

Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen
Internistische Intensivstation 93

Einfluss von Komorbiditäten auf die Mortalität bei
internistischen Intensivpatienten mit schwerer Sepsis und
septischen Schock

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Fröhlich, Holger

2019

Dekan: Professor Dr. I. B. Authenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. R. Riessen

2. Berichterstatter: Privatdozentin Dr. S. Peter

Tag der Disputation: 25.06.2019

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	8
1.1. Sepsis	8
1.1.1. Definition und Ätiologie	8
1.1.2. Erreger.....	11
1.1.3. Diagnostik.....	12
1.1.4. Therapie.....	13
1.1.5. Mortalität bei schwerer Sepsis und septischen Schock	16
1.2. Komorbiditäten und deren spezifische Mortalität.....	17
1.3. Scores	19
1.3.1. Komorbiditätsscores	19
1.3.1.1. Charlson Comorbidity Index	19
1.3.1.2. KNAUS Score.....	21
1.3.2. Intensivscores	21
1.3.2.1. APACHE II.....	21
1.3.2.2. SAPS II.....	23
1.3.2.3. SOFA-Score	24
1.3.2.4. Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) – Score	25
1.3.3. Sepsisscores	25
1.3.3.1. Sepsis Severity Score (SSS).....	25
1.4. Therapiezieländerung	27
1.5. Fragestellung	28
2. Material und Methoden.....	30
2.1. Studienbeschreibung	30
2.1.1. Studiendesign	30
2.2. Studienpopulation	30
2.2.1. Einschlusskriterien	31
2.2.1.1. Kriterien für den Verdacht auf eine schwere Sepsis:.....	31
2.2.1.2. Kriterien für den Verdacht auf einen septischen Schock	32
2.2.2. Ausschlusskriterien	32
2.3. Sepsis Therapie	32
2.4. Dokumentation	33
2.5. Endpunkte.....	34

2.5.1. Primärer Endpunkt	34
2.5.2. Erweiterte deskriptive Datenauswertung.....	37
2.5.2.1. Sepsis-Schweregrad	37
2.5.2.2. Prädiktive Mortalität, Beschreibung Krankheitsschwere	37
2.5.2.3. Anzahl Komorbiditäten und individueller Schweregrad der Komorbidität.....	38
2.5.3. MEDUSA- Daten.....	42
2.5.4. Zusätzlich erhobene Parameter	47
2.5.5. Fragebogen zu Therapieentscheidung am Lebensende	48
2.6. Statistik	49
2.6.1. Datenschutz	50
3. Ergebnisse	51
3.1. Allgemeine Patientendaten	51
3.2. Scores	53
3.2.1. KNAUS-Score	55
3.2.2. Sepsis Severity Score.....	56
3.2.3. Komorbiditätsscores (CCI, CSSC).....	58
3.3. Komorbiditäten	60
3.3.1. Immunsuppression.....	61
3.3.2. Mortalität in Abhängig der Komorbidität	62
3.4. Therapiebegrenzung	63
3.5. Todesursache bei Sepsis	65
4. Diskussion	72
4.1. Todesursache bei Sepsis.....	74
4.2. Komorbiditäten	76
4.3. Scores	78
4.4. Mortalität	81
4.5. Therapiebegrenzung	84
4.6. Fazit	85
5. Zusammenfassung	87
6. Anhang	89
7. Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift	98
8. Literaturverzeichnis	99
9. Danksagung	104

Abkürzungsverzeichnis

ANV:	Akutes Nierenversagen
AKI:	Acute-Kidney-Injury
ALI:	Acute Lung- Injury
ARDS:	Acute Respiratory Distress Syndrom
APACHE:	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation
AUC:	Area- under- the- curve
CCI:	Charlson-Comorbidity-Index
CSSC:	Charlson-Score-of-the-Severity-of-Comorbidities
CVVH:	Kontinuierliche veno-venöse Hämofiltration
CRP:	C-reaktives Protein
CT:	Computertomographie
DIC:	Disseminierte intravasale Koagulopathie
EF:	Ejektionsfraktion
FFP:	Fresh Frozen Plasma
ICCA:	IntelliSpace Critical Care and Anesthesia
IHD:	Intermittierende Hämodialyse
INR:	International normalized Ratio
ISH:	Industry Solution Healthcare
Hb:	Hämoglobin
SIRS:	Systemic Inflammatory Response Syndrome
MAP:	Mean arterial pressure
Medusa:	Medical Education for Sepsis Source Control and Antibiotics
NYHA:	New York Heart Association
OR:	Odds ratio
PCT:	Procalcitonin
PDMS:	Patienten- Daten- Management- System
PiCCO:	Puls Contour Cardiac Output
qSOFA:	Quick Sequential Organ Failure Assessment Score

