

---

Aus der Klinik für Anästhesiologie – Anästhesie-, Intensiv-, Notfall- und Schmerzmedizin  
(Direktor Univ.- Prof. Dr. med. Klaus Hahnenkamp)  
der Universitätsmedizin der Universität Greifswald

---

**Bestimmung der Voraussagewahrscheinlichkeit von positiven Blutkulturen  
bei Sepsis-Patienten anhand von Scores und klinischen Merkmalen**

Inaugural - Dissertation  
zur  
Erlangung des akademischen  
Grades  
Doktor der Medizin  
(Dr. med.)  
der  
Universitätsmedizin  
der  
Universität Greifswald  
2023

vorgelegt von: Anastasia Scherba  
geb. am: 01.01.1993  
in Sasimowitschi, Belarus

---

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. Mladen V. Tzvetkov

1. Gutachter: PD Matthias Gründling

2. Gutachter: Prof. Josef Briegel

Ort, Raum: Greifswald, Seminarraum Orthopädie (Raum J02.17)

Tag der Disputation: 16.08.2023

---

# Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis .....	5
Tabellenverzeichnis.....	6
Abkürzungsverzeichnis.....	7
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>10</b>
1.1 Definitionen.....	10
1.1.1 Definition Sepsis-1.....	10
1.1.2 Definition Sepsis-3.....	11
1.2 Epidemiologie.....	13
1.3 Pathophysiologie der Sepsis.....	14
1.4 Mikrobiologie.....	15
1.5 Diagnostik und Therapie.....	16
1.6 Blutkulturen.....	18
1.7 Zielsetzung der Arbeit.....	19
<b>2 Material und Methoden.....</b>	<b>22</b>
2.1 Zeitraum und Datensammlung.....	22
2.1.1 Einschlusskriterien.....	22
2.1.2 Ausschlusskriterien.....	22
2.2 Studiendesign.....	22
2.3 Ethikvotum.....	23
2.4 Mikrobiologische Diagnostik.....	23
2.4.1 Präanalytik und Analytik.....	23
2.4.2 Kontamination.....	24
2.5 Scoring Systeme.....	25
2.5.1 Score Sepsis-related Organ Failure Assesment (SOFA).....	25
2.5.2 QuickSOFA (qSOFA).....	25
2.5.3 Mortality in Emergency Department Sepsis (MEDS) Score.....	26
2.5.4 Glasgow Coma Scale (GCS).....	27

---

2.5.5	AVPU Scale .....	27
2.5.6	National Early Warning Score (NEWS) .....	28
2.5.7	Logistic Organ Dysfunction Score (LODS).....	28
2.5.8	Systemische Inflammatorische Response Syndrom (SIRS).....	29
2.5.9	Modified Early Warning Score (MEWS).....	30
2.5.10	Multiple Organ Dysfunction Score (MODS).....	30
2.5.11	Mortality In Severe Sepsis in the Emergency Department (MISSED).....	31
2.5.12	Rapid Acute Physiology Score (RAPS).....	31
2.5.13	Rapid Emergency Medicine Score (REMS) .....	32
2.5.14	Simplified Acute Physiology Score II (SAPS II).....	32
2.6	Klinische Daten .....	34
2.7	Statistische Analyse.....	35
<b>3</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>37</b>
3.1	Blutkultursets.....	37
3.2	Mikrobiologie .....	38
3.3	Scores.....	39
3.4	Klinische und demografische Charakteristika .....	42
3.5	Logistische Regression und ROC-Kurven .....	45
3.5.1	Alle Blutkultursets.....	46
3.5.2	GNSA Blutkultursets.....	48
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>51</b>
4.1	Diskussion der Methoden .....	51
4.2	Diskussion der Ergebnisse.....	52
4.2.1	Mikrobiologie.....	52
4.2.2	Logistische Regressionsanalyse der Scores .....	53
4.2.3	Logistische Regressionsanalyse diagnostischer Parameter.....	54
4.3	Limitationen.....	58
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung und Fazit .....</b>	<b>60</b>

---

<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>62</b>
<b>7</b>	<b>Eidesstattliche Erklärung.....</b>	<b>76</b>

---

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Fließschema zur Einteilung der Blutkultursets.....	37
<b>Abbildung 2:</b> Erregerverteilung in den positiven Blutkulturen. KNS: Koagulase-negative Staphylokokken; spp: species pluraris. Hier werden alle Erreger aus 127 Blutkultursets dargestellt. ....	38
<b>Abbildung 4:</b> Receiver Operating Characteristic Kurve mit Angabe der AUC und 95% Konfidenzintervall. Dargestellt sind zwei ROC Kurven unterteilt nach den Kategorien mit Angaben zur area under the curve.....	41
<b>Abbildung 5:</b> ROC Kurve Modell A im Vergleich zu den signifikanten Variablen (AUC>0.6, p< 0.05). ....	47
<b>Abbildung 6:</b> ROC Kurve des Prädiktionsmodell B im Vergleich zu den signifikanten Variablen (AUC>0.6, p< 0.05). ....	49

---

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1: Sepsis-related Organ Failure Assesment Score</b> nach Vincent et al. (1996) [58]	25
<b>Tabelle 2: QuickSOFA Score</b> nach Singer et al. [9]	26
<b>Tabelle 3: Mortality in Emergency Department Sepsis</b> nach Shapiro et al. (2003) [59]	26
<b>Tabelle 4: Glasgow Coma Scale</b> nach Teasdale und Jennett (1977) [62]	27
<b>Tabelle 5: AVPU Scale in Bezug zu Glasgow Coma Scale</b> [64]	28
<b>Tabelle 6: National Early Warning Score (2012)</b> [65]	28
<b>Tabelle 7: Logistic Organ Dysfunction Score</b> nach LeGall et al. (1996) [66]	29
<b>Tabelle 8 Systemic Inflammatory Response Syndrom (SIRS)</b> nach Bone et al. [7]	30
<b>Tabelle 9: Modified Early Warning Score</b> nach Gardner et al. (2006) [70]	30
<b>Tabelle 10: Multiple Organ Dysfunction Score</b> nach Marshall et al. (1995) [71]	31
<b>Tabelle 11: Mortality In Severe Sepsis in the Emergency Department</b> [72]	31
<b>Tabelle 12: Rapid Acute Physiology Score</b> nach Rhee et al. (1987) [67]	32
<b>Tabelle 13: Rapid Emergency Medicine Score</b> nach T Olsson et al. (2004) [69]	32
<b>Tabelle 14: Simplified Acute Physiology Score II</b> nach LeGall et al (1993) [70]	33
<b>Tabelle 15: Auswertung der Scores zum Tag der Blutkulturabnahme mit Unterteilung nach Kategorie und Blutkulturergebnis.</b>	40
<b>Tabelle 16 Logistische Regression, ROC und AUC von MEDS und MISSED Score</b>	41
<b>Tabelle 17: Darstellung der klinischen und demografischen Daten.</b> Angaben als Median (IQR) oder prozentualer Anteil. Die Tabelle beschreibt die Verteilung der Daten von allen BK-Sets (n=635), ohne Aufteilung in alle BK-Sets und GNSA BK-Sets bei identischer Verteilung der Mediane zwischen den Gruppen.	43
<b>Tabelle 18: Alle signifikanten klinischen Parameter.</b> Angegeben sind Mediane (IQR) für jeweils positive und negative BK-Sets in jeder Kategorie (alle BK-Sets, GNSA BK-Sets).	44
<b>Tabelle 19 Binäre logistische Regressionsanalyse und AUC signifikanter Variablen der Gruppe alle BK-Sets</b>	46
<b>Tabelle 20: Cut-Off Werte der unabhängigen Variablen</b>	48
<b>Tabelle 21: Binäre logistische Regressionsanalyse und AUC unabhängiger Variablen der Gruppe GNSA BK-Sets</b>	48
<b>Tabelle 22: Cut-Off Werte der Prädiktoren des Modells B</b>	50

---

## Abkürzungsverzeichnis

ACCP .....	American College of Chest Physicians
APACHE II .....	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II
AUC .....	Area Under the Curve
AVPU .....	Alert, Voice, Pain, Unreponsive
BEMEDIA.....	bedside vs. standard microbiological blood culture diagnostics
BK .....	Blutkultur
BK-Sets .....	Blutkultursets
CPAP.....	Continuous Positive Airway Pressure
CRP .....	C-reaktives Protein
DAMPs.....	damage-associated molecular Patterns
DIC .....	disseminierte intravasale Koagulopathie
et al. ....	et alia
FiO2.....	inspiratorische Sauerstofffraktion
GCS .....	Glasgow Coma Scale
GNSA .....	gram-negative Keime und Staphylococcus aureus
IL .....	Interleukin
INR .....	International Normalized Ratio
IPAP .....	Inspiratory Positive Airway Pressure
IQR .....	Interquantil Range
ITS.....	Intensivstation
KI.....	Konfidenzintervall
KNS.....	Koagulase-negative Staphylokokken
LODS .....	Logistic Organ Dysfunction Score
MAD.....	mittlerer arterieller Druck
max. ....	maximal
MEDS.....	Mortality in Emergency Department Sepsis
MEWS.....	Modified Early Warning Score
min.....	minimal
MISSED .....	Mortality In Severe Sepsis in the Emergency Department
MODS .....	Multiple Organ Dysfunction Score
Neutroph. Stabk.....	neutrophile stabkernige Granulozyten



---

NEWS.....	National Early Warning Score
PaCO <sub>2</sub> .....	arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck
PAMPs .....	pathogen-associated molecular Patterns
PaO <sub>2</sub> .....	arterieller Sauerstoffpartialdruck
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> .....	Oxygenierungsindex
PAR.....	Pressure adjusted heart rate
PCT.....	Procalcitonin
PRRs.....	Pattern Recognition Rezeptors
PTT.....	partielle Thromboplastinzeit
qSOFA.....	quickSOFA
RAPS.....	Rapid Acute Physiology Score
REMS.....	Rapid Emergency Medicine Score
ROC.....	Receiver Operating Characteristic Curve
ROS.....	reaktive Sauerstoffspezies
SAPS II.....	Simplified Acute Physiology Score II
SCCM.....	Society of Critical Care Medicine
sek.....	Sekunden
SIRS .....	systemische inflammatorische Response-Syndrome
SOFA.....	Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment
SpO <sub>2</sub> .....	periphere Sauerstoffsättigung
SSC.....	Surviving Sepsis Campaign
TGFβ .....	Transforming Growth Factor β
TNF-α.....	Tumornekrosefaktor- α
v. Chr.....	vor Christus

# 1 Einleitung

Die Sepsis und der septische Schock sind lebensbedrohliche Erkrankungen, an denen weltweit Millionen an Menschen erkranken und infolgedessen sterben [1]. Eine schnelle und adäquate antiinfektive Therapie einer Sepsis hat einen hohen Stellenwert und ist entscheidend für das Outcome des Patienten [2]. Dabei ist der Nachweis von Mikroorganismen im Blut durch das Anlegen von Blutkulturen besonders hervorzuheben. Das Detektieren des Erregers ermöglicht eine Deeskalation und eine gezielte antiinfektive Therapie, die zu einer Abnahme der Sterblichkeit und zu einer Ersparnis von Ressourcen führen können [3].

## 1.1 Definitionen

Der Begriff „Sepsis“ hat seinen Ursprung in der Antike. Hippokrates beschrieb 400 v. Chr. die Krankheit als Fäulnis des Gewebes. Diese Annahme hatte noch bis zur Mitte des 19. Jahrhunderts ihre Gültigkeit [4]. Der Fortschritt der Medizin, insbesondere der Mikrobiologie, erforderte eine Neubewertung der Definition von Sepsis [4]. Die Definition aus der Jahre 1914 von Hugo Schrottmüller lautet wie folgt:

*„Eine Sepsis liegt dann vor, wenn sich innerhalb des Körpers ein Herd gebildet hat, von dem aus konstant oder periodisch pathogene Bakterien in den Blutkreislauf gelangen, derart, dass durch diese Invasion subjektiv oder objektiv Krankheitserscheinungen ausgelöst werden [5].“*

Im Jahr 1992 definierte R. C. Bone den Begriff „Sepsis“ neu und unterteilte das Krankheitsbild in vier unterschiedliche Schweregrade: Sepsis, Sepsis-Syndrom, septischer Schock und therapierefraktärer septischer Schock [4, 6].

### 1.1.1 Definition Sepsis-1

Im Jahr 1992 wurden von der *American College of Chest Physicians* und der *Society of Critical Care Medicine* (ACCP/SCCM) in einer Konsensuskonferenz einheitliche und verbindliche Definitionen für Sepsis, schwere Sepsis, septischen Schock und das systemische inflammatorische Response-Syndrome (SIRS) erarbeitet [4, 7].

Für das Vorhandensein des SIRS müssen zwei oder mehr der folgenden Kriterien erfüllt sein:

- a) Temperatur  $>38^{\circ}\text{C}$  oder  $<36^{\circ}\text{C}$ ,
- b) Herzfrequenz  $>90/\text{min}$ ,
- c) Atemfrequenz  $>20/\text{min}$  oder  $\text{PaCO}_2 <32\text{mmHg}$  (4,3 kPa) und
- d) Anzahl weißer Blutkörperchen  $>12000/\text{mm}^3$  oder  $<4000/\text{mm}^3$  oder  $>10\%$  unreife Leukozyten [7]

Dabei muss beachtet werden, dass eine systemische Aktivierung des Immunsystems mit infektiösen, aber auch nicht infektiösen Ursachen assoziiert sein kann, wie schwere Verletzungen, Ischämien, Verbrennungen, Gewebsverletzungen, ein hämorrhagischer Schock, Pankreatitis, aber auch sterile inflammatorische Prozesse. Eine Infektion wird als eine inflammatorische Reaktion auf Mikroorganismen definiert. Wird eine Infektion vermutet oder nachgewiesen und werden gleichzeitig die Kriterien für das Vorliegen eines SIRS erfüllt, spricht man von einer Sepsis [7].

Eine schwere Sepsis ist definiert als eine Sepsis, die mit Organdysfunktion, Hypoperfusion oder Hypotension einhergeht. Eine schwere Sepsis kann in einen septischen Schock übergehen. Bei einem septischen Schock liegt, neben den Kriterien für eine schwere Sepsis, eine Sepsis bedingte Hypotension (systolischer Blutdruck  $<90\text{ mmHg}$  oder mittlerer arterieller Druck von  $\leq 65\text{ mmHg}$ ) vor, welche seit mindestens einer Stunde vorliegt. Die Hypotension bleibt trotz adäquater Volumensubstitution bestehen oder erfordert die Notwendigkeit des Einsatzes von Vasopressoren [7].

### 1.1.2 Definition Sepsis-3

Bereits im Jahr 2001 fand eine Revision der von der ACCP/SCCM Konsensuskonferenz aufgestellten Definitionen statt. Von den Gesellschaften der nordamerikanischen und europäischen Intensivmedizin wurden neue diagnostische Kriterien erarbeitet, ohne an den bestehenden Definitionen eine Änderung vorzunehmen [8, 9]. Aus diesem Grund hat die Arbeitsgruppe „*The Third International Consensus Definitions Task Force*“ (Sepsis-3) im Jahr 2016 die Definitionen für Sepsis und septischen Schock revidiert und neue Definitionen auf der Grundlage von neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen erarbeitet. Auf Grund von zu geringer Spezifität der SIRS-Kriterien und der vermeintlichen Annahme, dass eine Sepsis einem Kontinuum über schwere Sepsis zum septischen Schock folgt, beschloss die Arbeitsgruppe die

SIRS-Kriterien nicht mehr hinzuzuziehen. Das Stadium der schweren Sepsis wurde durch die Arbeitsgruppe nicht in die Definition mit aufgenommen [9].

Eine Sepsis wird als „lebensbedrohliche Organdysfunktion, verursacht durch eine fehlgesteuerte Wirtsantwort auf eine Infektion“ definiert [9, 10]. Eine Einschätzung der Organdysfunktion im klinischen Alltag ermöglicht der Anstieg des *Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment* (SOFA) Score (siehe Tabelle 1) von  $\geq 2$  Punkten, welcher mit einer Krankenhaussterblichkeit von mehr als 10 % assoziiert ist [9, 10].

Außerhalb der Intensivstation kann zu einer schnelleren Identifizierung von Patienten<sup>1</sup> mit einer suspekten Infektion ein *bedsite* Score, quickSOFA (qSOFA), erhoben werden. Ein positiver Score ist mit einem schlechten Outcome assoziiert. Mindestens zwei der folgenden Kriterien müssen erfüllt werden:

- a) Atemfrequenz  $\geq 22/\text{min}$
- b) Systolischer Blutdruck  $\leq 100$  mmHg
- c) Neuer alterierter Mentalstatus [9]

Die *Surviving Sepsis Campaign* (SSC), bestehend aus einem internationalem Konsensus Komitee, hat zu Behandlung von Sepsis und septischen Schock im Jahr 2021 eine internationale Leitlinie mit Empfehlungen für das Management der Sepsis und des septischen Schocks erarbeitet [11]. Die SSC spricht sich gegen eine alleinige Anwendung des qSOFA aus. Aufgrund der geringen Sensitivität eignet sich der Score nicht als Diagnostikmittel bei der Erkennung von Sepsis und septischen Schock [11]. Der septische Schock ist mit einem Anstieg der Mortalität assoziiert. Der septische Schock wird von der Sepsis-3 Konsensus Konferenz als eine Sepsis mit Kreislauf- und Zellstoffwechselfathologien beschrieben. Die Mortalität liegt bei über 40 % [9]. Klinisch wird der septische Schock anhand der folgenden Kriterien definiert:

- a) Einsatz von Vasopressoren bei persistierender Hypotonie mit einem mittleren arteriellen Druck von  $<65$  mmHg trotz adäquater Volumentherapie **und**
- b) Laktatspiegel von  $>2\text{mmol/L}$  ( $18\text{mg/dL}$ ) [9]

---

<sup>1</sup> In dieser Arbeit wird die männliche Form verwendet, Frauen sind mitgemeint.

## 1.2 Epidemiologie

Eine Studie von Rudd *et al.* untersuchte im Jahr 2017 Daten zur globalen, regionalen und nationalen Inzidenz und Mortalität von Sepsis von 1990 bis 2017 [12]. Durch die Einbeziehung der Daten der *Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study* und die Datenauswertung von mehr als 100 Millionen Individuen konnten für das Jahr 2017 weltweit 48.9 Millionen [95% Konfidenzintervall (KI):38.9-62.9] Fälle von Sepsis und 11 Millionen [95%-KI: 10.1-12.0] sepsisbedingte Todesfälle verzeichnet werden. Rudd *et al.* registrierten einen Rückgang der Inzidenz um 37% [95%-KI: 11.8-54.5] und der Mortalität um 52.8% [95%-KI: 47.7-57.5], jedoch mit teilweiser erheblicher Variation zwischen den Regionen [12].

Aus der Arbeit von Fleischmann *et al.* geht hervor, dass im letzten Jahrzehnt ein deutlicher Anstieg der weltweiten Neuerkrankungen verzeichnet werden konnte. Die jährliche Inzidenz der Sepsis ist von 288 Fälle auf 437 Fälle pro Jahr pro 100.000 Einwohner gestiegen und von schwerer Sepsis von 148 Fälle auf 270 Fälle auf 100.000 Personen pro Jahr mit einer Letalität von 17% für Sepsis und 26% für schwere Sepsis. Daraus lässt sich eine weltweite Gesamtanzahl von 31.5 Millionen Patienten mit Sepsis und 19.4 Millionen mit schwerer Sepsis ableiten. Die geschätzte jährliche Todesrate für beide Krankheitsbilder liegt bei 5.3 Millionen Menschen [1].

Die Studie INSEP (*Incidence of severe sepsis and septic shock in German intensive care units*) der *SepNet Critical Care Trials Group* aus dem Jahr 2016 lieferte epidemiologische Daten zu der Inzidenz und Prävalenz von schwerer Sepsis und septischen Schock auf Intensivstationen (ITS) in Deutschland. Demnach lag die Prävalenz vor oder während des Studienzeitraums von schwerer Sepsis und septischen Schock, definiert nach Sepsis-1 Kriterien, bei 12.6%. Die Punktprävalenz von schwerer Sepsis und septischen Schock lag bei 17.9% [95% (KI): 16.3 – 19.7]. Laut der INSEP Studie betrug die Inzidenz 11.64% [95% KI: 10.51-12.86]. Die Sterblichkeit auf der Intensivstation lag bei 34.3 % und war somit 5.5-mal höher als bei Patienten ohne Sepsis. Die Krankenhaussterblichkeit für schwere Sepsis und septischen Schock betrug 40.4% und für Patienten ohne Sepsis 9.6%. Unter Berücksichtigung der Sepsis-3 Definitionen ergab sich eine Letalität des septischen Schocks von 37.3% auf der Intensivstation und eine Krankenhaussterblichkeit von 43.3% [13].

In einer deutschen Studie erfassten Fleischmann *et al.* eine steigende Inzidenz der Sepsis von 5,7% jährlich zwischen den Jahren 2007 und 2013. Die Kosten für die Behandlung pro

Patienten beliefen sich im Jahr 2013 auf 27.000€. Daraus lassen sich annähernd Gesamtkosten für das Jahr 2013 auf 7.7 Billionen Euro hochrechnen [14].

### 1.3 Pathophysiologie der Sepsis

Durch die Fortschritte in den letzten Jahrzehnten hat sich unser Verständnis von der Pathophysiologie der Sepsis verändert. Die neuen Erkenntnisse haben maßgeblich Einfluss auf die Betrachtungsweise und die Therapie von Sepsis genommen [15]. Nach dem aktuellen Forschungsstand wird die Sepsis nicht als ein bloß pro-inflammatorischer Vorgang gesehen, sondern vielmehr als eine Interaktion zwischen pro- und anti-inflammatorischen Mediatoren, die für die heterogene Ausdehnung der Krankheit maßgeblich sind [16]. Als Primärreaktion des Körpers reagiert das angeborene Immunsystem auf die Pathogene mit Aktivierung der Zellen des Abwehrsystems, wie den Makrophagen, Monozyten, Neutrophilen, dendritischen Zellen und den T-Killer-Zellen. Sie sind in der Lage *Pathogen-associated molecular Patterns* (PAMPs; bakterielle, fungale oder virale spezifische Pathogene) und *Damage-associated molecular Patterns* (DAMPs; freigesetzte endogene Moleküle der Wirtszellen, wie ATP oder DNA) zu erfassen [17]. Die PAMPs und DAMPs aktivieren das Immunsystem und Epithelzellen mithilfe der *Pattern Recognition Receptors* (PRRs), die sich auf der Zelloberfläche (Toll-like Rezeptor, C-typ Lectin Rezeptor) oder im Zytosol (NOD-like Rezeptor, RIG-I-like Rezeptor) befinden. Daraufhin werden Typ I Interferone und pro-inflammatorische Zytokine wie TNF- $\alpha$ , Interleukin (IL)-1 und IL-6 transkribiert und ausgeschüttet [18, 19]. Einige der PRRs, insbesondere NOD-like Rezeptoren, können sich zu Inflammasomen zusammensetzen, die für die Bildung und Sekretion von hochpotenten pro-inflammatorischen Zytokinen (IL-1 $\beta$  und IL-8) zuständig sind. Deren Freisetzung aktiviert die programmierte Zelloptose mit Ruptur der Zellmembran [17, 20]. Die Aktivierung des Immunsystems und die massive Produktion und Ausschüttung von Zytokinen führen zu der Aktivierung und Proliferation von Leukozyten, der Aktivierung des Komplement-Systems, sowie der Hochregulation der endothelialen Adhäsionsmolekülen und der Expression von Chemokinen. Des Weiteren wird die Produktion von *Tissue* Faktoren und die Bildung von Akute-Phase-Proteinen stimuliert [15]. Kompensatorisch finden sich neben den pro-inflammatorischen Mediatoren auch anti-inflammatorische Zytokine, wie IL-10, *Transforming Growth Factor*  $\beta$  (TGF $\beta$ ), und IL-4, die der Entzündungsreaktion entgegenwirken [19]. Die ausgeschütteten Entzündungsmediatoren führen zu einer Störung der Hämostase und können einen prokoagulatorischen Zustand bedingen. Experimentelle Modelle legen nahe, dass die Koagulationsstörung maßgeblich zu der Sepsis-induzierten Organdysfunktion beitragen kann

[21]. Es manifestiert sich das Bild der disseminierten intravasalen Koagulopathie (DIC) mit dem Verbrauch von Blutplättchen und verlängerter Gerinnungszeit [22].

