ausgeschüttet²³. Die wohl bekanntesten proinflammatorischen Zytokine sind das „Interleukin-1“ (IL-1) und der „Tumornekrosefaktor- α “ (TNF- α). Beide führen zu der Aktivierung weiterer Zytokine, zur Produktion von Lipidmediatoren, Ausschüttung von

reaktiven Sauerstoffspezies und zu einer vermehrten Präsentation von Zelladhäsionsmoleküle, welche chemotaktisch immunologische Zellen an den Ort der Entzündung führen²³. Eine Vielzahl weiterer Zytokine als Mediator der immunologischen Reaktion sind aktuell Gegenstand der Forschung.

Der Effekt der proinflammatorischen Zytokine dient immer demselben Zweck, sie koordinieren einzelne Zellen untereinander, aktivieren Zellen, fördern die Hämatopoese und induzieren Fieber. Eine übermäßige Produktion kann durch mikrovaskulären Verschluss und erhöhte kapillare Durchlässigkeit zu Gewebeschäden führen.²⁰ Der Stellenwert der Zytokine für das Verständnis der Pathogenese der Sepsis wird durch die Korrelation erhöhter Zytokinkonzentrationen und einer erhöhten Letalität aufgezeigt²³.

Antiinflammatorische Zytokine hingegen bewirken eine Gegenregulierung der proinflammatorischen Zytokine. Sie schützen somit vor Schäden durch die immunologischen Abwehrmechanismen. Im Rahmen der Sepsis kommt es jedoch, wie zuvor erwähnt, zu einer Überproduktion von Zytokinen, wie beispielweise die löslichen TNF-Rezeptoren, Complement-Hemmern und Interleukin-10. Folglich kommt es unter anderem zu einer erhöhten Produktion von Akutphaseproteinen, Katecholaminen und der, sich in einer Leukopenie manifestierenden, vermehrten lymphozytären Apoptose.^{20,23}

1.2.3 Störung der Blutgerinnung

Die Blutgerinnung ist ein weiterer essenzieller Faktor in der Pathogenese der Sepsis, welcher unter anderem durch Zytokine beeinflusst wird. Die vermehrte Expressierung von „tissue factor“ (TF) führt zur Aktivierung der Gerinnungskaskade. Im Gegensatz dazu werden fibrinolytische Proteine gehemmt. Insbesondere in kleinen Gefäßen resultiert daraus eine erhöhte Bildung von Fibrin. Schlussendlich folgt daraus eine Minderversorgung des Gewebes. Die schwerste Form der hämostatischen Dysregulation, welche auch von der Sepsis ausgelöst werden kann, ist die disseminierte intravasale Gerinnung. Bei dieser kommt es zu einer unkontrollierten Aktivierung der Gerinnungskaskade, die den Verschluss multipler Gefäße und durch Fibrinolyse einen übermäßigen Verbrauch von Gerinnungsfaktoren und Thrombozyten zur Folge hat.²⁰

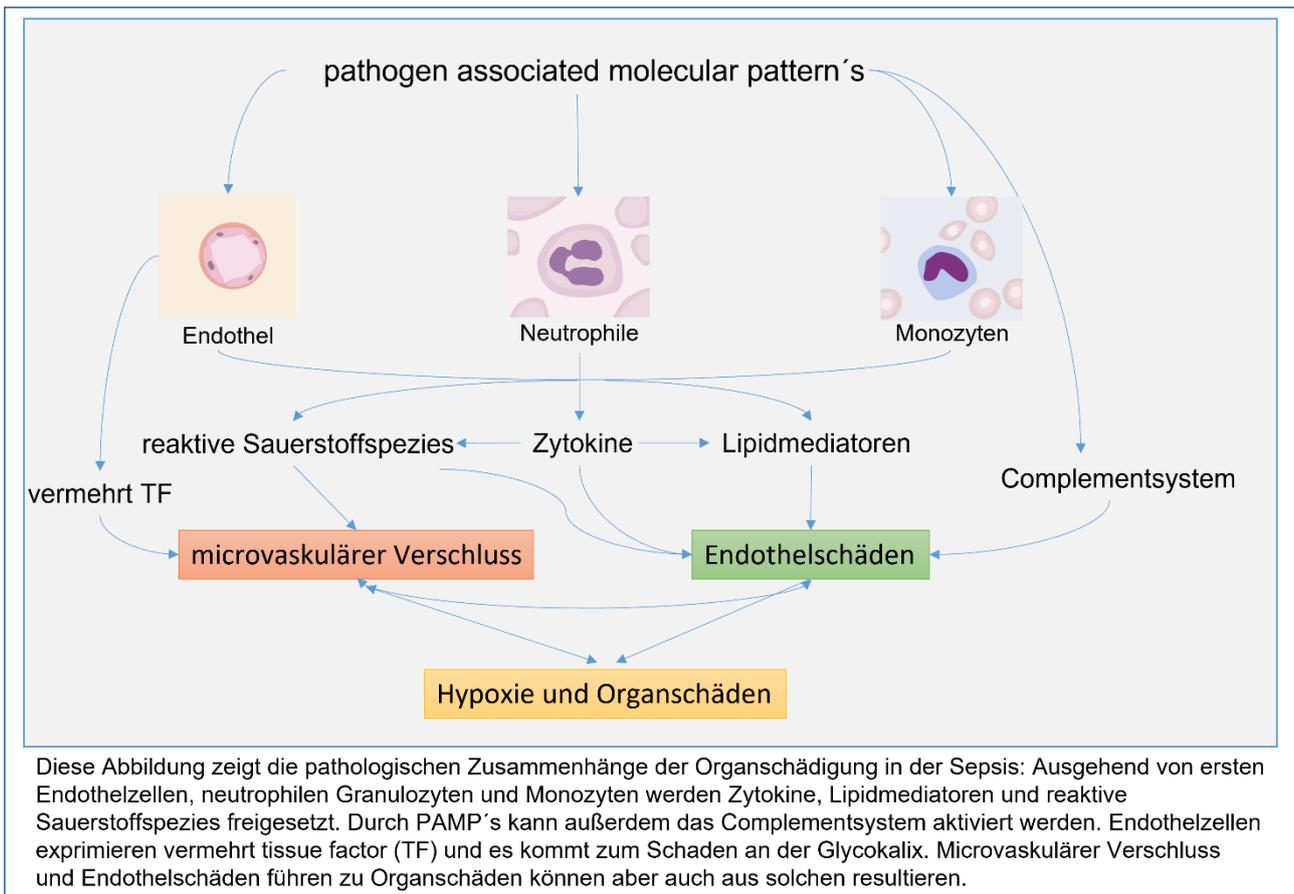
1.2.4 Endothelschäden

In gesundem Gewebe besteht die Endothelbarriere aus den Endothelzellen und ihren Interzellulärkontakten, sowie der Glykokalix. Diese ist ein auf der Zelloberfläche des Endothels verankertes Geflecht aus Glycosaminoglycanen (GAG), Proteoglycanen und Sialoproteinen. An dieses Netzwerk sind weitere lösliche Komponenten gebunden, wie Hyaluronsäure, Thrombomodulin, verschiedene Serumproteine und Albumin. Physiologisch erfüllt die Glykokalix verschiedenste Aufgaben im Gefäßsystem. Unter anderem beeinflusst sie die Gerinnung durch an GAGs gebundenes Antithrombin III, die Adhäsion und Migration von Leukozyten, die kapilläre Permeabilität und sie ist maßgeblich an der Aufrechterhaltung des onkotischen Druckes beteiligt. Durch die stark negativ geladenen GAGs wird Albumin, das stärkste intravasale onkotisch wirksame Protein, daran gehindert, die Endothelbarriere zu überwinden und in den extravasalen Raum überzutreten.^{24,25} In der Sepsis kommt es durch eine Vielzahl an Mediatoren wie Complementfaktoren, Lipidmediatoren, Kinine, Histamin, reaktive Sauerstoffspezies und Stickstoffmonoxid (NO) zu einer Schädigung der Glykokalix, es entsteht das sogenannte kapilläre Leck²⁴. Daraus folgt ein vermehrter Austritt von Albumin aus dem Gefäßsystem und dies führt folglich zu einem geringeren intravasalen onkotischen Druck. Das nun im Interstitium gelöste Albumin ist weiter onkotisch wirksam und bewirkt eine verstärkte Diffusion von Flüssigkeit aus den Gefäßen heraus. Ödemen und Hypotonie durch intravasalen Volumenmangel sind die Folge.^{20,26,27}

Dem Endothel, und insbesondere der ihm anhaftenden Proteine, kommt des Weiteren eine entscheidende Rolle in der Migration von Leukozyten zu^{28,29}. Die Interaktion aktivierter Leukozyten mit membranständigen Molekülen wie dem E-Selectin bewirken eine Konformationsänderung des leukozytären Integrins und damit die Anheftung der Leukozyten³⁰ an des Endothel. Es folgt daraufhin die Diapedese der Leukozyten an den Ort der Inflammation^{28,31}.

Durch Aktivierung einer induzierbaren NO-Synthetase auf endothelialer Ebene^{32,33} sowie die Synthese von Prostazyklin^{34,35} kommt es zu einer Vasodilatation. Ursächlich dafür ist die Wirkung der bereits genannten Zytokine und Pathogene³² auf das Endothel. Die daraus folgende Gefäßerweiterung führt zu einer verringerten Strömungsgeschwindigkeit des Blutes²⁹. Infolgedessen verbessert sich die Anhaftung der Leukozyten²⁸. Die Sauerstoffversorgung des Gewebes jedoch nimmt ab^{29,31}.

Dieser pathophysiologische Komplex aus Mediatorausschüttung, Gerinnungsstörung und Endothelschäden endet in einem Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot- und -verbrauch. Dies führt wiederum zu einer hypoxischen Gewebeschädigung bis hin zum Organversagen. In „Grafik 1“ ist die Pathologie der Organschädigung zum besseren Verständnis vereinfacht abgebildet.



Grafik 2: Schematisierte Pathophysiologie der Gewebeschädigung, adaptiert nach J. Cohen, „The immunopathogenesis of sepsis“²⁰

1.3 ALBUMIN

Das in der Leber synthetisierte und 66 kDa schwere Albumin ist ein globuläres Protein bestehend aus 585 Aminosäuren. Mit rund 60 % stellt Albumin den größten Anteil an allen Plasmaproteinen.^{36,37} Der Referenzbereich von Albumin liegt etwa bei 32 bis 55 g/L im Plasma, wobei von einer klinisch relevanten Hypalbuminämie erst ab 25 g/L gesprochen werden kann³⁷. Von der Gesamtmenge an Albumin im Körper liegen in etwa 42 % gelöst im Plasma vor. Die übrige Masse verteilt sich im Extravasalraum.³⁸ Generell unterliegt Albumin einem ausgeprägten Metabolismus. Täglich werden 0,2 g pro kg Körpergewicht (KG) in der Leber synthetisiert. Etwa 120 g/Tag gelangen aus dem Gefäßsystem in das extravasale Kompartiment. Davon werden geringe Mengen im Gastrointestinaltrakt abgebaut oder über die Niere ausgeschieden.³⁸

Mit den, bis heute bekannten, Funktionen des Albumins ist es wohl eines der vielseitigsten Plasmaproteine im menschlichen Körper. Es wird beispielsweise benötigt, um Bilirubin nicht-kovalent zu binden und zu transportieren. Kommt es zu einer Hypalbuminämie, kann sich das lipophile Bilirubin in größeren Mengen im Nervensystem anreichern und dort zu neuronalen Schäden führen, bis hin zu einer Enzephalopathie.³⁹ Außerdem ist Albumin essenziell für den Transport von langkettigen Fettsäuren, Hormonen und Ionen. Als Plasmaeiweiß mit einer Vielzahl an Bindungsstellen für Wasserstoffionen wirkt Albumin als Puffer.⁴⁰ Damit ist es Teil des Säure-Basen-Haushaltes und wirkt als eines der stärksten Antioxidantien⁴¹. Des Weiteren werden Medikamente, wie Antibiotika und Antimykotika, an Albumin gebunden und transportiert⁴². Durch die Bindung von Arzneistoffen an Albumin ändert sich deren Verteilungs- und Eliminationsverhalten. Damit kommt Serumalbumin auch eine entscheidende Rolle in der Pharmakokinetik von Arzneimitteln zu.^{40,42}

Die wichtigste Aufgabe des Albumins ist wohl aber die Aufrechterhaltung des kolloidosmotischen Druckes. Albumin als osmotisch wirkende Substanz kann bis zu 18 ml/g Wasser binden und macht damit etwa 80 % des intravasalen kolloidosmotischen Druckes aus. Doch auch bei der lockeren Bindung an die bereits erläuterte Glykokalix ist Albumin protektiv wirksam, was wiederum die Integrität des Endothels gewährleistet.⁸ Fehlt Albumin wird die ohnehin vulnerable Glykokalix leichter durch pathologische Prozesse zerstört²⁴.

1.3.1 Albumin in der Sepsis

Eine schwere Inflammationsreaktion hat unweigerlich Auswirkungen auf den Albuminstoffwechsel und damit auch auf die Funktionen des Albumins. Eine Sepsis geht immer mit einer Akutphasereaktion und damit mit einer verminderten Sekretion von Albumin einher.³⁶ Aber auch andere Faktoren, welche in der Sepsis auftreten können, wie Azidose, Cytokinausschüttung und Leberfunktionsstörungen, beeinflussen den Albuminhaushalt. Hinzu kommt der gesteigerte transkapillare Verlust von Albumin durch zytokinvermittelte Schäden an der Glykokalix, wie sie bei einer Sepsis regelhaft auftreten^{24,25}. Die daraus folgende Hypalbuminämie hat wiederum den Verlust der Schutzfunktion des Albumins an der Glykokalix zur Folge und die endotheliale Integrität ist stark gefährdet. Beide Faktoren, sowohl die verminderte Produktion als auch der gesteigerte Verlust von Albumin, führen zu einer Hypalbuminämie. Dadurch kann der kolloidosmotische Druck im Gefäßsystem nicht mehr aufrechterhalten werden und auf die Hypalbuminämie folgt die Hypovolämie.^{24,36}

In der Sepsis ist zudem die bereits erwähnte Transportfunktion des Albumins eingeschränkt. Nach den Studienergebnissen von M. Ulldemolins und D. Tsai ergeben sich Hinweise darauf, dass insbesondere in Bezug auf die antiinfektive Therapien, das Albumin einen bedeutenden Einfluss haben könnte.^{42,43}

1.3.2 Albumin als Therapieoption

Aus den Eigenschaften des Albumins als Transportprotein, Kolloid und den anderen bereits genannten Funktionen resultieren in der klinischen Praxis generell verschiedene Möglichkeiten des therapeutischen Einsatzes. Im Falle einer Hypovolämie beispielsweise kann die Gabe von Albumin, nach individueller Abwägung, laut der Leitlinie „Intravasale Volumentherapie bei Erwachsenen“ erwogen werden⁴⁴. Die rationale Überlegung dahinter ist die onkologische Wirkung des Albumins, mit welcher es Flüssigkeit im Gefäßsystem bindet und einer Hypovolämie entgegenwirkt.^{45,46} Nachdem durch eine Studie von I. Roberts et al. gezeigt werden konnte, dass die Substitution von kolloidalen Lösungen einen Vorteil in der „90-Tage-Letalität“ aufweist erscheint die Albumingabe umso sinnvoller⁴⁶. Da zudem keine schädigende Wirkung durch eine Albuminsubstitution nachgewiesen werden konnte, ist nach Ausschöpfung der Therapie mit kristalloider Lösung und im Rahmen der Risiko-Nut-

zen-Abwägung, die Albumintherapie laut der genannten Leitlinien legitim. Eine ausreichende Evidenz zur generellen Nutzung kolloidaler Lösungen in der Therapie des Volumens mangels gibt es jedoch bislang nicht^{45,46}

Eine weitere Indikation zur Albumingabe ist, laut der „Querschnittsleitlinie der Bundesärztkammer“ von 2014, die Therapie der Hypalbuminämie. Hier wird der Einsatz von Albumin allerdings auch nur bei Patient*innen mit Leberzirrhose und spontaner bakterieller Peritonitis, sowie bei der Therapie des Hepato-Renalen-Syndroms empfohlen.^{47,48}

Im Gegensatz dazu rät die „S3-Leitlinie Sepsis-Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge“ von der Verwendung von Albumin abzusehen, es sei denn unter Volumensubstitution mit kristalloider Lösung ist eine adäquate hämodynamische Situation nicht herzustellen¹⁰. In diesem Fall kann der Einsatz von Albumin erwogen werden. Die Empfehlungen der Leitlinie begründet sich aus dem Fehlen von klinischen Studien zum Nutzen der Albuminsubstitution in der Sepsis¹⁰. In den „International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021“ wird jedoch von der Albuminsubstitution nicht abgeraten⁷. Die Verwendung von Albumin, bei Patient*innen, welche bereits eine große Menge an kristalloider Lösung erhielten, wird sogar explizit vorgeschlagen. Der Empfehlungsgrad wurde allerdings, bei moderater Evidenz, von den Autor*innen als schwach eingestuft. Eine Definition der hämodynamischen Situation des*der Patient*in oder eine konkretes Substitutionsvolumen der vorher gegebenen kristalloiden Lösung ist, aufgrund unzureichender Datenlage, außerdem nicht gegeben worden.^{7,49} Somit ist die Albuminsubstitution eine Option zur hämodynamischen Stabilisierung des*der Patient*in als individuelle Entscheidung ohne klare Spezifizierungen.

Weniger als Therapieoption denn mehr als Einfluss auf andere Therapien kann die Transportfunktion des Albumins angesehen werden. Eine Vielzahl von Medikamenten, so auch Antibiotika und Antimykotika, werden im Blut zu großen Teilen an Plasmaeiweiß gebunden und benötigen damit das Albumin als Transportprotein. An Albumin gebundene Medikamente werden weniger stark renal eliminiert und verweilen somit länger als Albumin-Wirkstoff-Komplex im Blut. Der Albumin-Wirkstoff-Komplex kann dissoziieren, woraufhin das Medikament zum Ort der niedrigeren Konzentration diffundiert. Die Folge ist eine längere Aufrechterhaltung einer aktiven Wirkstoffmenge im Zielgewebe.⁴²

In Bezug auf die Pathogenese der Sepsis und in Anbetracht der aufgeführten Eigenschaften und Therapieoptionen des Albumins scheint es aus rationalen Überlegungen heraus sinnvoll eine Substitution von Albuminlösungen in der Sepsis zumindest zu erwägen. Die onkologisch wirkenden Eigenschaften des Albumins wirken dem Verlust von Flüssigkeit in den Extravasalraum und damit einer Hypotonie entgegen⁵⁰. Die protektive Wirkung des Albumins auf die Glykokalix und somit auf das Endothel wirkt einem Übergang von Flüssigkeit in den Extravasalraum entgegen²⁴. Und die Bindung von antiinfektiven Medikamenten beeinflusst deren Wirkung im Rahmen der Sepsistherapie⁴². Schlussfolgernd wäre die Gabe von Albumin möglicherweise anderen Volumensubstitutionstherapien ohne diese Eigenschaften überlegen.²⁵

1.4 STAND DER FORSCHUNG ZUR ALBUMINSUBSTITUTION

Die Volumensubstitution mit humanem Serumalbumin (HSA) kann in vielen Situationen erwogen werden, jedoch gibt es bis dato dafür keine eindeutige Empfehlung. Dies spiegelt sich in einer anhaltenden wissenschaftlichen Diskussion und einer Vielzahl von Untersuchungen zu diesem Thema wider.

In der „Saline versus Albumin Fluid Evaluation“-Studie (SAFE), einer Untersuchung zur Volumensubstitution, wurde die Substitution vierprozentiger Albuminlösung mit kristalloider Lösung verglichen. Die „SAFE“-Studie ist eine der größten randomisiert kontrollierten Studien, die bis zu diesem Zeitpunkt zur Albumingabe durchgeführt wurden. Eine eindeutige Empfehlung zur Substitution bei Sepsis konnte aus den Studienergebnissen jedoch nicht abgeleitet werden. In einer Subgruppe von Patient*innen mit schwerer Sepsis wurde allerdings ein relatives Risiko von 0,87 errechnet in den ersten 28 Tagen zu versterben, wenn Albumin Teil der Therapie war. Somit erscheint für eine vergleichbare Patient*innengruppe die Infusion von Albumin eine bessere Therapieoption, als die alleinige Verabreichung kristalloider Lösungen.⁵¹ Diese Annahme wurde durch eine Metaanalyse von A. Delaney et al. im Jahr 2011 bestätigt, in der sich Albuminsubstitution durchaus als Möglichkeit der Therapie bei Hypalbuminämie und Hypovolämie darstellte⁵². Laut J.-Y. Xu et al. wurde in ihrer Metaanalyse 2014 der Trend in Bezug auf eine sinkenden „90-Tage-Letalität“ bei einer Therapie mit Albumin bestätigt⁵³.