S _a O ₂ :	Arterielle Sauerstoffsättigung
S _{cv} O ₂ :	Zentral-venöse Sauerstoffsättigung
SOFA:	Sequential Organ Failure Assessment Score
S _p O ₂ :	Pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung
SSS:	Sepsis Severity Score
SMR:	Standardisierte Mortalitätsrate
ZVK:	Zentraler Venenkatheter

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Operationalisierung der klinischen Kriterien der Ermittlung von Patienten mit Sepsis und septischem Schock
Abb. 2:	Verlaufsmodell von Interaktion Sepsis mit chronischen Erkrankungen
Abb. 3:	Vergleich beobachtete vs. durch Sepsis Severity Score vorhergesagte Krankenhausmortalität
Abb. 4:	Mortalität in Abhängigkeit der Altersverteilung
Abb. 5:	Altersverteilung KNAUS-Score
Abb. 6:	Mortalität bei Sepsis Severity Score in Abhängigkeit der Erkrankungsschwere
Abb. 7:	Vergleich prädiktive (SSS) gegen absolute Mortalität
Abb. 8:	Mortalität bei Komorbiditätsscores in Abhängigkeit der Erkrankungsschwere
Abb. 9:	Mortalität bei Komorbiditätsscores mit Alterskorrektur in Abhängigkeit der Erkrankungsschwere
Abb. 10:	Übersicht Erkrankungen (leicht– schwer)
Abb. 11:	Ursache Immunsuppression
Abb. 12:	Mortalität bei schwerer Erkrankung
Abb. 13:	Übersicht Beurteilung Todesursachen
Abb. 14:	Beurteilung Todesursache bei Sepsis
Abb. 15:	Übereinstimmung der Kategorien der Todesursache und Einteilung Kappa nach Peat

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Diagnosekriterien für Sepsis, schwere Sepsis und septischen Schock entsprechend der ACCP/SCCM Konsensus-Konferenz Kriterien
Tabelle 2:	Acute- Kidney- Injury- Kriterien (AKI)
Tabelle 3:	APACHE II Score
Tabelle 4:	Basisdaten der eingeschlossenen Patienten
Tabelle 5:	Zusammenfassung Scores
Tabelle 6:	Area under the curve SSS, CSSC, CCI
Tabelle 7:	Risiko zu Versterben in Abhängigkeit von SSS und CSSC+ Alterskorrektur
Tabelle 8:	Auswertung KNAUS-Score
Tabelle 9:	Therapiebegrenzung
Tabelle 10:	Beurteilung Todesursache bei Sepsis
Tabelle 11:	Übereinstimmung der Begutachter der Todesursache
Tabelle 12:	Todesursache bei unklarem Versterben von Patienten der Kategorie 1 und 2

1. Einleitung

Nach Berechnungen des Kompetenznetzwerkes Sepsis (SepNet) versterben in Deutschland jeden Tag 162 bzw. jährlich rund 60000 Menschen in Folge einer Sepsis [1], bei 335 Neuerkrankungen pro 100000 Einwohner [2]. Damit rangiert die Sepsis trotz Verbesserungen in der Sepsiserkennung und- therapie auf dem dritten Rang der häufigsten Todesursachen in Deutschland.

Die Kosten für die Behandlung allein auf den Intensivstationen belaufen sich jährlich auf über 1.7 Milliarden Euro und stellen mit einem Anteil von 32% an Gesamtausgaben einen erheblichen Kostenfaktor dar [1].