In Studien konnte gezeigt werden, dass die Aktivierung des Komplementsystems, insbesondere C5a, zu Apoptose von lymphoiden Zellen, sowie von Zellen des Nebennierenmarks führen und zu einer Entwicklung einer septischen Kardiomyopathie beitragen kann [23]. Zusätzlich können Reaktive Sauerstoffspezies (ROS) zelluläre Proteine, Lipide und DNA schädigen und die Mitochondrienfunktion beeinträchtigen [17]. Aufgrund der in der Sepsis vorliegenden mitochondrialen Dysfunktion sinkt die ATP-Konzentration, die einen wesentlichen Einfluss auf die Organdysfunktion und das Outcome des Patienten hat [24, 25]. Die Schädigung wird zusätzlich durch die Gabe von Antibiotika, Katecholaminen und Sedativa, die im Rahmen der Intensivtherapie verabreicht werden, verstärkt [26]. Das entstandene Energiedefizit bewirkt, dass die Zellen nicht mehr in der Lage sind, ihre eigentliche Funktion auszuführen und dies kann zu der massiven Exazerbation der Organdysfunktion führen [17]. Diese Prozesse führen zu der Entstehung oder Verschlechterung der Organdysfunktion durch ein Missverhältnis von Sauerstoffangebot und Verbrauch. Die Folgen sind kardiale und hepatische Dysfunktionen, akutes Nierenversagen, Enzephalopathie, akutes Lungenversagen und sinkende Barriere- und Transportfunktion des Gastrointestinaltrakts [17]. Durch die steigende endotheliale und epitheliale Permeabilität für Proteine kommt es zum intravasalen Volumenmangel und durch die endothelgetriggerte Stickstoffmonoxid-Freisetzung zum Schock als maximale Ausprägung der Sepsis [27, 28].

## 1.4 Mikrobiologie

Für die Therapie der Sepsis und das Outcome des Patienten ist die Identifikation des Erregers und des Infektionsherdes ausschlaggebend [3]. In der internationalen Punktprävalenzstudie von Vincent *et al.* wurden Daten von Patienten in 75 Ländern erhoben. Eine Infektion konnte bei 51 % der Patienten nachgewiesen werden. Ein Infekt der unteren Atemwege lag in 62% der Fälle vor, gefolgt von Abdomen (20%), Blutkreislauf (15%) und Nieren/Urogenitaltrakt (14%). Ein positives mikrobiologisches Ergebnis konnte in 70% der Proben nachgewiesen werden, davon waren 62% gram-negative Erreger, 47% gram-positive Erreger und 19% Pilze. Als der häufigste gram-positive Keim zeigte sich *Staphylococcus aureus* mit 20%, unter den häufigsten gram-negativen Erreger lagen *Pseudomonas Spezies* (20%) und *Escherichia coli* (16%) vorne [29]. In einem europäischen Vergleich von 24 Ländern hat Vincent *et al.* Daten von 198 Intensivstationen untersucht. Der häufigste Infektionsfokus befand sich in der Lunge (68%),

gefolgt von Abdomen (22%), Blutkreislauf (20%) und Harnwegen (14%). Die Patienten mit einer Sepsis wiesen in 60% ein positives mikrobiologisches Ergebnis auf. Die häufigsten Erreger waren *Staphylococcus aureus* (30%), *Pseudomonas Spezies* (14%) und *Escherichia coli* (13%) [30].

In Deutschland zeigte sich eine ähnliche Verteilung der Infektionsherde und des Erregerspektrums wie im internationalen Vergleich. Die Studie der *SepNet Critical Care Trials Group* dokumentierte, dass 57.2% der Infektionen nosokomialen Ursprungs waren. Davon wurden 25.7% auf der Intensivstation, 21.2% auf einer peripheren Station und nur eine Minderheit von 4.6% in einer stationären Pflegeeinrichtung erworben. Die unteren Atemwege waren auch wie den obengenannten Studien am meisten mit 46.6% betroffen, gefolgt von Abdomen (28.7%) und Urogenitaltrakt (12.6%). Bei 82.3% der Sepsis-Patienten wurden Blutkulturen abgenommen, die in 29.9% ein positives mikrobiologisches Ergebnis zeigten. Die gram-negative Erreger konnten am häufigsten nachgewiesen werden [13].

## 1.5 Diagnostik und Therapie

Der Therapieerfolg hängt maßgeblich von der frühen Diagnose und der unverzüglichen Initiierung der antiinfektiven sowie supportiven Behandlung ab [31]. Die *Surviving Sepsis Campaign (SSC)* hat zu Behandlung von Sepsis und septischen Schock internationale Leitlinie erarbeitet [32]. Die SSC hat für die erste Stunde nach der Diagnose ein *hour-1-bundle* erstellt, welches sich aus folgenden Punkten zusammensetzt:

- a) Laktatmessung
- b) Abnahme von Blutkulturen vor der Antibiotikagabe
- c) Verabreichen von Breitbandantibiotika
- d) Bei Hypotonie oder einem Laktatwert von  $\geq 4$  mmol/L Gabe von 30mL/kg KG kristalloiden Lösung
- e) Bei anhaltender Hypotonie trotz Volumentherapie Gabe von Vasopressoren, um einen MAD von über 65mmHg aufrechtzuerhalten [32]



Die SSC veröffentlichte 2021 eine überarbeitete, internationale Leitlinie mit Empfehlungen für das Management der Sepsis und des septischen Schocks [11].

Die Sepsis und der septische Schock sind medizinische Notfälle und erfordern eine schnellstmögliche Therapie und Stabilisierung des Patienten. Zu den initialen Maßnahmen zählt die hämodynamische Stabilisierung des Patienten mittels intravenös verabreichter Kristalloide (30 mL/kg KG) innerhalb der ersten 3 Stunden. Die SSC schlägt vor, Laktatmessungen bei Patienten mit Sepsis und septischen Schock durchzuführen, um bei erhöhten Werten die Flüssigkeitszufuhr anhand des Laktatwertes anzupassen. Zur Messung des Volumenstatus und somit zur Steuerung der Therapie sollten dynamische Messungen (*passiv leg raising test* kombiniert mit Schlagvolumenmessung, Echokardiographie) hinzugezogen werden. Des Weiteren kann bei Patienten mit septischen Schock die Perfusion mittels der Rekapillarierungszeit zusätzlich zu anderen Methoden beurteilt werden. In der neuen Leitlinie wird ein MAD mit dem Zielwert von 65 mmHg bei Patienten mit septischen Schock und Einsatz von Vasopressoren empfohlen. Wird eine Sepsis oder ein septischer Schock vermutet, spricht die SSC eine Empfehlung für eine kontinuierliche Re-Evaluierung, Einbeziehung alternativer Diagnosen und gegebenenfalls für die Beendigung der empirischen antiinfektiven Therapie aus [11].

Die Richtlinien für die Gabe der antimikrobiellen Therapie werden in der Abbildung 1 dargestellt. Bei Patienten mit einer Sepsis oder septischen Schock sowie bei Patienten mit einer hohen Wahrscheinlichkeit für eine Sepsis soll die antimikrobielle Therapie innerhalb der ersten Stunde begonnen werden. In Abwesenheit von septischen Schock und bei möglicher Sepsis wird eine Abklärung der Ursachen (infektiös versus nicht-infektiös) empfohlen. Diese darf maximal drei Stunden in Anspruch nehmen. Erhärtet sich der Verdacht auf eine infektiöse Ursache soll die antiinfektive Therapie innerhalb von drei Stunden begonnen werden [11]. Die Isolierung des mikrobiellen Materials sollte für die Steigerung der Nachweisrate vor der Gabe der Antibiotika erfolgen. Dabei können Blutkulturen und Proben aus potenziellen Infektionsherden genommen werden. Weitere wichtige Stützpfeiler der Therapie neben Flüssigkeitstherapie und antiinfektiven Therapie sind Beatmung und weitere supportive Verfahren, um der Organdysfunktion und den daraus resultierenden Vorgängen entgegenzuwirken [11, 33, 34].

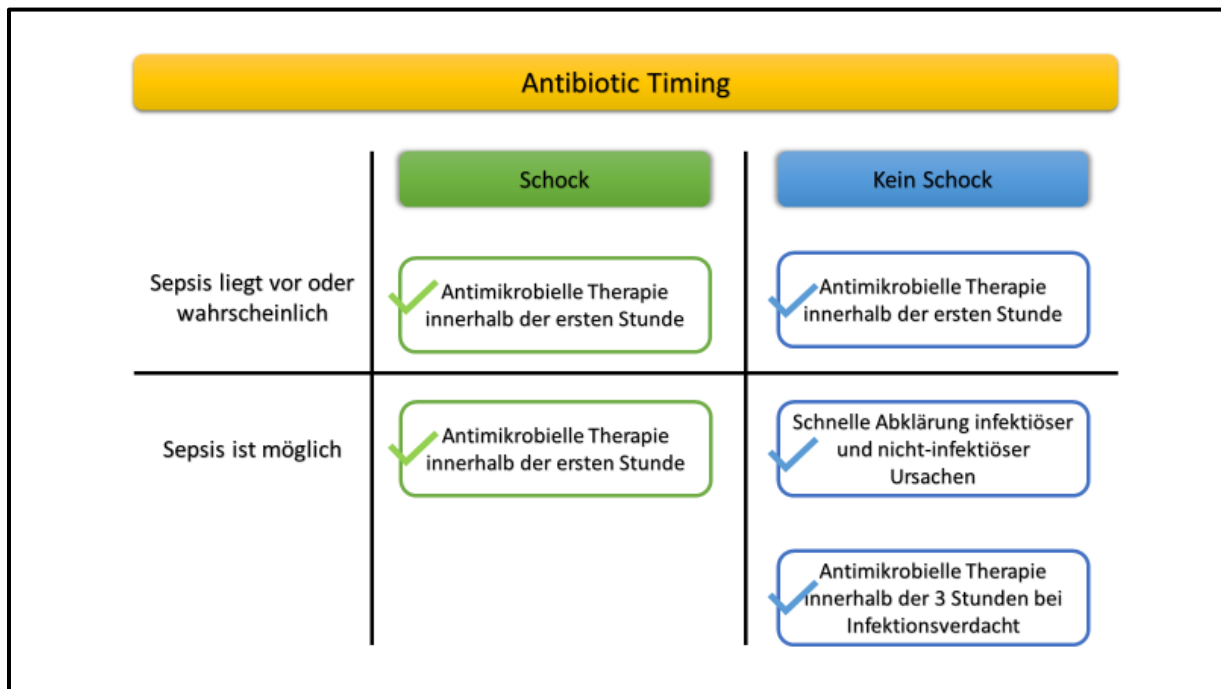


Abbildung 1: *Antibiotic Timing*. Angelehnt an *Surviving sepsis campaign*, 2021 [11]

## 1.6 Blutkulturen

Bei Verdacht auf Sepsis oder septischen Schock können die Mikroorganismen, die im Blut zirkulieren, mithilfe von Blutkulturen nachgewiesen und deren Sensitivität gegenüber Antiinfektiva bestimmt werden [35]. Somit ist das Anlegen von Blutkulturen ein wichtiges diagnostisches Instrument, welches das Einleiten einer gezielten Therapie ermöglicht. Nach der S3-Leitlinie der Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V. wird bei einem Verdacht auf eine Sepsis oder septischen Schock empfohlen, Blutkulturen abzunehmen. Die Blutkulturen müssen vor der Einleitung bzw. vor der nächsten Gabe der antiinfektiven Therapie abgenommen werden, sofern das Vorgehen mit keiner Verzögerung einhergeht [36, 37].

In einer Studie von Shapiro *et al.* wurden Daten von Patienten in der Notaufnahme mit einem Verdacht auf eine Infektion erhoben. Ziel war es, Kriterien für die Abnahme von Blutkulturen zu ermitteln. Sie definierten Major Kriterien (Temperatur  $>39.5$  °C, Verweilkatheter oder klinischer Verdacht auf Endokarditis) und Minor Kriterien (Temperatur 38.3-39.4, Alter  $>65$  Jahre, Schüttelfrost, Erbrechen, Systolischer Blutdruck  $<90$  mmHg, Neutrophile Granulozyten  $>80\%$ ; weiße Blutzellen  $<18.000$   $10^3/\text{mm}^3$ , stabkernige Granulozyten  $>5\%$ , Thrombozyten  $<150.000$   $10^3/\text{mm}^3$ , und Kreatinin  $>2.0$  mg/dl). Beim Vorliegen eines Major Kriteriums oder

zwei Minor Kriterien ist das Abnehmen einer Blutkultur indiziert und ist mit einer hohen Sensitivität (98%) assoziiert [38].

## 1.7 Zielsetzung der Arbeit

Der Einsatz der Antiinfektiva ist ein wichtiger Bestandteil in der Therapie der Sepsis. Um eventuelle Lücken der kalkulierten antiinfektiven Therapie zu erkennen und eine Deeskalation der Therapie zu ermöglichen, ist der Einsatz von Blutkulturen von besonderer Bedeutung. Durch das Anlegen von Blutkulturen können Mikroorganismen isoliert und deren Antiinfektiva-Empfindlichkeit bestimmt werden [33, 34]. Die Bedeutung der antiinfektiven Therapie einer Sepsis wurde in einer retrospektiven Studie von Seymour *et al.* gezeigt. Die Patienten, die eine antiinfektive Therapie nach der ersten drei Stunden erhielten, zeigten eine um 14 % höhere Wahrscheinlichkeit im Krankenhaus zu versterben im Vergleich zu den Patienten, die innerhalb der ersten drei Stunden behandelt wurden [39]. Viele weitere Studien zeigten die Auswirkungen einer verzögerten Therapie auf die sekundären Endpunkte, wie eine längere Liegedauer oder ein dokumentierter Anstieg von Nierenversagen [34, 40, 41].

Am Beginn der Behandlung wird initial mit einem Breitbandantibiotikum begonnen, um ein möglichst großes Spektrum an Erregern abdecken zu können, dies ist jedoch mit diversen Nachteilen assoziiert. Wie die Studie von Garnacho-Montero *et al.* zeigte, ist die Deeskalation einer empirischen Therapie bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischen Schock mit einer geringeren Mortalität assoziiert [3]. Dies kann durch die Reduzierung von toxischen Nebenwirkungen z.B. Nierentoxizität von Antiinfektiva erklärt werden, aber auch durch eine höhere Konzentration im Infektionsfokus bei einer Anpassung der Therapie oder durch die Umstellung auf besser wirksame Medikamente [3]. Vogelaers *et al.* untersuchten die Rolle der antiinfektiven Therapie bei schweren nosokomialen Infektionen. Bei Patienten mit einer empirischen Antibiotika-Therapie wurden vermehrt multi-resistente, gram-negative Bakterien nachgewiesen [42]. Somit umfasst das optimale Management den Einsatz von Breitspektrum-Antibiotika zusammen mit einer Neubewertung und anschließender Anpassung oder einem Abbruch der Therapie basierend auf den Ergebnissen der Blutkulturen und den antibakteriellen Empfindlichkeitstests [3].

Im Sinne des *Patient Blood Management* soll der Blutverlust während des Krankenhausaufenthalts, soweit es möglich ist, reduziert werden. Zu den Maßnahmen gehört auch die Reduzierung von Abnahmen für Blutkulturen, sofern keine evidenzbasierten Indikationen vorliegen [43]. Bei septischen Patienten konnte ein Abfall der Hämoglobin

Konzentration beobachtet werden [44]. Während einer Sepsis kann eine Anämie durch iatrogene Blutverluste, Senkung des Serumeisenspiegels, Senkung der Erythropoetinproduktion sowie eine verkürzte Lebensdauer der Erythrozyten verursacht oder weiter verstärkt werden [45]. Die Blutkulturen als diagnostisches Instrument sind bereits seit den zwanziger Jahren des vergangenen Jahrhunderts im Einsatz [46]. Die isolierten Erreger aus positiven Kulturen ermöglichen eine Umstellung auf ein gezieltes antimikrobielles Regime. Von den abgenommenen Blutkulturen werden laut den Studien nur weniger als 40% aller Proben positiv. Ein positives mikrobiologisches Ergebnis konnte in der INSEP Studie in 29.9% der Fälle und in der Studie von Scheer *et al.* in 34% aller angelegten Blutkulturen nachgewiesen werden [13, 47]. Demnach könnte bei mehr als 60% der Patienten mit einer Indikation für eine Blutkulturabnahme über eine Einsparung der Ressource „Blut“ diskutiert werden. Die aufwendige Diagnostik erfordert den Einbezug weiterer Ressourcen. Jede Probe muss nach der antiseptischen Abnahme bebrütet und mikrobiologisch untersucht werden, was mit einem hohen materiellen und personellen Aufwand einhergeht (siehe Abschnitt 2.4.1).

Kriterien, Klassifikationssysteme und medizinische Scores sind wichtige Instrumente im klinischen Alltag. Sie bieten dem klinisch tätigen Arzt eine Entscheidungshilfe und können Aussagen über das Outcome und das Risiko treffen, außerdem helfen sie bei der Bewertung und der Diagnose der Krankheit [48]. Es existiert eine große Anzahl an Scores die verschiedene Laborparameter, Vitalzeichen, Vorerkrankungen und weitere Kriterien betrachten und präklinisch oder klinisch auf der ITS, in der Notaufnahme oder auf einer peripheren Station ihren Einsatz finden. Dabei kann gezielt eine Erkrankung, wie bei dem SOFA Score, oder eine allgemeine Einschätzung des Zustands im Vordergrund stehen. Der Einsatz der Scores ermöglicht ein besseres Verständnis der Wirksamkeit einer Behandlung und kann zu einer Optimierung des Umgangs mit Krankenhausressourcen und zur Entwicklung von Behandlungsstandards beitragen [49].

**Folgende Fragen ergeben sich in Bezug auf den dargestellten Sachverhalt:**

1. Kann anhand der Scoring-Systeme eine Aussage über das Ergebnis der Blutkulturen getroffen werden?
2. Welche Marker eignen sich zur Vorhersage des mikrobiologischen Resultats?
3. Gibt es Zusammenhänge zwischen den Scores, Markern und dem Nachweis einzelner Erreger in der Blutkultur?

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Zeitraum und Datensammlung

Im Rahmen der Studie wurden Daten von Patienten, bei denen im Zeitraum vom 11/2016 bis 03/2018 eine klinische Indikation zur Entnahme von Blutkulturen bestand und welche auf der Intensivstation I der Universitätsmedizin Greifswald erfolgte, gesammelt und retrospektiv analysiert. Dabei wurden klinische Daten, Vitalparameter und Laborparameter 24 Stunden vor und 4 Stunden nach der dokumentierten Blutkulturabnahme von 650 Blutkulturprobensets pseudonymisiert, erfasst und ausgewertet. Die Daten wurden aus der Swisslab Backup-Datenbank (Nexus AG, Berlin) und dem Dräger Integrated Care Manager (Drägerwerk AG & Co. KGaA, Lübeck), einem klinischen Dokumentationssystem, exportiert.

#### 2.1.1 Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden alle Patienten über 18 Jahren mit einer klinischen Indikation zur Entnahme einer Blutkultur. Zusätzlich wurden auch schwangere Patientinnen und Frauen im gebärfähigen Alter in die Studie eingeschlossen, da ein Nutzen für die Patienten zu erwarten war. Es musste eine informierte Einwilligung der Patienten vorliegen.

#### 2.1.2 Ausschlusskriterien

Aus der Studie ausgeschlossen wurden alle Patienten im Alter unter 18 Jahren, mit primärer Therapiebeschränkung und/oder ohne Einwilligung.

### 2.2 Studiendesign

Bei der Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Analyse von Patientendaten, die im Rahmen der *bedside vs. standard microbiological blood culture diagnostics* (BEMIDIA) Studie erfasst wurden. Die BEMIDIA Studie ist eine prospektive, monozentrische Beobachtungsstudie an der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin der Universitätsmedizin Greifswald, deren primäres Studienziel war es, den Einfluss einer *bedside* Blutkulturdiagnostik auf die Zeit bis zur Enddifferenzierung der Mikroorganismen (Endergebnis mit Resistogramm) bei Patienten mit der Indikation zur Blutkulturentnahme zu untersuchen. Die klinische Entscheidung für die Entnahme von Blutkulturen und somit die Aufnahme in die Studie erfolgte

in der praktischen Routine individuell und wurde nicht an vorher fest definierte Kriterien gebunden.

## **2.3 Ethikvotum**

Die Ethikkommission der Universitätsmedizin Greifswald hat die BEMIDIA Studie geprüft und festgestellt, dass keine ethischen und rechtlichen Bedenken gegen die Durchführung bestehen. Die Studie ist unter der internen Nummer BB076/16 und unter <http://www.clinicaltrials.gov/> registriert. Clinical Trials ID: NCT03000049.

## **2.4 Mikrobiologische Diagnostik**

Auf der Intensivstation (ITS) I erfolgte die Blutkulturabnahme nach der Verfahrensanweisung des Instituts für Hygiene und Umweltmedizin der Universitätsmedizin Greifswald (Stand 2017). Die Blutkulturdiagnostik wurde in Anlehnung an die mikrobiologisch-infektiologische Qualitätsstandards und an die Richtlinien der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung durchgeführt [50, 51].

### **2.4.1 Präanalytik und Analytik**

Ein Blutkulturstandardset besteht aus jeweils zwei Flaschen für anaerobe und aerobe Diagnostik. Bei einer Indikation wurden für die BEMIDIA Studie 3 Sets (6 Flaschen) abgenommen, dabei wurde jede Flasche mit 10 ml Blut beimpft und zur Bebrütung in dem BD Bactec™ Blutkultursystem auf der ITS I gelagert. Das BD Bactec™ FX Top-Unit Blutkultur Diagnostiksystem ist eine auf der Fluoreszenz basierendes System für Blutkulturen, das die CO<sub>2</sub>-Freisetzung in bebrüteten Blutkulturflaschen im Zeitverlauf erfasst und dadurch erkennt, ob Mikroorganismen in einer Blutkulturflasche enthalten sind. Die Blutkulturflaschen wurden in dem BD Bactec™ Diagnostiksystem mindestens 6 Tage bebrütet.

Die positiv gewordenen Blutkulturen wurden nach Standard in die Medizinische Mikrobiologie der Universitätsmedizin Greifswald für die Routinediagnostik transportiert. Es wurde ein Grampräparat für die Differenzierung der Keime angefertigt und unter dem Mikroskop beurteilt. Zeitgleich wurde das Blut aus der aeroben Flasche auf Blutagar-, Kochblutagar-, McConkey-Agar-Platten und aus der anaeroben Flasche zusätzlich auf einer Schädler-Agar-Platte für das Anlegen von Subkulturen mit einer Impföse ausgestrichen. Nach der Bestimmung des Gramverhaltens erfolgte ein Schnelltest (Agardiffusionstest) für die orientierende Empfindlichkeitsprüfung. Die Platten wurden anschließend für 24 Stunden, die Schädler-Platte

für 48 Stunden, bei  $35\pm 1^\circ\text{C}$  unter aeroben bzw. anaeroben Bedingungen inkubiert. Nach 24 Stunden wurde die Keimkultur sowie das Schnellantibiogramm abgelesen. Die definitive Keimidentifizierung und Resistenzbestimmung von Bakterienisolaten erfolgte mit Hilfe des VITEK® MS und des VITEK® 2 Systems (bioMérieux, Nürtingen). Die multiresistenten Erreger wurden mittels dem VITEK® 2 System bestimmt, welches neben der Identifizierung (ID) und der Empfindlichkeitsprüfung von Antibiotika (AST) auch den Resistenznachweis durchführen kann. Nach der Herstellung eines Inokulums wurden die ID und AST Karten, die kolometrische Substrate für höhere Genauigkeit erhalten, bestückt und in das VITEK® Gerät gegeben [52, 53]. Die Identifizierung von Mikroorganismen erfolgte mithilfe von den ID Karten mit der Advanced Colorimetry™ Technologie von bioMérieux (Vitek 2 ID Karten) [54]. Noch am selben Tag erfolgte automatisiert die Empfindlichkeitsprüfung mittels der Bouillon-Mikrodilutionsmethode [53]. Die Beurteilung der gemessenen Ergebnisse erfolgte nach der weltweiten ISO (International Organization for Standardization) 20776-1, die in drei Kategorien (sensibel, intermediär, resistent) eingeteilt wird [55]. Die Ergebnisse wurden automatisch durch das Advanced Expert System (AES) gespeichert und validiert.

### **2.4.2 Kontamination**

Für die Bewertung von Blutkulturen ist die Beurteilung des Erregers maßgeblich, um zwischen einer Kontamination und einer tatsächlichen Infektion unterscheiden zu können. Eine Isolation von Hautkeimen mit geringer Pathogenität in nur einer Flasche spricht am ehesten für eine Kontamination. Werden dagegen die Erreger in zwei Flaschen nachgewiesen, deutet dies auf eine manifeste Infektion hin [56]. Bei einem Nachweis von Koagulase-negativen Staphylokokken (KNS) oder einem Keim der physiologischen Hautflora in nur einer Flasche des Blutkultursets wurde diese als kontaminiert gewertet.



## 2.5 Scoring Systeme

Für die vorliegende Arbeit wurden zwölf Punktebewertungssysteme ausgewählt. Die Scores wurden anhand der gesammelten Daten im Rahmen der BEMIDIA Studie bestimmt und ausgewertet.

### 2.5.1 Score Sepsis-related Organ Failure Assesment (SOFA)

Der SOFA-Score wurde im Jahr 1994 von der *European Society of Intensive Care Medicine* entwickelt und im Jahr 1996 von Vincent *et al.* evaluiert. Mit dem Score soll objektiv das Ausmaß des Organversagens bzw. der Organdysfunktion beurteilt und das Outcome vorhergesagt werden können. Der Score basiert auf der Beurteilung von sechs Organsystemen und kann einen maximalen Punktwert von 24 erreichen (Tabelle 1) [58] .