P. Caironi et al. zeigten in der „Albumin Italian Outcome Sepsis“-Studie (ALBIOS), dass Albumingabe und eine Serumalbuminkonzentration von 30 g/l als Ziel im Vergleich mit kristalloider Lösung allein keinen Vorteil für das Überleben bringt⁵⁴. Damit konnten die Schlussfolgerungen der „SAFE“-Studie nicht bestätigt werden. Allerdings sind diese Studien unzureichend vergleichbar, da in der einen die Substitution von vierprozentiger Albuminlösung zum Volumenersatz und in der anderen Studie die Gabe von zwanzigprozentiger Albuminlösung zur Korrektur eines niedrigen Serumalbuminwertes vorsah.

Die Ergebnisse mehrerer Metaanalysen schienen daraufhin die Ergebnisse von Caironi et al. zu bestätigen. Es ergab sich kein Überlebensvorteil durch die Substitution von Albumin bei der Therapie der Sepsis. Die Verfassenden der Metaanalysen sahen jedoch Limitationen der Aussagekraft durch unterschiedliche Studiendesigns sowie Studienpopulationsgrößen und empfahlen die Durchführung weiterer Studien⁵⁵⁻⁵⁷.

Um die Substitution von Albumin nicht bei Hypovolämie, sondern bei einer Hypalbuminämie zu untersuchen definierten M.-J. Dubois et al. die Studiengruppen anhand ihres Serumalbuminkonzentration und stellten fest, dass Albuminsubstitution zur Korrektur einer Hypalbuminämie möglicherweise die Organfunktion bei kritisch kranken Patient*innen verbessern könnte⁵⁰. Diese randomisiert kontrollierte Studie konzentrierte sich besonders auf die Morbidität der Patient*innen und hatte mit 100 eingeschlossenen Patient*innen eher Pilotcharakter. Die Autor*innen empfehlen demnach weitere Untersuchungen mit entsprechend größeren Patient*innenkollektiven.

Andere Arbeitsgruppen konzentrierten sich auf die Frage nach der Hypalbuminämie und ihren Auswirkungen. So definierten J.-K. Sun et al. vier Gruppen anhand der Serumalbuminkonzentration bei chirurgischen Patient*innen in der Sepsis und stellten einen Zusammenhang zwischen den niedrigen Albuminwerten und einer erhöhten Sterblichkeit fest⁵⁸. Diese Ergebnisse wurden durch M. Yin et al. 2016 bestätigt. Wobei diese eine Hypalbuminämie als prädiktiven Faktor für das Outcome feststellten und dabei eine exogene Albuminzufuhr ausschlossen⁵⁹. Allerdings wurde auch hier die Anzahl der eingeschlossenen Patient*innen von den Autor*innen als zu klein eingeschätzt, um akkurate Aussagen über den tatsächlichen Effekt von Albumin machen zu können.

In den aktuellen Leitlinien⁷ zur Therapie der Sepsis wird die Nutzung von Albumin bei Patient*innen mit hohen Substitutionsvolumina kristalloider Lösungen vorgeschlagen. Von

den Autor*innen der Leitlinie werden, neben den Ergebnissen der „ALBIOS“-Studie⁵⁴, die Daten einer Meta-Analyse von S. Lewis et al. als Grundlage für ihrer Entscheidung genutzt. In dieser konnte, basierend auf Ergebnissen aus 22 Studien, kein Nutzen in Bezug auf die Letalität für kritisch kranke Patient*innen gezeigt werden⁶⁰. Eine weitere Metaanalyse von G. Martin et al., in der 55 randomisierte kontrollierte Studien untersucht wurden, konnte jedoch ein positiver Effekt der Albuminsubstitution auf hämodynamische Parameter dargestellt werden⁶¹. Dieser Einfluss auf die Hämodynamik bei gleichzeitig fehlendem Vorteil hinsichtlich der Letalität führte zu der Empfehlung der Albumingabe als Volumenersatz im manifestierten septischen Schock.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Datenlage zur Albuminsubstitution in der Sepsis nicht eindeutig ist. In verschiedenen Studien kann jedoch ein Zusammenhang zwischen der Hypalbuminämie und der Letalität der Sepsis festgestellt werden^{51,58,59}. Der Ausgleich dieser Hypalbuminämie ergibt scheinbar eine Verbesserung der Organ- und Kreislaufparameter der Patient*innen^{50,61}. In weiteren Studien zeigt sich sogar ein positiver Effekt auf die Letalität in der Sepsis^{51–53}. Demgegenüber stehen allerdings die Ergebnisse von randomisierten kontrollierten Studien und Metaanalysen in denen kein Effekt ein Albuminsubstitution auf die Sterblichkeit festgestellt werden konnte^{54–57,60}.

1.5 ZIELSETZUNG UND FRAGESTELLUNG

In der Universitätsmedizin Greifswald ist durch kontinuierliche Arbeit an dem Thema der Sepsis eine Datenbank aller auf der „Intensivstation 1“ behandelten Patient*innen entstanden, die an einer schweren Sepsis erkrankten oder einen septischen Schock erlitten. Diese Datenbank lässt die Untersuchung der Sepsispatient*innen auch hinsichtlich ihrer Letalität und des Einflusses von Albumin auf diese zu. Insbesondere die Ausprägung der Hypalbuminämie, sowie die Albumintherapie als Substitutionstherapie sollten dabei, in dieser Untersuchung explizit im Mittelpunkt stehen. Zur Orientierung sollen folgende Leitfragen dienen und beantwortet werden:

1. Gibt es einen Zusammenhang zwischen der Schwere der Hypalbuminämie und der Letalität?
2. Hat die Albuminsubstitution bei Hypalbuminämie eine Auswirkung auf die „28-Tage-, 90-Tage-, ITS- oder Krankenhausletalität“?
3. Haben Patient*innen, bei denen die Albumingabe zu einem Anstieg der Serumalbuminkonzentration geführt hat, ein geringeres Sterberisiko?
4. Ist die Hypalbuminämie ein unabhängiger Risikofaktor für die Sterblichkeit in der Sepsis?

2 METHODIK

Um sich den vorab gestellten Leitfragen wissenschaftlich annähern zu können, war es notwendig ein Studiendesign festzulegen, einheitliche Definitionen für die Sekundärdatengewinnung zu formulieren und eine Gruppierung der Patient*innen vorzunehmen und die vorliegenden Daten zu strukturieren. Im Folgenden sind diese einzelnen Schritte und die dabei zu berücksichtigenden Faktoren erläutert.

2.1 STUDIENDESIGN

Die zugrundeliegenden Patient*innendaten wurden im Zeitraum zwischen 2010 und 2015 erhoben und in der Datenbank „Sepsis Informationssystem zur Qualitätssicherung“ (SIQ) gespeichert. Die hier beschriebene Studie zur Auswertung dieser Daten konnte daher nur eine retrospektive Kohortenstudie sein. In der oben genannten Datenbank war der Zeitpunkt der Diagnosestellung dokumentiert. Anhand dessen wurde der Beobachtungszeitraum definiert. Dieser erstreckte sich von sieben Tagen vor der Diagnose der Sepsis bis maximal neunzig Tage danach. Der Albuminwert sowie die Albuminsubstitution mit zwanzigprozentiger (hyperosmolar) Albuminlösung für den oben genannten Untersuchungszeitraum wurden ebenfalls festgehalten. Zur Evaluation des Outcomes wurde die „28-, 90-, ITS- und Krankenhausletalität“ dokumentiert. Für eine multivariate Analyse der Einflussfaktoren auf die Letalität der Patient*innen wurden zudem das Alter, das Geschlecht, der „Body-Mass-Index“ (BMI), die Sepsisschwere, sowie der Sepsisfokus und der „Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II Score“ (APACHE II Score) herangezogen.

2.2 PATIENT*INNEN

Es wurden alle erwachsenen Patient*innen, die im Zeitraum von 2010 bis 2015 länger als vierundzwanzig Stunden mit der Diagnose einer schweren Sepsis oder einem septischen Schocks auf der „Intensivstation 1“ der Universitätsmedizin Greifswald behandelt wurden, in diese Studie eingeschlossen. Die Patient*innen wurden über den Zeitraum der Behandlung auf der Intensivstation hinaus, bis zur Entlassung, beobachtet. Die Diagnose der Sepsis wurde gemäß den Kriterien der Konsensuskonferenz der „ACCP“ und „SCCM“ von 1991

gestellt. Ausgeschlossen wurden Patient*innen zu denen keine Daten hinsichtlich der Letalität, der Substitution von Albumin, der Messung des Serumalbuminwertes oder anderen Einflussfaktoren wie Alter, Geschlecht, „BMI“ oder „APACHE II Score“ vorlagen. Außerdem wurden Patient*innen die doppelt erfasst wurden ebenfalls ausgeschlossen.

2.3 DEFINITIONEN

Die Sepsis wurde als klinisch oder mikrobiologisch gesicherte Infektion mit gleichzeitigem Vorliegen des „Systemic Inflammatory Respons Syndrom“ (SIRS) definiert. Eine „SIRS“ lag vor, wenn mindestens zwei der folgenden Kriterien erfüllt waren: Hyperthermie mit $\geq 38^{\circ}\text{C}$ oder Hypothermie bei $\leq 36^{\circ}\text{C}$ Körperkerntemperatur. Tachykardie mit einer Herzfrequenz von $\geq 90/\text{min}$, Tachypnoe mit gleich oder mehr als 20 Atemzüge pro Minute oder Hyperventilation, wenn der CO_2 -Partialdruck $\leq 33 \text{ mmHg}$ war. Mehr als 12.000 Leukozyten pro mm^3 oder eine Leukopenie mit weniger als 4.000 Leukozyten pro mm^3 , oder mehr als 10 % unreife neutrophile Granulozyten im Differentialblutbild. Lag zusätzlich zu einer Infektion und der „SIRS“ noch eine akute Organdysfunktion vor, wurde dies als schwere Sepsis eingestuft. Als Organdysfunktionen wurden akute Enzephalopathie, arterielle Hypoxämie, relative oder absolute Thrombozytopenie, verminderte Diurese oder ein stark gesteigener Serumkreatininspiegel, sowie eine metabolische Azidose gewertet. Ein septischer Schock ist definiert als eine Sepsis, bei der es trotz adäquater Flüssigkeitssubstitution nur mittels Vasopressorgabe möglich war, den mittleren arteriellen Druck über 65 mmHg zu halten.⁶²

Des Weiteren musste die Hypalbuminämie definiert werden. In Anbetracht der Erkrankung der*die Patient*innen und deren möglichen Komorbiditäten wurde, analog zu anderen Studien^{37,58}, für das hier vorliegende Kollektiv ein Referenzwert von 25 g/l Serumalbumin festgelegt. Werte unterhalb dieser Grenze galten als Hypalbuminämie.

2.4 DATENERHEBUNG

Die Daten wurden zum einen durch die Therapie und der damit verbundenen Dokumentation und zum anderen durch die Aufnahme in eine spezielle Sepsisdatenbank generiert. Für die statistische Auswertung wurden sekundäre Daten genutzt, die aus den jeweiligen Da-

tenbanken entnommen wurden. Um die akkumulierten und anonymisierten Daten zusammenzuführen, wurden EXCEL-Tabellen von Microsoft Office 2016 (Version 16.0.7167.2040) verwendet.

2.4.1 „Sepsis Informationssystem zur Qualitätssicherung“

Das „Sepsis Informationssystem zur Qualitätssicherung“ (SIQ) ist eine Datenbank zur Erfassung, Verwaltung und statistischen Auswertung von Patient*innendaten, in Bezug auf Behandlungsqualität, Schweregrad und dem Outcome der Sepsis. Waren die Kriterien einer Sepsis erfüllt, wurden die Patient*innen in diese Sepsisdatenbank aufgenommen. Dazu wurden Personalien, Alter, Geschlecht und Fallnummer, zur zweifelsfreien Zuordnung der Daten zu einem*einer Patient*in, dokumentiert. Zudem wurden, um möglichst viele epidemiologische Daten zu gewinnen, Diagnosezeitpunkt der Sepsis, Aufnahme- und Entlassungstag von der Intensivstation, Entlassungsgrund, Sterbedatum, Sepsisschwere und Fokus aufgezeichnet. Alle auf diese Weise dokumentierten Patient*innen zwischen 2010 und 2015 kamen für diese Studie in Betracht und wurden dem „SIQ“ entnommen. Anhand des Sterbedatums, welches ebenfalls der „SIQ“-Datenbank entnommen wurde, konnte die „28-, 90-, Krankenhaus- und ITS-Letalität“ der entsprechenden Patient*innen bestimmt werden.

2.4.2 „Integrated Care Manager“

Das „Integrated Care Manager“ (ICM) Programm ist ein elektronisches Datenverarbeitungssystem (EDV) der Firma „Drägerwerk AG & Co. KGaA“. Dieses EDV-Programm ist Teil des Dokumentationssystems der „Intensivstation 1“, welches dazu dient die Therapie und Überwachung der Patient*innen zu dokumentieren. Bei Aufnahme einer*eines Patient*in auf die „Intensivstation 1“ werden mittels „ICM“ alle für die Therapie wichtigen Informationen durch das Behandlungsteam dokumentiert. Außerdem wird die Medikamentenanordnung sowie deren Verabreichung, Vitalparameter, Laborwerte aller Art, therapeutische Maßnahmen und die Transfusion von Blutprodukten und humanem Serumalbumin (HSA) aufgezeichnet. Das ermöglichte es für jeden der eingeschlossenen Patient*innen die Zeit und Menge der HSA-Substitution nachzuvollziehen. Durch die Dokumentation der Laborwerte des*der Patient*in im „ICM“ konnten zusätzlich auch die Albuminkonzentrationen für die jeweiligen Tage entnommen werden.

2.5 GRUPPIERUNG DER PATIENT*INNEN

Um die gewonnenen Daten, entsprechend den Fragestellungen, zu bearbeiten erschien es sinnvoll die Patient*innen entsprechend ihrer kategorialen Variablen zu gruppieren. Daraus ergaben sich verschiedene Möglichkeiten der Einteilung, welche im Folgenden näher erläutert werden.

2.5.1 Gruppe A: Nach Serumalbuminkonzentration und „ohne Albuminsubstitution“

In einer retrospektiven Kohortenstudie von J.-K. Sun et al. wurde die Hypalbuminämie als Risikofaktor bei chirurgischen Patient*innen untersucht und eine Einteilung anhand der Serumalbuminkonzentration vorgenommen⁵⁸. Wir orientierten uns an dieser Studie und teilten die Patient*innen anhand ihrer Albuminwerte ebenfalls in vier Gruppen ein. Hierzu musste mindestens ein Serumalbuminwert in einem der Beobachtungszeiträume dokumentiert sein. Waren mehrere Albuminwerte aufgezeichnet, wurde der kleinste Wert im Beobachtungszeitraum zur Eingruppierung genutzt. Patient*innen, die eine Albuminsubstitution im Verlauf der Therapie erhielten, wurden in den zweiten Arm (Gruppe B) der Studie übernommen.

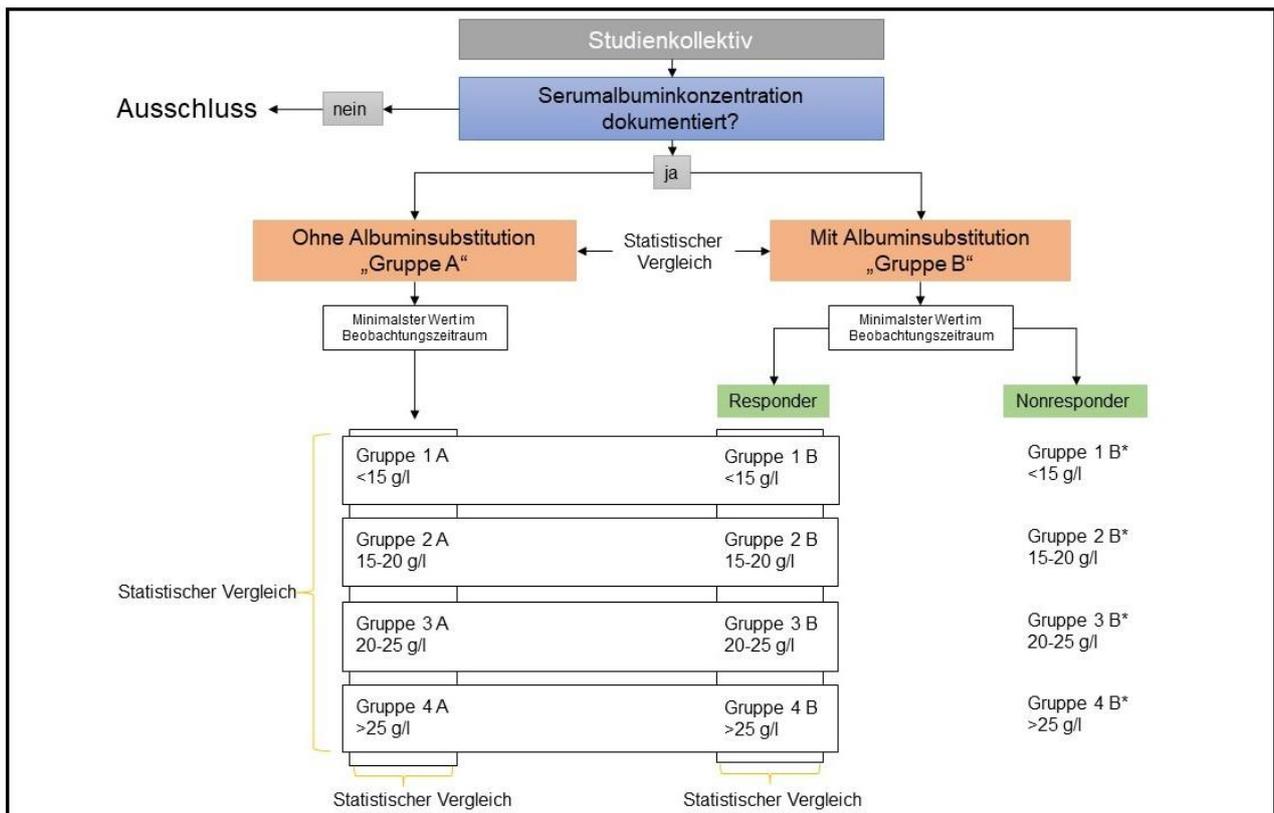
Mittels der Serumalbuminkonzentrationen wurde daraufhin folgende Gruppen gebildet:

- Gruppe 1 A: < 15 g/l
- Gruppe 2 A: 15 bis - 19 g/l
- Gruppe 3 A: 20 bis - 25 g/l
- Gruppe 4 A: > 25 g/l

2.5.2 Gruppe B: Nach Serumalbuminkonzentration und „mit Albuminsubstitution“

Ziel dieser Arbeit war es festzustellen, ob ein Unterschied in der Letalität erkennbar ist, wenn die Patient*innen Humanes Serumalbumin (HSA) erhielten, um eine Hypalbuminämie zu korrigieren. Dazu wurden die Patient*innen, welche Albumin erhielten, analog zu der Gruppe „ohne Albumingabe“ (Gruppe A) eingeteilt. Sie wurden der Gruppe „mit Albuminsubstitution“ (Gruppe B) jedoch nur dann zugeordnet, wenn eine Mindestmenge von 900 ml zwanzigprozentiges Humanalbumin gegeben wurde. Dadurch sollte die Vergleichbarkeit der Patient*innen mit Albumintherapie untereinander verbessert werden.

Um zudem festzustellen, ob das verabreichte Albumin zu einem Anstieg der gemessenen Serumalbuminkonzentration führte, wurden der niedrigste Albuminwert vor und nach Substitution verglichen. Infolgedessen wurden die Patient*innen, die unter der Therapie einen nachhaltigen Anstieg aufwiesen, „Responder“ genannt. Die Patient*innen, die keine Wert-erhöhung aufwiesen, wurden folglich als „Nonresponder“ bezeichnet. Somit konnten Patient*innen hinsichtlich ihrer Letalität im Kontext des Therapieansprechens, bei vergleichbarer Ausprägung der Hypalbuminämie, untersucht werden. Einen Überblick über den Prozess der Eingruppierung der Patient*innen gibt „Grafik 3“.



Grafik 3: Prozess der Eingruppierung der Patient*innen

2.5.3 Nach Sepsisfokus

Die Dokumentation der Sepsisfoki in den Datenbanken machte es möglich die jeweiligen Patienten*innen einem Fokus zuzuordnen. Daraufhin konnte der Ausgangspunkt einer Sepsis als Risikofaktor für eine erhöhte Sterblichkeit untersucht werden. Folgende kategoriale Einteilung nach dem Ursprung wurde vorgenommen:

- Abdominell
- Knochen/Weichteile
- Katheter-/Deviceinfektion
- Zentrales Nervensystem (ZNS)
- Endokarditis
- Pneumonie
- Urogenital
- Trauma
- Andere
- Unbekannt

Unter der Kategorie „Andere“ wurden Sepsisfoci zusammengefasst, die keinem der oben angeführten Foci zweifelsfrei zuzuordnen war.