Die Prävalenz der Patienten mit einer schweren Sepsis oder septischen Schock auf Intensivstationen beträgt ca. 11% bei einer durchschnittlichen Liegedauer von 12.3 Tagen [3].

1.1. Sepsis

1.1.1. Definition und Ätiologie

Sepsis ist eine potentiell letal bedrohliche Erkrankung und bedarf einer frühzeitigen Erkennung und Therapie. 1992 kam es erstmals im Zuge der ACCP/SCCM Consensus Conference der American College of Chest Physicians und der Society of Critical Care Medicine zu der Definierung der Sepsis [4]. Diese wurde 2001 bei der SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definition Conference überarbeitet und teilweise erweitert. Die dort festgelegten Kriterien gelten heute noch als richtungsweisend. Ein wesentlicher Bestandteil davon ist der Nachweis einer Infektion, d.h. einer Invasion von potentiell pathogenen Mikroorganismen und/oder Toxinen in für gewöhnlich sterilen Körperflüssigkeiten und –geweben. Die dadurch im Körper hervorgerufene systemische Entzündungsreaktion (SIRS= systemic inflammatory response syndrome) kann

zu einer Schädigung von Geweben und Organen führen. Dabei sorgen die Bindungen von körpereigenen wie auch pathogenen Molekülen an Pathogen Recognition Receptors für eine Aktivierung des angeborenen Immunsystems. Folglich kommt es zu einer Freisetzung von Mediatorstoffen. Diese sind für die Ausprägung des klinischen Syndroms der Sepsis, beschrieben durch die SIRS-Kriterien, verantwortlich (Tabelle 1). Um dem Vollbild der Sepsis zu entsprechen, müssen neben dem Erregernachweis mindestens zwei klinische und/oder laborchemische SIRS-Kriterien erfüllt sein [5, 6]. Treten zusätzlich eine oder mehrere akute Organdysfunktionen auf spricht man von einer schweren Sepsis. Dies kann sich durch das Vorhandensein einer akuten Enzephalopathie, Thrombozytopenie, arterieller Hypoxämie, akuter renaler Dysfunktion oder metabolischer Azidose äußern. Eine ebenfalls schwere Verlaufsform bildet der septische Schock. Charakterisierend dafür ist, neben einer nachgewiesenen Infektion und dem Erfüllen von zwei SIRS-Kriterien, eine bestehende Hypotension. Diese darf nicht durch andere Ursachen sowie einer inadäquaten Volumensubstitution zu erklären sein. Die Hypotension ist definiert durch das Abfallen des systolischen arteriellen Blutdrucks kleiner 90 mmHg oder des mittleren arteriellen Blutdrucks kleiner 65 mmHg für mindestens eine Stunde. Findet der Einsatz von Vasopressoren statt, um die genannten Grenzwerte nicht zu unterschreiten, gilt dies ebenfalls als Vorliegen einer Hypotension [7].

Tabelle 1: Diagnosekriterien für Sepsis, schwere Sepsis und septischen Schock [7]