**Tabelle 1: Sepsis-related Organ Failure Assesment Score nach Vincent *et al.* (1996) [58]**

Parameter	0	1	2	3	4
<b>PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, mmHg</b>	≥400	< 400	< 300	< 200 und künstliche Beatmung	< 100 und künstliche Beatmung
<b>GCS</b>	15	13–14	10–12	6–9	< 6
<b>Hypotension, mmHg (Dosierungen in µg/kg/min)</b>	MAD ≥70	MAD <70	Dopamin ≤ 5 oder Dobutamin (beliebige Dosis)	Dopamin > 5 oder Adrenalin ≤ 0.1 oder Noradrenalin ≤ 0.1	Dopamin > 15 oder Adrenalin > 0.1 oder Noradrenalin > 0.1
<b>Bilirubin, mg/dl [µmol/l]</b>	<1.2 [20]	1.2–1.9 [20–32]	2.0–5.9 [33–101]	6.0–11.9 [102–204]	> 12.0 [> 204]
<b>Thrombozyten x 10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup></b>	≥150	< 150	< 100	< 50	< 20
<b>Kreatinin, mg/dl [µmol/l]</b>	<1-2 [110]	1.2–1.9 [110–170]	2.0–3.4 [171–299]	3.5–4.9 [300–440] (oder Urin < 500 ml/d)	> 5.0 [> 440] (oder Urin < 200 ml/d)

FiO<sub>2</sub>: inspiratorische Sauerstofffraktion, PaO<sub>2</sub>: arterieller Sauerstoffpartialdruck

### 2.5.2 QuickSOFA (qSOFA)

Der qSOFA Score setzt sich aus drei Parametern zusammen: Atemfrequenz ≥22/min, verändertes Bewusstsein (GSC <15), Systolischer Blutdruck ≤100 mmHg. Pro Kriterium wird

jeweils ein Punkt vergeben. Ein Score-Wert von  $\geq 2$  Punkten deutet auf eine Infektion hin und ist mit einem schlechterem Outcome assoziiert [9].

**Tabelle 2: QuickSOFA Score** nach Singer *et al.* [9].

Parameter	Punkte
GCS <15	1
Systolischer Blutdruck, $\leq 100$ mmHg	1
Atemfrequenz $\geq 22$ /min	1

### 2.5.3 Mortality in Emergency Department Sepsis (MEDS) Score

Der für die Notaufnahme entwickelte MED Score erlaubt eine frühe Risikostratifizierung und kann eine Aussage über die 28-Tage- Sterblichkeitsrate der Sepsis-Patienten treffen [59]. Die Kriterien, die betrachtet werden, sind in der Tabelle 3 aufgeführt. In der vorliegenden Arbeit wurden folgende Kriterien aufgrund fehlender Information im Dokumentationssystem oder unklaren Bestimmung ausgeschlossen: unheilbare Krankheit, Aufenthalt im Pflegeheim. Die Einteilung des septischen Schocks erfolgte nach den Kriterien der ACCP/SCCM Konsensuskonferenz aus dem Jahr 1992. Insgesamt können maximal 19 Punkte erreicht werden.

**Tabelle 3: Mortality in Emergency Department Sepsis** nach Shapiro *et al.* (2003) [59]

Parameter	Punkte
Unheilbare Krankheit <sup>1)</sup>	6
Alter >65 Jahre	3
Tachypnoe oder Hypoxie <sup>2)</sup>	3
Septischer Schock	3
Thrombozyten <150000/mm <sup>3</sup>	3
Neutrophile stabkernige Granulozyten >5%	3
Verändertes Bewusstsein	2
Erkrankung der unteren Atemwege	2
Aufenthalt im Pflegeheim	2

<sup>1)</sup> Definiert als eine Krankheit mit einer 30-Tage-Letalität

<sup>2)</sup> Definiert als Atemfrequenz von  $> 20$ /min oder  $SpO_2 < 90\%$  oder Verwenden von Sauerstoffmaske

### 2.5.4 Glasgow Coma Scale (GCS)

Die *Glasgow Coma Scale* (GCS), beschrieben von Teasdale und Jennet, beurteilt die Vigilanz bei Patienten mit einem Schädel-Hirn-Trauma [60]. Mehrere Studien zeigten, dass zwischen dem GCS Score und dem Outcome der Patienten eine signifikante Korrelation besteht [49, 61]. Dabei werden folgende drei Kriterien (Tabelle 4) beurteilt: Augenöffnen, verbale Reaktion und motorische Reaktion. Für diese Arbeit wurde retrospektiv der GCS anhand der Dokumentation bestimmt.

**Tabelle 4: Glasgow Coma Scale** nach Teasdale und Jennett (1977) [62]

Punkte	Öffnen der Augen	Verbale Kommunikation	Motorische Reaktion
6			Befolgt Aufforderungen
5		Konversationsfähig, orientiert	Gezielte Schmerzabwehr
4	Spontan	Konversationsfähig, desorientiert	Ungezielte Schmerzabwehr
3	Auf Aufforderung	Unzusammenhängende Worte	Auf Schmerzreiz Beugesynergismen
2	Auf Schmerzreiz	Unverständliche Laute	Auf Schmerzreiz Strecksynergismen
1	Keine Reaktion	Keine Verbale Reaktion	Keine Reaktion auf Schmerz

### 2.5.5 AVPU Scale

Die AVPU Skala wurde erstellt, um den neurologischen Status bei Traumapatienten im Rahmen des *Advanced Trauma Life Support* einschätzen zu können, indem die Reaktion des Patienten auf äußere Einflüssen betrachtet wird[63]. Dabei werden folgende Kategorien unterteilt: Patient ist wach und ansprechbar (*Alert*), Reaktion des Patienten auf Ansprache (*Vocal*), Reaktion des Patienten auf Schmerzreiz (*Pain*) und nicht ansprechbarer Patient (*Unresponsive*). Für unsere Studie wurde die AVPU Skala anhand des GCS Score berechnet. McNarry *et al.* haben anhand gesammelten Daten die beiden Scores miteinander verglichen und konnten zeigen, dass der GCS mit Medianwerten von 15 für *Alert* ( IQR 15), 13 für *Voice* (IQR10-14), 8 für *Pain* (IQR 7-9) und 6 *Unresponsive* (IQR 5-7) mit dem AVPU Score korrespondiert [64]. In der vorliegenden Arbeit erfolgte die AVPU Einteilung mit Hilfe des GCS (15 = A; 14-10 = V; 9-8 = P; >7 = U).

**Tabelle 5: AVPU Scale in Bezug zu Glasgow Coma Scale [64].**

AVPU-Scale	GCS Punkte (IQR)
Alert	15
Voice	10-14
Pain	7-9
Unresponsive	5-7

### 2.5.6 National Early Warning Score (NEWS)

Der NEWS Score (Tabelle 6) hilft bei der Erkennung von akuten Krankheiten und Zustandsverschlechterungen [65]. Der Score setzt sich aus sechs physiologischen Kriterien zusammen: Temperatur, Herzfrequenz, Atemfrequenz, systolischer Blutdruck, Bewusstsein und Sauerstoffsättigung. Bei zusätzlicher Sauerstoffgabe müssen zwei weitere Punkte dazu addiert werden.

**Tabelle 6: National Early Warning Score (2012) [65]**

Parameter	3	2	1	0	1	2	3
Atemfrequenz, min-1	≤8	-	9-11	12-20	-	21-24	≥25
SpO <sub>2</sub> , %	≤91	92-93	94-95	≥96	-	-	-
Temperatur, °C	≤35.0	-	35.1-36.0	36.1-38.0	38.1-39.0	≥39.1	-
Systolischer Blutdruck, mmHg	≤90	91-100	101-110	111-219	-	-	≥220
Herzfrequenz, min-1	≤40	-	41-50	51-90	91-110	111-130	≥131
Bewusstsein, AVPU				A			V, P, U
Sauerstoffgabe		Ja		Nein			

### 2.5.7 Logistic Organ Dysfunction Score (LODS)

Der im Jahr 1996 von LeGall *et al.* konzipierte *Logistic Organ Dysfunction Score* ermöglicht die Einschätzung der prognostizierten Mortalität der Patienten anhand der vorliegenden Organstörungen [66, 67]. Dabei werden sechs Organsysteme betrachtet (siehe Tabelle 7). Der Schweregrad der Dysfunktion wird in dem Score berechnet, dabei können pro Schweregrad bis zu 5 Punkte für einen Parameter vergeben werden [66]. Der Harnstoff-Stickstoff-Wert wird in dieser Arbeit wegen fehlender Bestimmung nicht bei der Auswertung berücksichtigt.

**Tabelle 7: Logistic Organ Dysfunction Score nach LeGall *et al.* (1996) [66]**

<b>Organsystem</b>	<b>5</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>5</b>
<b>NEUROLOGISCH</b>							
GCS	3-5	6-8	9-13	14-15	-	-	-
<b>KARDIOVASKULÄR</b>							
Herzfrequenz, min <sup>-1</sup>	<30	-	-	30-139	≥140	-	-
Systolischer Blutdruck, mmHg	<40	40-69	70-89	90-239	240-269	≥270	-
<b>RENAL</b>							
Harnstoff, mmol/L oder	-	-	-	<6	6-9.9	10-19.9	≥20
Harnstoff-Stickstoff, mmol/L	-	-	-	<6	6-9.9	10-19.9	≥20
Kreatinin, µmol/L	-	-	-	<106	106-140	≥141	-
Urinausfuhr, L/24 h	<0.5	0.5-0.74	-	0.75-9.99	-	≥10	-
<b>RESPIRATORISCH</b>							
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	-	<150	≥150	Ohne Ventilation, CPAP oder IPAP <sup>1)</sup>	-	-	-
<b>HÄMATOLOGISCH</b>							
Leukozyten, x 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	-	<1.0	1.0-2.4	2.5-49.9	≥50	-	-
Thrombozyten, x 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	-	-	<50	≥50	-	-	-
<b>HEPATISCH</b>							
Bilirubin, µmol/L	-	-	-	<34.2	≥34.2	-	-
Prothrombin, sek. und %	-	-	<25%	≤3 s, ≥25%	≥3 s	-	-

<sup>1)</sup>CPAP: Continuous Positive Airway Pressure; IPAP: Inspiratory Positive Airway Pressure.

### 2.5.8 Systemische Inflammatorische Response Syndrom (SIRS)

Das von Bone *et al.* beschriebene Systemische Inflammatorische Response Syndrom (SIRS) wurde bereits im Abschnitt 1.1.2 erwähnt. Für das Vorliegen des SIRS müssen zwei oder mehr der folgenden Kriterien erfüllt werden: Temperatur >38°C oder <36°C, Herzfrequenz >90 min<sup>-1</sup>, Atemfrequenz >20 min<sup>-1</sup> oder PaCO<sub>2</sub> <32mmHg, Leukozyten >12.000/mm<sup>3</sup> oder <4000/mm<sup>3</sup> oder >10% unreife Leukozyten [7].

**Tabelle 8 Systemic Inflammatory Response Syndrom (SIRS) nach Bone *et al.* [7]**

Kriterien
Temperatur >38°C oder <36°C
Herzfrequenz >90 min/min
Atemfrequenz ≥20/min oder PaCO <sub>2</sub> <32 mmHg
Leukozyten >12.000/mm <sup>3</sup> oder <4000/mm <sup>3</sup> oder >10% unreife Leukozyten

### 2.5.9 Modified Early Warning Score (MEWS)

Der MEWS basiert auf fünf physiologischen Parametern: systolischer Blutdruck, Herzfrequenz, Atemfrequenz, Temperatur, AVPU Einteilung (Alert, Vocal, Pain, Unresponsive) [68]. Das Scoring System (Tabelle 9) hilft bei der Identifizierung von Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine Zustandsverschlechterung. Die Studie von Subbe *et al.* konnte zeigen, dass ein Score von fünf oder mehr Punkten mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert ist [69]. Bei einer Diurese von <0.5 ml/kg/h für ≥ 2 Stunden werden in dieser Arbeit 2 Punkte und bei einer Anurie oder Dialyse 3 Punkte vergeben.

**Tabelle 9: Modified Early Warning Score nach Gardner *et al.* (2006) [70]**

Parameter	3	2	1	0	1	2	3
Atemfrequenz, min <sup>-1</sup>	-	≤8	-	9-14	15-20	21-29	≥30
Herzfrequenz, min <sup>-1</sup>		≤40	41-50	51-100	101-110	111-129	≥130
Systolischer Blutdruck, mmHg	≤70	71-80	81-100	101-199	-	≥200	-
Urinausfuhr ml/kg/h	0	<0.5	-	-	-	-	-
Temperatur, °C	≤34.9	-	-	35.0-38.4	-	≤38.5	-
AVPU Skala <sup>1)</sup>	-	-	-	A	V	P	U

<sup>1)</sup> AVPU: Alert, Voice, Pain, Unresponsive

### 2.5.10 Multiple Organ Dysfunction Score (MODS)

Um die schwere der multiplen Organdysfunktion zu messen und damit das Outcome von kritisch kranken Patienten vorhersagen zu können, hat Marshall *et al.* den MOD Score validiert, der auf sechs Organsystemen basiert. Dabei können pro Parameter bis zu 4 Punkte vergeben und insgesamt kann ein Punktwert von 24 erreicht werden. Aus dem errechneten Score kann

die Mortalität der Intensivpatienten geschätzt werden [71]. Die Berechnung des PAR (PAR=HF\*ZVD/MAP) wird in der vorliegenden Arbeit aufgrund fehlender Daten ausgeschlossen.

**Tabelle 10: Multiple Organ Dysfunction Score nach Marshall *et al.* (1995) [71]**

Parameter	0	1	2	3	4
Thrombozyten, 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	>120	81-120	51-80	21-50	≤20
Bilirubin, μmol/L	≤20	21-60	61-120	121-240	>240
Kreatinin, μmol/L	≤100	101-200	201-350	351-500	>500
PAR	≤10	10.1-15	15.1-20	21-30	>30
GCS	15	13-14	10-12	7-9	≤6
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	>300	226-300	151-225	76-150	≤75

Abkürzungen: PAR: Pressure adjusted heart rate (Herzfrequenz\*zentraler Venendruck/mittlerer arterieller Druck)

## 2.5.11 Mortality In Severe Sepsis in the Emergency

### Department (MISSED)

Der MISSED Score wurde für die Einschätzung der Krankenhausmortalität von septischen Patienten in der Notfallambulanz entwickelt und validiert [72]. Die mit einer höheren Sterblichkeitsrate assoziierten Parameter sind Alter ≥65 Jahre, Serumalbumin ≤ 27g/L und die *International Normalized Ratio* (INR) von ≥ 1.2. Pro Variable kann ein Punkt vergeben werden. Ein Wert zwischen 0 und 3 kann erreicht werden.

**Tabelle 11: Mortality In Severe Sepsis in the Emergency Department [72]**

Parameter	Punkte
Alter ≥65 Jahre	1
Serumalbumin ≤ 27g/L	1
International Normalized Ratio ≥ 1.2	1

## 2.5.12 Rapid Acute Physiology Score (RAPS)

Der RAP Score wurde für die Anwendung in der Notaufnahme und beim Intensivtransport von kritisch kranken Patienten konzipiert. Dabei wurden Parameter aus dem *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II* (APACHE II) Score gewählt, die jederzeit ohne aufwendige Diagnostik bestimmt werden können [73].

Tabelle 12: Rapid Acute Physiology Score nach Rhee *et al.* (1987) [73]

Parameter	4	3	2	1	0	1	2	3	4
MAD, mmHg	≥160	130-159	110-129	-	70-109	-	50-69	-	≤49
Herzfrequenz, min <sup>-1</sup>	≥180	140-179	110-139	-	70-109	-	55-69	40-54	≤39
Atemfrequenz, min <sup>-1</sup>	≥50	35-49	-	25-34	12-24	10-11	6-9	-	≤5
GCS					≥14	11-13	10-8	5-7	≤4

### 2.5.13 Rapid Emergency Medicine Score (REMS)

Mittels des *Rapid Emergency Medicine Score* (REMS) lässt sich eine Aussage über die Mortalität in der Notfallambulanz treffen, wie eine Studie aus dem Jahr 2005 von Goodacre *et al.* zeigte [74]. Der REMS ist eine Modifikation des *Rapid Acute Physiology Score* (RAPS), der aus dem APACHE II Score abgeleitet wurde, und enthält sechs Variablen mit einem maximalen Score von 24 Punkten [74, 75].

Tabelle 13: Rapid Emergency Medicine Score nach T. Olsson *et al.* (2004) [74]

Parameter	0	1	2	3	4	5	6
Alter	<45	-	45-54	55-64	-	65-74	>74
Herzfrequenz, min <sup>-1</sup>	70-109	-	55-69 110-139	40-54 140-179	<40 ≥180	-	-
Atemfrequenz, min <sup>-1</sup>	12-24	10-11 25-34	6-9	-	<6 ≥50	-	-
MAD, mmHg	70-109	-	110-129 50-69	130-159	≥160	-	-
GCS	>13	11-13	8-10	5-7	<5	-	-
O <sub>2</sub> Sättigung, %	>89	86-89	-	75-85	<75	-	-

### 2.5.14 Simplified Acute Physiology Score II (SAPS II)

Das SAPS II Scoring-System kann zur Einschätzung des Mortalitätsrisikos von Intensivpatienten verwendet werden. Der Score wurde 1993 von LeGall *et al.* in einer großangelegten Studie unter Einbeziehung der Daten von internistischen und chirurgischen Patienten entwickelt und validiert. Der SAPS II basiert auf 12 physiologischen Parametern, dem Alter, dem Aufnahmegrund auf der ITS, sowie drei zugrundeliegenden Vorerkrankungen [76]. Die Vorerkrankungen können in dieser Arbeit aufgrund fehlender Dokumentation in dem ICM-System nicht berücksichtigt werden.



**Tabelle 14: Simplified Acute Physiology Score II nach LeGall et al (1993) [76]**

Parameter						
<b>Alter</b>	<40 <b>0</b>	40-59 <b>7</b>	60-69 <b>12</b>	70-74 <b>15</b>	75-79 <b>16</b>	≥80 <b>18</b>
<b>Herzfrequenz, min<sup>-1</sup></b>	<40 <b>11</b>	40-69 <b>2</b>	70-119 <b>0</b>	120-159 <b>4</b>	≥160 <b>7</b>	
<b>Systolischer Blutdruck, mmHg</b>	<70 <b>13</b>	70-99 <b>5</b>	100-199 <b>0</b>	≥200 <b>2</b>		
<b>Temperatur, °C</b>	<39.0 <b>0</b>	≥39.0 <b>3</b>				
<b>PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub><sup>1)</sup>, mmHg Nur bei Beatmung</b>	<100 <b>11</b>	100-199 <b>9</b>	≥200 <b>6</b>			
<b>Urinausfuhr, L/d</b>	<0.5 <b>11</b>	0.5-0.99 <b>4</b>	≥1.0 <b>0</b>			
<b>Harnstoff mmol/l</b>	<10 <b>0</b>	10-29 <b>6</b>	≥30 <b>10</b>			
<b>Leukozyten, 10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup></b>	<1.0 <b>12</b>	1.0-19.9 <b>0</b>	≥20 <b>3</b>			
<b>Kalium, mmol/l</b>	<3 <b>3</b>	3-4.9 <b>0</b>	≥5 <b>3</b>			
<b>Natrium, mmol/l</b>	<125 <b>5</b>	125-144 <b>0</b>	≥145 <b>1</b>			
<b>Bicarbonat, mmol/l</b>	<15 <b>6</b>	15-19 <b>3</b>	≥20 <b>0</b>			
<b>Bilirubin, µmol/l</b>	<68.4 <b>0</b>	68.4-102.5 <b>4</b>	≥102.6 <b>9</b>			
<b>GCS<sup>2)</sup></b>	<6 <b>26</b>	6-8 <b>13</b>	9-10 <b>7</b>	11-13 <b>5</b>	14-15 <b>0</b>	
<b>Vorerkrankungen</b>	Metastas. Karzinom <b>9</b>	Maligne hämatolog. Erkrankung <sup>3)</sup> <b>10</b>	AIDS <sup>4)</sup> <b>17</b>			
<b>Aufnahmestatus<sup>5)</sup></b>	Elektiv chirurgisch <b>0</b>	Medizinisch <b>6</b>	Ungeplant chirurgisch <b>8</b>			

<sup>1)</sup> Nur bei maschineller Beatmung.

<sup>2)</sup> Vor der Sedierung.

<sup>3)</sup> Lymphom, akute Leukämie, Multiples Myelom.

<sup>4)</sup> Positiver HIV-Test mit klinischen Komplikationen wie Pneumonie, Kaposi-Sarkom, Lymphome, Toxoplasmose.

<sup>5)</sup> Elektiv chirurgisch: Indikation 24 Stunden vor der Operation (OP) gestellt; medizinisch: 1 Woche ohne OP; ungeplant chirurgisch: OP Indikation in den letzten 24 Stunden gestellt.

## 2.6 Klinische Daten

Die Daten wurden retrospektiv anhand der Dokumentation bestimmt und analysiert. Für die Erhebung der Scores wurden die Werte, die am weitesten von der Norm abweichen, in die Analyse eingeschlossen. Aufgrund von möglichen Verzögerungen im klinischen Alltag z.B. durch eine verspätete Dokumentation lässt sich der exakte Abnahmezeitpunkt nicht immer genau bestimmen. Folglich wurde der Zeitraum der Datenerfassung 24 Stunden vor bis auf 4 Stunden nach dem eingetragenen Abnahmezeitpunkt erweitert.

Orientierend an anderen Studien [77–79] wurde bei fehlenden Messwerten in dem vorgegebenen Zeitraum (-24/+4 Std.) für die Berechnung der Scores von einem physiologischen Wert der Parameter ausgegangen.

Für eine bessere Beurteilung der Vitalparameter (Blutdruck, Atemfrequenz, Herzfrequenz, Temperatur) wurden die erhobenen Werte in Perzentile unterteilt. Um Ausreißer zu eliminieren, wurde für den minimalen Wert das 10. Perzentil und für den maximalen Wert das 90. Perzentil angenommen. Die Einteilung ermöglicht, aus den in 28 Stunden gemessenen Werte den höchsten oder den niedrigsten Wert zu bestimmen. Bei der maximalen Temperatur wurde wegen unwahrscheinlicher Ausreißer nach oben für die Berechnung der Scores der höchst gemessene Wert berücksichtigt.

## 2.7 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mithilfe des Analyseprogramms R (Version 3.6.1) und der Software RStudio® (Version 1.2.1335). Die Grafiken wurden mit R und Microsoft Excel für Windows 10 erstellt. Die Daten wurden in zwei Kategorien unterteilt. Die erste Kategorie umfasst alle als positiv detektierten Blutkulturen (*alle BK-Sets*,  $n = 107$ ). In der zweiten Kategorie werden nur solche Blutkultursets untersucht, in denen gram negative Keime und *Staphylococcus aureus* nachgewiesen werden konnte (*GNSA BK-Sets*,  $n = 51$  von 107 positiven BK-Sets). Die folgenden Erreger wurden in diese Gruppe eingeschlossen:

- a) *Staphylococcus aureus*
- b) *Escherichia coli*
- c) *Klebsiella pneumoniae*
- d) *Klebsiella oxytoca*
- e) *Pseudomonas aeruginosa*.

Die Prüfung auf Normalverteilung erfolgte mit dem Shapiro-Wilk-Test und mit Hilfe von weiteren visuellen Tests (Quantil-Quantil-Diagramm, Histogramm). Bei kategorialen Variablen wurde der Exakte Test nach Fisher angewendet. Signifikanzprüfungen erfolgten bei numerischen, nicht-normalverteilten Werten mit dem Mann-Whitney-U-Test und bei normalverteilten Daten anhand des Students t-Test. Die Ergebnisse wurden als Median mit Interquartilsbereich (25% und 75%) angegeben, oder als Mittelwert mit Standardabweichung. Der Signifikanzwert (p-Wert) von  $< 0.05$  wurde als statistisch signifikant und ein  $p < 0.01$  als sehr signifikant gewertet.