2.6 STATISTISCHE AUSWERTUNG

Zunächst wurde das Patient*innenkollektiv deskriptiv analysiert. Die numerischen Daten wurden mittels „Shapiro-Wilk-Test“ auf Normalverteilung geprüft. Die Testung auf signifikante Unterschiede der kategoriellen Variablen, wie die Zugehörigkeit zu einer speziellen Gruppe, erfolgte mittels „Chi-Quadrat-Test“ oder „Fisher-Exact-Test“. Die kontinuierlichen Variablen wurden mit dem „Wilcoxon-Rangsummen-Test“ auf Unterschiede überprüft. Überlebenszeitanalysen kamen als „Kaplan-Meier-Kurven“ zur Darstellung und wurden durch den „Log-rank-Test“ auf signifikante Unterschiede getestet. Zur statistischen Auswertung der einzelnen Faktoren bezüglich ihres Einflusses auf die Letalität wurde eine multivariater

Regressionsanalyse nach dem „Cox-Model“ durchgeführt. Eine statistische Signifikanz des jeweiligen Testes lag bei einem P-Werte von weniger als 0,05 vor. Die statistische Auswertung und grafische Darstellung wurde mit „Rkward“ (Version: 0.6.5), welches die Programmiersprache „R“ verwendet, durchgeführt.

2.7 ETHIK

Die pseudonymisierten Datenerhebungen im Rahmen des Qualitätsmanagementprojektes „Sepsisdialog“ wurden durch die Ethikkommission an der Universitätsmedizin Greifswald zustimmend begutachtet. Eine informierte Einwilligung der Patient*innen war, in diesem Fall, nicht erforderlich (Reg.-Nr.: BB 133/10).

3 ERGEBNISSE

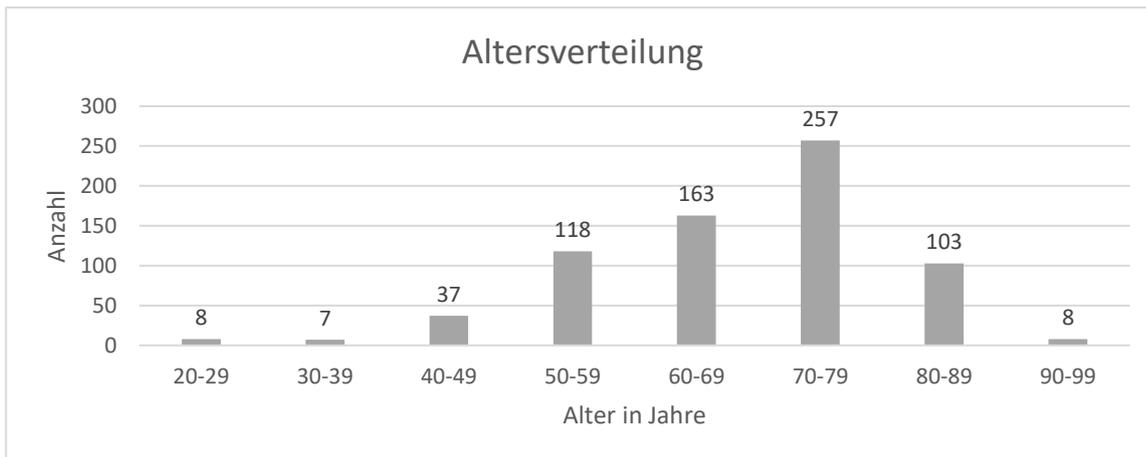
Nach der Erfassung aller Daten wurde zunächst eine deskriptive Analyse der Kohorte vorgenommen. Dies war erforderlich, um den Aufbau des Studienkollektives darzustellen und infolgedessen mit anderen Arbeiten vergleichbar zu machen. Anschließend wurden die erstellten Gruppen auf statistisch signifikante Unterschiede untersucht. Im letzten Schritt erfolgte, anhand verschiedener Faktoren, die Analyse der Studienpopulation hinsichtlich eines kausalen Zusammenhangs zwischen der Albuminsubstitution und der Letalität der Patient*innen. Die Ergebnisse dieser Analyse sind im Folgenden aufgezeigt.

3.1 GESAMTKOLLEKTIV

Insgesamt wurden im Zeitraum zwischen dem 01.01.2010 bis zum 31.01.2015 1.359 Patient*innen in die Sepsisdatenbank der Universitätsmedizin Greifswald aufgenommen. Davon erfüllten 658 Patient*innen nicht die Einschlusskriterien, um sie für die Fragestellung dieser Arbeit nutzen zu können. In diesen Fällen fehlten Aufzeichnungen zum Todeszeitpunkt, gemessenen Albuminwerten sowie etwaiger Albuminsubstitution. Diese Patient*innen konnten folglich nicht in die statistische Auswertung mit einbezogen werden.

3.1.1 Alter und Geschlecht

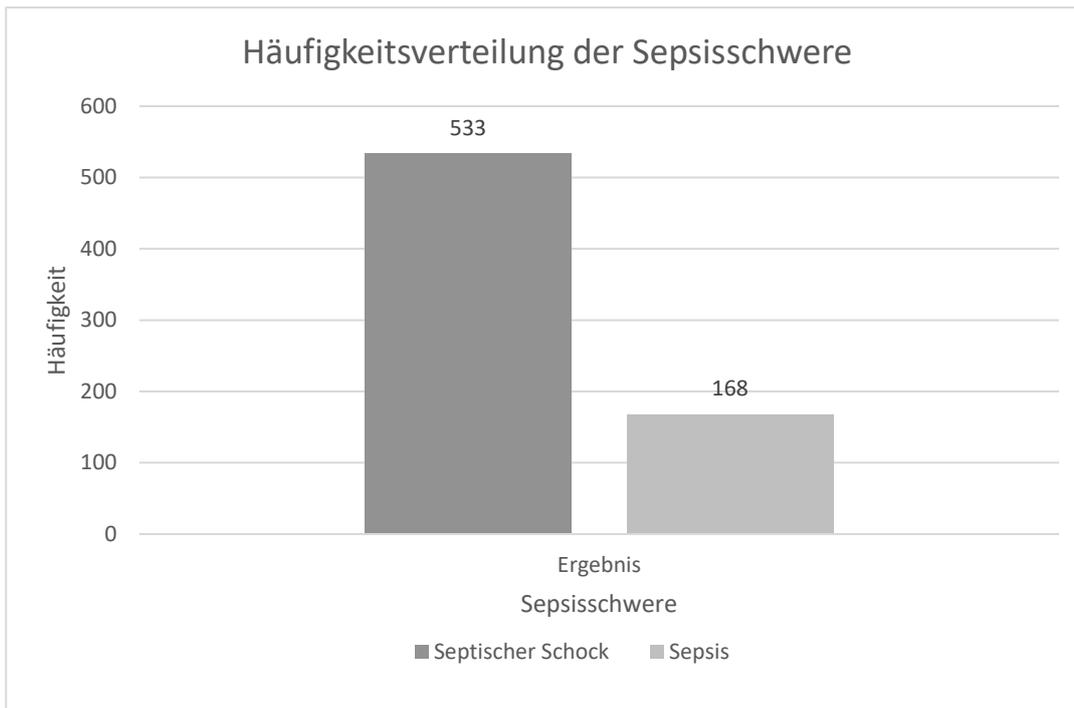
Insgesamt wurden Daten von 701 Patient*innen mit schwerer Sepsis und septischem Schock, von denen 258 weiblich (36,8 %) und 443 männlich (63,20 %) waren, untersucht. Das mittlere Erkrankungsalter der Patient*innen belief sich auf $67,93 \pm 12,6$ (MW \pm SD) Jahren. Das Maximum lag bei 97 und das Minimum bei 20 Jahren. Der ermittelte Median lag bei 71 Jahren, das erste Quartil bei 60 und das dritte Quartil bei 77 Jahren. Der jüngste männliche Patient war 28 Jahre alt und der älteste 94. Bei den Frauen war 20 das niedrigste und 97 das höchste Erkrankungsalter. Durchschnittlich lag das Alter bei 66,8 (SD \pm 12,5) bei den Männern bzw. bei 69,8 (SD \pm 12,5) bei den Frauen. Statistisch wurde kein signifikanter Unterschied in der geschlechtsabhängigen Altersverteilung ($p = 0,712$; „Wilcoxon-Rangsummen-Test“) festgestellt. Die „Grafik 3“ gibt einen Eindruck über die Altersverteilung der Studienpopulation.



Grafik 4: Darstellung der Altersverteilung im Studienkollektiv

3.1.2 Sepsisschwere und „APACHE II Score“

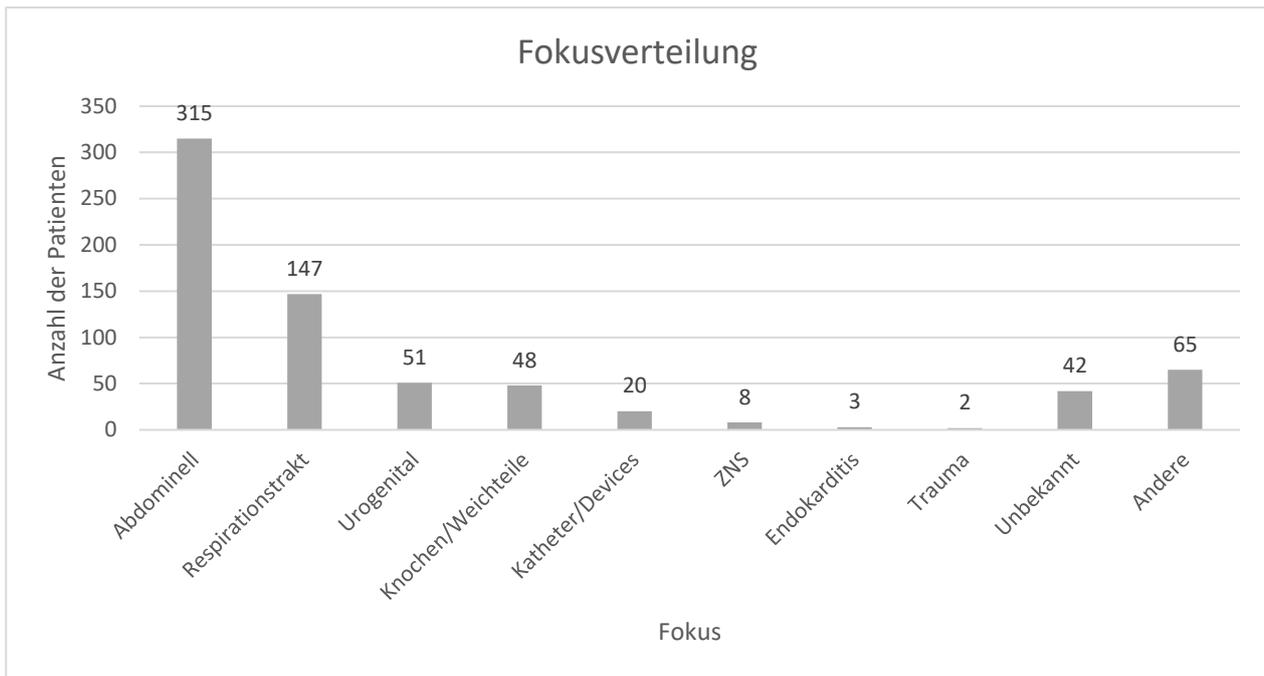
Der septische Schock war in der Studienpopulation mit 76,03 % (n = 533) wesentlich häufiger vertreten als die schwere Sepsis mit 23,97 % (n = 168) (siehe Grafik 5). Dabei waren von den 533 an einem septischen Schock leidenden Patient*innen 333 männlich und 200 weiblich. Die schwere Sepsis wiederum wurde bei 110 männlichen und 58 weiblichen Patienten festgestellt. Das Auftreten eines septischen Schocks oder einer schweren Sepsis war dabei statistisch unabhängig vom Geschlecht ($p = 0,453$; „Chi-Quadrat-Test“). Der „APACHE II Score“, als validierter Score für das Mortalitätsrisiko⁶³, lag im Mittel für die gesamte Kohorte bei 20,19 mit einer Standardabweichung von 7,1.



Grafik 5: Verteilung des Auftretens des septischen Schocks bzw. der schweren Sepsis; gemäß den Kriterien der Konsensuskonferenz der „ACCP“/„SCCM“ von 1991⁶²

3.1.3 Sepsisfokus

Bei den inkludierten Patient*innen waren abdominelle Entzündungsprozesse der häufigste Fokus (n = 315; 44,94 %) einer Sepsis, gefolgt von Atemwegsinfekten (n = 147; 20,97 %). Bei 51 (6,9 %) Patient*innen wurde der Urogenitaltrakt und bei 48 (7,28 %) Patient*innen der Knochen- oder Weichteilapparat als Infektionsfokus ausgemacht. Katheterinfektionen und Infektionen anderer „Devices“ traten insgesamt 20-mal (2,85 %) im Studienkollektiv auf. Nur 8 (1,1 %) der Patient*innen hatten eine ZNS-Infektion, 3 (0,43 %) eine Endokarditis und 2 (0,29 %) ein Trauma als Sepsisursache. Insgesamt konnten bei 65 (9,27 %) Infektionsherden keine genaue Zuordnung zu der vorgenommenen Kategorisierung erfolgen. Diese wurden unter der Kategorie „Andere“ zusammengefasst. Nicht dokumentiert oder nicht nachvollziehbar waren insgesamt 42 (5,9 %) Infektionsherde. (siehe Grafik 6)



Grafik 6: absolute Zahlen der dokumentierten Foci des Studienkollektives; einbezogen wurde nur der zuerst dokumentierte Fokus eines*iner Patient*in

3.1.4 Letalität

Insgesamt starben von den 701 eingeschlossenen Patient*innen 236 (33,67 %) bereits vor dem 28. Intensivtherapietag. Die „90-Tage-Letalität“ lag bei 47,22 % (331 Patient*innen). Die Sterblichkeit auf der Intensivstation befand sich mit 29,81 % (209 Patient*innen) darunter. Die Sterblichkeit der Patient*innen mit Sepsis im Krankenhaus war bei 39,94 % (280 Patient*innen).

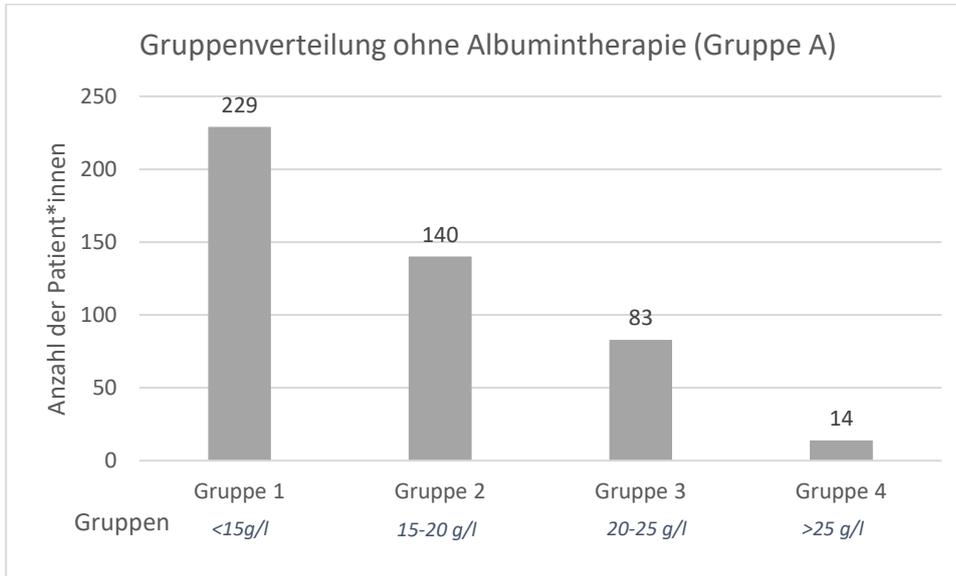
3.2 PATIENT*INNEN „OHNE ALBUMINSUBSTITUTION“ (GRUPPE A)

Während ihrer intensivmedizinischen Therapie bekamen 466 Patient*innen keine Albuminlösung substituiert. Auf die Verteilung der spezifischen Charakteristika dieser Übergruppe soll im Folgenden eingegangen werden.

3.2.1 Charakteristika und Verteilung

Von den Personen, die kein Albumin erhielten, waren 294 (63,1 %) männliche Patienten und 172 (36,9 %) weibliche Patientinnen. Demnach war das akkumulierte mittlere Erkrankungsalter beider Geschlechter bei $68,65 \pm 12,48$ (MW \pm SD). Hinsichtlich des niedrigsten

Albuminwertes im Beobachtungszeitraum wurden 229 Patient*innen mit einem Wert unter 15 g/l in die „Gruppe 1 A“ eingeteilt. Weitere 140 Patient*innen wiesen einen Wert zwischen 15 und 20 g/l (Gruppe 2 A) auf. Zwischen 20 bis 25 g/l (Gruppe 3 A) lagen Werte von 83 Patient*innen und 14 zeigten einen Serumalbuminwert größer 25 g/l (Gruppe 4 A). (vgl. Grafik 7)



Grafik 7: Verteilung der Patient*innen ohne Albuminsubstitution in Serumalbumin bezogene Gruppen. Gruppe 1 A: <15g/l; Gruppe 2 A: 15-20 g/l; Gruppe 3 A: 20-25 g/l; Gruppe 4 A: >25 g/l

Die „Tabelle 4“ zeigt die Verteilung der Sepsisfoci in den jeweiligen Gruppen, sowie die Häufigkeit des Auftretens eines septischen Schocks und einer schweren Sepsis. Das ebenfalls aufgetragene Alter zum Zeitpunkt der Erkrankung zeigte keinen statistischen Unterschied zwischen den Gruppen. Jedoch unterschied sich der „Apache II Score“ signifikant („Kruskal-Wallis-Test“: $p = 0,01$). Es zeigte sich, dass der mittlere „Apache II Score“ von „Gruppe 1 und 2“ annähernd gleich, bei etwa 21, lag. Der der „Gruppe 3“ war mit 18,13 am niedrigsten und war damit unter dem der „Gruppe 4“ mit 21,57. Grundsätzlich ist ein höherer Wert im „APACHE II Score“ mit einer höheren Wahrscheinlichkeit zu versterben vergesellschaftet⁶³.

	Gruppe 1 (n=229)	Gruppe 2 (n=140)	Gruppe 3 (n=83)	Gruppe 4 (n=14)	p
Geschlecht					
Weiblich	87	57	24	4	
Männlich	142	83	59	10	
Fokus					
Abdominell	109	53	22		
Respirationstrakt	47	29	30	9	
Urogenital	11	19	13	2	
Knochen/Weichteile	19	7	5		
Katheter	9	2	2		
ZNS	5	2	1		
Endokarditis	1	2			
Trauma	2				
Andere	18	11	4	1	
Unbekannt	8	12	6	2	
Sepsisschwere					
Septischer Schock	180	105	48	7	0,0002 ⁺
Schwere Sepsis	49	35	35	7	
Alter					
MW	68,74	68,02	68,38	75,07	0,105 [*]
SD	12,35	11,57	11,34	9,94	
APACHE II Score					
MW	21,0	21,06	18,13	21,57	0,01 [*]
SD	7,16	7,12	7,13	7,04	

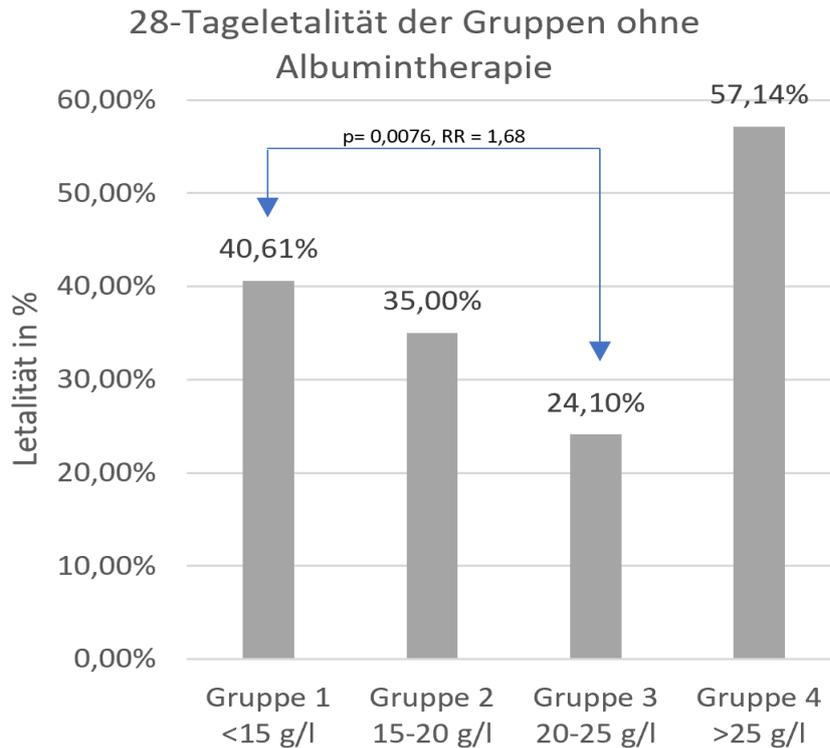
Tabelle 4: Charakteristika der Gruppen „ohne Albumintherapie“; aufgetragen sind absolute Anzahlen (relativer Anteil in %);
^{*}„Kruskal-Wallis-Test“; ^{**}„Chi-Quadrat-Test“; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung

3.2.2 Letalität der „Gruppe A“

Von den Patient*innen, die keine Albumintherapie erhielten, starben insgesamt 170 (36,48 %; $n_{\text{gesamt}} = 466$) bis zum 28. Therapietag und 296 (63,52 %) überlebten. Bis zum 90. Therapietag waren 210 (45 %) Patient*innen verstorben und 256 Patient*innen (55 %) überlebten. Den Aufenthalt auf der Intensivstation überlebten 335 Patient*innen (71,9 %) und 131 (28,1 %) verstarben dort. Schlussendlich verließen 297 Patient*innen (63,7 %) das Krankenhaus und 169 (36,3 %) verstarben stationär.