<p><i>I. Nachweis der Infektion</i> Diagnose einer Infektion über den mikrobiologischen Nachweis oder durch klinische Kriterien</p>
<p><i>II. „Severe inflammatory host response“ (SIRS; mindestens 2 Kriterien)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Fieber ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) oder Hypothermie ($\leq 36^{\circ}\text{C}$) bestätigt durch eine rektale oder intravasale oder -vesikale Messung – Tachykardie: Herzfrequenz $\geq 90/\text{min}$ – Tachypnoe (Frequenz $\geq 20/\text{min}$) oder Hyperventilation ($p_a\text{CO}_2 \leq 4,3 \text{ kPa} / \leq 33 \text{ mmHg}$) – Leukozytose ($\geq 12.000/\text{mm}^3$) oder Leukopenie ($\leq 4000/\text{mm}^3$) oder $\geq 10\%$ unreife Neutrophile im Differenzialblutbild
<p><i>III. Akute Organdysfunktion (mindestens 1 Kriterium)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Akute Enzephalopathie: eingeschränkte Vigilanz, Desorientiertheit, Unruhe, Delirium – Relative oder absolute Thrombozytopenie: Abfall der Thrombozyten um mehr als 30% innerhalb von 24 h oder Thrombozytenzahl $\leq 100.000/\text{mm}^3$. Eine Thrombozytopenie durch akute Blutung oder immunologische Ursachen muss ausgeschlossen sein. – Arterielle Hypoxämie: $p_a\text{O}_2 \leq 10 \text{ kPa}$ ($\leq 75 \text{ mmHg}$) unter Raumluft oder ein $p_a\text{O}_2/\text{FiO}_2$-Verhältnis von $\leq 33 \text{ kPa}$ ($\leq 250 \text{ mmHg}$) unter Sauerstoffapplikation. Eine manifeste Herz- oder Lungenerkrankung muss als Ursache der Hypoxämie ausgeschlossen sein – Renale Dysfunktion: Eine Diurese von $\leq 0,5 \text{ ml/kgKG/h}$ für wenigstens 2 h trotz ausreichender Volumensubstitution und/oder ein Anstieg des Serumkreatinins > 2-fach oberhalb des lokal üblichen Referenzbereiches – Metabolische Acidose: „base excess“ $\leq -5 \text{ mmol/l}$ oder eine Laktatkonzentration $> 1,5$-fach oberhalb des lokal üblichen Referenzbereiches
<p>Sepsis: Kriterien I und II Schwere Sepsis: Kriterien I, II und III Septischer Schock: Kriterien I und II sowie für wenigstens 1 h ein systolischer arterieller Blutdruck $\leq 90 \text{ mmHg}$ bzw. ein mittlerer arterieller Blutdruck $\leq 65 \text{ mmHg}$ oder notwendiger Vasopressoreinsatz, um den systolischen arteriellen Blutdruck $\geq 90 \text{ mmHg}$ oder den arteriellen Mitteldruck $\geq 65 \text{ mmHg}$ zu halten. Die Hypotonie besteht trotz adäquater Volumengabe und ist nicht durch andere Ursachen zu erklären</p>

Neue Definition der Sepsis und des septischen Schocks

Im Rahmen einer dritten internationalen Konsensus Konferenz wurde 2016 eine neue Definition der Sepsis und des septischen Schocks veröffentlicht.

Danach ist die Sepsis definiert als eine lebensbedrohliche Organdysfunktion, die durch eine unkontrollierte Entzündungsreaktion auf eine Infektion hervorgerufen wird. Die Differenzierung hin zur schweren Sepsis entfällt, da mit jeder Organdysfunktion zelluläre Schädigungen einhergehen.

Der septische Schock stellt weiterhin die schwerste Form der Sepsis dar. Mit ihm assoziiert ist eine erhöhte Mortalität von über 40% begründet durch das Vorliegen von Durchblutungsstörungen, metabolischen sowie zellulären Störungen. Kennzeichnend dafür ist ein Serumlaktat ≥ 2 mmol/L und das Vorliegen einer Hypotension, die trotz adäquater Volumentherapie einen Einsatz von Vasopressoren zum Erreichen eines mittleren arteriellen Blutdrucks ≥ 65 mmHg bedarf.

Um die frühe Detektion von potentiell septischen Patienten auch im präklinischen und nicht intensivmedizinischen Setting zu erleichtern wurde der quickSOFA (qSOFA) eingeführt. Dieser basiert auf einer reduzierten Form des in der Intensivmedizin etablierten SOFA-Scores. Dabei werden die Patienten auf Verwirrtheit, arteriellen systolischen Blutdruck ≤ 100 mmHg und einer Atemfrequenz ≥ 22 /Minute hin untersucht. Bei Zutreffen von mindestens 2 Kriterien bedarf es einer zusätzlichen Beurteilung durch den herkömmlichen SOFA-Score, um eine Organdysfunktion zu diagnostizieren. Diese liegt vor, wenn es zu einem Anstieg des SOFA-Scores um 2 Punkte aufgrund einer Infektion kommt. Es wird ein Ausgangsscore von 0 angenommen, insofern keine bereits manifestierten Organdysfunktionen bekannt sind. Entwickelt sich des Weiteren eine vasopressorpflchtige Hypotension mit Serumlaktat > 2 mmol/L spricht man vom septischen Schock [8].