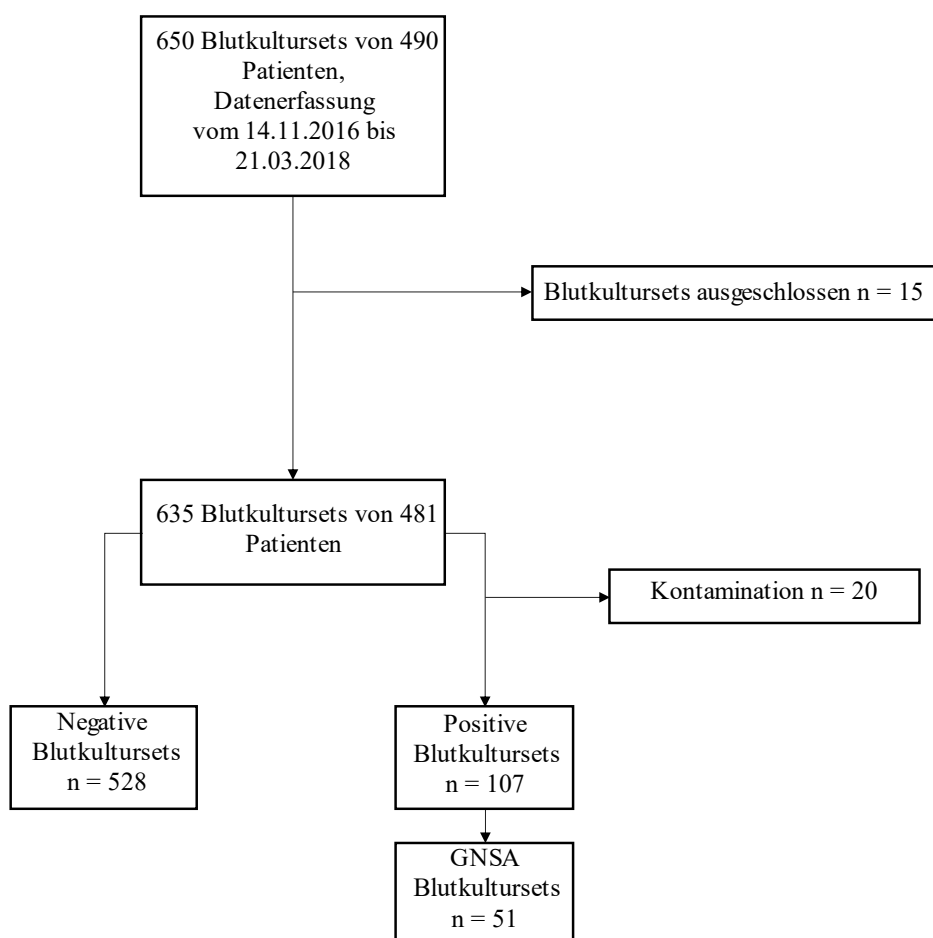
Der Zusammenhang zwischen den signifikanten sowie für die Hypothese relevanten Variablen und dem Ergebnis der Blutkultur (positiv, negativ) wurde mittels einer binären logistischen Regression untersucht. Für die Beurteilung des Zusammenhangs wurden sowohl statistisch signifikante Variablen als auch für das Modell relevante Variable in Bezug auf die abhängige Variable (Ergebnis der Blutkulturdiagnostik: positiv oder negativ) erfasst. Dabei stellte die Odds Ratio mit 95% Konfidenzintervall die Stärke des Zusammenhangs dar. Um zu überprüfen, ob sich eine Variable als ein Vorhersagekriterium eignet, wurde die *Receiver Operating Characteristic (ROC) Kurve* bestimmt. Mit der *Area Under the (ROC-) Curve (AUC)* lässt sich die Trennschärfe eines Testverfahrens untersuchen [80]. Die AUC kann einen Wert zwischen 0 und 1 annehmen. Eine  $AUC = 0.5$  gleicht einer Zufallsverteilung. Eine  $AUC < 0.7$  hat eine

sehr geringe Teststärke, die einem Münzwurf gleicht. Eine AUC von 0.7 bis  $< 0.8$  wird als akzeptabel, von 0.8 bis  $< 0.9$  als exzellent und eine AUC  $> 0.9$  als hervorragend angesehen [81]. Für die unabhängigen Variablen wurden außerdem mittels des Youden-Index die Cut-Off Werte bestimmt mit der jeweiligen Sensitivität und Spezifität. Der Youden-Index gibt die Güte eines Tests an und setzt sich aus der Spezifität und Sensitivität zusammen (Youden-Index=Sensitivität+Spezifität-1). Je näher sich der Index +1 annähert, desto besser ist der diagnostische Test. Der optimale *Cutpoint* wird über dem größten Youden-Index bestimmt. Im letzten Schritt wurde aus den unabhängigen signifikanten Variablen (AUC  $\geq 0.6$ ) mittels einer logistischen Regression ein multivariablen Prädiktionsmodell erstellt [82, 83].

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Blutkultursets

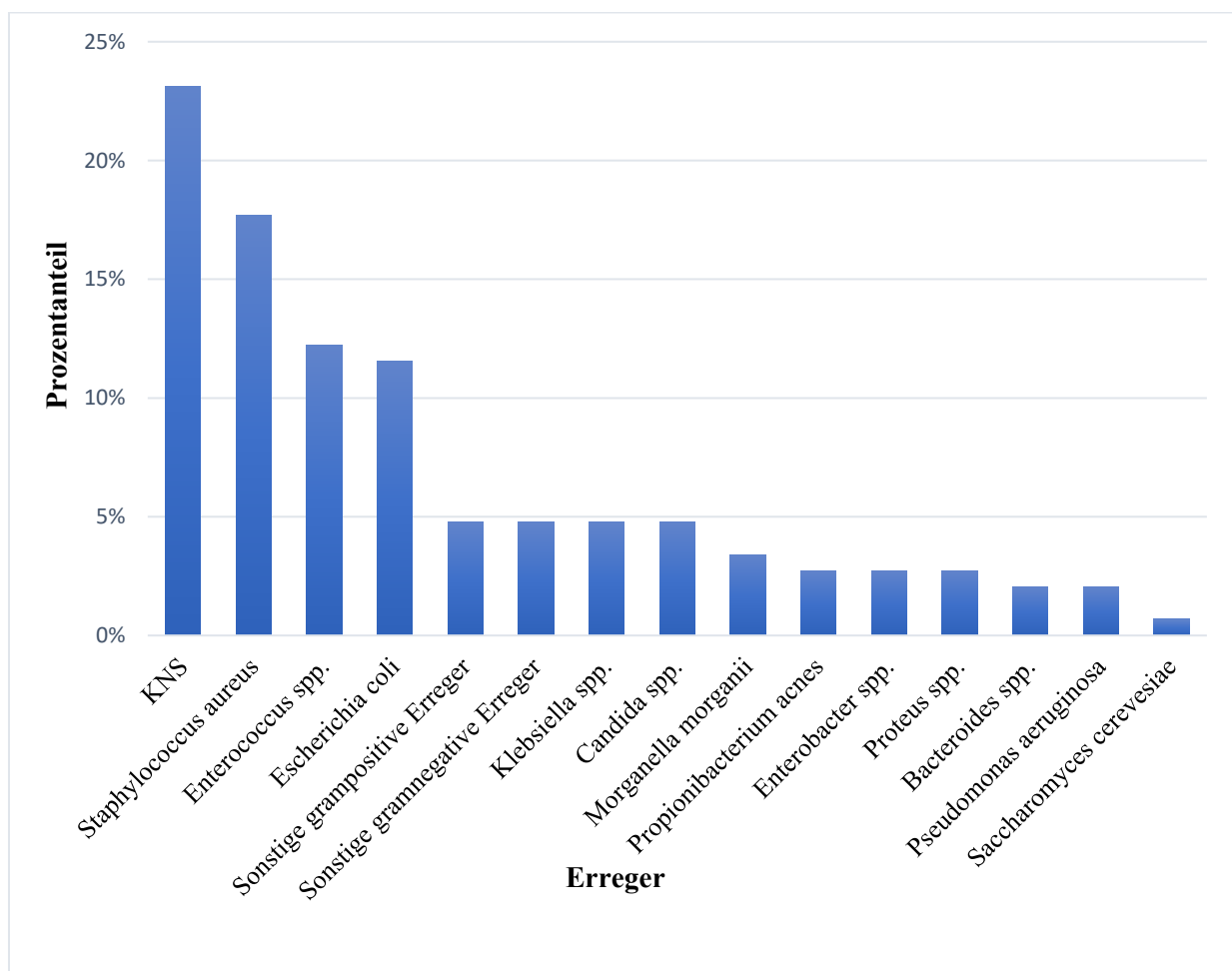
Für die retrospektive Analyse wurden Daten von insgesamt 650 Blutkultursets (BK-Sets) von 490 Patienten untersucht. Davon wurden 15 Blutkultursets aus folgenden Gründen ausgeschlossen: doppelte Dokumentation (n=6), fehlerhafte Beschriftung der Proben (n=2), keine Probe zu dem dokumentierten Zeitpunkt abgenommen (n=4), keine Einwilligung (n=1), Grund nicht dokumentiert (n=2). Somit konnten final 635 Blutkultursets für die Analyse verwendet werden. Eine Kontamination durch koagulase-negative Staphylokokken oder Hautkeime wurde bei 20 Sets auf der Basis der o.g. Definition (siehe 2.4.2) festgelegt. Bei 107 BK-Sets konnten Erreger aus der Blutkultur kultiviert werden (erste Kategorie: *alle BK-Sets*), davon wurden 51 BK-Sets in die zweite Kategorie *GNSA BK-Sets* eingeschlossen (siehe Abb.1).



**Abbildung 2: Fließschema zur Einteilung der Blutkultursets**  
GNSA: Gram-negative Erreger und Staphylococcus aureus

## 3.2 Mikrobiologie

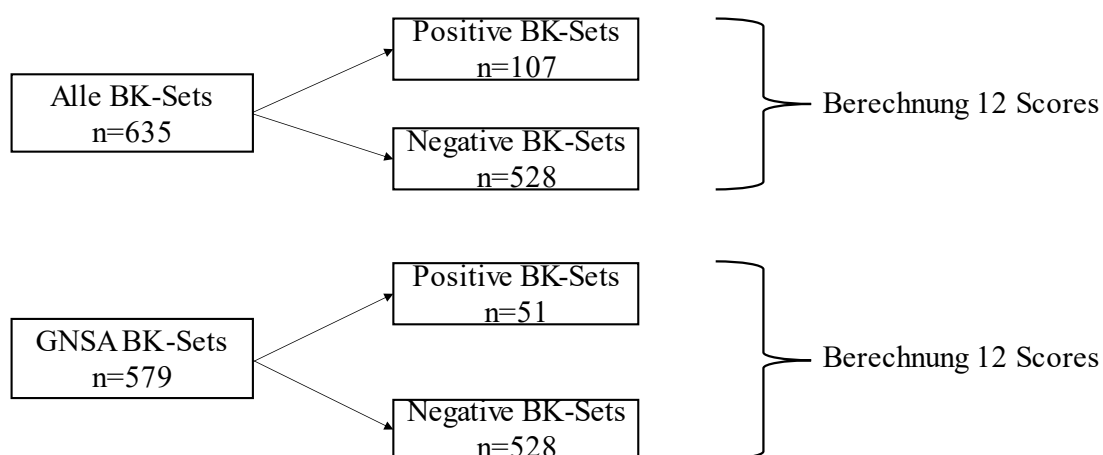
Der mikrobiologische Nachweis von bakteriellen Erregern oder Pilzen konnte in insgesamt 127 (20%) Blutkultursets erfolgen (inklusive bei Verdacht auf Kontamination), davon waren 61% gram-positiv, 34% gram-negativ und 5% Pilze. Das Erregerspektrum umfasste 40 unterschiedliche Keime (Abbildung 3). Die häufigsten gram-positiven Erreger waren, nach Koagulase-negativen Staphylokokken (23%), *Staphylococcus aureus* mit 18%, gefolgt von *Enterococcus spp.* mit 12%. Bei den gram-negativen Erregern war der häufigste Keim *Escherichia coli* mit 12%, gefolgt von *Klebsiella spp.* mit 5%. In die Kategorie *GNSA BK-Sets* wurden 26 gram-negative Proben (51%) und 25 gram-positive Proben (*Staphylococcus aureus*) eingeschlossen. Ausgeschlossen für die anschließende Analyse wurden 20 Blutkultursets bei angenommener Kontamination. Die Kontaminationen machte einen Anteil von 15.7% an den positiven Blutkultursets aus.



**Abbildung 3: Erregerverteilung in allen positiven Blutkulturen (n=127).** KNS: Koagulase-negative Staphylokokken; spp: species pluraris. Hier werden alle Erreger aus 127 Blutkultursets dargestellt.

### 3.3 Scores

Anhand der erhobenen klinischen Daten und Laborparametern, die zum Zeitpunkt der Blutkulturabnahme (-24/+4 Stunden) vorlagen, konnten 12 Scores erhoben werden. Die Scores wurden für die beiden Kategorien (*alle BK-Sets* und *GNSA BK-Sets*) bestimmt. Die Abbildung 3 zeigt die Methodik.



**Abbildung 3:** Berechnung der Scores. Unterteilung der Analyse nach der Kategorie und dem Ergebnis der Blutkulturdiagnostik.

Die Tabelle 15 zeigt die Auswertung der Wertesysteme. Eine separate Analyse des GCS und der AVPU Scala wurde nicht durchgeführt. Diese sind bereits Teil der folgenden Scores (GCS in qSOFA, MEDS, LODS, MODS, RAPS, REMS, SAPS II; AVPU in NEWS, MEWS). Ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Blutkulturergebnisses („positiv“, „negativ“) konnte bei zwei Scores nachgewiesen werden. In der ersten Kategorie *alle BK-Sets* wies der MED Score ( $p=0.01$ ) und der MISSED Score ( $p=0.03$ ) eine Signifikanz auf. In der zweiten Kategorie *GNSA BK-Sets* zeigten ebenfalls der MED Score ( $p=0.03$ ) und der MISSED Score ( $p=0.009$ ) einen signifikanten Unterschied.

**Tabelle 15: Auswertung der Scores zum Tag der Blutkulturabnahme mit Unterteilung nach Kategorie und Blutkulturergebnis.**

SCORES	Alle BK-Sets Punkte, Median (IQR)		p <sub>1</sub> – Wert	GNSA BK-Sets Punkte, Median (IQR)		p <sub>2</sub> – Wert
	Positiv N=107	Negativ N=528		Positiv N=51	Negativ N= 528	
<b>LODS</b>	5 (2-8)	4 (2-7)	0.159	5 (2-7.5)	4 (2-7)	0.5127
<b>MEDS</b>	9 (6-12)	8 (5-10)	<b>0.011*</b>	9 (6-12)	8 (5-10)	<b>0.03*</b>
<b>MEWS</b>	7 (5-8)	6 (5-8)	0.639	6 (4-8)	6 (5-8)	0.497
<b>MISSED</b>	2 (1-2)	1 (1-2)	<b>0.029*</b>	2 (1-2)	1 (1-2)	<b>0.009*</b>
<b>MODS</b>	3 (2-4)	3 (2-5)	0.571	4 (1-4)	4 (2-5)	0.23
<b>NEWS</b>	10 (7-12)	9 (7-12)	0.876	10 (9-12)	9 (7-12)	0.216
<b>qSOFA</b>	2 (1-2)	2 (1-2)	0.899	2 (1-2)	2 (1-2)	0.252
<b>RAPS</b>	3 (2-5)	3 (2-5)	0.541	3 (1-5)	3 (2-5)	0.159
<b>REMS</b>	8 (6-11)	8 (6-10)	0.654	8 (5-11)	8 (6-10)	0.880
<b>SAPS II</b>	36 (28-48)	35.5 (26-45)	0.234	33 (25-45.5)	35.5 (26-45)	0.989
<b>SIRS</b>	3 (2-4)	3 (2-4)	0.904	3 (2.5-3.5)	3 (2-4)	0.746
<b>SOFA</b>	7 (4-10)	6 (4-9)	0.434	6 (3-8.5)	6 (4-9)	0.674

Signifikanzniveau: \* p < 0.05 signifikant; \*\* p < 0.01 sehr signifikant; IQR: Interquantil Range

Die Voraussagefähigkeit der signifikanten Scores über das Ergebnis der Blutkulturdiagnostik wurde mittels der ROC Kurve und der AUC beurteilt. In der Tabelle 16 ist die Odds Ratio, die AUC mit 95% Konfidenzintervall [95%-KI] und der p-Wert von MEDS und MISSED Score dargestellt. Die größte AUC wies der MISSED Score in der zweiten Kategorie (GNSA BK-Sets) mit einer AUC von 0.623 [95%-KI: 0.555-0.692] nach. Insgesamt liegt jedoch die AUC für alle signifikanten Scores unter 0.7 und weist somit eine geringe Diskriminierungsfähigkeit auf.



Tabelle 16: Logistische Regression, ROC und AUC von MEDS und MISSED Score

Unabhängige Variable	Alle BK-Sets		p <sub>1</sub> – Wert	GNSA BK-Sets		p <sub>2</sub> – Wert
	Odds Ratio (95% CI)	AUC (95% CI)		Odds Ratio (95% CI)	AUC (95% CI)	
MEDS	1.08 (1.02-1.147)	0.581 (0.518-0.644)	0.012 *	1.095 (1.008-1.188)	0.595 (0.507-0.683)	0.031 *
MISSED	1.4 (1.118- 1.761)	0.587 (0.531-0.642)	0.004 **	1.634 (1.189- 2.27)	<b>0.623</b> (0.555-0.692)	0.003 **

AUC: area under the curve; Signifikanzniveau: \* p < 0.05 signifikant; \*\* p < 0.01 sehr signifikant. IQR: Interquantil Range

Anschließend wurde eine Kombination aus den oben aufgeführten Scores (MEDS plus MISSED) pro Gruppe vorgenommen. In der ersten Kategorie *alle BK-Sets* zeigte die Zusammenführung der Punktesysteme eine AUC von 0.603 [95%-KI: 0.543-0.663]. In der zweiten Kategorie *GNSA BK-Sets* lag der AUC-Wert bei 0.635 [95%-KI 0.561-0.709]. Insgesamt zeigte die Kombination der Scores aufgrund der niedrigen AUC (<0.7) keinen positiven Einfluss auf die Trennschärfe der Scores. Somit lässt sich mittels der Kombination von signifikanten Scores keine sichere Voraussagewahrscheinlichkeit über das Ergebnis der Blutkulturdiagnostik treffen.

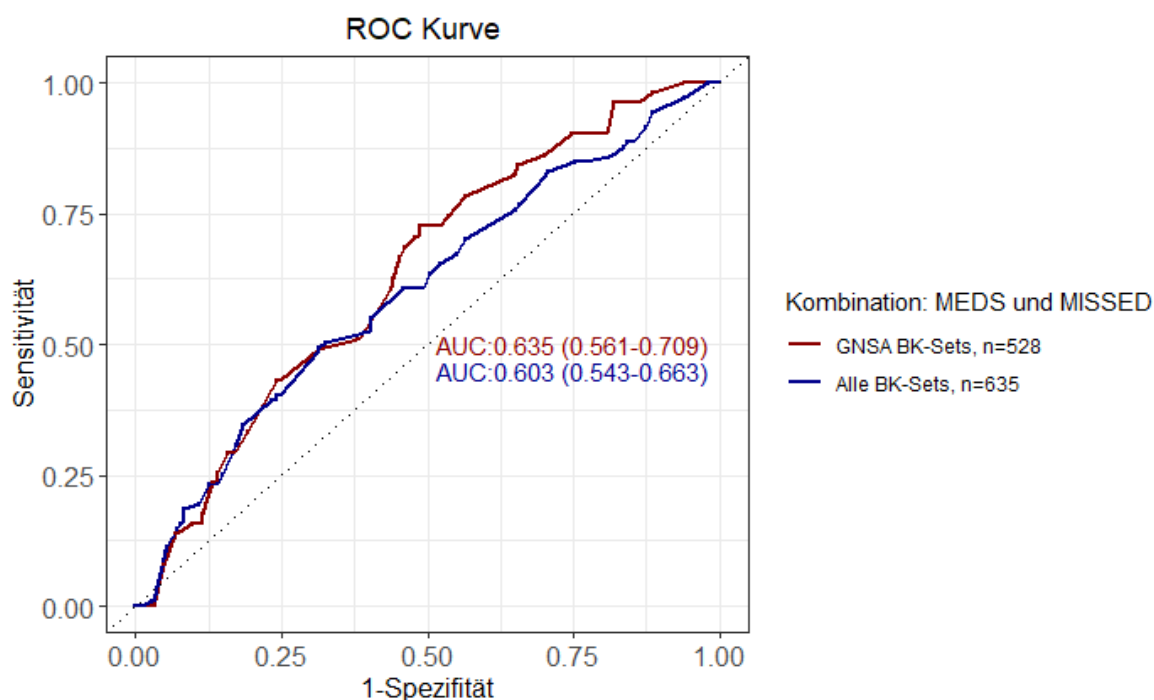


Abbildung 4: Receiver Operating Characteristic Kurve mit Angabe der AUC und 95% Konfidenzintervall. Dargestellt sind zwei ROC Kurven unterteilt nach den Kategorien mit Angaben zur *area under the curve*.

### 3.4 Klinische und demografische Charakteristika

Im Rahmen der Studie wurden demografische Daten sowie mehrere Labor- und Vitalparameter erhoben. Die Blutkulturproben wurden 34.9% von weiblichen und 65.1% von männlichen Patienten abgenommen. Das mittlere Alter der Patienten lag bei 66 Jahren (IQR: 58-78). Ein septischer Schock lag bei der Abnahme von 250 Blutkulturen vor. Insgesamt wurden 29 unterschiedliche Parameter erfasst. Folgende Variablen wurden in diese Studie eingeschlossen: Alter, Geschlecht, Septischer Schock, GCS, O<sub>2</sub>-Sättigung, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, C-reaktives Protein (CRP), Procalcitonin (PCT), Laktat, neutrophile stabkernige Granulozyten (Neutroph. Stabk.), Bilirubin, Kreatinin, Harnstoff, Noradrenalin, Bicarbonat, Urinausfuhr, Atemfrequenz, Herzfrequenz, Temperatur, Systolischer Blutdruck, MAD, Thrombozyten, Leukozyten, partielle Thromboplastinzeit (PTT), Quick, INR, Albumin, Natrium, Kalium. Die Tabelle 17 zeigt die Verteilung der Daten für alle in die Arbeit eingeschlossenen Blutkultursets (n=635).

**Tabelle 17: Darstellung der klinischen und demografischen Daten.** Angaben als Median (IQR) oder prozentualer Anteil. Die Tabelle beschreibt die Verteilung der Daten von allen BK-Sets (n=635), ohne Aufteilung in *alle BK-Sets* und *GNSA BK-Sets* bei identischer Verteilung der Mediane zwischen den Gruppen.

<b>Merkmal</b>	<b>BK-Sets, Median (IQR)</b>	
<b>Alter, n=635</b>	66 (58-78)	
<b>Geschlecht, n (%)</b>	Frauen 222 (34.9%), Männer 413 (65.1%)	
<b>Septischer Schock, n (%)</b>	250 (39.4%)	
<b>GCS, n=635</b>	15 (12-15)	
<b>O<sub>2</sub> Sättigung, %, n=627</b>	93.1 (91-95)	
<b>PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub><sup>1)</sup>, mmHg, n=627</b>	265.2 (117.3-335.5)	
<b>C-reaktives Protein, mg/L, n=463</b>	137 (58.4-226)	
<b>Procalcitonin, ng/ml, n=451</b>	1.1 (0.32-5.8)	
<b>Laktat, mmol/L, n=626</b>	1.6 (1.1-2.9)	
<b>Neutroph.Stabk<sup>2)</sup>, %, n=248</b>	15 (5-32)	
<b>Bilirubin, µmol/L, n= 608</b>	11 (7.4-19.5)	
<b>Kreatinin, µmol/L n=620</b>	88 (64-139)	
<b>Harnstoff, mmol/L, n=540</b>	8.25 (5.6-14)	
<b>Noradrenalin, µg/kg/min, n=376</b>	0.158 (0.067-0.381)	
<b>Bicarbonat, mmol/L, n=621</b>	24.8 (21.8-27.5)	
<b>Urinausfuhr, L/24 h, n=581</b>	1.9 (1.1-3)	
	<b>Maximum<sup>3)</sup></b>	<b>Minimum<sup>4)</sup></b>
<b>Atemfrequenz, min<sup>-1</sup></b>	28.5 (23-34.8), n=606	15.3 (13-18.3), n=606
<b>Herzfrequenz, min<sup>-1</sup></b>	98.8 (85-115), n=632	75 (64-89.2), n=632
<b>Temperatur, °C</b>	38.2 (36.9-38.8), n=626	36.7 (36-37.4), n=623
<b>Systolischer Blutdruck, mmHg</b>	148 (131.7-164.9), n=630	103.8 (92.7-117), n=631
<b>MAD, mmHg</b>	100 (89.5-113.6), n=628	69.3 (61.6-78), n= 632
<b>Thrombozyten, x 10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup></b>	248 (180-352), n=630	231 (163.3-325.8), n=630
<b>PTT, Sek.</b>	26 (23-30), n=617	25 (23-28), n=617
<b>Quick, %</b>	79 (65-92), n=618	75 (60-89), n=618
<b>INR</b>	1.1 (1.0-1.3), n=618	1.1 (1.0-1.2), n=618
<b>Leukozyten, x 10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup></b>	13.7 (9.6-18.8), n=631	12.2 (8.4-17) n=631
<b>Albumin, g/L</b>	21 (17-26), n=345	20 (16-24), n=344
<b>Natrium, mmol/L</b>	141 (137-144), n=622	138 (134-141), n=622
<b>Kalium, mmol/L</b>	4.4 (4.1-4.8). n=622	3.8 (3.5-4.1), n=622

<sup>1)</sup> FiO<sub>2</sub>: inspiratorische Sauerstofffraktion, PaO<sub>2</sub>: arterieller Sauerstoffpartialdruck

<sup>2)</sup>Neutrophile stabkernige Granulozyten

<sup>3)</sup> 10.Perzentile für Atemfrequenz, Herzfrequenz, Temperatur, systolischer Blutdruck, MAD

<sup>4)</sup> 90.Perzentile für Atemfrequenz, Herzfrequenz, systolischer Blutdruck, MAD

Alle oben aufgeführten Parameter wurden auf ihre Signifikanz untersucht. In der Tabelle 18 werden nur solche Variablen aufgeführt, die eine statistische Signifikanz (p<0.05) vorweisen konnten. In beiden Kategorien zeigten mehrere Parameter einen Unterschied hinsichtlich Voraussagewahrscheinlichkeit des Ergebnisses in der Blutkulturdiagnostik. Eine divergierende

Verteilung der Daten konnte zwischen den positiven und negativen Blutkulturen in der Untersuchung der einzelnen Variablen festgestellt werden.