3.2.3 Letalität der Untergruppen „1 A bis 4 A“ im Vergleich

Im Vergleich der Gruppen von Patient*innen, die keine Albumintherapie erhielten (1 A bis 4 A), konnten zwei signifikante Unterschiede in den Gruppen festgestellt werden. Zum einen bei der „28-Tage-Letalität“ (Chi-Quadrat: 28-Tage-Letalität, $p = 0,0153$) und zum anderen bei der Krankenhaussterblichkeit (Krankenhausletalität, $p = 0,0114$). In Bezug auf die „28-Tagesterblichkeit“ unterschieden sich besonders „Gruppe 1 A“, mit einer signifikant höheren Sterblichkeit, von „Gruppe 3 A“ (Fisher-Exact-Test: $p = 0,0076$; RR = 1,68; KI: 1.065 bis 1.374). Hierbei zeigt das Relative Risiko (RR) an, dass die „Gruppe 1 A“ ein etwa 1,68 fach höheres Risiko hat, an einer Sepsis zu versterben. Auch die Krankenhaussterblichkeit unterschied sich zwischen den „Gruppen 1 A und 3 A“ (Fisher-Exact-Test: $p = 0,0020$; RR = 1,89; KI: 1.096 bis 1.410) und zeigt ein höheres Letalitätsrisiko für die Gruppe „1 A“. Außerdem wurden Unterschiede, bezüglich der „28-Tage-Letalität“, zwischen „Gruppe 2 A und 3 A“ (Fisher-Exact-Test: $p = 0,0349$; RR = 1,68; KI: 1.041 bis 1.540) und „3 A und 4 A“ (Fisher-Exact-Test: $p = 0,0432$; RR = 0,43; KI: 0.6174 bis 1.030) festgestellt. Hierbei ist zu erwähnen, dass in diesem Fall die „Gruppe 4 A“ eine höhere Letalität aufwies. Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen wiesen die „90-Tage-Letalität“ (Chi-Quadrat: $p = 0,0735$) und die „ITS-Letalität“ (Chi-Quadrat: $p = 0,0887$) auf. (Vgl. Grafik 8)



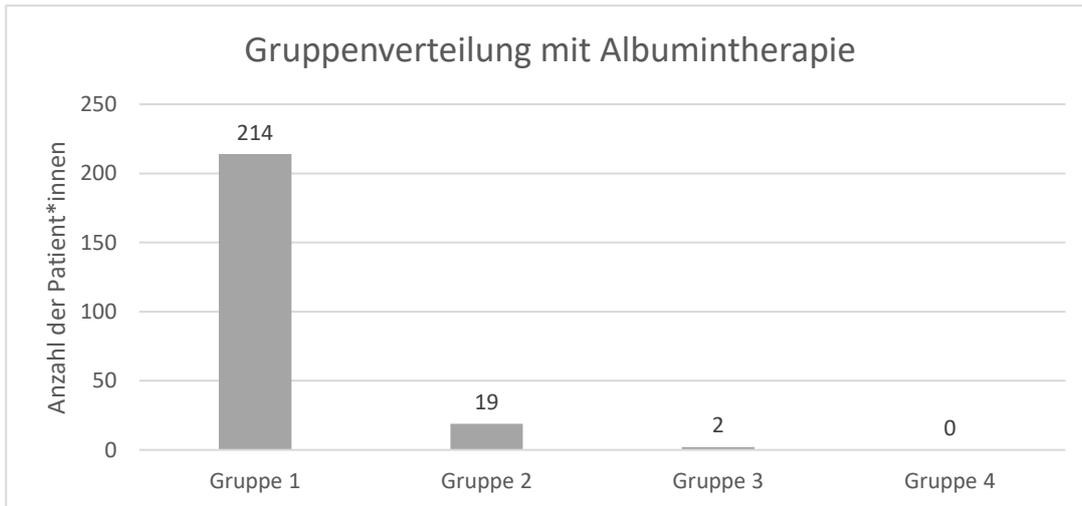
Grafik 8: Vergleich der Letalität der Gruppen untereinander nach 28 Tagen mittels „Fisher-Exact-Test“. Letalität in Prozent der Patient*innen der jeweiligen Gruppe. Gruppe 1 A: <15g/l; Gruppe 2 A: 15-20 g/l; Gruppe 3 A: 20-25 g/l; Gruppe 4 A: >25 g/l

3.3 PATIENT*INNEN „MIT ALBUMINSUBSTITUTION“ (GRUPPE B)

In dem Untersuchungszeitraum erhielten 235 Patient*innen eine Albumintherapie. Diese war durch eine minimale Substitutionsmenge von 900 ml definiert. Die Charakteristika dieser Gruppe, mit ihren Untergruppen 1 B bis 4 B, ist im Folgenden analysiert worden.

3.3.1 Charakteristika und Verteilung

Von den Patient*innen mit Albumintherapie waren 149 (63,4 %) männlich und 86 (36,6 %) weiblich. Das mittlere Erkrankungsalter in dieser Gruppe war $66,33 \pm 13,4$ (MW \pm SD). Eine Albumintherapie erhielten nur Patient*innen der „Gruppen 1 B bis 3 B“. „Gruppe 1 B“ umfasste mit 214 Individuen die meisten Patient*innen. „Gruppe 2 B“ mit 19 Personen und „Gruppe 3 B“ mit zwei Patient*innen, fielen weniger umfangreich aus.



Grafik 9: absolute Anzahl an Patient*innen in den jeweiligen Gruppen, keine Patient*in der Gruppe 4 B zuzuordnen

Die „Tabelle 5“ zeigt die Charakteristika der einzelnen Gruppen im Vergleich. Aufgrund der stark unterscheidenden Gruppengrößen wurden nur die „Gruppen 1 B und 2 B“ gegeneinander verglichen. Dabei zeigte sich, analog zu der „Gruppe A“, kein signifikanter Unterschied im mittleren Erkrankungsalter (ANOVA: $p = 0,54$), jedoch im mittleren „APACHE II Score“ (ANOVA: $p = 0,013$). Bei den Patient*innen, die Albumin substituiert bekamen und der „Gruppe 1 B“ angehörten, lag der „APACHE II Wert“ bei $19,14 \pm 6,99$ (MW \pm SD) bei den Patient*innen der „Gruppe 2 B“ bei $23,47 \pm 7,18$ (MW \pm SD).

	Gruppe 1 B (n=214)	Gruppe 2 B (n=19)	Gruppe 3 B (n=2)	
Geschlecht				
Weiblich	84	2	0	
Männlich	130	17	2	
Fokus				
Abdominell	121	8	2	
Respirationstrakt	30	2	0	
Knochen/Weichteile	16	1	0	
Urogenital	6	0	0	
Katheter	2	2	0	
Andere	28	3	0	
Unbekannt	11	3	0	
Sepsisschwere				
Septischer Schock	173	18	2	
Schwere Sepsis	41	1	0	
Alter				
MW	66,53	65,21	55,5	*p=0,5364
SD	13,38	9,22	7,33	
APACHE II Score				
MW	19,14	23,47	22,5	*p=0,0129
SD	6,99	7,18	7,22	

Tabelle 5: Charakteristika der Gruppe von Patient*innen mit Albumintherapie (Gruppe B); MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung, *, „ANOVA-Test“

3.3.2 Letalität „mit Albuminsubstitution“

In der Gruppe der Patient*innen, die während ihres Aufenthaltes auf der Intensivstation, Albumin erhielten (Gruppe B), verstarben nach 28 Tagen 66 Patient*innen (28,1 %, $n_{\text{gesamt}} = 235$) wohingegen 169 (71,9 %) überlebten. Nach 90 Tagen waren insgesamt 121 Patient*innen (51,5 %) gestorben und 116 (49 %) überlebten. Schlussendlich verstarben während der intensivmedizinischen Behandlung 78 (33,2 %) und im Gegensatz dazu überlebten

157 (66,8%) Patient*innen. Nach der intensivmedizinischen Behandlung, aber noch im stationären Aufenthalt, verstarben 114 (48,5 %) Menschen wohingegen 121 (51,5 %) in die Häuslichkeit entlassen werden konnten.

3.3.3 Letalität der Untergruppen der „Gruppe B“ im Vergleich

Beim Vergleich der „Gruppen 1 B bis 4 B“, die Albumin substituiert bekamen, wurde die „Gruppe 3 B“ (20 - 25 g/l) nicht in die Berechnungen mit einbezogen, da sie aus nur zwei Patient*innen bestand. In die „Gruppe 4 B“ wiederum konnte keine Patient*in eingeschlossen werden, weswegen diese nicht berücksichtigt wurde. Die Betrachtung der Sterblichkeit nach 28 Tagen der anderen beiden Gruppen ergab, dass die Letalität der „Gruppe 2 B“ etwa doppelt so hoch war, wie die der „Gruppe 1 B“. Die statistische Testung der Absolutwerte der Patient*innenzahlen der beiden Gruppen bestätigte einen signifikanten Unterschied (Fisher-Exact-Test: $p = 0,0298$) zwischen den Gruppen. Das Ergebnis ist, für „Gruppe 2 B“, ein etwa 11 % höheres Risiko zu versterben (RR = 0,8968; KI: 0.8048 bis 0.9993). Beim Vergleich der „90-Tage-Letalität“, der „ITS-Letalität“ und der „Krankenhausletalität“ zeigten sich wiederum keine signifikanten Unterschiede in der Sterblichkeit der Patient*innen (Vgl. Grafiken 8 - 11).

3.3.4 „Responder“ und „Nonresponder“

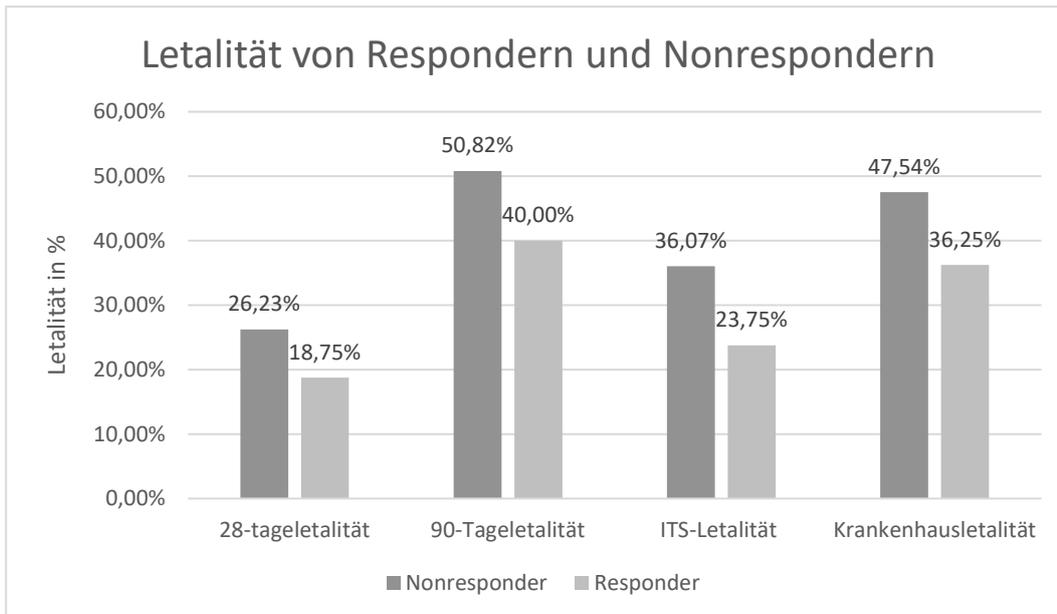
Die Patient*innen, die Albumin substituiert bekamen, wurden darauf untersucht, ob die Serumalbuminkonzentration im Blut nach der Therapie mit humanem Serumalbumin tatsächlich höher war als zuvor. Dadurch sollte die Möglichkeit geschaffen werden zu prüfen, ob die Albuminkonzentration im Blut, oder ob die Tatsache, dass Patient*innen überhaupt Albumin infundiert bekamen, eine Auswirkung auf die Letalität der Patient*innen hatte

Schlussendlich wurden bei 80 Patient*innen nach der Albumintherapie eine Erhöhung der Albuminkonzentration festgestellt und bei 61 Patient*innen blieb diese aus. Bei weiteren 94 Patient*innen war kein Albuminwert direkt vor oder nach der Albuminsubstitution dokumentiert womit diese in dem Vergleich nicht berücksichtigt werden. Die „Tabelle 6“ veranschaulicht die Charakteristika der beiden Gruppen.

	Responder (n=80)	Nonresponder (n=61)
<i>Gruppe</i>		
<i>Gruppe 1 B</i>	75	58
<i>Gruppe 2 B</i>	4	2
<i>Gruppe 3 B</i>	1	1
<i>Geschlecht</i>		
<i>weiblich</i>	29	26
<i>männlich</i>	51	35
<i>Sepsisschwere</i>		
<i>septischer Schock</i>	67	52
<i>schwere Sepsis</i>	13	9
<i>Fokus</i>		
<i>abdominell</i>	46	38
<i>Respirationstrakt</i>	5	8
<i>Knochen/Weichteile</i>	4	4
<i>Katheter</i>	1	0
<i>urogenital</i>	2	1
<i>andere</i>	17	7
<i>unbekannt</i>	5	3
<i>Alter</i>		
<i>MW</i>	65,6	67,88
<i>SD</i>	12,57	13,0
<i>APACHE II Score</i>		
<i>MW</i>	18,93	19,33
<i>SD</i>	7,03	7,01

Tabelle 6: Charakteristika der Gruppen „Responder“ und „Nonresponder“; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung

Zunächst wurden die „Responder“ hinsichtlich ihrer Letalität mit den „Nonrespondern“ verglichen. Im statistischen Vergleich mittels „Fisher-Exact-Test“ zeigte sich, dass zu keinem der beobachteten Zeitpunkte ein signifikanter Unterschied in der Sterblichkeit der Patient*innen zu verzeichnen war (28-Tage-Letalität: $p = 0,3108$; 90-Tage-Letalität: $p = 0,3067$; ITS-Letalität: $p = 0,1352$; Krankenhausletalität: $p = 0,2267$)



Grafik 10: gezeigt werden die Letalität von „Responder“ und „Nonresponder“ am 28. Tag, 90. Tag, auf Intensivstation und im Krankenhaus; Angaben in Prozent der Gesamtanzahl der jeweiligen Patient*innen zum entsprechenden Zeitpunkt und nach Verhalten auf Albuminsubstitution.

3.4 GRUPPEN „MIT ALBUMINSUBSTITUTION“ VERSUS „OHNE ALBUMINSUBSTITUTION“

Nachdem die Hauptgruppen „Gruppe A“ und „Gruppe B“ untersucht und ihre jeweiligen Untergruppen „Gruppe 1 A/B bis 4 A/B“ gegeneinander verglichen wurden, folgt nun ein statistischer Vergleich der beiden Hauptgruppen mit und ohne Albuminsubstitution.

3.4.1 Univariater Vergleich „mit und ohne Albuminsubstitution“

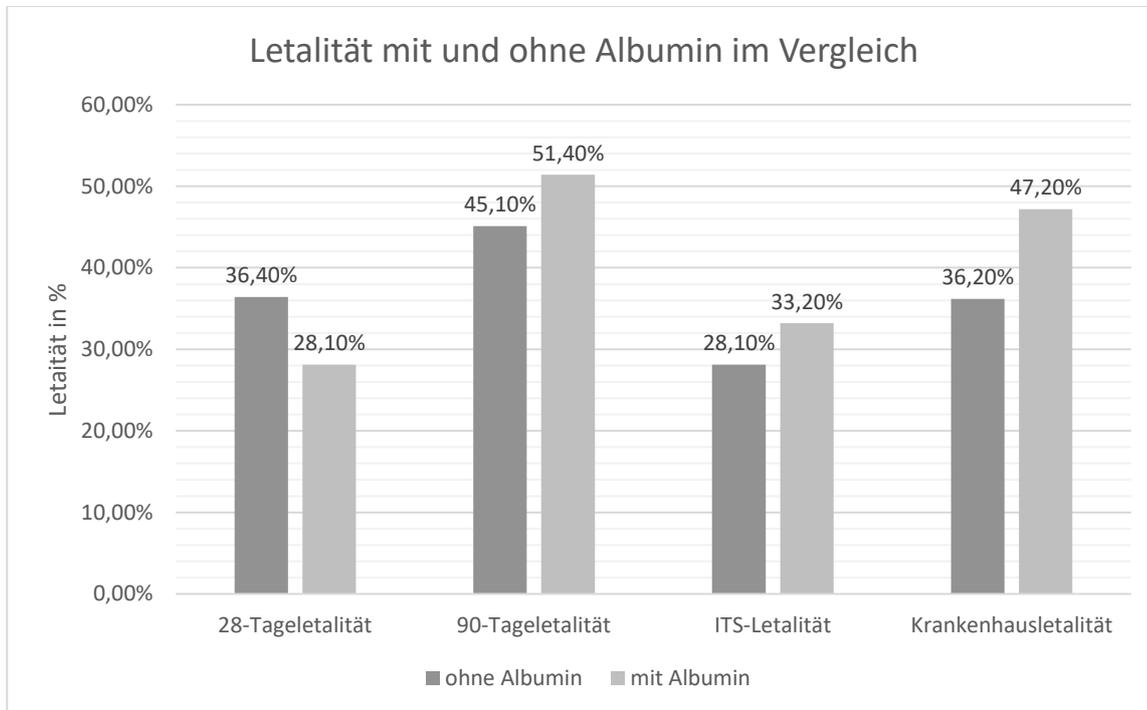
Im Vergleich der Gruppen mit und ohne Albuminsubstitution zeigte sich, dass kein signifikanter Unterschied in der Verteilung des Geschlechtes, dem Alter oder der Erkrankungsschwere nach „APACHE II Score“ vorliegt. Auffällig war jedoch ein Unterschied in der Fokusverteilung sowie der Verteilung der Sepsisschwere. In der „Gruppe B“ ergab sich eine höhere Häufigkeit des abdominalen Fokus, bei gleichzeitig seltener vorliegendem Infektfokus in den Atemwegen. Des Weiteren wurde in der „Gruppe B“ signifikant häufiger ein septischer Schock diagnostiziert. Zum Vergleich sind in der „Tabelle 7“ entsprechende Verteilungen der Charakteristika der Gruppen noch einmal näher aufgeführt.

	Ohne Albumin (A) (n = 466)	Mit Albumin (B) (n = 235)	p-Wert
<i>Geschlecht</i>			1,0 ⁺
<i>Weiblich</i>	172	86	
<i>Männlich</i>	294	149	
<i>Fokus</i>			0,0175 [#]
<i>Abdominell</i>	184 (39,48 %)	131 (55,74 %)	
<i>Respirationstrakt</i>	115 (24,67 %)	32 (13,61 %)	
<i>Urogenital</i>	45 (9,65 %)	17 (7,23 %)	
<i>Knochen/Weichteile</i>	31 (6,65 %)	6 (2,55 %)	
<i>Katheter</i>	13 (2,78 %)	4 (1,7 %)	
<i>ZNS</i>	8 (1,71 %)	0	
<i>Endokarditis</i>	3 (0,64 %)	0	
<i>Trauma</i>	2 (0,42 %)	0	
<i>Andere</i>	34 (7,29 %)	31 (13,19 %)	
<i>Unbekannt</i>	28 (6,0 %)	14 (5,95 %)	
<i>Sepsisschwere</i>			0,0085 ⁺
<i>Septischer Schock</i>	340 (72,96 %)	193 (82,12 %)	
<i>Schwere Sepsis</i>	126 (27,04 %)	42 (18,72 %)	
<i>Alter</i>			0,06 [*]
<i>MW</i>	68,65	66,33	
<i>SD</i>	12,48	13,38	
<i>APACHE II Score</i>			0,097 [*]
<i>MW</i>	20,52	19,52	
<i>SD</i>	7,18	6,99	

Tabelle 7: Charakteristika der Gruppe von Patient*innen „ohne Albumintherapie“ und „mit Albumintherapie“; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung, ⁺„Chi Quadrat“, ^{*}„Mann-Whitney-U-Test“, [#]„gepaarter T-Test“.