Figure. Operationalization of Clinical Criteria Identifying Patients With Sepsis and Septic Shock

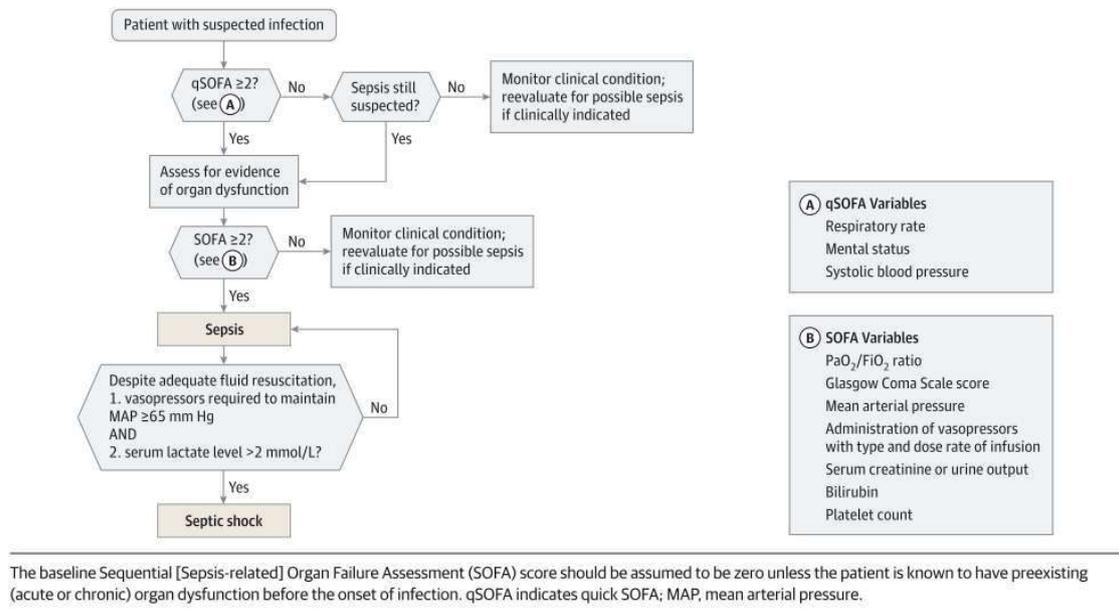


Abb. 1: Operationalisierung der klinischen Kriterien der Ermittlung von Patienten mit Sepsis und septischem Schock[8]

1.1.2. Erreger

Maßgeblichen Einfluss auf die Entstehung einer septischen Erkrankung hat das zur Infektion führende Erregerspektrum und der Infektionsort.

Am häufigsten entstehen Infektionen im Bereich des Atemwegsapparates (51.5%), gefolgt von intraabdominellen Infektionen (28.7%) und urogenitalen Infekten (12.6%). Bei den Erregern liegen in 58.7% der Fälle gram-negative Bakterien vor. In 55.5% der Fälle sind gram-positive Bakterien nachweisbar. Infektionen durch Mykosen kommen mit 6.7% weniger häufig vor[9].

Zudem unterliegt das Auftreten einer Infektion wie beispielsweise einer schweren Sepsis saisonalen Schwankungen. Daher kann es in den kälteren Monaten des Jahres (Januar) gegenüber wärmeren Monaten (Juni) um bis zu 35% häufiger zu einem Krankheitsausbruch kommen[10].

1.1.3. Diagnostik

Die Diagnostik nimmt eine zentrale Funktion in der Sepsistherapie ein. Um individuell auf die Sepsis verursachenden Erregerspezies antimikrobiell reagieren zu können, sind die grundlegenden Vorgehensweisen in den aktuellen Leitlinien der deutschen Sepsisgesellschaft niedergeschrieben [7]. Neuere internationale Therapieempfehlungen wurden 2017 durch die Surviving Sepsis Campaign veröffentlicht [11].