**Tabelle 18: Alle signifikanten klinischen Parameter.** Angegeben sind Mediane (IQR) für jeweils positive und negative BK-Sets in jeder Kategorie (*alle BK-Sets, GNSA BK-Sets*).

Variable	Alle BK-Sets Median (IQR)		p <sub>1</sub> – Wert	GNSA BK-Sets Median (IQR)		p <sub>2</sub> – Wert
	Positiv	Negativ		Positiv	Negativ	
<b>GCS</b>	15 (14-15)	14 (11-15)	<0.001	15 (14-15)	14 (11-15)	0.02
<b>C-reaktives Protein, mg/L</b>	161 (106-283)	132 (51.6- 212.8)	0.002	212 (124-300)	132 (51.8-212.8)	<0.001
<b>Procalcitonin, ng/ml</b>	2.8 (0.6-14)	0.95 (0.29-4.3)	<0.001	3.2 (0.6-8.2)	0.95 (0.3-4.3)	0.007
<b>Laktat, mmol/L</b>	2.1 (1.2-4.95)	1.6 (1.1-2.6)	<0.001	1.8 (1.4-4.75)	1.6 (1.1-2.6)	0.04
<b>Neutroph. Stabk., %</b>	26.5 (13.3-40)	12 (5-26)	<0.001	25 (19.5-43)	12 (5-26)	<0.001
<b>Bicarbonat, mmol/L</b>	22.35 (19.5-26.3)	25.1 (22.4-27.6)	<0.001	22.1 (19.3-25.7)	25.1 (22.4-27.6)	0.003
<b>Bilirubin, µmol/L</b>	14.4 (10.3-22.3)	10.3 (6.8-19.2)	<0.001	14.1 (10.4-19.7)	10.3 (6.8-19.2)	0.007
<b>Urinausfuhr, L/24h</b>	1.7 (0.8-2.8)	1.9 (1.2-3)	0.03			
<b>Herzfrequenz, min-1, max.</b>	102 (88-121)	98 (84-114)	0.03	101 (92-124.3)	97.9 (84.1-113.6)	0.02
<b>SAP, mmHg, min.</b>	88 (74-102)	94 (79-106)	0.02			
<b>Sauerstoffsättigung, %</b>				93 (89-94)	93 (91-95)	0.03
<b>Thrombozyten, x 10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>, min.</b>	205 (138.8- 284.5)	236 (165-328.3)	0.02	187 (127-266)	236 (165-328)	0.02
<b>Albumin, g/L, min.</b>	19 (15-22.5)	21 (17-27)	0.01	19 (15-23)	21 (16-26)	0.48
<b>PTT, Sek., max.</b>	28 (24-32)	25 (23-29)	<0.001	29 (25-32)	25 (23-29)	0.001
<b>Quick, %, min.</b>	67 (56-80)	77 (61-91)	0.01	64 (54-76)	77 (61-91)	0.001
<b>INR, max.</b>	1.2 (1.1-1.3)	1.1 (1.0-1.3)	0.01	1.2 (1.1-1.3)	1.1 (1.0-1.3)	<0.001
<b>Natrium, mmol/L, min.</b>	137 (132.8-139)	139 (135-142)	<0.001	137 (131-140)	139 (135-142)	0.002

Signifikanzniveau: p < 0.05 signifikant, p < 0.01 sehr signifikant.

Die Untersuchung zeigte, dass die Entzündungsparameter in beiden Gruppen (*alle BK-Sets*, *GNSA BK-Sets*) erhöht waren. Das CRP lag bei den positiven *GNSA BK-Sets* im Median bei 212 mg/L (IQR:124-300;  $p<0.001$ ) und bei *alle BK-Sets* bei 161 mg/L (IQR: 106-283;  $p=0.002$ ). Das PCT lag in der Kategorie *alle BK-Sets* bei positiven Blutkulturen im Median bei 2.8 ng/L (IQR:0.6-14;  $p<0.002$ ) unterhalb der Gruppe *GNSA BK-Sets* mit 3.2 ng/L (IQR: 0.6-8.2;  $p=0.02$ ). Die Veränderung des GCS zeigte einen signifikanten Unterschied (*alle BK-Sets*:  $p<0.001$ , *GNSA BK-Sets*:  $p=0.04$ ). Ein erhöhter Laktatwert wurde bei Patienten mit positiven BK-Set in der Gruppe *alle BK-Sets* sowie in der Gruppe *GNSA BK-Sets* gemessen. In beiden Gruppen war ein Anstieg der neutrophilen stabkernigen Granulozyten ( $p<0.001$ ) zu verzeichnen. Außerdem konnte ein erniedrigter Bicarbonat-Wert in *alle BK-Sets* ( $p<0.001$ ) und in *GNSA BK-Sets* ( $p=0.006$ ) gemessen werden. Eine geringe Urinausfuhr zeigte nur in *alle BK-Sets* ( $p=0.03$ ) einen signifikanten Unterschied. Bei Patienten mit einer positiven Blutkultur war die Herzfrequenz im Vergleich zu Patienten mit einer negativen Blutkultur erhöht (*alle BK-Sets*:  $p=0.03$ ; *GNSA BK-Sets*:  $p=0.02$ ). Zudem zeigte sich bei Patienten mit positiven Blutkulturen ein erniedrigter systolischer Blutdruck ( $p=0.03$ ) in der Gruppe *alle BK-Sets* und eine erniedrigte Sauerstoffsättigung ( $p=0.03$ ) in der Gruppe *GNSA BK-Sets*. Weiterhin wurden bei den Patienten mit Erregern in der Blutkultur in beiden Gruppen eine Thrombozytopenie ( $p=0.02$ ), eine Albuminämie ( $p=0.01$ ) und eine erniedrigte Natriumkonzentration (*alle BK-Sets*:  $p<0.001$ ; *GNSA BK-Sets*:  $p=0.002$ ) im Serum gemessen. Eine Gerinnungsstörung kann bei Patienten mit einer positiven Blutkultur vermutet werden. In beiden Kategorien zeigte sich eine Verlängerung der PTT Zeit (*alle BK-Sets*:  $p<0.001$ ; *GNSA BK-Sets*:  $p=0.001$ ), ein erniedrigter Quick-Wert (*alle BK-Sets*:  $p=0.01$ ; *GNSA BK-Sets*:  $p<0.001$ ) sowie ein erhöhter INR-Wert (*alle BK-Sets*:  $p=0.01$ ; *GNSA BK-Sets*:  $p<0.001$ ).

### 3.5 Logistische Regression und ROC-Kurven

Für die Untersuchung des Einflusses der einzelnen Variablen und deren Kombination auf die Vorhersagewahrscheinlichkeit eines positiven Blutkulturergebnisses, wurde eine logistische Regressionsanalyse mit den ermittelten signifikanten Variablen durchgeführt (siehe Tabelle 18). Das Prädiktionsmodell soll als Hilfestellung zur Entscheidung über eine mögliche Abnahme von Blutkulturen bei Vorliegen von bestimmten Kriterien/Variablen dienen. Des Weiteren wurde für die unabhängigen Variablen die ROC-Kurve, AUC mit 95% Konfidenzintervall und der p-Wert bestimmt. Die Analyse wurde für beide Kategorien (*alle BK-Sets*, *GNSA BK-Sets*) ausgeführt. Um ein Prädiktionsmodell, bestehend aus Variablen mit der größten Teststärke, aufzustellen, wurden Parametern mit einer AUC  $\geq 0.6$  und einem

signifikanten p-Wert in das Modell eingeschlossen mit dem Ziel die Aussagefähigkeit einzelner Parameter durch deren Kombination positiv beeinflussen zu können. Infolgedessen, dass nicht zu jedem BK-Set (n=635) alle oben gelisteten Parameter (n=17) routinemäßig angefordert wurden, kamen bei Aufstellen des Modells nur solche BK-Sets in Betracht, bei deren Abnahme alle ausgewählten Variablen für die Kombination vorlagen.

### 3.5.1 Alle Blutkultursets

Für die Erstellung eines Prädiktionsmodells A erfolgte eine binäre logistische Regressionsanalyse von bereits ermittelten signifikanten Variablen. Der Einfluss von unabhängigen Variablen auf die Vorhersagewahrscheinlichkeit der Blutkulturdiagnostik ist in der Tabelle 19 dargestellt.

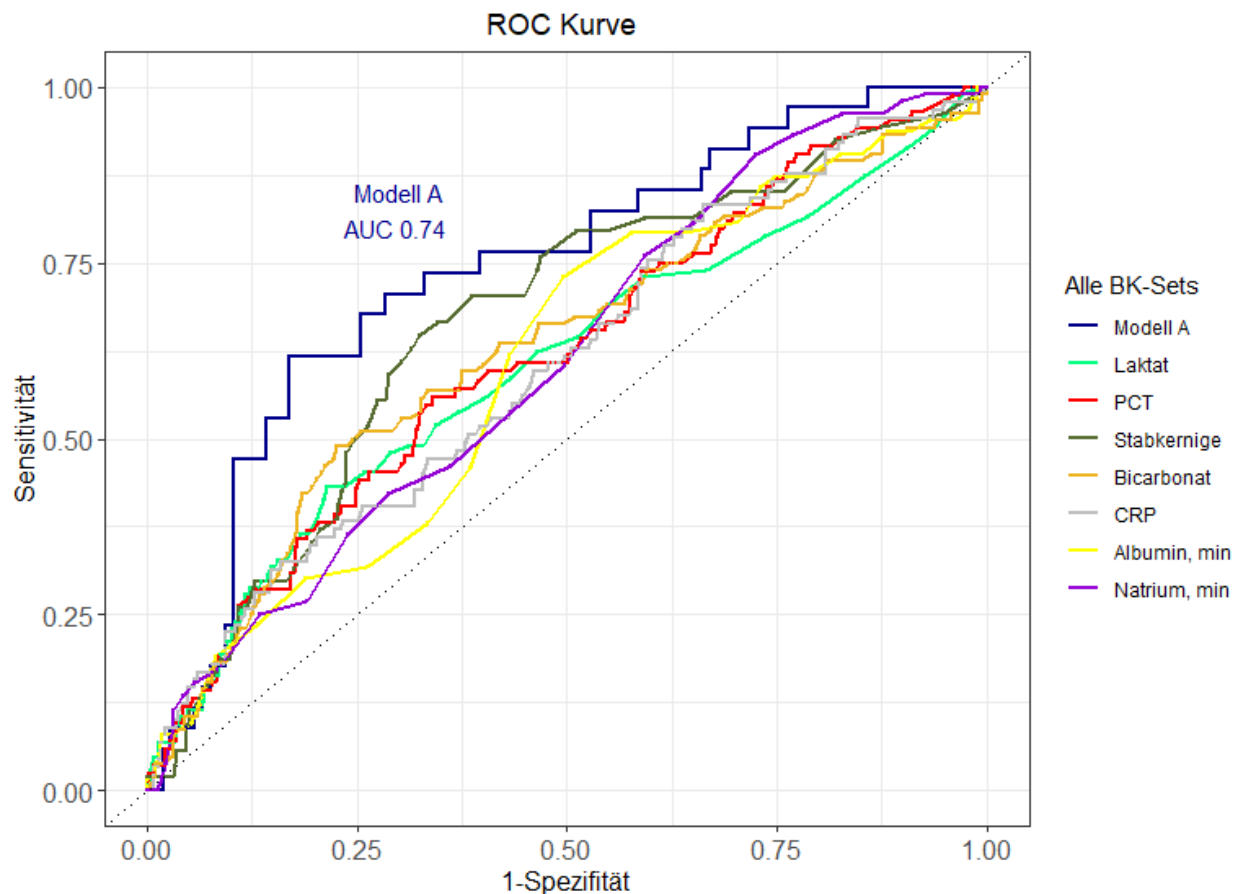
**Tabelle 19 Binäre logistische Regressionsanalyse und AUC signifikanter Variablen der Gruppe alle BK-Sets**

Unabhängige Variable	AUC (95%-KI)	Regressionskoeffizient	Odds Ratio (95%-KI)	p – Wert
<b>C-reaktives Protein</b>	0.607 (0.541-0.673)	0.003	1.003 (1.001-1.005)	<0.001
<b>Procalcitonin</b>	0.619 (0.552-0.687)	0.005	1.005 (1.000-1.010)	0.006
<b>Laktat</b>	0.605 (0.541-0.669)	0.098	1.103 (1.047-1.162)	<0.001
<b>Neutroph. Stabk.</b>	0.666 (0.584-0.749)	0.03	1.031 (1.014-1.049)	<0.001
<b>Bicarbonat</b>	0.628 (0.566-0.69)	-0.079	0.924 (0.886-0.963)	<0.001
<b>Albumin, min.</b>	0.605 (0.529-0.681)	-0.06	0.941 (0.895-0.986)	0.014
<b>Natrium, min.</b>	0.613 (0.556-0.669)	-0.071	0.931 (0.897-0.966)	<0.001

Die Regressionsanalyse zeigt, dass eine Erhöhung von unabhängigen Variablen CRP, PCT, Laktat und stabkernigen Granulozyten auf eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von positiven Blutkulturen hindeutet und dass erhöhte Werte für Bicarbonat, Albumin und Natrium mit einer verringerten Wahrscheinlichkeit einhergehen. Es lässt sich vermuten, dass ein Zusammenhang zwischen der Positivität einer Blutkultur und einem Anstieg von CRP, PCT, Laktat sowie erniedrigten Werten für Bicarbonat, Albumin und Natrium besteht.

Im nächsten Schritt wurde ein multivariablen Modell A aus den ausgewählten unabhängigen Variablen (Laktat, CRP, PCT, Bicarbonat, Albumin, Natrium, stabkernige Granulozyten) erstellt. Es konnten 140 Proben, den Voraussetzungen entsprechend, analysiert werden, davon

waren 34 BK-Sets positiv und 106 Sets negativ. Die Analyse des Modells zeigte eine AUC von 0.738 [95%-KI: 0.642-0.834]. Die AUC über 0.7 wird als akzeptabel in Bezug auf die Trennschärfe eines Tests angesehen. Die Abbildung 5 zeigt die ROC Kurven des Modells A und der in das Modell eingeschlossenen Variablen. In der Tabelle 20 werden die Cut-Off Werte, Spezifität, Sensitivität und der Youden-Index von den unabhängigen Variablen beschreiben.



**Abbildung 5: ROC Kurve Modell A im Vergleich zu den signifikanten Variablen (AUC>0.6, p< 0.05).**

Die Auswertung der Vorhersagevariablen zeigte, dass Natrium die höchste Sensitivität mit 90% (siehe Tabelle 20) aufwies aber jedoch gleichzeitig zeigte der Parameter die niedrigste Spezifität aus allen Variablen mit 27.6%. Die höchste Spezifität konnte bei Laktat mit 78.5% gezeigt werden und einer Sensitivität von 42.3%. Die Güte des Tests (+1/-1) wird mit Hilfe des Youden-Index dargestellt. Die stabkernigen Granulozyten besaßen mit 0.323 den höchsten Youden-Index.

Tabelle 20: Cut-Off Werte der unabhängigen Variablen

Prädiktor	Optimal Cut-Off	Sensitivität	Spezifität	Youden-Index	Anzahl BK (pos./neg.)
CRP	74.6 mg/L	83.1%	33.7%	0.168	n=463 (89/374)
PCT	2.3 ng/mL	55.9%	65.9%	0.219	n=451 (84/367)
Laktat	2.9 mmol/L	42.3%	78.5%	0.218	n=626 (104/522)
Neutroph. Stabk.	20 %	64.8%	67.5%	0.323	n=248 (54/194)
Bicarbonat	22 mmol/L	49%	77.4%	0.264	n=621 (104/517)
Albumin, min.	20 g/L	73%	50%	0.235	n=344 (63/281)
Natrium, min.	141 mmol/L	90%	27.6%	0.179	n=622 (104/518)

### 3.5.2 GNSA Blutkultursets

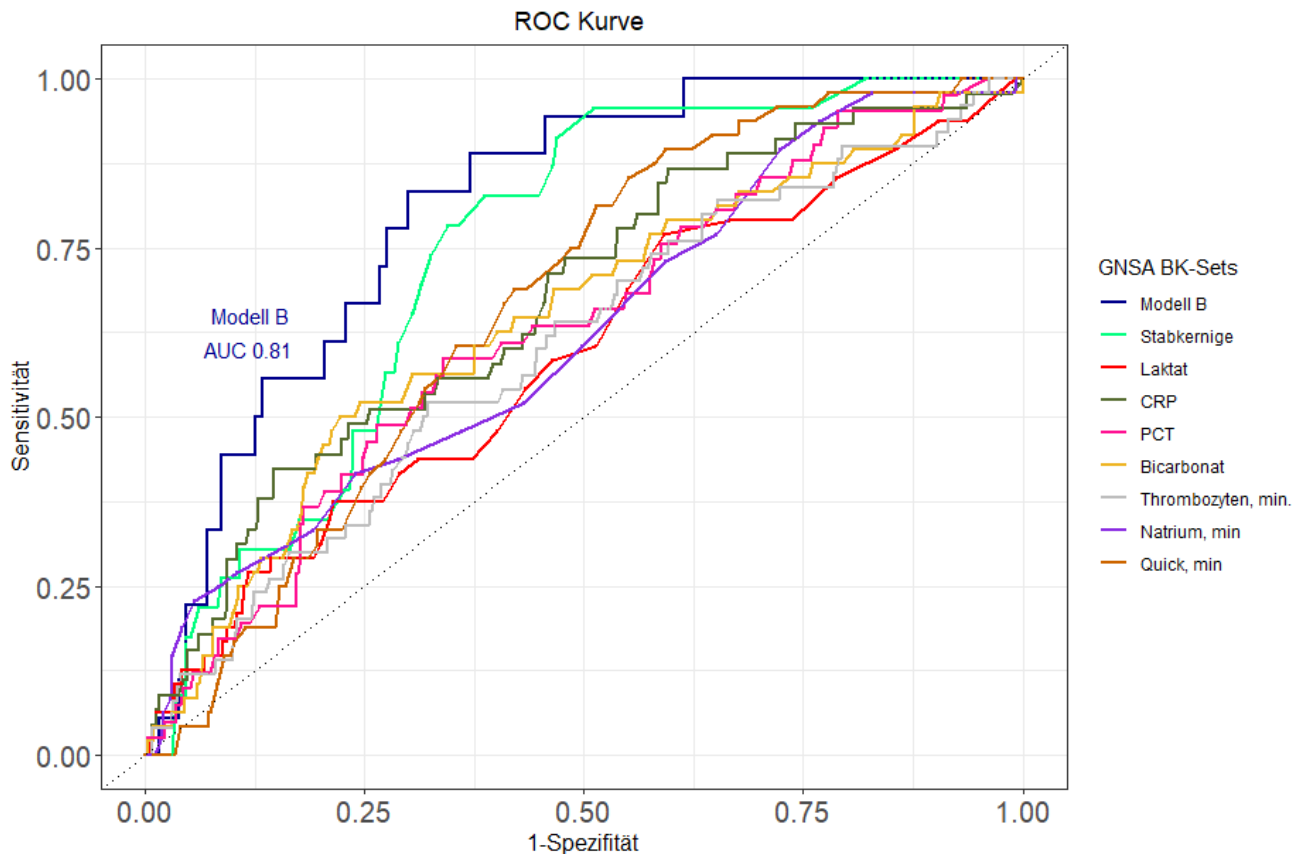
Für die Aufstellung eines Prädiktionsmodells B mit Variablen aus der Gruppe *GNSA BK-Sets* wurden zunächst Regressionsanalysen durchgeführt. Es konnten 8 signifikante Prädiktoren abgebildet werden. Eine Erhöhung von unabhängigen Variablen CRP, PCT, stabkernigen Granulozyten und Laktat geht mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von positiven Blutkulturen einher. Darüber hinaus zeigt sich, dass eine Abnahme von Quick-Werten, Bicarbonat, Thrombozyten und Natriumkonzentration im Serum die Auftretenswahrscheinlichkeit einer positiven Blutkultur erhöht.

Tabelle 21: Binäre logistische Regressionsanalyse und AUC unabhängiger Variablen der Gruppe GNSA BK-Sets

Unabhängige Variable	AUC (95%-KI)	Regressionskoeffizient	Odds Ratio (95%-KI)	p – Wert
CRP	0.671 (0.588-0.755)	0.005	1.005 (1.003-1.008)	<0.001
Neutroph. stabk.	0.742 (0.656-0.829)	0.038	1.039 (1.015-1.0649)	0.001
Laktat	0.59 (0.503-0.678)	0.085	1.089 (1.009-1.165)	0.018
PCT	0.628 (0.540-0.717)	0.004	1.004 (0.996-1.009)	0.006
Bicarbonat	0.645 (0.560-0.729)	-0.085	0.918 (0.868-0.972)	0.002
Thrombozyten, min.	0.602 (0.519-0.685)	-0.003	0.997 (0.994-0.999)	0.031
Quick, min	0.666 (0.6-0.732)	-0.021	0.979 (0.966-0.992)	0.001
Natrium, min.	0.623 (0.54-0.705)	-0.079	0.924 (0.878-0.971)	0.002



Mit den ausgewählten unabhängigen Variablen wurde ein multivariables Modell B erstellt. Das multivariable Modell hat eine AUC von 0.801 [95%-KI: 0.72-0.897]. Für die Regressionsanalyse konnten 214 BK-Sets eingeschlossen werden, davon waren 22 positiv und 192 negativ. Die Abbildung 6 zeigt die ROC-Kurven des Prädiktionsmodells B sowie der acht signifikanten Variablen.



**Abbildung 6: ROC Kurve des Prädiktionsmodell B im Vergleich zu den signifikanten Variablen (AUC>0.6, p< 0.05)**

Die Tabelle 22 zeigt die Cut-Off Werte, Sensitivität, Spezifität und den Youden-Index der unabhängigen Variablen. Die höchste Sensitivität mit 95.7% konnte bei stabkernigen neutrophilen Granulozyten gezeigt werden (Spezifität 48.9%). Den niedrigsten Wert zeigte das Natrium mit 42%, dicht gefolgt von CRP mit 42.2%. Das CRP präsentierte außerdem die höchste Spezifität mit 85.3%. Wie in *alle BK-Sets* bildeten stabkernige Granulozyten den höchsten Youden-Index mit 0.446 aus allen Variablen.

Tabelle 22: Cut-Off Werte der Prädiktoren des Modells B

Prädiktor	Cut-Off	Sensitivität	Spezifität	Youden-Index	Anzahl BK (pos./neg.)
<b>Neutroph. Stabk.</b>	12%	95.7%	48.9%	0.446	n=217 (23/194)
<b>CRP</b>	259 mg/L	42.2%	85.3%	0.275	n=419 (45/374)
<b>PCT</b>	2.3 ng/mL	58.5%	66%	0.244	n=408 (41/367)
<b>Bicarbonat</b>	21.9 mmol/L	50%	77.7%	0.277	n=565 (48/517)
<b>Laktat</b>	1.4 mmol/L	77%	40%	0.179	n=570 (48/522)
<b>Thrombozyten, min.</b>	188 $10^3/\text{mm}^3$	52%	67.7%	0.197	n=574 (50/524)
<b>Quick, min</b>	79%	85.4%	44.9%	0.304	n=562(48/514)
<b>Natrium, min.</b>	134 mmol/L	42%	76%	0.177	n=566 (48/518)

## 4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde die Voraussagewahrscheinlichkeit von positiven Blutkulturen bei Sepsis-Patienten anhand von Scores und klinischen Merkmalen untersucht. Die retrospektive Analyse ermöglichte Daten von 481 Patienten in einem Zeitraum von 16 Monaten mit einer Indikation zur Blutkulturabnahme auszuwerten. Insgesamt konnten 635 Blutkultur-Sets in die Studie eingeschlossen werden. Der Einfluss von 12 Scores und 26 klinischen Parametern auf das Ergebnis der Blutkulturdiagnostik wurde untersucht. Das Ziel der Arbeit war es zu überprüfen, ob es Kriterien oder Scoring Systeme gibt, die als Entscheidungshilfen im klinischen Alltag dienen und die somit zu einer Optimierung der Behandlung von Sepsis-Patienten beitragen können.

### 4.1 Diskussion der Methoden

Die Arbeit basiert auf einer retrospektiven Analyse der Daten aus einer monozentrischen Beobachtungsstudie aus dem Jahr 2016. Die Daten für die Auswertung von Scoring Systemen wurden in einem Zeitraum von November 2016 bis zum März 2018 erfasst. Die Untersuchungen beruhen auf der Sepsis-1 Definition der ACCP/SCCM Konsensuskonferenz aus dem Jahr 1992. Somit sind zukünftige Analysen nach den aktuellen Sepsis-3 Kriterien für die Beurteilung der vorliegenden Ergebnisse besonders interessant.