Der Vergleich der Patient*innengruppen „mit und ohne Albumintherapie“, bezüglich des Überlebens, ergab einen signifikanten Unterschied in der „28-Tage-Letalität“. Die Patient*innen, die kein Albumin substituiert bekamen, hatten ein etwa 30 % höheres Risiko zu versterben (Fisher-Exact-Test: p = 0,0279; KI: 1.019 bis 1.257) als die Patient*innen, die Albumin als Teil der supportiven Sepsistherapie bekamen. In Bezug auf die Letalität im Krankenhaus zeigte sich, dass das Risiko zu versterben bei den Patient*innen mit Albuminsub-

stitution höher ist (Fisher-Exact-Test: $p = 0,0055$; RR: 0,8556; KI: 0.7640 bis 0.9582). Dagegen unterschied sich die „90-Tage-Letalität“ ($p = 0,1099$) und die Sterblichkeit auf der Intensivstation ($p = 0,1895$) nicht signifikant.



Grafik 11: Letalität von Patient*innen mit und „ohne Albumintherapie“ am 28. Tag, 90. Tag, auf Intensivstation und im Krankenhaus; Angaben in Prozent der Gesamtanzahl der jeweiligen Patient*innen zu entsprechendem Zeitpunkt und Behandlung

3.4.2 Univariater Vergleich der Untergruppen „1 A/B und 2 A/B“

Verglichen wurden im folgenden Schritt die Patient*innen „mit und ohne Albuminsubstitution“, bezüglich ihrer Letalität zu verschiedenen Zeitpunkten und dem jeweiligen Ausprägungsgrad der Hypalbuminämie. Die „Tabelle 8“ zeigt die Letalität der „Gruppen 1 A und B bis 2 A und B“ zu den gemeinsamen Beobachtungszeitpunkten als relativen Wert. Der zugehörige P-Wert bezieht sich in diesem Fall auf den statistischen Vergleich der beiden Gruppen mittels „Fisher-Exact-Test“.

		28-Tage-Letalität (in %)	90-Tage-Letalität (in %)	ITS-Letalität (in %)	Krankenhausletalität (in %)
Gruppe 1	mit Albumin (B)	26,2	50,5	32,7	47,7
	ohne Albumin (A)	41,0	48,5	30,6	41,0
	p*	0,0013	0,7757	0,7587	0,2921
	RR	1,56	0,960	0,936	0,86
Gruppe 2	mit Albumin (B)	52,6	63,2	32,2	63,2
	ohne Albumin (A)	34,2	44,3	30	44,3
	p*	0,1335	0,1417	0,7255	0,043
	RR	0,65	0,7	0,93	0,7

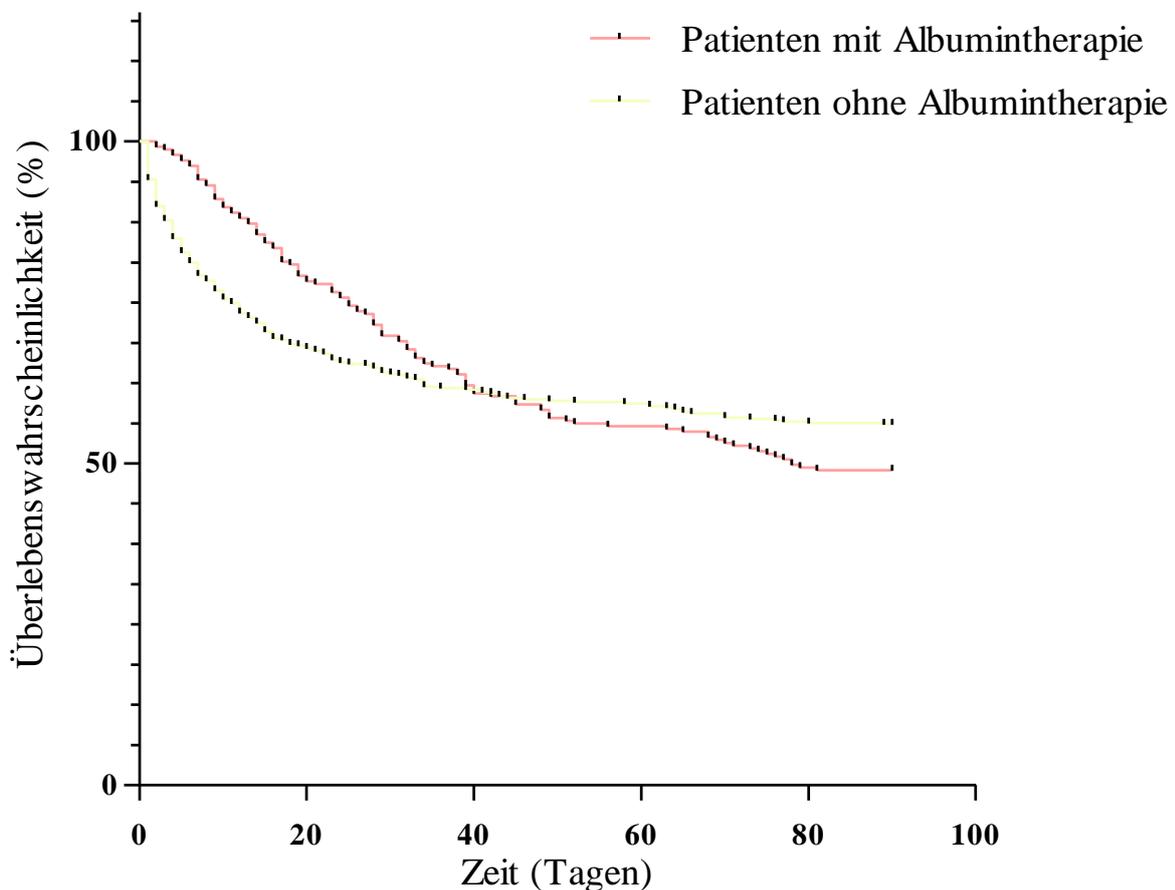
Tabelle 8: Übersicht über die Letalität der Gruppen zu bestimmten Zeitpunkten; *P-Wert der Testung der Gruppen mittels „Fisher-Exact-Test“; RR = relatives Risiko

In den ersten 28 Tagen nach Sepsisdiagnose zeigte sich ein Unterschied in der Sterblichkeit der Patient*innen mit einem Serumalbuminwert ≤ 15 g/l. Dabei starben signifikant weniger Patient*innen, wenn sie Albumin erhielten. Außerdem war das relative Risiko bei den Patient*innen der „Gruppe 1 A“ um 50 % höher, im gleichen Zeitraum zu versterben. Ein weiterer Unterschied ist bei den Patient*innen der „Gruppe 2 B“ auszumachen. Hier starben signifikant mehr Patient*innen während ihres Aufenthaltes im Krankenhaus, wenn sie mit Albumin behandelt wurden.

3.4.3 Überlebenszeitanalyse für 90 Tage „mit und ohne Albuminsubstitution“

Um die Überlebenszeiten innerhalb von 90 Tagen der Gruppen „A und B“ deskriptiv zu vergleichen, wurde eine „Kaplan-Meier-Kurve“ generiert. Zum statistischen Vergleich der Kurvenverläufe wurde der „Log-rank-Test“ angewendet. Ein signifikanter Unterschied konnte dabei in der „90-Tageüberlebenszeitanalyse“ nicht gezeigt werden („Log-rank-Test“: $p = 0,61$).

90 Tageletalität mit und ohne Albumintherapie



Grafik 12: „Kaplan-Meier-Plot“ der Patient*innen „mit und ohne Albumintherapie“; Vergleich des Verlaufes der Kurven mit „Log-rank-Test“ $p = 0,61$

3.5 OHNE THERAPIE VERSUS „RESPONDER“

Um festzustellen, ob die Therapie einer Hypalbuminämie mit folgendem Anstieg des Serumalbuminwertes einen Vorteil in Bezug auf die Letalität hat, wurden die „Responder“ mit den Patient*innen verglichen, die keine Albumintherapie erhielten.

3.5.1 Univariater Vergleich von „Respondern“ und Patient*innen der „Gruppe A“

Es zeigte sich, dass die „Responder“ im Rahmen einer Albuminsubstitutionstherapie eine signifikant geringere Sterblichkeit in den ersten 28 Tagen aufwiesen. Im Vergleich zur „Gruppe A“ war das relative Risiko zu versterben um 95 % erhöht. Nachvollziehbar ist dieser Zusammenhang in Tabelle 9.

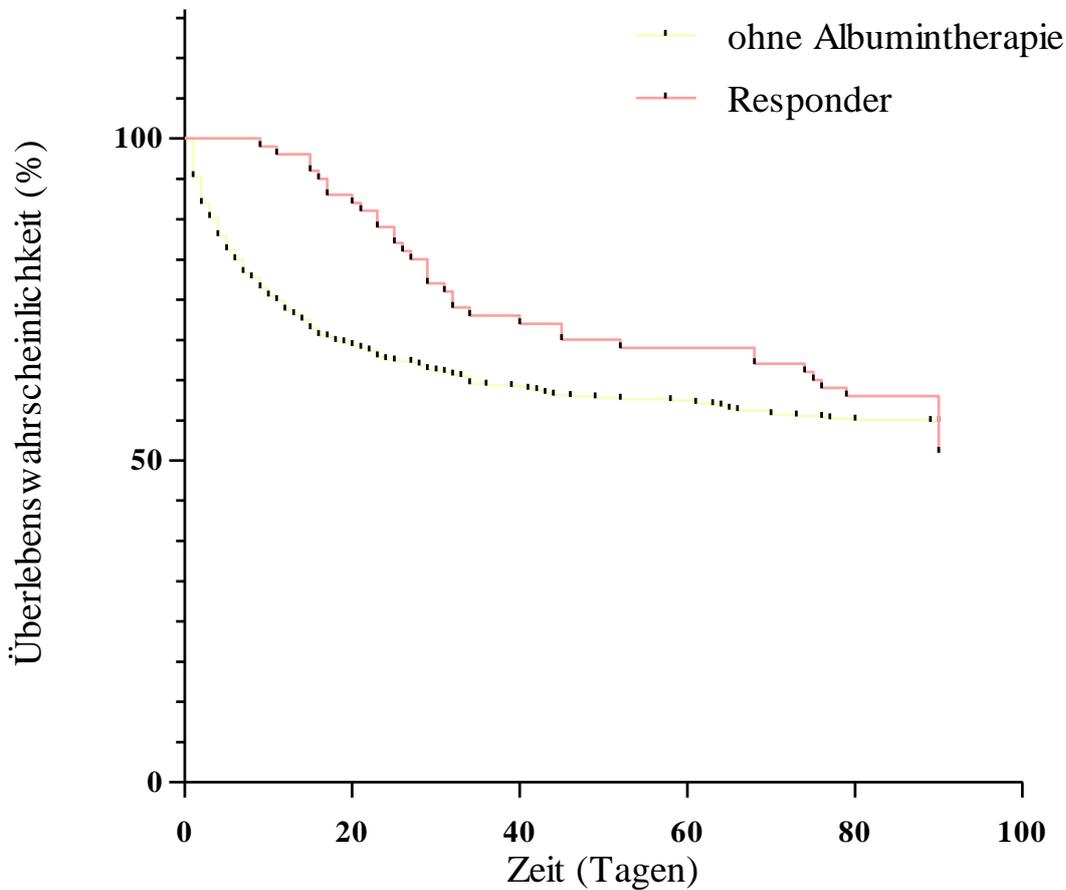
	28-Tage-Letalität (in %)	90-Tage-Letalität (in %)	ITS-Letalität (in %)	Krankenhausletalität (in %)
Responder	18,75	41,25	23,75	36,3
ohne Albumin	36,5	45,1	28,1	36,3
p*	0,0020	0,5450	0,4982	1
RR	1,95	1,09	1,18	1

Tabelle 9: Übersicht der Letalität in Prozent von „Respondern“ und Patient*innen „ohne Albumintherapie“ zu den definierten Beobachtungzeitpunkten

3.5.2 Überlebenszeitanalyse für 90 Tage der „Responder“ und Patient*innen „ohne Albuminsubstitution“

Da im univariaten Vergleich der „Responder“ und der Patient*innen der „Gruppe A“ ein signifikanter Unterschied in der „28-Tagletalität“ festgestellt wurde, sollte nun ein deskriptiver Vergleich hinsichtlich der „90-Tageletalität“ mittels „Kaplan-Meier-Kurve“ folgen. Der Vergleich, ersichtlich in der Grafik 13, von „Responder“ und Patient*innen ohne Albumintherapie zeigte über 90 Tage keinen signifikant unterschiedlichen Verlauf („Log-rank-Test“: $p = 0,70$).

90 Tageletalität Gruppe Responder und ohne Therapie



Grafik 13: „Kaplan-Meier-Plot“ der Patient*innen mit Erhöhung des Serumalbuminwertes nach Albumingabe (Responder) und Patient*inne „ohne Albumintherapie“; Vergleich des Verlaufes der Kurven mit „Log-rank-Test“: $p = 0,70$

3.5.3 Vergleich der Untergruppen „1 A und 2 A“ in der „Gruppe A“ mit den „Gruppen 1 B und 2 B“ der „Responder“ in „Gruppe B“

Daraufhin wurde untersucht, ob auch die Zugehörigkeit zu einer der vordefinierten Gruppen, und damit die Ausprägung der Hypalbuminämie, einen Einfluss auf die Letalität hat. Für die „Responder“ mit minimalem Albuminwert unter 15 g/l zeigte sich eine signifikant geringere Letalität im Vergleich zu der „Gruppe 1 A“. Das relative Risiko in den ersten 28 Tagen zu versterben war dabei mehr als doppelt so hoch, wenn eine Hypalbuminämie nicht mittels Albuminsubstitution behandelt wurde.

		28-Tage-Leta- litalität (in %)	90-Tage-Leta- litalität (in %)	ITS-Letalitalität (in %)	Krankenhaus- litalitalität (in %)
Gruppe 1	Responder (B)	18,7	41,33	24,0	36,0
	ohne Albumin (A)	41,0	49,34	30,6	41,05
	p*	0,0005	0,2342	0,3070	0,4976
	RR	2,19	1,19	1,275	1,14
Gruppe 2	Responder (B)	25,0	50,0	25,0	50
	ohne Albumin (A)	34,3	43,6	30,0	35,7
	p*	1	1	1	0,6199
	RR	1,37	0,87	1,2	0,71

Tabelle 10: Vergleich von „Respondern“ und Patient*innen „ohne Albumintherapie“; *P-Wert: „Fisher-Exact-Test“ der Letalitalität der jeweiligen Gruppen; RR = relatives Risiko

3.6 MULTIVARIATE REGRESSIONSANALYSE

Die bisherigen Untersuchungen dienten ausschließlich dem Zweck, die Differenz zwischen den verschiedenen Gruppen aufzuzeigen. Das Ziel der nun folgenden multivariaten Analyse ist es mögliche Unterschiede durch den Einfluss bestimmter Faktoren auch erklärbar zu machen. Dazu wurde eine „Cox-Regressionsanalyse“ mit folgenden Variablen durchgeführt: Alter, Geschlecht, Sepsisfokus, Sepsisschwere, „APACHE II Score“, „Body-Mass-Index“, dem minimalen Serumalbuminwert sowie die Summe an substituierter Albuminlösung in der Zeit der Intensivtherapie.

Das Alter und der „APACHE II Score“ konnten als unabhängige Risikofaktoren identifiziert werden. Mit jedem zusätzlichen Lebensjahr oder jedem weiteren Punkt im „APACHE II Score“ stieg das Risiko zu versterben um etwa 1 %. Faktoren, wie das männliche Geschlecht oder ein hoher „BMI“, senken hingegen das Risiko zu versterben. Lag der Fokus im Urogenitalsystem, verhiß dies einen Überlebensvorteil gegenüber Patient*innen mit einem anderem Fokus. Bezüglich des Albumins stellte sich dessen niedrigster Wert im Verlauf

der Behandlung auf der Intensivstation als signifikanter Einfluss auf die Letalität dar. Wohingegen die Summe des substituierten Albumins nicht als unabhängige Risikofaktoren in Bezug auf die „90-Tagesterblichkeit“ identifiziert werden konnte. (siehe Tabelle 11)

	<i>Hazard Ratio</i>	<i>95% CI</i>	<i>p-Wert</i>
<i>Alter</i>	1,02	1,01008- 1,0307	9,41e-05
<i>Geschlecht</i>			
<i>männlich</i>	0,7424	0,59352- 0,9285	0,009
<i>BMI</i>	0,98	0,96389- 0,9963	0,016
<i>Sepsisschwere</i>			
<i>Schwere Sepsis</i>	0,74	0,55956- 0,9789	0,035
<i>APACHE II Score</i>	1,07	1,05212- 1,0855	< 0,001
<i>Fokus</i>			
<i>Respirationstrakt</i>	1,29	0,97254- 1,7084	0,077
<i>Knochen/Weichteile</i>	1,09	0,70312- 1,6851	0,704
<i>Urogenital</i>	0,57	0,33828- 0,9622	0,035
<i>Katheter</i>	1,17	0,64212- 2,1162	0,614
<i>ZNS</i>	0,37	0,09133- 1,5152	0,168
<i>Endokarditis</i>	0,59	0,08193- 4,2556	0,601
<i>Trauma</i>	0,97	0,13447- 7,0383	0,978
<i>Andere</i>	0,94	0,63992- 1,3806	0,752
<i>Unbekannt</i>	0,97	0,60597- 1,5500	0,895
<i>Minimalster Albuminwert</i>	0,97	0,94221- 0,9939	0,016
<i>Summe der Albuminsubstitution</i>	0,99	0,99976- 1,0001	0,574

Tabelle 11: Multivariate Regressionsanalyse der möglichen Einflussfaktoren auf die „90-Tage-Letalität“ von Patient*innen mit schwerer Sepsis und septischem Schock, „Likelihood-ratio-Test“: $p = 0$; $K =$, Konfidenzintervall; BMI = Body-Mass-Index

4 DISKUSSION

Die Frage, ob die Albuminkonzentration im Blut einen Einfluss auf die Letalität hat und ob die Substitution von Albumin ein wichtiger Teil in der supportiven Therapie der Sepsis sein sollte, wird seit langem diskutiert. Im Rahmen dieser Arbeit sollte dieses Thema vertieft werden. Dazu wurden die Patient*innen einer großen Sepsisdatenbank in Gruppen je nach der Schwere ihrer Hypalbuminämie und deren etwaiger Behandlung eingeteilt. Mögliche Unterschiede sollten durch den Vergleich der Letalität der jeweiligen Gruppen herausgestellt werden. Um die gewonnenen Daten zu beurteilen, werden nun im Folgenden die bereits beschriebenen Daten beurteilt und zur Kontextualisierung mit den Ergebnissen anderer Arbeiten verglichen.

4.1 DIE STUDIENPOPULATION

Es erfolgt zunächst die Betrachtung der deskriptiven Statistik der untersuchten Kohorte. Dabei zeigt sich bezüglich der demographischen Parameter eine Übereinstimmung mit der Studienpopulation der „Incidence of severe sepsis and septic shock in German intensive care units“-Studie (INSEP). So beschrieben die Autor*innen in ihrem Studienkollektiv einen Altersmedian von 69 Jahren für die gesamte Studienkohorte und von 71 Jahren für Patient*innen mit septischem Schock.⁶⁴ Letzterer entspricht dem Altersmedian der hier vorliegenden Studienpopulation. Ursächlich dafür könnte die demographische Struktur, im Hinblick auf ein höheres Durchschnittsalter im Einzugsgebiet der Universität Greifswald und des Bundeslandes Mecklenburg-Vorpommern, sein⁶⁵. Bekannt ist, dass ein höheres Alter ein Risikofaktor für das Auftreten des septischen Schocks ist^{4,66}. Wenn dementsprechend das mediane Alter einer Gruppe höher ist, wie im hier vorliegenden Fall, ist auch die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des septischen Schocks erhöht. Diesbezüglich konnte ein Schock, im Vergleich zu anderen Studien wie beispielsweise der „ALBIOS“-Studie⁵⁴, in der hier untersuchten Population häufiger festgestellt werden. Hinsichtlich der Erkrankungsschwere zeigt sich ein höherer mittlerer „APACHE II Score“ im Vergleich zu anderen Studien, wie der Untersuchung von C. Engel und F. Brunkhorst et al.¹¹. Dort lag der mittlere „APACHE II Score“ bei 19 im Vergleich zu ca. 20 in der hier vorliegenden Studie. Ein deutlich

häufiger diagnostizierter intraabdomineller Infektfokus, im Gegensatz zu ähnlichen Kohorten, könnte diesen Unterschied erklären³. Ist der Ursprung der Infektion im Abdomen vorzufinden, so ist eine verstärkte Volumenverschiebung nach extravasal mit folgender Hypotension und Schock möglich⁶⁷. In einer Untersuchung von C. Engel und F. Brunkhorst et al. zeigte sich ein ähnlicher Trend¹¹. Hatten die Patient*innen einen abdominalen Fokus, so lag häufiger ein septischer Schock vor, wohingegen bei Patient*innen mit einer Infektion der Atemwege der Schock seltener war als die schwere Sepsis. Durch die Häufigkeit des intraabdominellen Fokus erklärt sich daher am ehesten die gleichzeitige Häufung des septischen Schocks. Schlussendlich kann damit auch ein erhöhter „APACHE II Score“ erklärt werden, da dieser in enger Assoziation zur Erkrankungsschwere steht.

Wie bereits erläutert ist die Fokusverteilung ein weiteres Merkmal, in dem sich diese Studie von anderen Forschungsergebnissen unterscheidet. Beispielsweise wurden in größeren Untersuchungen wie der „Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients“-Studie (SOAP), sowie in der „Inzidenz und Prävalenz der schweren Sepsis und des septischen Schocks“-Studie (INSEP), zuerst die Atemwege und an zweiter Stelle der abdominelle Fokus als häufigste Infektionsquelle der Sepsis benannt. Im Gegensatz dazu zeigen die hier vorliegenden Ergebnisse den abdominalen Fokus als die häufigste Ursache. Diese Diskrepanz ist möglicherweise durch einen Selektionsbias, aufgrund des besonders bauchchirurgisch geprägte Spektrum der „Intensivstation 1“, zu erklären. Um die Vergleichbarkeit mit anderen Arbeiten und die Übertragbarkeit in den klinischen Alltag zu verbessern, sollten weitere Untersuchungen unter Einbeziehung aller Sepsispatient*innen folgen.

Im Vergleich mit aktuellen epidemiologischen Daten von C. Fleischmann et al. erscheint die Letalität der hier vorliegenden Studienpopulation niedriger. So liegt die deutschlandweite Letalität der schweren Sepsis und des septischen Schocks laut Fleischmann bei 43,6 % und 58,8 %⁴. Dem gegenüber beträgt die Sterblichkeit bei den Patient*innen dieser Studie 33,6 % und 47,2 %. Dieser Unterschied könnte durch die, seit mehreren Jahren, bestehende Aufklärungs- und Screeningstrategie an der Universitätsmedizin Greifswald zu erklären sein. So ist in den aktuellen Leitlinien von 2021 die Nutzung eines eben solchen Programms empfohlen, da es die Mortalität der Sepsis deutlich reduzieren kann^{7,68}.

4.1.1 Ohne Albuminsubstitution „Gruppe A“

Bei der Untersuchung der Studienergebnisse wurden im Weiteren die Patient*innen ohne Albumingabe von denen mit Albuminsubstitution getrennt betrachtet. Dabei zeigte sich, dass bei nur 14 Patient*innen der „Gruppe A“ während der Intensivtherapie in keiner Messung ein Albuminwert von 25 g/l unterschritten wurde. Das bedeutet, dass fast 97 % der hier untersuchten Patient*innen mindestens einmal einen Serumalbuminwert von unter 25 g/l hatten. Der Grenzwert zur Diagnose der Hypalbuminämie liegt in der Universitätsmedizin Greifswald bei 35 g/l und wurde damit weit unterschritten. Die erhobenen Serumalbuminkonzentrationen in der Studienpopulation der „ALBIOS“-Studie zeigten ähnliche Werte, wobei keiner der eingeschlossenen Patient*innen einen Wert über 25 g/l aufwies⁵⁴. Die Gründe dafür können vielfältig sein. Albumin gilt als negatives Akutphaseprotein und wird bei inflammatorischen Prozessen in geringerem Maße synthetisiert. Zudem wird es stärker metabolisiert und gelangt vermehrt in den interstitiellen Raum.^{37,69,70} Es muss demzufolge hinterfragt werden, inwieweit die Normwerte der Serumalbuminkonzentration für akute Krankheitsgeschehen adaptiert werden sollten und ob eine Anpassung für den klinischen Alltag notwendig ist.

Die Betrachtung der Fokusverteilung ergab signifikante Unterschiede zwischen den Untergruppen der „Gruppe A“. Der abdominelle Fokus war in der „Gruppe 1 A“ mehr als zwei Mal häufiger Ursache der Sepsis als in „Gruppe 2 A“. Es gibt demzufolge eine Korrelation zwischen abdominellem Fokus und dem Auftreten einer Hypalbuminämie. Wie bereits in Kapitel 1.3.1 erwähnt, liegt Albumin in hohem Maße im Intestinaltrakt vor. Eine Inflammation in diesem führt zur Degradierung der Glykokalix und einem folglich erhöhten kapillarem Leck. Schlussendlich führt dies zum Verlust von Albumin in den interstitiellen Raum des Abdomen.^{24,36,38} Darüber hinaus kann Albumin, über den interstitiellen Raum, einem Verlust durch Sekretion über Drainagen und Wunden unterliegen. Die Pathophysiologie der Sepsis jedoch wird momentan als zumindest ähnlich für alle Foci betrachtet^{19,20,30}. Wissenschaftliche Untersuchungen des Zusammenhanges zwischen dem abdominellen Fokus und einer Hypalbuminämie in der Sepsis liegen aktuell nicht vor. Das Abdomen als Infektionsherd sollte daher, in Studien zur Pathophysiologie und in klinischen Beobachtungsstudien, weiter

untersucht werden. Aus daraus folgenden Ergebnissen und prospektiven Interventionsstudien könnten dann klinisch relevante Aspekte, wie beispielsweise eine adaptierte Volumentherapie, abgeleitet werden.

Der „APACHE II Score“ nutzt Informationen über die Erkrankung und den klinischen Zustand des*der Patient*in, um eine möglichst präzise Vorhersage über die Letalität des*der Patient*in treffen zu können. Zusätzlich kann dieses Assessment auch als Anhalt für die Erkrankungsschwere genutzt werden⁷¹. Bezogen auf die vorliegende Untersuchung zeigte der „APACHE II Score“ eine Zunahme, beginnend mit dem niedrigsten Wert, in der Reihenfolge: „Gruppe 3 A“, „Gruppe 1 A“, „Gruppe 2 A“. Das bedeutet, dass die Patient*innen mit geringerer Serumalbuminkonzentration auch eine schlechtere Prognose aufwiesen, wobei sich „Gruppe 1 und 2 A“ nicht signifikant unterscheiden. Die „Gruppe 4 A“ kann bei dieser Betrachtung Aufgrund ihres geringen Stichprobenumfangs (n = 14) nicht zu einem Vergleich herangezogen werden. Sun et al. beschrieben ähnliche Ergebnisse, hatten allerdings größere Unterschiede in den „APACHE II“-Werten bei kleineren Gruppengrößen⁵⁸. Die Teststärke der hier vorliegenden Untersuchung ist, wegen des größeren Stichprobenumfangs, als mutmaßlich stärker einzuschätzen. Die Beobachtungen von Sun et al., nach denen Patient*innen mit Serumalbuminwerten von unter 15 g/l eine höhere Letalität aufwiesen, kann damit bestätigt werden⁵⁸. Der Grad der Ausprägung einer Hypalbuminämie ist dementsprechend durchaus mit der Schwere der Sepsis assoziiert. Diese Einschätzung wird von Yin et al. ebenfalls geteilt, welche in ihrer Arbeit die Hypalbuminämie als unabhängigen Risikofaktor identifizieren⁵⁹.

Bei der vergleichenden Untersuchung der Letalität der „Gruppen 1 A bis 4 A“ ist eine signifikant erhöhte Letalität der „Gruppe 1 A“ (Chi Quadrat: p = 0,0153) zu erkennen. In dieser Gruppe war das Risiko innerhalb von 28 Tagen zu versterben um 21 % höher als in der „Gruppe 3 A“. Ähnliche Unterschiede zeigen sich in der Krankenhaussterblichkeit. Eine ausgeprägtere Hypalbuminämie korrelierte hier mit einer bis zu 26 % höheren Letalität. Wie bereits beschrieben unterscheidet sich jedoch auch die Erkrankungsschwere der Patient*innen im Mittel signifikant. Das bedeutet, dass Albumin nicht allein als ursächlich für diese Unterschiede angesehen werden kann. Möglich wäre bei einem komplizierterem Erkrankungsverlauf oder schwer erkrankten Patient*innen ein höherer Bedarf beziehungsweise

Verlust an Albumin. Dies wiederum führt zu einer pathologisch niedrigen Serumalbuminkonzentration.³⁶ Der Nutzen als Vorhersagewert für die Prognose der Sepsis, welcher sich aus diesem Zusammenhang ergibt, wurde bereits von anderen Arbeiten beschrieben und kann damit von uns nur bestätigt werden^{58,59,72-74}.

4.1.2 Mit Albumtherapie „Gruppe B“

Wie bereits unter Punkt 3.3 beschrieben, wurde bei 235 Patient*innen im Verlauf der Intensivtherapie Albumin substituiert. Davon wurden bei 214 Personen, und damit der Mehrheit, mindestens einmal ein Albuminwert unter 15 g/l gemessen. Auch hier war das Abdomen der weitaus häufigste Fokus der Sepsis. Die Erkrankungsschwere, ausgedrückt durch den „APACHE II Score“, lag bei „Gruppe 2 B“ (Albuminwert 15-20 g/l) signifikant höher als bei „Gruppe 1 B“ (Albuminwert <15 g/l). Das bedeutet, dass Patient*innen mit einer weniger ausgeprägten Hypalbuminämie eine geringere Erkrankungsschwere aufweisen. Dies steht im Kontrast zu den Aussagen von Yin et al., die in ihren Forschungsergebnissen eine Korrelation der Sepsisschwere mit der Ausprägung der Hypalbuminämie beschrieben⁵⁹. Der Größenunterschied des Stichprobenumfangs („Gruppe 1 B“: n = 214 zu „Gruppe 2 B“: n = 19) erschwert jedoch einen validen statistischen Vergleich und sollte, um eine adäquate Vergleichbarkeit zu ermöglichen, mit einer geeigneteren Stichprobengrößen wiederholt werden.

4.2 OHNE ALBUMINSUBSTITUTION (A) VERSUS MIT ALBUMINSUBSTITUTION (B)

Auf die Beurteilung der „Gruppen A und B“ folgt nun der Vergleich dieser gegeneinander, wobei sich deutliche Unterschiede in den betrachteten Kohorten aufzeigten. Besonders auffällig ist das häufigere Auftreten eines septischen Schocks und des abdominelle Infektfokus in der „Gruppe B“. Entsprechend der Häufung des Schocks wäre anzunehmen, dass in der „Gruppe B“ ein höherer mittlerer „APACHE II Score“, als Surrogatparameter für die Erkrankungsschwere, vorliegen müsste. Dieser unterschied sich jedoch nicht signifikant vom mittleren „APACHE II Score“ der „Gruppe A“ (Mann-Whitney-U-Test: p = 0,097). Bei der genauen Betrachtung der jeweiligen „APACHE II“-Werte fällt auf, dass der mittlere Wert in der „Gruppe A“ bei 19 lag und in der „Gruppe B“ bei 20. Nach der nicht linear verlaufenden Einteilung von W. Knaus et al. resultiert daraus eine signifikanten Anstieg des Sterblichkeitsrisikos für die „Gruppe B“⁶³. Folglich wäre, bei einem nicht signifikantem Unterschied in

den „APACHE II“-Werten der Gruppen, ein erhöhtes Letalitätsrisiko für die „Gruppe B“ denkbar. Abschließend bleibt die Diskrepanz zwischen „APACHE II Score“ und der Häufigkeit des Schocks in der „Gruppe B“ jedoch nur schwer erklärbar. Denn ein septischer Schock ist mit einer erhöhten Mortalität vergesellschaftet und der „APACHE II Score“ beschreibt eben dieses Mortalitätsrisiko ^{11,63}.

Eine mögliche Erklärung für das häufigere Auftreten des septischen Schocks könnte der positive Einfluss von Albumin auf die hämodynamischen Verhältnisse eines Patienten sein⁵⁰. Obwohl zum Zeitpunkt der Datenerfassung zwanzigprozentige Humanalbuminlösung in der Universitätsmedizin nicht als Volumentherapie genutzt wurde ist es möglich, dass Albumin zur hämodynamischen Stabilisierung von Patient*innen diene. Grundsätzlich wird die Substitution von Albumin, zusätzlich zur Volumentherapie mittels kristalloider Lösungen und im Rahmen der hämodynamischen Stabilisierung, in den aktuellen Leitlinien zur Therapie der Sepsis empfohlen⁷. Die Häufung des septischen Schockes in der „Gruppe B“ wäre demnach dadurch begründet, dass Patient*innen aufgrund eines Schocks Albumin erhielten. Um solche Unsicherheiten in der Datengewinnung zu vermeiden, sollten zu dem Thema der Albuminsubstitution in der Sepsis ergänzende randomisierte und kontrollierte Studien durchgeführt werden.

In der weiteren statistischen Untersuchung wurde die Letalität der Sepsispatient*innen „mit Albuminsubstitution“ (Gruppe B) als Interventionsgruppe und „ohne Albuminsubstitution“ (Gruppe A) als Kontrollgruppe verglichen. Im Gegensatz zu anderen Studien jedoch wurde die infundierte Albuminlösung nicht als Volumenersatz⁷⁵, sondern als klinisch begründete Behandlung einer Hypalbuminämie betrachtet. Dabei zeigte sich ein höheres Sterberisiko, wenn Patient*innen kein Albumin substituiert bekamen. Das relative Risiko vor dem 28. Therapietag zu versterben war demnach ohne Albuminsubstitution um 30 % höher gegenüber den Patient*innen mit Humanalbumingabe. Damit konnte eine Korrelation zwischen Albuminsubstitution und Reduktion der Letalität festgestellt werden. Entsprechend der Art der statistischen Untersuchung kann bei diesem Resultat jedoch nicht von einem kausalen Zusammenhang ausgegangen werden. Die beschriebene verringerten Letalität bei Albuminsubstitution, ist konträr zu den Ergebnissen anderer Arbeiten. Beispielsweise zeigt eine Metaanalyse von A. Patel et al., anhand von 16 Studien in denen Albumin substituiert wurde, dass kein nennenswerter Vorteil einer Albumintherapie nachgewiesen werden

konnte⁵⁷. Bei den ausgewerteten Daten handelte es sich allerdings um Studien, welche Albumin als Volumenssubstrat nutzten was folglich zu einem Ausschluss einer hinreichenden Vergleichbarkeit mit dieser Studie führt. Lediglich die Untersuchungen von P. Caironi et al. im Jahr 2014 nutzten Albumin zum Ausgleich einer Hypalbuminämie⁵⁴. Dabei handelte es sich um eine multizentrische randomisierte Studie, in welcher Patient*innen entweder kristalloide Lösungen oder Albuminlösung in Verbindung mit kristalloider Lösung erhielten. Ziel war es, einen spezifischen Albuminwert von 30 g/l zu erreichen. In der hier vorliegenden Studie erfolgte die Albuminsubstitution zur Therapie einer Hypalbuminämie, jedoch ohne einen definierten Zielwert. Zudem ist, wie in vorherigen Abschnitten erläutert, nur in wenigen Fällen ein Wert von 30 g/l erreicht worden. Somit ist die Studie von Caironi et al. nur schlecht als Vergleich geeignet. Um die hier gewonnenen Ergebnisse zu validieren, sollten folglich randomisierte und kontrollierte Studien mit der gleichen Einteilung nach Ausprägung der Hypalbuminämie folgen.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Patient*innen der „Gruppe B“ eine signifikant geringere Letalität, bei einem gleichzeitig häufigeren Auftreten des septischen Schocks, aufweisen. Damit unterstreichen die hier vorliegenden Ergebnisse die aktuellen Empfehlungen der Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der Sepsis. In diesen wird eine Substitution von Albumin, im persistierendem septischen Schock nach Volumenssubstitution, empfohlen.⁷

4.2.1 Vergleich der Untergruppen „1 A/B bis 4 A/B“

Nach dem erfolgten Vergleich der „Gruppen A und B“, sollen im folgenden Teil nun die jeweiligen Untergruppen bezüglich ihrer Letalität verglichen werden. Dadurch soll es ermöglicht werden Rückschlüsse auf die Letalität in Abhängigkeit von der Ausprägung der Hypalbuminämie zu ziehen. Bei der genauen Betrachtung wurden in der „Gruppe 1 A“ starke Unterschiede ($p=0,0013$) in der Wahrscheinlichkeit bis zum 28. Tag der Behandlung zu versterben ersichtlich. Die Patient*innen dieser Gruppe hatten dabei ein 56 % höheres Risiko für ein fatales Outcome, wenn sie kein Albumin erhielten. In diesem Fall unterschied sich jedoch der mittlere „APACHE II“-Wert signifikant ($p=0,013$) zwischen den beiden „Gruppen 1 A und B“. Der Einfluss der Erkrankungsschwere auf die Letalität der „Gruppe A“ ist dem-

entsprechend wahrscheinlich. Um die Erkrankungsschwere als Einflussfaktor zu eliminieren, sollten die Untersuchungen bei Gruppen mit ähnlichen „APACH II“-Werten wiederholt werden.

Nichtsdestotrotz konnte gezeigt werden, dass die Ausprägung einer Hypalbuminämie mit einer höheren Letalität assoziiert ist. Auch dies ist mit den Ergebnissen von Sun et al., welche ebenfalls eine erhöhte Sterblichkeit der Gruppe mit weniger als 15 g/l Albumin im Blut feststellten, vereinbar.

4.2.2 Überlebenszeitanalyse „mit“ versus „ohne Albumintherapie“

In der graphisch dargestellten Überlebenszeitanalyse (Grafik 12) konnte, mittels „Log-rank-Test“, kein signifikanter Unterschied im Überleben der Gruppe A: „mit“ und B: „ohne Albuminsubstitution“ festgestellt werden. Dies widerspricht den vorherigen Ergebnissen dieser Arbeit, mit denen zwar ein signifikanter Unterschied in der „28-Tage-Letalität“, jedoch nicht in der „90-Tage-Letalität“, aufgezeigt werden konnte. Zu bedenken ist, dass der „Log-rank-Test“ den gesamten Verlauf der Überlebenswahrscheinlichkeit betrachtet. Da in der Letalität nach 90 Tagen kein Unterschied zu erkennen ist, ist davon auszugehen, dass die Albuminsubstitution nur einen Effekt in den ersten Tagen der Sepsis hat. Eine mögliche Ursache könnten die bereits von vorherigen Arbeiten beschriebenen Vorteile für die hämodynamischen Prozesse der Patient*innen sein⁵⁰. In Untersuchungen, wie der von G. Martin und P. Basset aus dem Jahr 2019, konnte gezeigt werden, dass die Substitution von Albumin durchaus einen positiven Effekt auf die Verbesserung des Kreislaufs der Patient*innen hat⁶¹. Diese Wirkung, insbesondere in den ersten Behandlungstagen und bei Vorliegen eines Schocks, könnte einen Unterschied in der Überlebenswahrscheinlichkeit ausmachen. Eine Erklärung für einen positiven Effekt der Albuminsubstitution in den ersten 28 Tagen, und nicht darüber hinaus, könnte eine zeitlich begrenzte Therapie mittels Albuminlösung sein. Sollte beispielsweise die Infusion von Albumin begrenzt sein auf den Zeitraum der ersten 28 Tage, so ist dessen Effekt möglicherweise auch auf diese Zeit beschränkt. In der hier vorliegenden Arbeit wurde der genaue Zeitpunkt und die Dauer der Albumingabe nicht in die statistischen Berechnungen mit einbezogen. Ist nun eine Albumintherapie begonnen worden und nach wenigen Tagen beendet, so kann es sein, dass nach der Substitution von Albumin die Blutwerte der betroffenen Person wieder sinken und daher der Effekt auf die Letalität nach 90 Tagen nicht mehr signifikant ist. Demzufolge ist Zusammenhang zwischen

einer zu geringe Therapiedauer und einen dadurch fehlenden langfristigen Effekt denkbar. In weiterführenden Untersuchungen sollte daher der Beginn und die Dauer einer Substitution von Albuminlösung berücksichtigt werden. Hinzu kommt, dass der Einfluss von Komplikationen während des Aufenthaltes auf der Intensivstation nicht ausgeschlossen werden kann. So ist eine längere intensivmedizinische Behandlung beispielsweise mit einem erhöhten Risiko an einer Pneumonie zu erkranken vergesellschaftet und infolge dessen mit einer erhöhten Mortalität^{76,77}. Nach einer initialen Therapie der Sepsis ist demnach eine Angleichung der Letalität, unabhängig von einer etwaigen Albuminsubstitution, denkbar.

In nachfolgenden Untersuchungen, welche unter anderem auch auf mögliche Komplikationen adjustiert sind, sollte daher untersucht werden über welchen Mechanismus Albumin in den ersten 28 Tagen einen Vorteil in der Überlebenswahrscheinlichkeit bieten könnte.