Des Weiteren fällt bei der Betrachtung der Daten auf, dass es Unterschiede hinsichtlich der Anzahl der Laborparameter pro BK-Sets gibt. Bedingt durch die variable Krankheitsschwere und individuellen Organfunktionsstörungen der Patienten sind nicht zu allen BK-Sets die gleiche Anzahl an Laborparametern bestimmt worden, sodass diese stark variieren (siehe: stabkernige Granulozyten  $n=248$ , Laktat  $n=626$ ). Die Untersuchung der 12 Scores für jedes einzelne BK-Set erfordert eine große Datenmenge für die Auswertung und einen einheitlichen Umgang mit fehlenden Werten. Orientierend an anderen Studien wurde bei fehlenden Werten ein physiologischer Wert angenommen, der dem Normalzustand entspricht [77, 78]. Dadurch konnte der Umfang des Datensatzes für die Analyse beibehalten werden. Außerdem stellt sich die Frage, inwieweit im klinischen Alltag die vollständige Verfügbarkeit aller erforderlichen Parameter für die Einschätzung der Scores vorliegt. Der Umgang mit fehlenden Werten ist kritisch zu betrachten, da sie dadurch zu einer fehlerhaften Einschätzung des Zustandes des

Patienten geführt haben könnten. Außerdem wurden bei drei Scores Kategorien für die Berechnung exkludiert:

- a) MEDS: unheilbare Krankheit, Aufenthalt im Pflegeheim
- b) MODS: PAR (Pressure adjusted heart rate) Herzfrequenz\*zentraler Venendruck/MAP
- c) SAPS II: Vorerkrankung: metastasiertes Karzinom, maligne hämatologische Erkrankung, AIDS

Aufgrund von fehlenden Anmerkungen im ICM-System oder unvollständiger Übertragung der Patientendaten in das System wurden die oben genannten Kategorien ausgeschlossen. Die Ermittlung des zentralen Venendrucks gehört im klinischen Alltag nicht zu den standardmäßigen erhobenen Parametern, sodass infolge nicht vorhandener Daten die Berechnung des PAR nicht durchgeführt werden konnte.

Die retrospektive Erhebung des *Glasgow Coma Scale* muss ebenso kritisch beurteilt werden. Die Erhebung erfolgte mit Hilfe der Dokumentation im Verlaufsbericht. Besonders schwierig gestaltete sich die Betrachtung von intubierten und sedierten Patienten. Wenn keine Daten zum Patienten vorlagen oder der Zustand vor der Intubation des Patienten nicht bekannt war, wurde auch in diesem Fall von einem Idealzustand (GCS=15) ausgegangen.

Die retrospektive Analyse, fehlende Daten und die aktenbasierte Erhebung von Scores (siehe GCS) könnten zu einer Verzerrung der Ergebnisse geführt haben. Daher sind zukünftige prospektive Studien mit vollständigen Datensätzen von großem Interesse.

## 4.2 Diskussion der Ergebnisse

### 4.2.1 Mikrobiologie

Die Daten dieser Arbeit zeigen, dass gram-positive Erreger häufiger (61 %) als gram-negative Erreger (34 %) isoliert werden konnten. Eine andere Verteilung des Gramverhaltens präsentierte die Studie von Vincent *et al.* In der Datenanalyse von Patienten aus 75 Ländern waren 62 % der Blutkulturen gram-negativ und nur 47 % gram-positiv [29]. Demgegenüber steht die Studie der *SepNet Critical Care Group* aus dem Jahr 2016, die die Inzidenz der schweren Sepsis und des septischen Schocks auf den Intensivstationen in Deutschland untersuchte [13]. Die Auswertung der Daten zeigte, dass in den abgenommenen Blutkulturen

ein Wachstum von gram-positiven Keimen mit 55.5 % vermehrt nachgewiesen werden konnte. [13]. Ähnliche Ergebnisse zeigte eine europäische Studie von Vincent *et al.*, in der gram-positive Erreger mit 40% häufiger als gram-negative Keime mit 38% identifiziert wurden. [84].

Im Rahmen unserer Studie wurde ein positives mikrobiologisches Ergebnis in 20 % aller Blutkultursets nachgewiesen. Ein ähnliches Resultat (29.9 %) publizierte die *SepNet Critical Care Trials Group* [13].

Die Kontaminationsrate war bei unseren Auswertungen mit 15.7 % recht hoch. Die Studie von Washer *et al.* zeigte eine ähnliche Kontaminationsrate von 13.3 % aller positiver Blutkulturen [85]. In den USA wird eine Kontaminationsrate von unter 3 % angestrebt [56, 86]. Nach der vorher festgelegten Definition wurde bei Nachweis von Keimen der physiologischen Hautflora oder KNS in nur einer BK-Flasche von einer Kontamination ausgegangen (siehe Abschnitt 2.4.2). Die retrospektive Analyse erlaubt nur eine eingeschränkte Einschätzung des mikrobiologischen Ergebnisses in den Kontext des individuellen Krankheitsverlaufs und der möglichen Ätiologie der Infektion, sodass die dargestellte Kontaminationsrate kritisch zu beurteilen ist.

## 4.2.2 Logistische Regressionsanalyse der Scores

Das primäre Ziel der Arbeit war, Prädiktoren für positive Blutkulturen anhand von Scoring Systemen zu ermitteln. Die Analyse der ausgewählten 12 Scores zeigt, dass der *Mortality in Emergency Department* (MED) Score und der *Mortality in Severe Sepsis in the Emergency Department* (MISSED) Score einen Einfluss auf die Voraussagewahrscheinlichkeit des Ergebnisses der Blutkulturdiagnostik aufweisen. Der Median des MED Scores betrug 9 Punkte (IQR 6-12) bei Patienten mit positiven Blutkulturen und 8 Punkte (IQR 5-10) bei negativer Erregerdiagnostik. Zwischen den Kategorien (*alle BK-Sets*, *GNSA BK-Sets*) zeigte sich kein Unterschied in der Punktverteilung. In anderen Studien konnte gezeigt werden, dass ein höherer Score-Wert mit steigender Mortalität assoziiert ist (MEDS Punkte < 5, 0% Mortalität; 5-7, 12%; 8-11, 15%; 12-14, 48%; > 15, 65%) [87]. Der Median des MISSED Score betrug bei Patienten mit positiven Blutkulturen 2 Punkte (IQR 1-2) und 1 Punkt (IQR 1-2) bei negativen Blutkulturen in beiden Kategorien (*alle BK-Sets*=*GNSA BK-Sets*). Eine Studie aus England von 2015 publizierte, dass bei einem MISSED Score-Wert von 2 oder mehr Punkten die Odds Ratio der Sterbewahrscheinlichkeit auf 5 steigt [88]. Die AUC der signifikanten Scores (*alle BK-Sets*/*GNSA BK-Sets*: MEDS 0.581/0.595, MISSED 0.567/0.623) und deren Kombination

(MEDS+MISSED) (*alle BK-Sets/GNSA BK-Sets*: 0.603/0.635) lag unter 0.7. Die Ergebnisse unserer Arbeit zeigen, dass diese Scores oder deren Zusammenführung aufgrund der geringen Teststärke sich nicht zur Vorhersage der Wahrscheinlichkeit eines Erregernachweises in der Blutkultur eignen.

Previsdomini *et al.* veröffentlichte Ergebnisse einer retrospektiven Studie zu Prädiktoren für positive Blutkulturen von Patienten, die sich auf einer Intensivstation befanden. Die Daten von 231 Patienten zeigten, dass SAPS II mit  $> 43$  Punkten ( $p=0.014$ ) und SOFA Score  $> 4$  ( $p<0.001$ ) als Vorhersagevariablen bestimmt werden konnten [89]. Unsere Studie konnte für SAPS II und SOFA Score keinen signifikanten Zusammenhang ermitteln (*alle BK-Sets*: SAPS II  $p=0.234$ / SOFA  $p=0.434$ ; *GNSA BK-Sets*: SAPS II  $p=0.988$ / SOFA  $p=0.674$ ). Andere internationale Studien (Japan, Otani *et al.*; Brasilien, Ramos *et al.*) konnten qSOFA und SIRS-Kriterien als Prognoseparameter identifizieren. Sie wiesen jedoch eine geringe AUC auf und zeigten somit eine geringe Diskriminierungsfähigkeit der Scores (qSOFA/SIRS 95%-KI: Otani *et al.* 0.59 [0.55-0.64]/ 0.60 [0.56-0.65]; Ramos *et al.* 0.64 [0.561 - 0.718]/ 0.595 [0.522-0.669]) [90, 91]. Nach der aktuellen Leitlinie des SSC wird eine alleinige Anwendung des qSOFA zum Screening einer Sepsis aufgrund der geringen Sensitivität nicht mehr empfohlen [11].

Aufgrund des unterschiedlichen Studiendesigns ist eine abschließende Bewertung nicht möglich. Zu einer besseren Beurteilung sollte in weiterer Forschung auf die Vollständigkeit der Daten geachtet werden, da im Rahmen dieser Arbeit einzelne fehlende Daten kein Ausschlusskriterium darstellten und zu einer möglichen Verzerrung der Ergebnisse geführt haben könnten. Weiterhin machte die Untersuchung der Scores deutlich, dass zum Teil eine große Anzahl an klinischen Daten (SAPS II: 15 Kategorien) und somit viele Ressourcen benötigt werden, um eine Klassifikation vornehmen zu können. Weitere Forschung wäre hinsichtlich der Anwendbarkeit und der benötigten Strukturen von großem Interesse.

## **4.2.3 Logistische Regressionsanalyse diagnostischer Parameter**

### **4.2.3.1 Alle Blutkultur Sets**

Im Rahmen der Studie wurde untersucht, welche diagnostischen Marker im Zusammenhang mit einem positiven Erregernachweis in der Blutkultur stehen und ob diese als Prädiktoren

genutzt werden können. In der Kategorie *alle BK-Sets* konnten insgesamt sieben Prädiktoren identifiziert werden.

Das Procalcitonin ist ein wichtiger Marker in der Diagnostik von Infektionen [92, 93]. In dieser Arbeit lag der Cut-Off Wert bei 2.3 ng/mL mit einer Sensitivität von 55.9% und einer Spezifität von 65.9%. Die AUC betrug 0.619 [95%-KI: 0.552-0.687]. Eine Studie von Lin *et al.* aus dem Jahr 2017 untersuchte die Diskriminierungsfähigkeit von PCT, Laktat und *high-sensitivity* CRP als Prädiktoren für positive Blutkulturen bei einer Bakteriämie. Die Ergebnisse der Studie zeigten, dass das PCT als Prädiktor mit einem Cut-Off Wert von 3.9 ng/mL und einer AUC von 0.72 [95%-KI: 0.69-0.75] für positive Blutkulturen genutzt werden konnte [94]. Eine prospektive Studie von Mustafić *et al.* aus 2018 wertete die Daten von 82 Sepsis-Patienten mit Blutkulturen aus. Das Procalcitonin war dabei der beste prognostische Marker für positive Blutkulturdiagnostik: Cut-Off 4.68 ng/mL, AUC 0.94 [95%-KI:0.9-0.99], Sensitivität 74.1%. Spezifität 96.4% [95]. Der Vergleich unserer Ergebnisse mit anderen Studien lässt vermuten, dass ein höhergesetzter Cut-Off Wert zu einer besseren Diskriminierungsfähigkeit führen kann. Eine endgültige Beurteilung kann aufgrund von unterschiedlichen Studiendesigns nicht vorgenommen werden.

Das C-reaktive Protein gehört zu den Akute-Phase Proteinen und zählt somit zu den Entzündungsparametern [96, 97]. In unserer Auswertung stellte sich das CRP als der sensitivste Marker mit 83.1% von allen Prädiktoren heraus. Die Spezifität lag jedoch bei 33.7%. Der optimale Grenzwert für das CRP betrug 74.6 mg/L und die AUC befand sich bei 0.607 [95%-KI: 0.541-0.673]. Für die Prognose einer positiven Blutkultur haben Mustafić *et al.* einen höheren Cut-Off Wert (239.7 mg/L, AUC 0.76) publiziert. Die Sensitivität lag dabei bei 67.3% und die Spezifität bei 76.7 % [95].

Weiterhin präsentierte die Regressionsanalyse Laktat als einen Einflussfaktor auf die Vorhersagewahrscheinlichkeit. Mit einem Cut-Off von 2.9 mmol/L zeigt unsere Arbeit ähnliche Ergebnisse wie die Daten von Mustafić *et al.* (Cut-Off 2.35 mmol/L) [95]. Die Studie von Lin *et al.* publiziert einen niedrigeren Cut-Off Wert von 1.98 mmol/L mit einer AUC von 0.69 [95%-KI: 0.66-0.72] [94].

Ein erniedrigter Bicarbonat-Wert im Serum ist charakteristisch für eine metabolische Azidose, die bei Sepsis-Patienten aufgrund der Pathophysiologie und der Organdysfunktion häufig anzutreffen ist [98, 99]. Unsere Daten zeigten, dass eine Abnahme des Bicarbonats mit einem Grenzwert von 22 mmol/L prognostisch für ein positives mikrobielles Ergebnis angesehen werden kann (Sensitivität 49%, Spezifität 77.4%). Eine Untersuchung von 2784 Sepsis-

Patienten aus China konnte Bicarbonat bei Werten von  $< 22$  mmol/L oder  $> 29$  mmol/L als einen Risikofaktor für die Langzeitmortalität von Patienten mit einer Sepsis feststellen [100]. In einer weiteren Studie konnten erniedrigte Bicarbonat-Werte von unter 22 mmol/L für die Einschätzung der Mortalitätswahrscheinlichkeit bei Sepsis-Patienten verwendet werden [101].

Ein Anstieg von stabkernigen neutrophilen Granulozyten deutet auf ein Infektionsgeschehen hin und gehört zur Definition des SIRS [102, 103]. In unserer Studie konnte ein Anstieg bei Patienten mit positiven Proben retrospektiv beobachtet werden (*alle BK-Sets*: 26.5% (13.3%-40%)). Hsueh *et al.* untersuchten retrospektiv Daten von 22.820 Patienten. Die Untersuchung zeigte, dass erhöhte stabkernige Granulozyten mit einer Blutstrominfektion und einer erhöhten Krankenhaussterblichkeit assoziiert sind [104]. Eine post-hoc Analyse einer prospektiven Studie aus den USA vom Seigel *et al.* präsentierte ähnliche Erkenntnisse. Sie konnten das Vorliegen von stabkernigen Granulozyten von über 5 % bei ~ 80% der Patienten mit einer Bakteriämie nachweisen [105].

Das Auftreten einer Hypoalbuminämie ist bei Sepsis-Patienten mit einer erhöhten Mortalität verbunden [106, 107]. Die Daten der spanischen Studie von Artero *et al.* verzeichneten bei einem Serumalbumin von kleiner als 20 g/L einen Anstieg der Krankenhaussterblichkeit [106]. Unsere Studie ergab, dass eine Hypoalbuminämie (Cut-Off 20 g/L) die Vorhersagewahrscheinlichkeit für positive Blutkulturen erhöht, und somit eine Korrelation vermutet werden kann.

Als weiterer Prädiktor für Blutkulturpositivität wurde das Vorliegen einer Hyponatriämie mittels Regressionsanalyse mit einer Sensitivität von 90% ermittelt. Der Median des Natriumwertes bei Patienten mit einer positiven Blutkultur betrug 137 mmol/L (IQR 138.5-139). Die italienische Studie von Castello *et al.* konnte zeigen, dass eine moderate (125-129 mmol/L) und eine schwere ( $< 125$  mmol/L) Hyponatriämie mit einer erhöhten Mortalität bei Sepsis-Patienten korreliert [108]. Die Ergebnisse der Studie ergeben, dass für die Einordnung und abschließende Bewertung aller Prädiktoren hinsichtlich der prognostischen Aussagekraft weitere prospektive Studien nötig sind



### 4.2.3.2 GNSA Blutkultur Sets

Die Untersuchung von Prädiktoren für ein positives Blutkulturergebnis in der Kategorie *GNSA BK-Sets* wies acht signifikante Parameter auf. Sechs Prädiktoren (PCT, CRP, Laktat, Bicarbonat, stabkernige Granulozyten, Natrium) konnten auch bereits in *alle BK-Sets* als Einflussfaktoren beschrieben werden.

Die oben erwähnte Studie von Lin *et al.* untersuchte die Rolle von PCT und Laktat als Prädiktoren für eine durch gram-negative Erreger verursachte Bakteriämie. Die AUC für das PCT lag bei 0.79 [95%-KI: 0.76-0.81] mit einem Cut-Off von 3.9 ng/mL und für das Laktat bei 0.71 [95%-KI: 0.68-0.74] mit einem Cut-Off von 2.78 mmol/L [94]. Die Ergebnisse unserer Studie lieferten niedrigere Cut-Off Werte (PCT: 2.3 ng/mL, Laktat: 1.4 mmol/L) und eine AUC unter 0.7 (PCT 0.628 [95%-KI: 0.54-0.73]; Laktat 0.59 [95%-KI: 0.5-0.68]). Eine retrospektive, chinesische Studie aus dem Jahr 2015 von Guo *et al.* wertete anhand von 265 Probanden die diagnostische Prognosefähigkeit von PCT bei Sepsis-Patienten mit einer gram-negativen Bakteriämie aus. Die Studie ergab ein Cut-Off von 3.39 ng/mL mit einer AUC von 0.73 [95%-KI: 0.66-0.81] und einer Spezifität und Sensitivität von 71% und 80% [109]. Im Rahmen der vorliegenden Studie wies das PCT in der Gruppe *GNSA BK-Sets* eine Spezifität von 66% und eine Sensitivität von 58.5% auf.

Zusätzlich zeigten die Daten unserer Studie, dass der Nachweis einer Thrombozytopenie bei Sepsis-Patienten einen Zusammenhang mit dem Resultat der Blutkulturdiagnostik in der Gruppe *GNSA BK-Sets* vermuten lässt. Der Median bei Patienten mit einer positiven Blutkultur lag mit  $187 \cdot 10^3/\text{mm}^3$  (IQR 127-266) unter dem Median der Patienten mit positiven Blutkulturen in *alle BK-Sets* Gruppe mit  $205 \cdot 10^3/\text{mm}^3$  (IQR 138.8-284.5) Thrombozyten. Mit einer AUC von 0.607 weist der Parameter jedoch eine geringe Teststärke auf [72]. Veröffentlichungen verschiedener Studien konnten eine geringe Thrombozytenzahl als einen Risikofaktor für eine höhere Mortalität darstellen [110, 111].

Der Quick Wert gehört zu der Gerinnungsdiagnostik, mit dessen Hilfe lässt sich eine Aussage über die plasmatische Gerinnung machen [112, 113]. In der Pathophysiologie der Sepsis findet sich ein vermehrter Verbrauch von Blutplättchen und Gerinnungsfaktoren, welcher zu einer verlängerten Gerinnungszeit führt [114]. Die logistische Regressionsanalyse ermittelte einen erniedrigten Quick Wert als einen Prädiktor für den Nachweis positiver Blutkulturen in der zweiten Kategorie. Die AUC lag bei 0.67 [95%-KI: 0.6-0.732] und die Sensitivität und die Spezifität bei 85.4% und bei 44.9%. Eine vermehrte Gerinnungsstörung konnte durch verschiedene Studien insbesondere bei gram-negativer Sepsis beschrieben werden. Die

Bestandteile der Zellmembran von gram-negativen Bakterien (Lipopolysaccharide) führen zu einer Aktivierung der Gerinnungskaskade, die in einer gram-negativen Sepsis eine disseminierte intravasale Koagulation bedingt [115–118]. Die Gruppe *GNSA BK-Sets*, die zu 51% gram-negative Keime vorweist, lässt einen Zusammenhang vermuten.

Die Kombination der ermittelten Prädiktoren zeigt eine AUC von 0.801 [95%-KI: 0.72-0.897], die als sehr gut hinsichtlich der Trennschärfe angesehen werden kann [72]. Weitere Untersuchungen werden benötigt, um die Aussagekraft des Modells abschließend zu klären und die Möglichkeit eines Voraussagemodells oder -scores zu validieren.

Die statistisch signifikanten Scores beinhalten Parameter, die in dieser Arbeit als Prädiktoren ermittelt werden konnten. Der MED Score setzt sich aus 7 Variablen zusammen, von denen zwei (stabkernige Granulozyten >5%, Thrombozyten <150000/mm<sup>3</sup>) eine Voraussage über die Blutkulturpositivität treffen können. Der MISSED Score besteht aus 3 Variablen (Alter, INR, Albumin). Es lässt sich vermuten, dass das INR als Zeichen einer Gerinnungsstörung und die Hypalbuminämie den Grund für das Signifikanzniveau des Scores darstellen.

### 4.3 Limitationen

Unsere Studie weist mehrere Limitationen auf. Die erste Limitation ist das Studiendesign. Es handelt es sich um eine monozentrische, retrospektive Studie, sodass eine Kausalität nicht sicher nachgewiesen werden kann. Eine randomisierte, multizentrische Studie ist für zukünftige Betrachtungen und Vergleiche sinnvoll. Die Indikation für die Abnahme von Blutkulturproben wurde anhand der alten Sepsis Definitionen und keinen einheitlichen Kriterien (klinischer Verdacht auf eine Infektion oder Sepsis) gestellt. Aufgrund neuer Erkenntnisse in der Sepsis-Forschung kommt es zum ständigen Wandel im Bereich der Therapie, Diagnostik und auch zum Überarbeiten von alten Klassifikationen. Der Vergleich und die Einordnung der Ergebnisse mit zukünftigen Studien weisen aus den oben genannten Gründen eine weitere Einschränkung unserer Studie auf. Für zukünftige Betrachtungen wäre der Einbezug von neuen Definitionen und Leitlinien sinnvoll. Ein weiterer Aspekt ist die klinische Erfahrung und subjektive Einschätzung des Mediziners bei der Indikationsstellung für die Abnahme von Blutkulturen. Neben der Einbeziehung von Definitionen und Leitlinien als Entscheidungshilfe für die Abnahme ist eine Standardisierung des Procederes für eine bessere Belastbarkeit der Ergebnisse nötig. Weitere limitierende Faktoren sind der tatsächliche Zeitpunkt der Abnahme und die fehlenden Daten. Bei der retrospektiven Analyse zeigte sich, dass nicht immer alle Parameter erhoben wurden. Wichtiger Aspekt bei der Betrachtung ist, dass die Bestimmung der

Parameter von dem Krankheitsbild des Patienten abhängig ist und der Datensatz sich somit sehr heterogen zeigt. Neben der möglichen fehlenden Relevanz sind personelle wie diagnostische Ressourcen wichtige limitierende Faktoren. Der exakte Zeitpunkt der Abnahme kann auf Grund der manuellen Eintragung nur geschätzt werden. Hier fehlt es an praxisnahen Tools zu einer genauen Dokumentation und Erfassung. Ebenso wäre das Zeitintervall zwischen Indikationsstellung und tatsächlicher Abnahme der Probe von Interesse. Für zukünftige Studien sind eine exakte Dokumentation sowie vereinheitlichte Abnahmeprofile nötig. Das retrospektive Studiendesign führt zu Einschränkungen bei der Analyse von Scores. Insbesondere die Bestimmung des *Glasgow Coma Scale* muss kritisch hinterfragt werden. Die Erhebung erfolgte mit Hilfe der Dokumentation im Verlaufsbericht. Besonders schwierig gestaltete sich die Betrachtung von intubierten und sedierten Patienten. Wenn keine Daten zum Patienten vorlagen oder der Zustand vor der Intubation des Patienten nicht bekannt war, wurde in diesem Fall von einem Idealzustand (GCS=15) ausgegangen. Durch die Annahme der physiologischen Idealwerte bei fehlenden Daten für die Berechnung der Scores ist ein Vergleich mit anderen Studien limitiert. Für zukünftige Forschung wäre eine Analyse der Scores mit nur vorhandenen Daten von großem Interesse. Ein weiterer wichtiger Punkt, der in dieser Studie nicht eingeschlossen wurde, ist der Einfluss der antiinfektiven Therapie auf das Ergebnis der Blutkultur. In der vorangegangenen Forschung konnte die Auswirkung der antiinfektiven Therapie auf den Nachweis von Mikroorganismen in den Blutkulturen gezeigt werden. Der Einsatz von Antiinfektiva kann zu falsch-negativen Ergebnissen führen, die in dieser Studie nicht berücksichtigt wurden. Eine differenzierte Betrachtung ist für eine bessere Einordnung der Ergebnisse nötig. Die Einstufung der kontaminierten Blutproben nach vorher definierten Kriterien muss ebenso kritisch hinterfragt werden, da der Infektionsfokus wie der individuelle Krankheitsverlauf nicht berücksichtigt wurden. Eine weitere Limitation ist der Vergleich von Laborparametern mit anderen Studien, da sich die Grenzwerte und die Messmethode unterscheiden können. Des Weiteren muss die Abnahme von Blutkulturproben im klinischen Alltag als ein limitierender Faktor aufgeführt werden. Trotz der genauen Einweisungen und Vorgaben birgt das Abnehmen mehrere Fehlerquellen, von der korrekten Desinfektion und Vorbereitung bis über das benötigte Volumen beim Beimpfen von Blutkulturflaschen.