4.2.3 „Responder“ und Patient*innen „ohne Albuminsubstitution“ in der Hypalbuminämie

In diesem Abschnitt der Arbeit soll festgestellt werden, ob der Überlebensvorteile nach 28 Tagen unter Albumintherapie, mit einem messbaren Anstieg des Serumalbumins korrelierte. Diese genauere Betrachtung resultierte aus der Überlegung, dass die Wirkung von Albumin auf einem intravasalen Vorliegen beruht. Zunächst erfolgte die Zuordnung der Patient*innen der „Gruppe B“ in die Untergruppen „Responder“ und „Nonresponder“. Die beiden Untergruppen unterschieden sich jedoch weder in der Konfiguration der Gruppen noch in ihrer Letalität. Dementsprechend schien die alleinige Erhöhung der Albuminkonzentration zu keinem direkten Überlebensvorteil zu führen. In der darauffolgenden Gegenüberstellung von den „Respondern“ und dem Patient*innenkollektiv „ohne Albuminsubstitution“ betrug das relative Risiko für die „Gruppe A“ 2,19. Dies stellt eine über hundertprozentige Steigerung des Sterberisikos für die „Gruppe A“ dar. Entsprechend des zuvor beschriebenen fehlenden Effektes einer Erhöhung der Albuminkonzentration erschien folglich die Albuminsubstitution selbst ausschlaggebend für eine geringeres Sterberisiko der „Responder“ zu sein. Einen Erklärungsansatz könnten die vielfältigen Effekte des Albuminproteins bieten. So wäre beispielsweise die Funktion als Puffer oder Transportprotein, sowie die protektive Wirkung von

Albumin auf die Glykokalix und damit die endotheliale Integrität, als Einflussfaktor denkbar^{24,40,78}. Die Autor*innen der „ALBIOS“-Studie vermuteten zudem einen Effekt des Albumins durch seine Funktion als Radikalfänger, indem es Stickstoffmonoxid aus dem zirkulierenden Blut entfernt und damit seine vasodilatatorische Eigenschaft aufhebt. Diese Wirkung wiederum kann in der Sepsis zur hämodynamischen Stabilisierung und eventuell besserem Outcome führen.⁵⁴ Nicht jede Funktion des Albumins erfordert dabei sein gelöstes Vorliegen im Gefäßsystem. Die Protektion der Glykokalix beispielsweise erfolgt durch die Bindung an eben diese. Zusammenfassend sollten dementsprechend Untersuchungen folgen, die darstellen, wie stark die Wirkung der einzelnen Effekte des Albumins in der Sepsis sind und ob eine messbare Erhöhung der Albuminkonzentration im Gefäßsystem dafür notwendig ist.

4.2.4 Albuminsubstitution in der multivariaten Analyse

In der durchgeführten multivariaten Regressionsanalyse konnten mehrere Faktoren, welche einen Einfluss auf die Letalität der Patient*innen hatten, detektiert werden. Ein höheres Alter bedeutet eine Steigerung des relativen Risikos zu versterben um 2 % pro Altersjahr. Diese Assoziation wurde bereits von Fleischmann et al. in ihrer Arbeit zur Inzidenz der Sepsis in Deutschland beschrieben⁴. Der Zusammenhang zwischen Alter und erhöhter Inzidenz von anderen Erkrankungen erschien naheliegend und ausreichend als Erklärung dieser Ergebnisse.

Bei der Untersuchung des Geschlechtes war eine höheres Sterberisiko für Frauen im Vergleich zu Männern festzustellen. Ähnliche Ergebnisse, wenn auch nicht diskutiert, fand die Arbeitsgruppe der „SOAP“-Studie¹³. Dort konnte in einer multivariaten Regressionsanalyse das weibliche Geschlecht ebenfalls als Risikofaktor identifiziert werden. Ähnlich wie in der hier vorliegenden Arbeit lag ein um ca. 4 % erhöhtes geschlechtsspezifisches Mortalitätsrisiko vor. Aufgrund dieses Resultates sollte in folgenden Studien mit Risikoanalysen die Zugehörigkeit zum biologischen Geschlecht als unabhängiger Risikofaktor untersucht werden, um die hier beschriebenen Ergebnisse zu bestätigen.

Ein weiterer Risikofaktor bezüglich der Letalität der Patient*innen war ihr „BMI“. Ein höherer „BMI“ war hierbei mit einer Verringerung des Letalitätsrisikos verbunden. Da die körperliche Konstitution bereits in anderen Studien als eher protektiv beschrieben wurde, trat dieses

Ergebnis erwartungsgemäß auf.^{79,80} Ähnliche Resultate zeigten sich bei der Betrachtung des „APACHE II Score“. Diese Faktoren wurden bereits in verschiedenen vorherigen Arbeiten als unabhängige Risikofaktoren für die Letalität der Sepsis beschrieben^{13,81}.

Bei der nun folgenden näheren Betrachtung der Foci diente der abdominelle Infektionsursprung als Vergleichswert. Bis auf den Urogenitaltrakt gab es keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Letalität zu verzeichnen. Lag die Infektion, welche als der wahrscheinlichste Ursprung der Sepsis galt, in den harnableitenden Wegen, so war das Risiko zu versterben signifikant, um ca. 43 %, reduziert. Dieses Ergebnis entspricht den Resultaten anderer Studien zu diesem Thema^{66,82}. Ein möglicher Grund dafür könnte die fokussierten Therapieoptionen, bei häufig einfacher Zugänglichkeit der Ursachen, der Urosepsis sein. Grundsätzlich ist das Ziele einer jeden Sepsistherapie den Fokus der Infektion zu sanieren. Bei einer Urosepsis liegt dieser naturgemäß in den Harnwegen. Häufig ist ein Abflusshindernis und eine daraus folgende ascendierende Infektionen ursächlich⁸². Die Behebung eben dieses Abflusshindernisses oder die Entfernung von iatrogen eingebrachtem Material ist durch interventionelle Eingriffe in der Urologie meist schnell und komplikationsarm durchführbar. Hinzu kommt, dass viele der angewandten Antibiotika renal eliminiert werden und damit zielgerichtet und in hoher Konzentration am Wirkort vorliegen können⁸³. Im Vergleich dazu sind Fokussanierungen sowie die zielgerichtete Therapie anderer Foci zuweilen komplexer und mit mehr Nebenwirkungen behaftet⁸⁴. Entsprechende Studien zu den genauen pathophysiologischen Hintergründen gibt es jedoch, nach eingehender Recherchearbeit, jedoch noch nicht.

Folgend wird die Auswirkung des minimalen Albuminwertes vor dem Beginn einer Albumin-substitutionstherapie auf die Letalität analysiert. Dabei konnte festgestellt werden, dass der niedrigste gemessene Albuminwert als unabhängiger Risikofaktor angesehen werden kann. Eine höhere Serumalbuminkonzentration ist demzufolge mit einem niedrigeren Sterberisiko verbunden. Diese Ergebnisse schienen uns naheliegend, da Albumin bereits in anderen Studien als Risikofaktor identifiziert wurde^{59,72,85}. Erklärbar wird dies durch den Metabolismus von Albumin in den Akutphasen und durch die pathologischen Prozesse bei Entzündungsreaktionen des Körpers³⁷. So wird, wie bereits in Kapitel 1.2.4 beschrieben, die Synthese von Albumin in der Leber bei Inflammationen reduziert³⁷. Zum Anderen begünstigt eine Sepsis und die dabei ausgeschütteten Zytokine eine Schädigung der Glykokalix²⁴. Dies

führt wiederum zu einem vermehrten Übergang von Albumin in den interstitiellen Raum. Je stärker die inflammatorische Reaktion des Körpers ist, umso deutlicher ist auch der Mangel an Albumin.³⁷ Da die Schwere einer Entzündungsreaktion mit der Letalität der Patient*innen korreliert¹⁷, ist davon auszugehen, dass der Mangel an Albumin einen ähnlichen Zusammenhang aufweist. Es stellte sich daher die Frage, ob der Ausgleich eines Albuminmangels dementsprechend das Letalitätsrisiko reduziert. Darauf basierend wurde in der hier durchgeführten Regressionsanalyse das kumulativ substituierte Volumen von Albumin untersucht. Im Ergebnis war das Sterberisiko dabei unabhängig von der insgesamt gegebenen Menge an Albumin. Daraus folgend erscheint ein Überlebensvorteil durch eine Therapie der Hypalbuminämie mit der Substitution von Albumin im Zeitraum von 90 Tagen unwahrscheinlich und kann somit durch diese Ergebnisse im klinischen Kontext nicht neu bewertet werden. Ein statistisch signifikanter Nachteil konnte allerdings nicht aufgezeigt werden, sodass es ethisch vertretbar erscheint weitere prospektive randomisierte Studien zur Albuminsubstitution in der Sepsis durchzuführen.

Obwohl die alleinige Albuminsubstitution in den hier vorliegenden Untersuchungen kein Einflussfaktor bezüglich der Letalität zu sein scheint, kann in dieser Arbeit nicht abschließend geklärt werden, warum Patient*innen mit einer ausgeprägten Hypalbuminämie und einer darauffolgender Albumingabe, einen Überlebensvorteil in den ersten 28 Tagen aufwiesen. Um diesem Zusammenhang weiter zu verfolgen, sollten künftige Arbeiten den gezielten Ausgleich einer Hypalbuminämie in der Sepsis und dessen Auswirkung auf die Letalität untersuchen. Diesbezüglich wurde im Oktober 2019 eine neue randomisierte kontrollierte Studie, die „Albumin Replacement Therapy in Septic Shock“- Studie (ARISS) (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03869385), begonnen. Mit dieser multizentrischen Interventionsstudie soll aufgezeigt werden, ob die Behandlung mit Humanalbumin und die Aufrechterhaltung eines Serumalbuminwertes von mindestens 30 g/l über 28 Tage einen Überlebensvorteil, insbesondere für Patient*innen im septischen Schock, bietet. Dazu werden ausschließlich erwachsene Patient*innen eingeschlossen, welche alle drei Kriterien des septischen Schocks erfüllen. Zudem werden Patient*innen mit weiteren Indikationen für die Albumingabe oder anderen möglichen Ursachen für einen Schock ausgeschlossen. Die Autor*innen der Studie erhoffen sich aus den gewonnenen Daten eine Aussage über den Effekt einer Albumingabe im septischen Schock auf die „90-Tage-Letalität“ ableiten zu können. Die Ergebnisse dieser Arbeit werden für den Januar 2023 erwartet.

4.3 LIMITATIONEN DER ARBEIT

Die hier vorliegende Arbeit unterliegt nicht unwesentlichen Limitationen. Zuallererst muss das Studiendesign genannt werden. Als retrospektive Studie an einem einzigen Klinikum schränkt diese die Aussagekraft der gewonnenen Daten ein. Beispielsweise können durch die monozentrische Datengewinnung demographische Faktoren (z.B. das höhere Alter in Mecklenburg-Vorpommern^{65,86}), sowie Einflüsse durch die örtlichen diagnostischen und therapeutischen Gegebenheiten nicht ausgeschlossen werden. Es muss dementsprechend davon ausgegangen werden, dass die hier beschriebenen Ergebnisse eine eingeschränkte Allgemeingültigkeit besitzen.

Des Weiteren sind die genutzten Daten im Zeitraum von 2010 bis 2015 gewonnen worden. Veränderungen in der Therapie und Versorgung der Patient*innen in dieser Zeitspanne könnten ebenfalls einen Einfluss auf die Letalität gehabt haben.

Insgesamt erfolgte der Einschluss von Studienpatient*innen auf der Grundlage mittlerweile nicht mehr aktueller Sepsiskriterien. Dadurch ist es durchaus denkbar, dass aus der Einteilung der Patient*innen nach heutigen Kriterien eine andere Verteilung der Sepsisschwere resultiert. Demnach entspräche in der hier vorliegenden Studie die schwere Sepsis einer Sepsis nach heutiger Definition. In Bezug auf den septische Schock allerdings, liegt dieser laut der aktuellen Definition erst bei einer Hypotension und bei einem Serumlaktat größer als 2 mmol/l vor⁹. In dieser Untersuchung das Laktat jedoch nicht als Parameter erfasst, was zur Folge hat, dass die Ergebnisse nicht aktualitätsgemäß sind. Eine Einteilung der Patient*innen, nach den gültigen Definitionen, ist folglich nicht möglich.

Ein weiterer Einflussfaktor, welcher die Ergebnisse dieser Arbeit eventuell relativiert, ist die Gesamtmenge des substituierten Albumins. Zu Beginn der Datenerfassung gab es kein einheitliches Protokoll, welches der behandelnden Person ein definiertes Substitutionsziel, ein Infusions- oder Zeitintervall vorgab. Um diesen Einfluss zu minimieren, wurde ab einem substituierten Gesamtvolumen von mindestens 900 ml zwanzigprozentiger Albuminlösung von einer adäquaten Albumingabe ausgegangen. Alle Patient*innen, welche kein oder weniger als 900 ml Albumin substituiert bekamen, wurden in die Gruppe A eingeteilt. Damit kann nicht ausgeschlossen werden, dass bereits eine geringere Menge an Albumin einen Effekt auf die Letalität hat. Ein fehlendes Therapieprotokoll bedeutet außerdem, dass die

Unterschiede zwischen den gegebenen Volumina stark variieren und hierdurch die Beurteilbarkeit eingeschränkt wird. Zudem gab es Patient*innen die nicht nur über eine Periode der Hypalbuminämie, sondern teilweise in zwei oder drei zeitlich unabhängigen Intervallen mit Humanalbumin therapiert wurden. Auch dies konnte statistisch nicht berücksichtigt werden.

In der Methodik dieser Arbeit wurde außerdem, bedingt durch die retrospektiv gewonnenen Daten, nicht der genaue Zeitpunkt der Messung der Albuminkonzentration berücksichtigt. Zudem existierte keine einheitliche Regelung welcher zeitliche Abstand zwischen Substitution und Serumkonzentrationsbestimmung eingehalten werden sollte. Ein Absinken der Blotalbuminkonzentration, beispielweise durch den Übergang in den interstitiellen Raum³⁷, ist jedoch bereits nach Stunden oder Tagen möglich^{36,37}. Folglich kann dieser Zusammenhang zu einer inadäquaten Eingruppierung der Patient*innen geführt haben. Die Gruppen der „Responder“ und „Nonresponder“ wären damit eventuell nicht ausreichend repräsentativ. Zur Folge hätte dies, dass auch der Vergleich von „Nonresponder“ mit „Responder“ und der „Responder“ mit der „Gruppe A“ eine eingeschränkte Teststärke aufweist. Des Weiteren sollte das Konzept und die Definition des „Responders“ erneut überdacht werden. Die hier genutzte Definition eines „Responder“ sah lediglich einen Anstieg des Serumalbuminwertes vor, definierte diesen jedoch nicht anhand eines prozentualen Anstiegs oder der Dauer dessen. Fraglich ist daher auch die Aussagekraft der daraus gewonnenen Ergebnisse. Ist ein*eine Patient*in beispielsweise als „Responder“ eingeteilt worden und hatte danach einen erneuten Abfall der Serumalbuminkonzentration, so wurde dies nicht berücksichtigt. Zusammenfassend können die anhand der hier gewählten Einteilung gewonnen Daten somit lediglich Hinweise geben und als hypothesengenerierend angesehen werden. Um den Störfaktor des Albuminumsatzes zu minimieren, sind weitere Untersuchungen unter Berücksichtigung der genauen Messzeiten und Substitutionszeiten vonnöten.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Mit weltweit potenziell 5,3 Millionen Todesopfern pro Jahr ist die Sepsis eine der häufigsten Todesursachen³. Ursprung dieser ist eine Dysregulation einer immunologischen Reaktion mit Inflammation und daraus folgenden Organschäden^{9,10}. Der Nutzen von Albumin in der supportiven Therapie dieser lebensbedrohenden Erkrankung wird seit längerem diskutiert. Aus diesem Grund befasst sich die hier vorliegende Arbeit mit dem Zusammenhang zwischen der Albuminsubstitution und Letalität der schweren Sepsis und des septischen Schocks. Als Grundlage dienten die Patient*innendaten aus der intensivmedizinischen Sepsisdatenbank der Universitätsmedizin Greifswald, im Zeitraum von 2010 bis 2015. Zunächst wurden die Patient*innen in zwei Gruppen eingeteilt. Die Patientin*innen der „Gruppe A“ erhielten kein Albumin und die Patient*innen der „Gruppe B“ bekamen Albumin substituiert. Anschließend erfolgte die Unterteilung je nach Ausprägung der Hypalbuminämie, bemessen am niedrigsten Serumalbuminwert, in vier Subgruppen (Gruppe 1 A/B bis 4 A/B). In einer weiteren Unterteilung, anhand einer messbaren Erhöhung des Serumalbumins nach Substitution, wurden die Patient*innen der „Gruppe B“ in „Responder“ und „Nonresponder“ gruppiert.

Insgesamt konnten dadurch 701 Patient*innen in die Studie eingeschlossen werden. Von diesen waren 258 weiblich (36,8 %) und 443 männlich (63,20 %). Entsprechend lag das akkumulierte mittlere Erkrankungsalter aller Patient*innen bei $67,93 \pm 12,6$ (MW \pm SD) Jahren. In der Gesamtheit betrachtet war der septische Schock mit 76,03 % (n = 533) häufiger vertreten als die schwere Sepsis mit 23,97 % (n = 168). Der „APACHE II Score“ der Gesamtpopulation lag im Mittel bei 20,19, was einem Mortalitätsrisiko von rund 40 % entspricht. Die Patient*innen, die kein Albumin substituiert bekamen, wiesen ein 30 % höheres Risiko auf innerhalb der ersten 28 Tage nach Sepsisdiagnose zu versterben (Fisher-Exact-Test: p = 0,0279; KI: 1.019 - 1.257). Die statistische Betrachtung der Patient*innen mit besonders niedrigen Albuminwerten (≤ 15 g/l) zeigte, dass Patient*innen ohne Substitution ein 56 % höheres Risiko hatten in den ersten 28 Tagen zu versterben. Im Vergleich der Gruppen bezüglich ihrer 90-Tage-, Intensiv- und Krankenhaussterblichkeit ergab sich keinen signifikanten Unterschied. Bei den Gruppen B 2-4 mit Albuminkonzentrationen über 15 g/l konnte ebenfalls, im Vergleich der Letalität, keine Unterschiede ausgemacht werden.

Grundsätzlich wurde anhand der vorliegenden Daten aufgezeigt, dass die Substitution von Albumin mit einer reduzierten Letalität in den ersten 28 Tagen assoziiert ist. Dies gilt für alle Patient*innen mit einer Albumintherapie und insbesondere für Patient*innen mit einem Albuminwert unter 15 g/l. Fraglich bleibt jedoch, ob eine alleinige Albuminsubstitution eine Letalitätsreduktion bedingt. Allerdings konnte die Hypalbuminämie als unabhängiger Risikofaktor für eine erhöhte Letalität in der Sepsis bestätigt werden.

Abschließend kann gesagt werden, dass die durch diese Studie gewonnenen Ergebnisse die aktuellen Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der Sepsis unterstützen⁷. Um allerdings genauere Aussagen über den Einfluss von Albumin in Bezug auf die Letalität in der Sepsis machen zu können, sollten Studien unter kontrollierten Bedingungen und unter der Einbeziehung einer größeren Studienpopulation durchgeführt werden. Die aktuell laufende „ARISS“-Studie (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03869385) ist eine solche Untersuchung und könnte hierzu entscheidende Hinweise liefern.

6 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACCP	American College of Chest Physicians
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
EDV	elektronisches Datenverarbeitungssystem
FI _{O2}	Fraktion des inhalierten Sauerstoffs
GAG	Glycosaminoglycane
HSA	Humanes Serumalbumin
ICM	Integrated Care Manager
ITS	Intensivstation
INSEP-Studie	„Incidence of severe sepsis and septic shock in German intensive care units“
kDa	Kilodalton
KI	Konfidenzintervall
LPS	Lipopolysaccharide
MAD	mittlere arterielle Druck
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mm ³	Kubikmillimeter
MW	Mittelwert
NO	Stickstoffmonooxid
PAMPs	pathogen-associated molecular patterns
pO ₂	arterieller Sauerstoffpartialdruck
q-SOFA	quick Sequential Organ Failure Assessment
RR	relatives Risiko
SCCM	Society of Critical Care Medicine
SD	Standard Deviation/ Standardabweichung
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrom
SIQ	Sepsis Informationssystem für Qualitätssicherung
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
SSC	Surviving Sepsis Campaign
TF	tissue factor

TLR	Toll-Like-Rezeptoren
V.a.	Verdacht auf
Vgl.	Vergleich/e
ZNS	Zentrales Nervensystem

7 TABELLENVERZEICHNIS

		Seite
Tabelle 1	Tabelle der Sepsis Kriterien der Sepsis Definition von 1992, modifiziert nach „Definitions for sepsis and organ failure and for the use of innovative therapie in sepsis“	4
Tabelle 2	„Sequential (Sepsis-related) Organfailure Assessment Score“ (SOFA): Pro Organsystem wird ein Punktwert entsprechend den angegebenen Parametern vergeben. Können Patient*innen keine Punktwert zugeordnet werden, werden null Punkte vergeben. Der „SOFA-Score“ ist ein Werkzeug zur Einschätzung des Outcomes und der Schwere der Erkrankung.	5
Tabelle 3	„q-SOFA-Score“: Eine vereinfachte Form des „SOFA-Scores“ zur Anwendung im präklinischen Bereich. Bei zutreffen mindestens zwei der drei Kriterien muss an das Vorliegen einer Sepsis gedacht werden	5
Tabelle 4	Charakteristika der Gruppen „ohne Albumintherapie“; aufgetragen sind absolute Anzahlen (relativer Anteil in %); *, „Kruskal-Wallis-Test“; * „Chi-Quadrat-Test“; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung	29
Tabelle 5	Charakteristika der Gruppe von Patient*innen mit Albumintherapie (Gruppe B); MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung, * „ANOVA-Test“	33
Tabelle 6	Charakteristika der Gruppen „Responder“ und „Nonresponder“; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung	35

Tabelle 7	Charakteristika der Gruppe von Patient*innen „ohne Albumintherapie“ und „mit Albumintherapie“; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung, + „Chi Quadrat“, * „Mann-Whitney-U-Test“, # „gepaarter T-Test“.	37
Tabelle 8	Übersicht über die Letalität der Gruppen zu bestimmten Zeitpunkten; *P-Wert der Testung der Gruppen mittels „Fisher-Exact-Test“; RR = relatives Risiko	39
Tabelle 9	Übersicht der Letalität in Prozent von „Respondern“ und Patient*innen „ohne Albumintherapie“ zu den definierten Beobachtungzeitpunkten	41
Tabelle 10	Vergleich von „Respondern“ und Patient*innen „ohne Albumintherapie“; *P-Wert: „Fisher-Exact-Test“ der Letalität der jeweiligen Gruppen; RR = relatives Risiko	43
Tabelle 11	Multivariate Regressionsanalyse der möglichen Einflussfaktoren auf die „90-Tage-Letalität“ von Patient*innen mit schwerer Sepsis und septischem Schock, „Likelihood-ratio-Test“: p = 0; K =, Konfidenzintervall; BMI = Body-Mass-Index	44

9 GRAFIKVERZEICHNIS

Grafik 1	Kitteltaschenkarte der Universitätsmedizin Greifswald „Sepsis erkennen“, enthalten sind Kriterien des „q-SOFA-Scores“ und der „SIRS-Kriterien“ sowie Empfehlungen für Sofortmaßnahmen, Copyright © PD Dr. med. habil. Matthias Gründling	3
Grafik 2	Schematisierte Pathophysiologie der Gewebeschädigung, adaptiert nach J. Cohen, „The immunopathogenesis of sepsis“	9
Grafik 3	Prozess der Eingruppierung der Patient*innen	21
Grafik 4	Darstellung der Altersverteilung im Studienkollektiv	25
Grafik 5	Verteilung des Auftretens des septischen Schocks bzw. der schweren Sepsis; gemäß den Kriterien der Konsensuskonferenz der „ACCP“/„SCCM“ von 1991	26
Grafik 6	absolute Zahlen der dokumentierten Foci des Studienkollektives; einbezogen wurde nur der erstdokumentierte Fokus eines*einer Patient*in	27
Grafik 7	Verteilung der Patient*innen ohne Albuminsubstitution in Serumalbumin bezogene Gruppen. Gruppe 1 A: <15g/l; Gruppe 2 A: 15-20 g/l; Gruppe 3 A: 20-25 g/l; Gruppe 4 A: >25 g/l	28
Grafik 8	Vergleich der Letalität der Gruppen untereinander nach 28 Tagen mittels „Fisher-Exact-Test“. Letalität in Prozent der Patient*innen der jeweiligen Gruppe. Gruppe 1 A: <15g/l; Gruppe 2 A: 15-20 g/l; Gruppe 3 A: 20-25 g/l; Gruppe 4 A: >25 g/l	31
Grafik 9	absolute Anzahl an Patient*innen in den jeweiligen Gruppen, keine Patient*in der Gruppe 4 B zuzuordnen	32
Grafik 10	Letalität von „Responder“ und „Nonresponder“ am 28. Tag, 90. Tag, auf Intensivstation und im Krankenhaus; Angaben in Prozent der Gesamtanzahl der jeweiligen Patient*innen zum entsprechenden Zeitpunkt und nach Verhalten auf Albuminsubstitution	36

Grafik 11	Letalität von Patient*innen mit und „ohne Albumintherapie“ am 28. Tag, 90. Tag, auf Intensivstation und im Krankenhaus; Angaben in Prozent der Gesamtanzahl der jeweiligen Patient*innen zu entsprechendem Zeitpunkt und Behandlung	38
Grafik 12	„Kaplan-Meier-Plot“ der Patient*innen „mit und ohne Albumintherapie“; Vergleich des Verlaufes der Kurven mit „Log-rank-Test“ $p = 0,61$	40
Grafik 13	„Kaplan-Meier-Plot“ der Patient*innen mit Erhöhung des Serumalbuminwertes nach Albumingabe (Responder) und Patient*inne „ohne Albumintherapie“; Vergleich des Verlaufes der Kurven mit „Log-rank-Test“: $p = 0,70$	42

10 LITERATURVERZEICHNIS

1. Padkin A, Goldfrad C, Brady AR, Young D, Black N, Rowan K. Epidemiology of severe sepsis occurring in the first 24 hrs in intensive care units in England, Wales, and Northern Ireland. *Crit Care Med* 2003;31:2332–8.
2. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001;29:1303–10.
3. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NKJ, et al. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193:259–72.
4. Fleischmann C, Thomas-Rueddel DO, Hartmann M, et al. Hospital Incidence and Mortality Rates of Sepsis. *Dtsch Arztebl Int* 2016;113:159–66.
5. Kalil AC, Johnson DW, Lisco SJ, Sun J. Early Goal-Directed Therapy for Sepsis, A Novel Solution for Discordant Survival Outcomes in Clinical Trials. *Crit Care Med* 2017;45:607–14.
6. Seymour CW, Gesten F, Prescott HC, et al. Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis. *N Engl J Med* 2017;376:2235–44.
7. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign, International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Crit Care Med* 2021;49:e1063-e1143.
8. Jacob M, Paul O, Mehringer L, et al. Albumin augmentation improves condition of guinea pig hearts after 4 hr of cold ischemia. *Transplantation* 2009;87:956–65.
9. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315:762–74.
10. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315:801–10.

11. Engel C, Brunkhorst FM, Bone H-G, et al. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Medicine* 2007;33:606–18.
12. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J. Bacteremia and severe sepsis in adults, A multicenter prospective survey in ICUs and wards of 24 hospitals. French Bacteremia-Sepsis Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:617–24.
13. Vincent J-L, Sakr Y, Sprung CL, et al. Sepsis in European intensive care units, Results of the SOAP study. *Crit Care Med* 2006;34:344–53.
14. Churpek MM, Zdravcevic FJ, Winslow C, Howell MD, Edelson DP. Incidence and Prognostic Value of the Systemic Inflammatory Response Syndrome and Organ Dysfunctions in Ward Patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:958–64.
15. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315:775–87.
16. Fernando SM, Tran A, Taljaard M, Cheng W, Perry JJ. Prognostic Accuracy of the Quick Sequential Organ Failure Assessment for Mortality in Patients With Suspected Infection. *Ann Intern Med* 2018;169:264–5.
17. Serafim R, Gomes JA, Salluh J, Póvoa P. A Comparison of the Quick-SOFA and Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria for the Diagnosis of Sepsis and Prediction of Mortality, A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest* 2018;153:646–55.
18. Singer M, Shankar-Hari M. qSOFA, Cue Confusion. *Ann Intern Med* 2018;168:293–5.
19. Huang M, Cai S, Su J. The Pathogenesis of Sepsis and Potential Therapeutic Targets. *IJMS* 2019;20.
20. Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature* 2002;420:885–91.
21. Fink MP, Heard SO. Laboratory models of sepsis and septic shock. *Journal of Surgical Research* 1990;49:186–96.
22. Matzinger P. Tolerance, Danger, and the Extended Family. *Annu. Rev. Immunol.* 1994;12:991–1045.

23. Cavaillon J-M, Adib-Conquy M, Fitting C, Adrie C, Payen D. Cytokine cascade in sepsis. *Scand J Infect Dis* 2003;35:535–44.
24. Chelazzi C. Glycocalyx and sepsis-induced alterations in vascular permeability. *Crit Care Med* 2015;2015.
25. Aldecoa C, Llau JV, Nuvials X, Artigas A. Role of albumin in the preservation of endothelial glycocalyx integrity and the microcirculation, A review. *Ann Intensive Care* 2020;10:85.
26. Annane D, Bellissant E, Cavaillon J-M. Septic shock. *Lancet* 2005;365:63–78.
27. Parker MM. Septic Shock. *JAMA* 1983;250:3324.
28. Joyce DE, Nelson DR, Grinnell BW. Leukocyte and endothelial cell interactions in sepsis, Relevance of the protein C pathway. *Crit Care Med* 2004;32:S280-6.
29. Krüger-Genge, Blocki, Franke, Jung. *Vascular Endothelial Cell Biology, An Update. IJMS* 2019;20:4411.
30. Lewis DH, Chan DL, Pinheiro D, Armitage-Chan E, Garden OA. The immunopathology of sepsis, Pathogen recognition, systemic inflammation, the compensatory anti-inflammatory response, and regulatory T cells. *J Vet Intern Med* 2012;26:457–82.
31. Sriskandan S, Altmann DM. The immunology of sepsis. *J Pathol* 2008;214:211–23.
32. Russell JA, Rush B, Boyd J. Pathophysiology of Septic Shock. *Critical Care Clinics* 2018;34:43–61.
33. Ince C, Mayeux PR, Nguyen T, et al. The Endothelium in Sepsis. *Shock* 2016;45:259–70.
34. Zardi EM, Zardi DM, Dobrina A, Afeltra A. Prostacyclin in sepsis, A systematic review. *Prostaglandins & Other Lipid Mediators* 2007;83:1–24.
35. Araújo AV, Ferezin CZ, Rodrigues GJ, et al. Prostacyclin, not only nitric oxide, is a mediator of the vasorelaxation induced by acetylcholine in aortas from rats submitted to cecal ligation and perforation (CLP). *Vascul Pharmacol* 2011;54:44–51.
36. BALLMER PE. Causes and mechanisms of hypoalbuminaemia. *Clinical Nutrition* 2001;20:271–3.
37. Gatta A, Verardo A, Bolognesi M. Hypoalbuminemia. *Intern Emerg Med* 2012;7:193–9.

38. Nicholson JP, Wolmarans MR, Park GR. The role of albumin in critical illness. *British Journal of Anaesthesia* 2000;85:599–610.
39. Ingelfinger JR, Watchko JF, Tiribelli C. Bilirubin-Induced Neurologic Damage — Mechanisms and Management Approaches. *N Engl J Med* 2013;369:2021–30.
40. Doweiko JP, Nompleggi DJ. Reviews, Role of Albumin in Human Physiology and Pathophysiology. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2016;15:207–11.
41. Stamler J, Singel D, Loscalzo J. Biochemistry of nitric oxide and its redox-activated forms. *Science* 1992;258:1898–902.
42. Ulldemolins M, Roberts JA, Rello J, Paterson DL, Lipman J. The Effects of Hypoalbuminaemia on Optimizing Antibacterial Dosing in Critically Ill Patients. *Clin Pharmacokinet* 2011;50:99–110.
43. Tsai D, Lipman J, Roberts JA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic considerations for the optimization of antimicrobial delivery in the critically ill. *Curr Opin Crit Care* 2015;21:412–20.
44. Marx G, Bauer M, Bele S, et al. S3-Leitlinie Intravasale Volumentherapie bei Erwachsenen: Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin, 2020. (www.awmf.org).
45. Roberts I, Blackhall K, Alderson P, Bunn F, Schierhout G. Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(11):CD001208.
46. Annane D, Siami S, Jaber S, et al. Effects of fluid resuscitation with colloids vs crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock, The CRISTAL randomized trial. *JAMA* 2013;310:1809–17.
47. Gluud LL, Christensen K, Christensen E, Krag A. Systematic review of randomized trials on vasoconstrictor drugs for hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2010;51:576–84.
48. Sagi SV, Mittal S, Kasturi KS, Sood GK. Terlipressin therapy for reversal of type 1 hepatorenal syndrome, A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:880–5.
49. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign, International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Medicine* 2017;43:304–77.

50. Dubois M-J, Orellana-Jimenez C, Melot C, et al. Albumin administration improves organ function in critically ill hypoalbuminemic patients, A prospective, randomized, controlled, pilot study*. Crit Care Med 2006;34:2536–40.
51. A Comparison of Albumin and Saline for Fluid Resuscitation in the Intensive Care Unit. N Engl J Med 2004;350:2247–56.
52. Delaney AP, Dan A, McCaffrey J, Finfer S. The role of albumin as a resuscitation fluid for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. Crit Care Med 2011;39:386–91.
53. Xu J-Y, Chen Q-H, Xie J-F, et al. Comparison of the effects of albumin and crystalloid on mortality in adult patients with severe sepsis and septic shock: a meta-analysis of randomized clinical trials. Crit Care 2014;18:702.
54. Caironi P, Tognoni G, Masson S, et al. Albumin Replacement in Patients with Severe Sepsis or Septic Shock. N Engl J Med 2014;370:1412–21.
55. Leitch A, Craig G, Sadler P. Human Albumin Solution Resuscitation in Severe Sepsis and Septic Shock. Journal of the Intensive Care Society 2013;14:45–52.
56. Rochweg B, Alhazzani W, Sindi A, et al. Fluid Resuscitation in Sepsis. Ann Intern Med 2014;161:347.
57. Patel A, Laffan MA, Waheed U, Brett SJ. Randomised trials of human albumin for adults with sepsis, Systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis of all-cause mortality. BMJ 2014;349:g4561-g4561.
58. Sun J-K, Sun F, Wang X, Yuan S-T, Zheng S-Y, Mu X-W. Risk factors and prognosis of hypoalbuminemia in surgical septic patients. PeerJ 2015;3:e1267.
59. Yin M, Si L, Qin W, et al. Predictive Value of Serum Albumin Level for the Prognosis of Severe Sepsis Without Exogenous Human Albumin Administration. J Intensive Care Med 2016:885066616685300.
60. Lewis SR, Pritchard MW, Evans DJ, et al. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill people. Cochrane Database Syst Rev 2018;8:CD000567.

61. Martin GS, Bassett P. Crystalloids vs. colloids for fluid resuscitation in the Intensive Care Unit, A systematic review and meta-analysis. *J Crit Care* 2019;50:144–54.
62. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992;101:1644–55.
63. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II, A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13:818–29.
64. SepNet Critical Care Trials Group. Incidence of severe sepsis and septic shock in German intensive care units: the prospective, multicentre INSEP study. *Intensive Care Medicine* 2016;42:1980–9.
65. Deutschland. Datenreport / Statistisches Bundesamt (DeStatis). Bonn: Bundeszentrale für Politische Bildung, 2021.
66. Shin J, Hwang SY, Jo JJ, et al. Prognostic Value of The Lactate/Albumin Ratio for Predicting 28-Day Mortality in Critically ILL Sepsis Patients. *Shock* 2018;50:545–50.
67. Weledji EP, Ngowe MN. The challenge of intra-abdominal sepsis. *Int J Surg* 2013;11:290–5.
68. Damiani E, Donati A, Serafini G, et al. Effect of Performance Improvement Programs on Compliance with Sepsis Bundles and Mortality, A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *PLoS One* 2015;10:e0125827.
69. Barle H, Hammarqvist F, Westman B, et al. Synthesis rates of total liver protein and albumin are both increased in patients with an acute inflammatory response. *Clinical Science* 2006;110:93–9.
70. Moshage HJ, Janssen JA, Franssen JH, Hafkenscheid JC, Yap SH. Study of the molecular mechanism of decreased liver synthesis of albumin in inflammation. *J. Clin. Invest.* 1987;79:1635–41.
71. Markgraf R, Deuschinoff G, Pientka L, Scholten T, Lorenz C. Performance of the score systems Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II and III at an interdisciplinary intensive care unit, after customization. *Crit Care* 2001;5:31–6.

- 72.** Artero A, Zaragoza R, Camarena JJ, Sancho S, González R, Nogueira JM. Prognostic factors of mortality in patients with community-acquired bloodstream infection with severe sepsis and septic shock. *J Crit Care* 2010;25:276–81.
- 73.** Magnussen B, Oren Gradel K, Gorm Jensen T, et al. Association between Hypoalbuminaemia and Mortality in Patients with Community-Acquired Bacteraemia Is Primarily Related to Acute Disorders. *PLoS One* 2016;11:e0160466.
- 74.** Shao M, Wang S, Parameswaran PK. Hypoalbuminemia, A risk factor for acute kidney injury development and progression to chronic kidney disease in critically ill patients. *Int Urol Nephrol* 2017;49:295–302.
- 75.** Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004;350:2247–56.
- 76.** Fang W-F, Fang Y-T, Huang C-H, et al. Risk factors and associated outcomes of ventilator-associated events developed in 28 days among sepsis patients admitted to intensive care unit. *Sci Rep* 2020;10:12702.
- 77.** Melsen WG, Rovers MM, Bonten MJM. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia - Authors' reply. *Lancet Infect Dis* 2013;13:1015.
- 78.** Ferrer R, Mateu X, Maseda E, et al. Non-oncotic properties of albumin. A multidisciplinary vision about the implications for critically ill patients. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2018;11:125–37.
- 79.** Landi F, Onder G, Gambassi G, Pedone C, Carbonin P, Bernabei R. Body mass index and mortality among hospitalized patients. *Arch Intern Med* 2000;160:2641–4.
- 80.** Daniel T. Engelmann, David H. Adams. Impact of body mass index and albumin on morbidity and mortality after cardiac surgery. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1999;118:866–73. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022522399700565/pdf?md5=8f758dc1c5f4cd1143b488ed673c5e18&pid=1-s2.0-S0022522399700565-main.pdf>).
- 81.** Kuo W-K, Hua C-C, Yu C-C, Liu Y-C, Huang C-Y. The cancer control status and APACHE II score are prognostic factors for critically ill patients with cancer and sepsis. *J Formos Med Assoc* 2020;119:276–81.

- 82.** Kalra OP, Raizada A. Approach to a patient with urosepsis. *J Glob Infect Dis* 2009;1:57–63.
- 83.** Tonner PH, Hein L. *Pharmakotherapie in der Anästhesie und Intensivmedizin*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2011. ISBN: 3540791558. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-540-79156-0>.
- 84.** Spence J, LeManach Y, Chan MTV, et al. Association between complications and death within 30 days after noncardiac surgery. *CMAJ* 2019;191:E830-E837.
- 85.** Ranzani OT, Zampieri FG, Forte DN, Azevedo LCP, Park M. C-reactive protein/albumin ratio predicts 90-day mortality of septic patients. *PLoS One* 2013;8:e59321.
- 86.** Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung. Durchschnittsalter am 31.12.2020 in den kreisfreien Städten und Landkreisen, © GeoBasis-DE / BKG (2020): Statistisches Bundesamt.

11 ANHANG

11.1 EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät, keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung vorgelegt worden.

Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

Datum

Unterschrift

11.2 LEBENS LAUF

Moegelin, Eric

02.01.1987

schulische Ausbildung: **1997-2006** Runge Gymnasium Wolgast

beruflicher Werdegang: **2008-2011 Kreiskrankenhaus Wolgast**

Ausbildung zum Gesundheits- und Krankenpfleger mit anschließender Tätigkeit als solcher auf der Intensivstation

01.04.2012- 31.08.2012 Median Klinik Grünheide

Krankenpfleger im Weaningzentrum

01.09.2012- 30.09.2013 Virchowklinikum der Charité

Pflege im Intensivpflegezentrum Station 8i/ARDS Zentrum

01.03.2014- 31.08.2019

Krankenpfleger auf der ITS 2 der UMG

akademische Laufbahn:

01.10.2013- 20.12.2019

Student der Humanmedizin an der Universität Greifswald

11.3 DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich nachstehenden Personen meinen besonderen Dank aussprechen, ohne deren Mithilfe die Anfertigung dieser Promotion nicht zustande gekommen wäre.

Für die Übertragung dieses Themas und die Betreuung dieser Arbeit sowie die stets konstruktive Kritik möchte ich mich bei Herrn PD Dr. med. habil. Matthias Gründling bedanken.

Ich danke Herrn Dr. rer. nat. Marcus Vollmer für die Beratung und methodische Unterstützung im Bereich der statistischen Auswertung. Des Weiteren möchte ich mich bei Frau Manuela Gerber für das Erfassen von Patient*inneninformationen in den entsprechenden Datenbanken danken.

Einen besonderen Dank möchte ich meiner Lebensgefährtin Karlotta Last aussprechen, welche mir mit Rat und Tat zu jeder Zeit zur Seite stand.