## 5 Zusammenfassung und Fazit

Die Sepsis und der septische Schock sind lebensbedrohliche Erkrankungen, an denen weltweit Millionen Menschen erkranken und infolgedessen sterben [1]. Die Blutkulturdiagnostik hilft die im Blut zirkulierenden Erreger und deren Sensitivität gegenüber Antiinfektiva zu bestimmen und ermöglicht so die Umstellung auf eine gezielte Therapie [35]. Mehrere internationale Studien konnten zeigen, dass durch eine Deeskalation der antiinfektiven Therapie das Outcome der Sepsis-Patienten verbessert werden kann [11, 119, 120]. Außerdem kann eine Umstellung der kalkulierten Therapie nicht nur zu einer Abnahme der Sterblichkeit und der Ersparnis von Ressourcen, sondern auch zu einer Reduzierung von Resistenzbildung führen [3, 11, 119, 121]. Die Früherkennung einer Sepsis oder des septischen Schocks kann anhand von Screening Instrumenten erfolgen und so das Outcome der Patienten verbessern [11]. Zur Identifizierung und zur Outcome-Einschätzung von kritisch-kranken Patienten können eine große Anzahl an Scores, Laborparametern, Vitalzeichen, Vorerkrankungen und weiteren Kriterien betrachtet werden. Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es Scores und klinische Parameter zu ermitteln, die eine Aussage über die Positivitätswahrscheinlichkeit der Blutkulturdiagnostik treffen können.

In der retrospektiven Studie wurden Daten von 635 Blutprobensets von 481 Patienten, die vom 11/2016 bis zum 03/2018 in der Universitätsmedizin Greifswald auf der Intensivstation behandelt wurden, analysiert. Dabei wurden Daten 24 Stunden vor und 4 Stunden nach der dokumentierten Blutkulturabnahme erfasst und ausgewertet. Es erfolgte eine Unterteilung der positiven Blutkulturen in zwei Gruppen: *Alle Blutkultursets* und *GNSA Blutkultursets* (gram-negative Keime und *Staphylococcus aureus*). Die höchste *area under the curve* (AUC) der Scores zeigte sich in der Gruppe *GNSA Blutkulturen* (n=51) bei zwei Scores: *Mortality in Emergency Department Score* (MEDS) mit 0.59 [95% KI:0.51-0.68] und *Mortality in Severe Sepsis in the Emergency Department Score* (MISSED) mit 0.62 [95% KI: 0.56-0.69]. Durch eine Kombination beider Scoring Systeme konnte eine AUC von 0.64 [95% KI: 0.56-0.71] erreicht werden. In der Auswertung der einzelnen Parameter in der Gruppe *Alle BK-Sets* (n=107) zeigten stabkernige Granulozyten, Bicarbonat, Procalcitonin, Natrium, CRP, Laktat und Albumin eine statistische Signifikanz. Die AUC lag dabei unter 0.7. Die Signifikanzüberprüfung der Parameter für die Gruppe *GNSA BK-Sets* legte nahe, dass stab. Granulozyten, CRP, Quick, PCT, Bicarbonat, Natrium, Thrombozyten und Laktat eine

Vorhersage über das Ergebnis der Blutkulturdiagnostik treffen können. Die höchste AUC wies der Anstieg von stab. Granulozyten mit 0.74 [95% KI: 0.66-0.83] auf. Durch eine Kombination der Prädiktoren in der Kategorie *GNSA BK-Sets* konnte eine AUC von 0.8 [95%-KI: 0.72-0.89] erreicht werden.

Die im Rahmen der Arbeit erhobenen Daten zeigen die Schwierigkeit ressourcensparende Diagnostikinstrumente für den klinischen Alltag zu finden. Mit alleiniger Verwendung der Scores lassen sich nur unzureichende Aussagen über das Resultat der Blutkulturdiagnostik treffen ( $AUC < 0.7$ ). Ebenfalls verdeutlicht die Untersuchung den Aufwand von personellen und diagnostischen Ressourcen, die bei der Bestimmung von Scores benötigt werden. In der klinischen Praxis kann dies zu einer erheblichen Verzögerung führen. Im Vergleich dazu weisen einzelne Laborparameter wie stabkernige Granulozyten sowie die Zusammenführung signifikanter Prädiktoren eine stärkere Diskriminierungsfähigkeit auf. Die Sepsis und der septische Schock sind komplexe Krankheitsbilder, sodass die Positivitätswahrscheinlichkeit einer Blutkultur nicht mit endgültiger Sicherheit anhand nur eines einzelnen Scores oder eines Laborparameters vorherzusagen ist. Für die Diagnostik und Therapie scheint eine Kombination von mehreren Faktoren wie klinischer Erfahrung, Scoring Systemen, Labor- und Vitalparametern, Infektionsfokus, Vorerkrankungen und weiteren Faktoren nötig. Für ein besseres Verständnis der Zusammenhänge sind weitere prospektive, randomisierte Multicenterstudie von großer Bedeutung.

---

## 6 Literaturverzeichnis

- [1] FLEISCHMANN, Carolin ; SCHERAG, André ; ADHIKARI, Neill K. J. ; HARTOG, Christiane S. ; TSAGANOS, Thomas ; SCHLATTMANN, Peter ; ANGUS, Derek C. ; REINHART, Konrad: *Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations*. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 193 (2016), Nr. 3, S. 259–272
- [2] KUMAR, Anand ; ROBERTS, Daniel ; WOOD, Kenneth E. ; LIGHT, Bruce ; PARRILLO, Joseph E. ; SHARMA, Satendra ; SUPPES, Robert ; FEINSTEIN, Daniel ; ZANOTTI, Sergio ; TAIBERG, Leo ; GURKA, David ; KUMAR, Aseem ; CHEANG, Mary: *Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock*. In: *Critical care medicine* 34 (2006), Nr. 6, S. 1589–1596
- [3] GARNACHO-MONTERO, J. ; GUTIÉRREZ-PIZARRAYA, A. ; ESCORESCA-ORTEGA, A. ; CORCIA-PALOMO, Y. ; FERNÁNDEZ-DELGADO, Esperanza ; HERRERA-MELERO, I. ; ORTIZ-LEYBA, C. ; MÁRQUEZ-VÁCARO, J. A.: *De-escalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock*. In: *Intensive care medicine* 40 (2014), Nr. 1, S. 32–40
- [4] KREYMAN, G. ; WOLF, M.: *Geschichte und Definition der Sepsis--Brauchen wir eine neue Terminologie?* In: *Anesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie : AINS* 31 (1996), Nr. 1, S. 9–14
- [5] SCHOTTMÜLLER HUGO: *Wesen und Behandlung der Sepsis*. In: *Verhandlungen Deutscher Kongress für Innere Medizin* (1994), Nr. 31, S. 257–280
- [6] BONE, R. C.: *Let's agree on terminology : Definitions of sepsis*. In: *Critical care medicine* 19 (1991), Nr. 7, S. 973–976
- [7] BONE, Roger C. ; BALK, Robert A. ; CERRA, Frank B. ; DELLINGER, R. Phillip ; FEIN, Alan M. ; KNAUS, William A. ; SCHEIN, Roland M.H. ; SIBBALD, William J.: *Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapies in Sepsis*. In: *CHEST* 101 (1992), Nr. 6, S. 1644–1655. URL <http://journal.chestnet.org/article/S001236921638415X/fulltext>
- [8] LEVY, Mitchell M. ; FINK, Mitchell P. ; MARSHALL, John C. ; ABRAHAM, Edward ; ANGUS, Derek ; COOK, Deborah ; COHEN, Jonathan ; OPAL, Steven M. ; VINCENT, Jean-Louis ; RAMSAY, Graham: *2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference*. In: *Critical care medicine* 31 (2003), Nr. 4, S. 1250–1256

- 
- [9] SINGER, Mervyn ; DEUTSCHMAN, Clifford S. ; SEYMOUR, Christopher Warren ; SHANKAR-HARI, Manu ; ANNANE, Djillali ; BAUER, Michael ; BELLOMO, Rinaldo ; BERNARD, Gordon R. ; CHICHE, Jean-Daniel ; COOPERSMITH, Craig M. ; HOTCHKISS, Richard S. ; LEVY, Mitchell M. ; MARSHALL, John C. ; MARTIN, Greg S. ; OPAL, Steven M. ; RUBENFELD, Gordon D. ; VAN DER POLL, Tom ; VINCENT, Jean-Louis ; ANGUS, Derek C.: *The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)*. In: *JAMA* 315 (2016), Nr. 8, S. 801–810
- [10] SEYMOUR, Christopher W. ; LIU, Vincent X. ; IWASHYNA, Theodore J. ; BRUNKHORST, Frank M. ; REA, Thomas D. ; SCHERAG, André ; RUBENFELD, Gordon ; KAHN, Jeremy M. ; SHANKAR-HARI, Manu ; SINGER, Mervyn ; DEUTSCHMAN, Clifford S. ; ESCOBAR, Gabriel J. ; ANGUS, Derek C.: *Assessment of Clinical Criteria for Sepsis : For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)*. In: *JAMA* 315 (2016), Nr. 8, S. 762–774
- [11] EVANS, Laura ; RHODES, Andrew ; ALHAZZANI, Waleed ; ANTONELLI, Massimo ; COOPERSMITH, Craig M. ; FRENCH, Craig ; MACHADO, Flávia R. ; MCINTYRE, Lauralyn ; OSTERMANN, Marlies ; PRESCOTT, Hallie C. ; SCHORR, Christa ; SIMPSON, Steven ; WIERSINGA, W. Joost ; ALSHAMSI, Fayez ; ANGUS, Derek C. ; ARABI, Yaseen ; AZEVEDO, Luciano ; BEALE, Richard ; BEILMAN, Gregory ; BELLEY-COTE, Emilie ; BURRY, Lisa ; CECCONI, Maurizio ; CENTOFANTI, John ; COZ YATACO, Angel ; WAELE, Jan de ; DELLINGER, R. Phillip ; DOI, Kent ; DU, Bin ; ESTENSSORO, Elisa ; FERRER, Ricard ; GOMERSALL, Charles ; HODGSON, Carol ; MØLLER, Morten Hylander ; IWASHYNA, Theodore ; JACOB, Shevin ; KLEINPELL, Ruth ; KLOMPAS, Michael ; KOH, Younsuck ; KUMAR, Anand ; KWIZERA, Arthur ; LOBO, Suzana ; MASUR, Henry ; MCGLOUGHLIN, Steven ; MEHTA, Sangeeta ; MEHTA, Yatin ; MER, Mervyn ; NUNNALLY, Mark ; OCZKOWSKI, Simon ; OSBORN, Tiffany ; PAPATHANASSOGLOU, Elizabeth ; PERNER, Anders ; PUSKARICH, Michael ; ROBERTS, Jason ; SCHWEICKERT, William ; SECKEL, Maureen ; SEVRANSKY, Jonathan ; SPRUNG, Charles L. ; WELTE, Tobias ; ZIMMERMAN, Janice ; LEVY, Mitchell: *Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021*. In: *Intensive care medicine* 47 (2021), Nr. 11, S. 1181–1247
- [12] RUDD, Kristina E. ; JOHNSON, Sarah Charlotte ; AGESA, Kareha M. ; SHACKELFORD, Katya Anne ; TSOI, Derrick ; KIEVLAN, Daniel Rhodes ; COLOMBARA, Danny V. ; IKUTA, Kevin S. ; KISSOON, Niranjan ; FINFER, Simon ; FLEISCHMANN-STRUZEK, Carolin ; MACHADO, Flavia R. ; REINHART, Konrad K. ; ROWAN, Kathryn ; SEYMOUR, Christopher W. ; WATSON, R. Scott ; WEST, T. Eoin ; MARINHO, Fatima ; HAY, Simon I. ; LOZANO, Rafael ; LOPEZ, Alan D. ; ANGUS, Derek C. ; MURRAY, Christopher J. L. ; NAGHAVI, Mohsen: *Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study*. In: *Lancet (London, England)* 395 (2020), Nr. 10219, S. 200–211
- [13] *Incidence of severe sepsis and septic shock in German intensive care units: the prospective, multicentre INSEP study*. In: *Intensive care medicine* 42 (2016), Nr. 12, S. 1980–1989

- 
- [14] FLEISCHMANN, C. ; HARTMANN, M. ; HARTOG, C. S. ; WELTE, T. ; HEUBLEIN, S. ; THOMAS-RUEDDEL, D. ; DENNLER, U. ; REINHART, K.: *Epidemiology of Sepsis in Germany : Incidence, Mortality And Associated Costs of Care 2007-2013*. In: *Intensive Care Medicine Experimental* 3 (2015), S1
- [15] GYAWALI, Bishal ; RAMAKRISHNA, Karan ; DHAMOON, Amit S.: *Sepsis : The evolution in definition, pathophysiology, and management*. In: *SAGE open medicine* 7 (2019), 2050312119835043
- [16] UHLE, Florian ; LICHTENSTERN, Christoph ; BRENNER, Thorsten ; WEIGAND, Markus A.: *Sepsis und Multiorganversagen - Pathophysiologie der Sepsis*. In: *Anesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie : AINS* 50 (2015), Nr. 2, S. 114–122
- [17] GOTTS, Jeffrey E. ; MATTHAY, Michael A.: *Sepsis : Pathophysiology and clinical management*. In: *BMJ (Clinical research ed.)* 353 (2016), i1585
- [18] TAKEUCHI, Osamu ; AKIRA, Shizuo: *Pattern recognition receptors and inflammation*. In: *Cell* 140 (2010), Nr. 6, S. 805–820
- [19] SCHULTE, Wibke ; BERNHAGEN, Jürgen ; BUCALA, Richard: *Cytokines in sepsis : Potent immunoregulators and potential therapeutic targets--an updated view*. In: *Mediators of inflammation* 2013 (2013), S. 165974
- [20] SCHRODER, Kate ; TSCHOPP, Jurg: *The inflammasomes*. In: *Cell* 140 (2010), Nr. 6, S. 821–832
- [21] ABRAHAM, E.: *Coagulation abnormalities in acute lung injury and sepsis*. In: *American journal of respiratory cell and molecular biology* 22 (2000), Nr. 4, S. 401–404
- [22] REMICK, Daniel G.: *Pathophysiology of sepsis*. In: *The American journal of pathology* 170 (2007), Nr. 5, S. 1435–1444
- [23] WARD, Peter A. ; GAO, Hongwei: *Sepsis, complement and the dysregulated inflammatory response*. In: *Journal of cellular and molecular medicine* 13 (2009), Nr. 10, S. 4154–4160
- [24] BREALEY, David ; BRAND, Michael ; HARGREAVES, Iain ; HEALES, Simon ; LAND, John ; SMOLENSKI, Ryszard ; DAVIES, Nathan A. ; COOPER, Chris E. ; SINGER, Mervyn: *Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock*. In: *Lancet (London, England)* 360 (2002), Nr. 9328, S. 219–223
- [25] TAKASU, Osamu ; GAUT, Joseph P. ; WATANABE, Eizo ; TO, Kathleen ; FAGLEY, R. Eliot ; SATO, Brian ; JARMAN, Steve ; EFIMOV, Igor R. ; JANKS, Deborah L. ; SRIVASTAVA, Anil ; BHAYANI, Sam B. ; DREWRY, Anne ; SWANSON, Paul E. ; HOTCHKISS, Richard S.: *Mechanisms of Cardiac and Renal Dysfunction in Patients Dying of Sepsis*. In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 187 (2013), Nr. 5, S. 509–517



- 
- [26] SINGER, Mervyn: *The role of mitochondrial dysfunction in sepsis-induced multi-organ failure*. In: *Virulence* 5 (2014), Nr. 1, S. 66–72
- [27] KILBOURN, R. G. ; GRIFFITH, O. W.: *Overproduction of nitric oxide in cytokine-mediated and septic shock*. In: *Journal of the National Cancer Institute* 84 (1992), Nr. 11, S. 827–831
- [28] COBB, J. P.: *Nitric oxide synthase inhibition as therapy for sepsis: a decade of promise*. In: *Surgical infections* 2 (2001), Nr. 2, 93-100; discussion 100-1
- [29] VINCENT, Jean-Louis ; RELLO, Jordi ; MARSHALL, John ; SILVA, Eliezer ; ANZUETO, Antonio ; MARTIN, Claude D. ; MORENO, Rui ; LIPMAN, Jeffrey ; GOMERSALL, Charles ; SAKR, Yasser ; REINHART, Konrad: *International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units*. In: *JAMA* 302 (2009), Nr. 21, S. 2323–2329
- [30] VINCENT, Jean-Louis ; SAKR, Yasser ; SPRUNG, Charles L. ; RANIERI, V. Marco ; REINHART, Konrad ; GERLACH, Herwig ; MORENO, Rui ; CARLET, Jean ; LE GALL, Jean-Roger ; PAYEN, Didier: *Sepsis in European intensive care units : Results of the SOAP study\**. In: *Critical care medicine* 34 (2006), Nr. 2, S. 344–353
- [31] POLAT, Gizem ; UGAN, Rustem Anil ; CADIRCI, Elif ; HALICI, Zekai: *Sepsis and Septic Shock : Current Treatment Strategies and New Approaches*. In: *The Eurasian journal of medicine* 49 (2017), Nr. 1, S. 53–58
- [32] LEVY, Mitchell M. ; EVANS, Laura E. ; RHODES, Andrew: *The Surviving Sepsis Campaign Bundle : 2018 update*. In: *Intensive care medicine* 44 (2018), Nr. 6, S. 925–928
- [33] DELLINGER, R. Phillip ; LEVY, Mitchell M. ; RHODES, Andrew ; ANNANE, Djillali ; GERLACH, Herwig ; OPAL, Steven M. ; SEVRANSKY, Jonathan E. ; SPRUNG, Charles L. ; DOUGLAS, Ivor S. ; JAESCHKE, Roman ; OSBORN, Tiffany M. ; NUNNALLY, Mark E. ; TOWNSEND, Sean R. ; REINHART, Konrad ; KLEINPELL, Ruth M. ; ANGUS, Derek C. ; DEUTSCHMAN, Clifford S. ; MACHADO, Flavia R. ; RUBENFELD, Gordon D. ; WEBB, Steven A. ; BEALE, Richard J. ; VINCENT, Jean-Louis ; MORENO, Rui: *Surviving Sepsis Campaign*. In: *Critical care medicine* 41 (2013), Nr. 2, S. 580–637
- [34] BRUNKHORST FM, WEIGAND M, PLETZ M, GASTMEIER P, LEMMEN SW, MEIER-HELLMANN A, RAGALLER M: *S3 Leitlinie "Sepsis – Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge" (AWMF-Registernummer: 079 - 001)*. URL <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/079-001.html> – Überprüfungsdatum 2020-04-05
- [35] CHANDRASEKAR, Pranatharthi H.: *Clinical Issues of Blood Cultures*. In: *Archives of Internal Medicine* 154 (1994), Nr. 8, S. 841

- 
- [36] REINHART, K. ; BRUNKHORST, F. M. ; BONE, H-G ; BARDUTZKY, J. ; DEMPFLER, C-E ; FORST, H. ; GASTMEIER, P. ; GERLACH, H. ; GRÜNDLING, M. ; JOHN, S. ; KERN, W. ; KREYMAN, G. ; KRÜGER, W. ; KUJATH, P. ; MARGGRAF, G. ; MARTIN, J. ; MAYER, K. ; MEIER-HELLMANN, A. ; OPPERT, M. ; PUTENSEN, C. ; QUINTEL, M. ; RAGALLER, M. ; ROSSAINT, R. ; SEIFERT, H. ; SPIES, C. ; STÜBER, F. ; WEILER, N. ; WEIMANN, A. ; WERDAN, K. ; WELTE, T.: *Prevention, diagnosis, therapy and follow-up care of sepsis : 1st revision of S-2k guidelines of the German Sepsis Society (Deutsche Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG)) and the German Interdisciplinary Association of Intensive Care and Emergency Medicine (Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI))*. In: *German medical science : GMS e-journal* 8 (2010), Doc14
- [37] BRUNKHORST, F. M. ; WEIGAND, M. A. ; PLETZ, M. ; GASTMEIER, P. ; LEMMEN, S. W. ; MEIER-HELLMANN, A. ; RAGALLER, M. ; WEYLAND, A. ; MARX, G. ; BUCHER, M. ; GERLACH, H. ; SALZBERGER, B. ; GRABEIN, B. ; WELTE, T. ; WERDAN, K. ; KLUGE, S. ; BONE, H. G. ; PUTENSEN, C. ; ROSSAINT, R. ; QUINTEL, M. ; SPIES, C. ; WEIß, B. ; JOHN, S. ; OPPERT, M. ; JÖRRES, A. ; BRENNER, T. ; ELKE, G. ; GRÜNDLING, M. ; MAYER, K. ; WEIMANN, A. ; FELBINGER, T. W. ; AXER, H.: *S3-Leitlinie Sepsis – Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge : Langfassung*. In: *Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin* 115 (2020), Suppl 2, S. 37–109. URL <https://link.springer.com/article/10.1007/s00063-020-00685-0>
- [38] SHAPIRO, Nathan I. ; WOLFE, Richard E. ; WRIGHT, Sharon B. ; MOORE, Richard ; BATES, David W.: *Who needs a blood culture? A prospectively derived and validated prediction rule*. In: *The Journal of emergency medicine* 35 (2008), Nr. 3, S. 255–264
- [39] SEYMOUR, Christopher W. ; GESTEN, Foster ; PRESCOTT, Hallie C. ; FRIEDRICH, Marcus E. ; IWASHYNA, Theodore J. ; PHILLIPS, Gary S. ; LEMESHOW, Stanley ; OSBORN, Tiffany ; TERRY, Kathleen M. ; LEVY, Mitchell M.: *Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis*. In: *New England Journal of Medicine* 376 (2017), Nr. 23, S. 2235–2244
- [40] BAGSHAW, Sean M. ; LAPINSKY, Stephen ; DIAL, Sandra ; ARABI, Yaseen ; DODEK, Peter ; WOOD, Gordon ; ELLIS, Paul ; GUZMAN, Jorge ; MARSHALL, John ; PARRILLO, Joseph E. ; SKROBIK, Yoanna ; KUMAR, Anand: *Acute kidney injury in septic shock : Clinical outcomes and impact of duration of hypotension prior to initiation of antimicrobial therapy*. In: *Intensive care medicine* 35 (2009), Nr. 5, S. 871–881
- [41] ZHANG, David ; MICEK, Scott T. ; KOLLEF, Marin H.: *Time to Appropriate Antibiotic Therapy Is an Independent Determinant of Postinfection ICU and Hospital Lengths of Stay in Patients With Sepsis\**. In: *Critical care medicine* 43 (2015), Nr. 10, S. 2133–2140
- [42] VOGELAERS, Dirk ; BELS, David de ; FORÊT, Frédéric ; CRAN, Sophie ; GILBERT, Eric ; SCHOONHEYDT, Karen ; BLOT, Stijn: *Patterns of antimicrobial therapy in severe nosocomial infections : Empiric choices,*

- 
- proportion of appropriate therapy, and adaptation rates—a multicentre, observational survey in critically ill patients.* In: *International Journal of Antimicrobial Agents* 35 (2010), Nr. 4, S. 375–381
- [43] PBM NETWORK COORDINATION CENTRE: *Patient Blood Management*. URL <https://www.patientbloodmanagement.de/>. – Aktualisierungsdatum: 2020-04-09
- [44] NGUYEN, Ba Vinh ; BOTA, Daliana Peres ; MÉLOT, Christian ; VINCENT, Jean-Louis: *Time course of hemoglobin concentrations in nonbleeding intensive care unit patients.* In: *Critical care medicine* 31 (2003), Nr. 2, S. 406–410
- [45] JANSMA, Geertje ; LANGE, Fellery de ; KINGMA, W. Peter ; VELLINGA, Namkje A. R. ; KOOPMANS, Matty ; KUIPER, Michael A. ; BOERMA, E. Christiaan: *'Sepsis-related anemia' is absent at hospital presentation; a retrospective cohort analysis.* In: *BMC anesthesiology* 15 (2015), S. 55
- [46] BURNHAM, Carey-Ann D. ; DUNNE, W. Michael: *The Dark art of blood cultures.* Washington, DC : ASM Press, 2018
- [47] SCHEER, C. S. ; FUCHS, C. ; GRÜNDLING, M. ; VOLLMER, M. ; BAST, J. ; BOHNERT, J. A. ; ZIMMERMANN, K. ; HAHNENKAMP, K. ; REHBERG, S. ; KUHN, S-O: *Impact of antibiotic administration on blood culture positivity at the beginning of sepsis : A prospective clinical cohort study.* In: *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 25 (2019), Nr. 3, S. 326–331
- [48] SEIDEL B, GRUENE S, BORTE CM (Hrsg.): *Medical Classifications*, 2005
- [49] RAPSANG, Amy Grace ; SHYAM, Devajit C.: *Scoring systems in the intensive care unit : A compendium.* In: *Indian journal of critical care medicine : peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine* 18 (2014), Nr. 4, S. 220–228
- [50] SEIFERT, H. ; ABELE-HORNF, M. ; FÄTKENHEUER, G. ; GLÜCK, T. ; JANSEN, B. ; KERN, W.V. ; MACK, D. ; PLUM, G. ; R.R. REINERT, R.R. ; ROOS, R. ; SALZBERGER, B. ; SHAH, P.M. ; ULLMANN, U. ; WEIß, M. ; WELTE, T. ; WISPLINGHOFF, H.: MiQ 3a: Blutkulturdiagnostik Sepsis, Endokarditis, Katheterinfektionen, Teil I. In: PODBIELSKI, Andreas; HERRMANN, Mathias; KNIEHL, Eberhard; MAUCH, H. (Hrsg.): *MiQ: Qualitätsstandards in der mikrobiologisch-infektiologischen Diagnostik.* München : Urban & Fischer in Elsevier, 2007
- [51] BUNDESÄRZTEKAMMER: *Neufassung der „Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen – Rili-BÄK“ – Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen.* In: *Dtsch Arztebl International* 111 (2014), Nr. 38, A-1583

- 
- [52] BIOMÉRIEUX: *VITEK® 2 : Automatisierte ID/AST-Bestimmung*. URL *Automatisierte ID/AST-Bestimmung – Überprüfungsdatum 2018-08-12*
- [53] BIOMÉRIEUX: *VITEK® 2 für die Antibiotikaempfindlichkeitsprüfung : Automatisiertes System für die Antibiotikaempfindlichkeitsprüfung (AST)*. URL <http://www.biomerieux.de/industrielle-mikrobiologie/veterinar/vitekr-2-fuer-die-antibiotikaempfindlichkeitspruefung> – Überprüfungsdatum 2018-08-13
- [54] BIOMÉRIEUX: *VITEK® 2 ID Karten : Testkarten für die Identifizierung auf Spezies-Ebene*. URL <http://www.biomerieux.de/klinische-diagnostik/vitek-2-id-karten> – Überprüfungsdatum 2018-08-13
- [55] 2018. *Labormedizinische Untersuchungen und In-vitro-Diagnostika-Systeme - Empfindlichkeitsprüfung von Infektionserregern und Evaluation von Geräten zur antimikrobiellen Empfindlichkeitsprüfung - Teil 1: Referenzmethode zur Testung der In-vitro-Aktivität von antimikrobiellen Substanzen gegen schnell wachsende aerobe Bakterien, die Infektionskrankheiten verursachen (ISO/DIS 20776-1:2018); Deutsche und Englische Fassung prEN ISO 20776-1:2018*
- [56] *Prävention von Infektionen, die von Gefäßkathetern ausgehen : Hinweise zur Blutkulturdiagnostik. Informativer Anhang 1 zur Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut*. In: *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 60 (2017), Nr. 2, S. 216–230
- [57] VINCENT, J. L. ; MORENO, R. ; TAKALA, J. ; WILLATTS, S. ; MENDONÇA, A. de ; BRUINING, H. ; REINHART, C. K. ; SUTER, P. M. ; THUIS, L. G.: *The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine*. In: *Intensive care medicine* 22 (1996), Nr. 7, S. 707–710
- [58] VINCENT, J. L. ; MORENO, R. ; TAKALA, J. ; WILLATTS, S. ; MENDONÇA, A. de ; BRUINING, H. ; REINHART, C. K. ; SUTER, P. M. ; THUIS, L. G.: *The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine*. In: *Intensive care medicine* 22 (1996), Nr. 7, S. 707–710
- [59] SHAPIRO, Nathan I. ; WOLFE, Richard E. ; MOORE, Richard B. ; SMITH, Eric ; BURDICK, Elizabeth ; BATES, David W.: *Mortality in Emergency Department Sepsis (MEDS) score : A prospectively derived and validated clinical prediction rule*. In: *Critical care medicine* 31 (2003), Nr. 3, S. 670–675

- 
- [60] TEASDALE, G. ; JENNETT, B.: *Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale*. In: *Lancet (London, England)* 2 (1974), Nr. 7872, S. 81–84
- [61] BALESTRERI, M. ; CZOSNYKA, M. ; CHATFIELD, D. A. ; STEINER, L. A. ; SCHMIDT, E. A. ; SMIELEWSKI, P. ; MATTA, B. ; PICKARD, J. D.: *Predictive value of Glasgow Coma Scale after brain trauma : Change in trend over the past ten years*. In: *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 75 (2004), Nr. 1, S. 161–162
- [62] TEASDALE, G. ; JENNETT, B.: *Assessment and prognosis of coma after head injury*. In: *Acta neurochirurgica* 34 (1976), 1-4, S. 45–55
- [63] ALEXANDER RH, PROCTOR HJ, AMERICAN COLLEGE OF SURGEONS, COMMITTEE ON TRAUMA: *Advanced trauma life support program for physicians: ATLS*. In: *Chicago: American College of Surgeons* (1993), Nr. 5
- [64] McNARRY, A. F. ; GOLDHILL, D. R.: *Simple bedside assessment of level of consciousness : Comparison of two simple assessment scales with the Glasgow Coma scale*. In: *Anaesthesia* 59 (2004), Nr. 1, S. 34–37
- [65] WILLIAMS, B., ALBERTI, G., BALL, C., BALL, D., BINKS, R., & DURHAM, L: *Royal College of Physicians, National Early Warning Score (NEWS), Standardising the assessment of acute-illness severity in the NHS : Report of a working party*. London: RCP, 2012
- [66] LE GALL, Jean-Roger: *The Logistic Organ Dysfunction System*. In: *JAMA* 276 (1996), Nr. 10, S. 802
- [67] METNITZ, P. G. ; LANG, T. ; VALENTIN, A. ; STELTZER, H. ; KRENN, C. G. ; LE GALL, J. R.: *Evaluation of the logistic organ dysfunction system for the assessment of organ dysfunction and mortality in critically ill patients*. In: *Intensive care medicine* 27 (2001), Nr. 6, S. 992–998
- [68] STENHOUSE, C. ; COATES, S. ; TIVEY, M. ; ALLSOP, P. ; PARKER, T.: *Prospective evaluation of a modified Early Warning Score to aid earlier detection of patients developing critical illness on a general surgical ward*. In: *British Journal of Anaesthesia* 84 (2000), Nr. 5, 663P
- [69] SUBBE, C. P. ; KRUGER M. ; RUTHERFORD P. ; GEMMEL L.: *Validation of a modified Early Warning Score in medical admissions*. In: *QJM* 94 (2001), Nr. 10, S. 521–526
- [70] GARDNER-THORPE, J. ; LOVE, N. ; WRIGHTSON, J. ; WALSH, S. ; KEELING, N.: *The value of Modified Early Warning Score (MEWS) in surgical in-patients : A prospective observational study*. In: *Annals of the Royal College of Surgeons of England* 88 (2006), Nr. 6, S. 571–575
- [71] MARSHALL, J. C. ; COOK, D. J. ; CHRISTOU, N. V. ; BERNARD, G. R. ; SPRUNG, C. L. ; SIBBALD, W. J.: *Multiple organ dysfunction score : A reliable descriptor of a complex clinical outcome*. In: *Critical care medicine* 23 (1995), Nr. 10, S. 1638–1652

- 
- [72] SIVAYOHAM, Narani ; RHODES, Andrew ; CECCONI, Maurizio: *The MISSED score, a new scoring system to predict Mortality In Severe Sepsis in the Emergency Department : A derivation and validation study*. In: *European journal of emergency medicine : official journal of the European Society for Emergency Medicine* 21 (2014), Nr. 1, S. 30–36
- [73] RHEE, K. J. ; FISHER, C. J. ; WILLITIS, N. H.: *The Rapid Acute Physiology Score*. In: *The American journal of emergency medicine* 5 (1987), Nr. 4, S. 278–282
- [74] GOODACRE, S. ; TURNER, J. ; NICHOLL, J.: *Prediction of mortality among emergency medical admissions*. In: *Emergency medicine journal : EMJ* 23 (2006), Nr. 5, S. 372–375
- [75] OLSSON, Thomas ; LIND, Lars: *Comparison of the rapid emergency medicine score and APACHE II in nonsurgical emergency department patients*. In: *Academic emergency medicine : official journal of the Society for Academic Emergency Medicine* 10 (2003), Nr. 10, S. 1040–1048
- [76] LE GALL, J. R. ; LEMESHOW, S. ; SAULNIER, F.: *A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study*. In: *JAMA* 270 (1993), Nr. 24, S. 2957–2963
- [77] KNAUS, W. A. ; WAGNER, D. P. ; DRAPER, E. A. ; ZIMMERMAN, J. E. ; BERGNER, M. ; BASTOS, P. G. ; SIRIO, C. A. ; MURPHY, D. J. ; LOTRING, T. ; DAMIANO, A.: *The APACHE III prognostic system. Risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults*. In: *Chest* 100 (1991), Nr. 6, S. 1619–1636
- [78] CHURPEK, Matthew M. ; SNYDER, Ashley ; HAN, Xuan ; SOKOL, Sarah ; PETTIT, Natasha ; HOWELL, Michael D. ; EDELSON, Dana P.: *Quick Sepsis-related Organ Failure Assessment, Systemic Inflammatory Response Syndrome, and Early Warning Scores for Detecting Clinical Deterioration in Infected Patients outside the Intensive Care Unit*. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 195 (2017), Nr. 7, S. 906–911
- [79] VAN DEN BOOGAARD, M. ; PICKKERS, P. ; SLOOTER, A. J. C. ; KUIPER, M. A. ; SPRONK, P. E. ; VAN DER VOORT, P. H. J. ; VAN DER HOEVEN, J. G. ; DONDEERS, R. ; VAN ACHTERBERG, T. ; SCHOONHOVEN, L.: *Development and validation of PRE-DELIRIC (PREdiction of DELIRium in ICu patients) delirium prediction model for intensive care patients: observational multicentre study*. In: *The BMJ* 344 (2012), e420
- [80] PARK, Seong Ho ; GOO, Jin Mo ; JO, Chan-Hee: *Receiver operating characteristic (ROC) curve : Practical review for radiologists*. In: *Korean journal of radiology* 5 (2004), Nr. 1, S. 11–18
- [81] DAVID W. HOSMER, JR. ; LEMESHOW, Stanley ; STURDIVANT, Rodney X.: *Applied Logistic Regression* : John Wiley & Sons, 2013
- [82] YODEN, W. J.: *Index for rating diagnostic tests*. In: *Cancer* 3 (1950), Nr. 1, S. 32–35

- 
- [83] RUOPP, Marcus D. ; PERKINS, Neil J. ; WHITCOMB, Brian W. ; SCHISTERMAN, Enrique F.: *Youden Index and optimal cut-point estimated from observations affected by a lower limit of detection*. In: *Biometrical journal. Biometrische Zeitschrift* 50 (2008), Nr. 3, S. 419–430
- [84] VINCENT, Jean-Louis ; SAKR, Yasser ; SPRUNG, Charles L. ; RANIERI, V. Marco ; REINHART, Konrad ; GERLACH, Herwig ; MORENO, Rui ; CARLET, Jean ; LE GALL, Jean-Roger ; PAYEN, Didier: *Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study*. In: *Critical care medicine* 34 (2006), Nr. 2, S. 344–353
- [85] WASHER, Laraine L. ; CHENOWETH, Carol ; KIM, Hae-Won ; ROGERS, Mary A. M. ; MALANI, Anurag N. ; RIDDELL, James ; KUHN, Latoya ; NOEYACK, Bernard ; NEUSIUS, Harry ; NEWTON, Duane W. ; SAINT, Sanjay ; FLANDERS, Scott A.: *Blood culture contamination: a randomized trial evaluating the comparative effectiveness of 3 skin antiseptic interventions*. In: *Infection control and hospital epidemiology* 34 (2013), Nr. 1, S. 15–21
- [86] DOERN, Gary V. ; CARROLL, Karen C. ; DIEKEMA, Daniel J. ; GAREY, Kevin W. ; RUPP, Mark E. ; WEINSTEIN, Melvin P. ; SEXTON, Daniel J.: *Practical Guidance for Clinical Microbiology Laboratories: A Comprehensive Update on the Problem of Blood Culture Contamination and a Discussion of Methods for Addressing the Problem*. In: *Clinical microbiology reviews* 33 (2019), Nr. 1
- [87] MACDONALD, Stephen P. J. ; ARENDTS, Glenn ; FATOVICH, Daniel M. ; BROWN, Simon G. A.: *Comparison of PIRO, SOFA, and MEDS scores for predicting mortality in emergency department patients with severe sepsis and septic shock*. In: *Academic emergency medicine : official journal of the Society for Academic Emergency Medicine* 21 (2014), Nr. 11, S. 1257–1263
- [88] SIVAYOHAM, N. ; HOLMES, P. ; CECCONI, M. ; RHODES, A.: *THE SIMPLIFIED MORTALITY IN SEVERE SEPSIS IN THE EMERGENCY DEPARTMENT (MISSED) SCORE TO RISK STRATIFY ED SEPSIS*. In: *Emergency Medicine Journal* 32 (2015), Nr. 12, 986.2-987
- [89] PREVISDOMINI, Marco ; GINI, Massimiliano ; CERUTTI, Bernard ; DOLINA, Marisa ; PERREN, Andreas: *Predictors of positive blood cultures in critically ill patients: a retrospective evaluation*. In: *Croatian medical journal* 53 (2012), Nr. 1, S. 30–39
- [90] OTANI, Takayuki ; ICHIBA, Toshihisa ; SEO, Kazunori ; NAITO, Hiroshi: *Clinical prediction rule is more useful than qSOFA and the Sepsis-3 definition of sepsis for screening bacteremia*. In: *The American journal of emergency medicine* 46 (2021), S. 84–89
- [91] RAMOS, João Gabriel Rosa ; DA HORA PASSOS, Rogério ; TEIXEIRA, Mauricio Brito ; GOBATO, Andre Luiz Nunes ; COUTINHO, Rafael Viana Dos Santos ; CALDAS, Juliana Ribeiro ; DA GUARDA, Suzete Farias ; RIBEIRO, Michel Pordeus ; BATISTA, Paulo Benigno Pena: *Prognostic ability of quick-SOFA across*

- 
- different age groups of patients with suspected infection outside the intensive care unit: A cohort study.* In: *Journal of critical care* 47 (2018), S. 178–184
- [92] ASSICOT, M. ; BOHUON, C. ; GENDREL, D. ; RAYMOND, J. ; CARSIN, H. ; GUILBAUD, J.: *High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection.* In: *The Lancet* 341 (1993), Nr. 8844, S. 515–518
- [93] JONES, Alan E. ; FIECHTL, James F. ; BROWN, Michael D. ; BALLEW, Jason J. ; KLINE, Jeffrey A.: *Procalcitonin test in the diagnosis of bacteremia: a meta-analysis.* In: *Annals of emergency medicine* 50 (2007), Nr. 1, S. 34–41
- [94] LIN, Chiung-Tsung ; LU, Jang-Jih ; CHEN, Yu-Ching ; KOK, Victor C. ; HORNG, Jorng-Tzong: *Diagnostic value of serum procalcitonin, lactate, and high-sensitivity C-reactive protein for predicting bacteremia in adult patients in the emergency department.* In: *PeerJ* 5 (2017), e4094
- [95] MUSTAFIĆ, Sehveta ; BRKIĆ, Selmira ; PRNJAVORAC, Besim ; SINANOVIĆ, Albina ; POROBIĆ JAHIĆ, Humera ; SALKIĆ, Sabina: *Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in patients with sepsis.* In: *Medicinski glasnik : official publication of the Medical Association of Zenica-Doboj Canton, Bosnia and Herzegovina* 15 (2018), Nr. 2, S. 93–100
- [96] GEWURZ, H. ; MOLD, C. ; SIEGEL, J. ; FIEDEL, B.: *C-reactive protein and the acute phase response.* In: *Advances in internal medicine* 27 (1982), S. 345–372
- [97] DUPUY, A. M. ; TERRIER, N. ; SÉNÉCAL, L. ; MORENA, M. ; LERAY, H. ; CANAUD, B. ; CRISTOL, J. P.: *La CRP est-elle plus qu'un marqueur de l'inflammation?* In: *Nephrologie* 24 (2003), Nr. 7, S. 337–341
- [98] KRAUT, Jeffrey A. ; MADIAS, Nicolaos E.: *Metabolic acidosis: pathophysiology, diagnosis and management.* In: *Nature reviews. Nephrology* 6 (2010), Nr. 5, S. 274–285
- [99] GANESH, Kartik ; SHARMA, R. N. ; VARGHESE, Jaicob ; PILLAI, M. G. K.: *A profile of metabolic acidosis in patients with sepsis in an Intensive Care Unit setting.* In: *International journal of critical illness and injury science* 6 (2016), Nr. 4, S. 178–181
- [100] PENG, Milin ; DENG, Fuxing ; QI, Desheng ; HU, Zhonghua ; ZHANG, Lina: *The Hyperbilirubinemia and Potential Predictors Influence on Long-Term Outcomes in Sepsis: A Population-Based Propensity Score-Matched Study.* In: *Frontiers in medicine* 8 (2021), S. 713917
- [101] PAUDEL, ROBIN ; KELLY, ANDREW ; GHARAIBEH, KAMEL ; MORRIS, PETER ; DOGRA, PRERNA ; RAHMAN, T. A.J. ; CASSITY, EVAN ; CHAABAN, SAID: *SERUM BICARBONATE: A NEW PREDICTOR FOR MORTALITY IN SEPSIS.* In: *Chest* 154 (2018), Nr. 4, 334A
- [102] CORNBLEET, P.Joanne: *Clinical utility of the band count.* In: *Clinics in Laboratory Medicine* 22 (2002), Nr. 1, S. 101–136



- 
- [103] BONE, R. C. ; BALK, R. A. ; CERRA, F. B. ; DELLINGER, R. P. ; FEIN, A. M. ; KNAUS, W. A. ; SCHEIN, R. M. ; SIBBALD, W. J.: *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.* In: *Chest* 101 (1992), Nr. 6, S. 1644–1655
- [104] HSUEH, Leon ; MOLINO, Janine ; MERMEL, Leonard: *Elevated bands as a predictor of bloodstream infection and in-hospital mortality.* In: *The American journal of emergency medicine* 41 (2021), S. 205–208. URL <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735675720310767>
- [105] SEIGEL, Todd A. ; COCCHI, Michael N. ; SALCICCIOLI, Justin ; SHAPIRO, Nathan I. ; HOWELL, Michael ; TANG, Amy ; DONNINO, Michael W.: *Inadequacy of temperature and white blood cell count in predicting bacteremia in patients with suspected infection.* In: *The Journal of emergency medicine* 42 (2012), Nr. 3, S. 254–259
- [106] ARTERO, Arturo ; ZARAGOZA, Rafael ; CAMARENA, Juan J. ; SANCHO, Susana ; GONZÁLEZ, Rosa ; NOGUEIRA, José M.: *Prognostic factors of mortality in patients with community-acquired bloodstream infection with severe sepsis and septic shock.* In: *Journal of critical care* 25 (2010), Nr. 2, S. 276–281
- [107] SAUCEDO-MORENO, Eric M. ; FERNÁNDEZ-RIVERA, Enrique ; RICÁRDEZ-GARCÍA, José A.: *Hipoalbuminemia como predictor de mortalidad en sepsis de origen abdominal.* In: *Cirugía y cirujanos* 88 (2020), Nr. 4, S. 481–484
- [108] CASTELLO, Luigi Mario ; GAVELLI, Francesco ; BALDRIGHI, Marco ; SALMI, Livia ; MEARELLI, Filippo ; FIOTTI, Nicola ; PATRUCCO, Filippo ; BELLAN, Mattia ; SAINAGHI, Pier Paolo ; RONZONI, Giulia ; DI SOMMA, Salvatore ; LUPIA, Enrico ; MUIESAN, Maria Lorenza ; BIOLO, Gianni ; AVANZI, Gian Carlo: *Hypernatremia and moderate-to-severe hyponatremia are independent predictors of mortality in septic patients at emergency department presentation: A sub-group analysis of the need-speed trial.* In: *European journal of internal medicine* 83 (2021), S. 21–27
- [109] GUO, Shun Yuan ; ZHOU, Yin ; HU, Qing Feng ; YAO, Jiong ; WANG, Hong: *Procalcitonin is a marker of gram-negative bacteremia in patients with sepsis.* In: *The American journal of the medical sciences* 349 (2015), Nr. 6, S. 499–504
- [110] BURUNSUZOĞLU, Bünyamin ; SALTÜRK, Cüneyt ; KARAKURT, Zuhâl ; ÖNGEL, Esra Akkütük ; TAKIR, Huriye Berk ; KARGIN, Feyza ; HORZUM, Gülbanu ; BALCI, Merih ; MOÇIN, Özlem ; ADIGÜZEL, Nalan ; GÜNGÖR, Gökay ; YILMAZ, Adnan: *Thrombocytopenia: A Risk Factor of Mortality for Patients with Sepsis in the Intensive Care Unit.* In: *Turkish Thoracic Journal* 17 (2016), Nr. 1, S. 7–14

- 
- [111] ASSINGER, Alice ; SCHROTTMAIER, Waltraud C. ; SALZMANN, Manuel ; RAYES, Julie: *Platelets in Sepsis: An Update on Experimental Models and Clinical Data*. In: *Frontiers in Immunology* 10 (2019), S. 1687
- [112] QUICK, ARMAND J. ; STANLEY-BROWN, MARGARET ; BANCROFT, FREDERIC W.: *A STUDY OF THE COAGULATION DEFECT IN HEMOPHILIA AND IN JAUNDICE.\**. In: *The American journal of the medical sciences* 190 (1935), Nr. 4, S. 501–510
- [113] SIEGERT, G.: *Bedeutung von Quick, partieller Thromboplastinzeit und Co*. In: *Der Internist* 55 (2014), Nr. 5, 506, 508, 510-3
- [114] IBA, Toshiaki ; LEVY, Jerrold H.: *Sepsis-induced Coagulopathy and Disseminated Intravascular Coagulation*. In: *Anesthesiology* 132 (2020), Nr. 5, S. 1238–1245
- [115] PAWLINSKI, Rafal ; PEDERSEN, Brian ; SCHABBAUER, Gernot ; TENCATI, Michael ; HOLSCHER, Todd ; BOISVERT, William ; ANDRADE-GORDON, Patricia ; FRANK, Rolf Dario ; MACKMAN, Nigel: *Role of tissue factor and protease-activated receptors in a mouse model of endotoxemia*. In: *Blood* 103 (2004), Nr. 4, S. 1342–1347
- [116] YANG, Xinyu ; CHENG, Xiaoye ; TANG, Yiting ; QIU, Xianhui ; WANG, Yupeng ; KANG, Haixia ; WU, Jianfeng ; WANG, Zhongtai ; LIU, Yukun ; CHEN, Fangping ; XIAO, Xianzhong ; MACKMAN, Nigel ; BILLIAR, Timothy R. ; HAN, Jiahuai ; LU, Ben: *Bacterial Endotoxin Activates the Coagulation Cascade through Gasdermin D-Dependent Phosphatidylserine Exposure*. In: *Immunity* 51 (2019), Nr. 6, 983-996.e6
- [117] YANG, Xinyu ; CHENG, Xiaoye ; TANG, Yiting ; QIU, Xianhui ; WANG, Zhongtai ; FU, Guang ; WU, Jianfeng ; KANG, Haixia ; WANG, Jing ; WANG, Haichao ; CHEN, Fangping ; XIAO, Xianzhong ; BILLIAR, Timothy R. ; LU, Ben: *The role of type 1 interferons in coagulation induced by gram-negative bacteria*. In: *Blood* 135 (2020), Nr. 14, S. 1087–1100
- [118] GROVER, Steven P. ; MACKMAN, Nigel: *Tissue Factor: An Essential Mediator of Hemostasis and Trigger of Thrombosis*. In: *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 38 (2018), Nr. 4, S. 709–725
- [119] H. PRESCOTT ; T. IWASHYNA: *Improving Sepsis Treatment by Embracing Diagnostic Uncertainty*. In: *undefined* (2019). URL <https://www.semanticscholar.org/paper/Improving-Sepsis-Treatment-by-Embracing-Diagnostic-Prescott-Iwashyna/84bd2c5b76df753bd76c1cc4eaf63e2ba911ba7c>
- [120] FERRER, Ricard ; ARTIGAS, Antonio ; SUAREZ, David ; PALENCIA, Eduardo ; LEVY, Mitchell M. ; ARENZANA, Angel ; PÉREZ, Xose Luis ; SIRVENT, Josep-Maria: *Effectiveness of treatments for severe sepsis: a prospective, multicenter, observational study*. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 180 (2009), Nr. 9, S. 861–866

- 
- [121] TESHOME, Besu F. ; VOURI, Scott Martin ; HAMPTON, Nicholas ; KOLLEF, Marin H. ; MICEK, Scott T.:  
*Duration of Exposure to Antipseudomonal  $\beta$ -Lactam Antibiotics in the Critically Ill and Development of New Resistance*. In: *Pharmacotherapy* 39 (2019), Nr. 3, S. 261–270

---

## **7 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 16.08.2023

Unterschrift