Besonders wichtig in der Diagnostik ist der mikrobiologische Erregernachweis. Schon bei klinischem Verdacht auf eine Sepsis wird die Abnahme von 2 bis 3 Blutkulturensets, bestehend aus aerober und anaerober Kultur, empfohlen. Es ist darauf zu achten, dass dies, insofern durchführbar, vor Beginn einer antimikrobiellen Therapie aus mehreren Entnahmeorten erfolgt. Nur falls nicht anders möglich kann eine Entnahme, aufgrund der damit verbundenen erhöhten Gefahr einer Kontamination, über einen zentralen Venenkatheter (ZVK) oder einen arteriellen Zugang erfolgen.

In der laborchemischen Diagnostik ist die Bestimmung des Procalcitonin (PCT) von besonderer Bedeutung. Dieses hat bei stattgehabter Infektion im Vergleich zum C-reaktiven Protein (CRP) eine schnellere Nachweisbarkeit und gilt dadurch als besonders geeigneter Entzündungsmarker. Daneben ist im Blutbild auf Leukozytose, Linksverschiebung der Leukozyten sowie Neutropenie zu achten.

Bei der Detektion möglicher Infektionsquellen sind vorhandene intravasale Katheter, chirurgische Wunden sowie Fremdkörper wie beispielsweise Herzschrittmacher und Prothesen kritisch zu begutachten. Neben Wundabstrichen, und möglichen Gewebeproben sollten entfernte Fremdkörper zur mikrobiologischen Sicherung separiert und verschickt werden.

Zur Fokussuche sollte eine Bildgebung erfolgen. Bettseitig können sonographische Verfahren und Röntgenaufnahmen eingesetzt werden. Sind diese nicht ausreichend aussagekräftig, ist häufig eine Computertomographie (CT) indiziert. Klinisch (z.B. Meningismus) oder in der Bildgebung auffällige

Befunde müssen ggf. zur weiteren diagnostischen Abklärung punktiert werden [7].

1.1.4. Therapie

Entsprechend der zu Studienbeginn aktuellen S2K-Leitlinie der deutschen Sepsisgesellschaft lässt sich die Behandlung einer schweren Sepsis und/ oder septischen Schock grundlegend in drei Säulen einteilen: kausale, supportive und adjunktive Therapie.

Einen besonderen Stellenwert nimmt dabei nach Abnahme des diagnostischen Materials bei vermuteten Infektfokus und Erregerspektrum die frühe empirische antimikrobielle Breitbandbehandlung ein [7]. Kumar et al konnten 2006 in einer Studie mit Patienten mit septischen Schock zeigen, dass eine Verzögerung in der antimikrobiellen Therapie die Überlebenschancen um 7.6% pro Stunde senkt [12].

Um eine exakt ausgerichtete antimikrobielle Therapie durchzuführen und einer unerwünschten Resistenzbildung vorzubeugen, sollte alle zwei bis drei Tage die Therapie neu evaluiert werden. Dies kann unter Berücksichtigung der aktuellen mikrobiellen Befunde zu einer Eskalation sowie Deeskalation der Behandlung führen. Die Gesamtdauer der antimikrobiellen Therapie richtet sich nach dem Abklingen der klinischen Symptomatik sowie nach Normalisierung der laborchemischen Entzündungsparameter. In der Regel kann die antimikrobielle Therapie nach 7 bis 10 Tagen abgesetzt werden.

Im Bereich der supportiven Therapie ist ein zentraler Baustein die Stabilisierung des arteriellen Blutdruckes. Durch das Einhalten von bestimmten hämodynamischen Parametern soll zudem versucht werden ein ausreichendes Sauerstoffangebot sicher zu stellen. Zielwerte sind dabei ein mittlerer arterieller Blutdruck (MAP) größer 65 mmHg, eine Diurese größer 0.5 ml pro Kilogramm des Körpergewichts pro Stunde, ein Laktat kleiner 1.5mmol/Liter oder ein

Laktatabfall sowie eine zentralvenösen O₂-Sättigung (S_{cv}O₂) größer 70%. Dabei gilt die Infundierung von kristalloiden Lösungen als Mittel der Wahl.

Das generelle Volumendefizit kann mittels Echokardiographie oder Puls Contour Cardiac Output – Messung (PiCCO) abgeschätzt werden [7]. Entsprechend der 2017 von der Sepsis Surviving Campaign veröffentlichten internationalen Leitlinie zur Behandlung schwerer Sepsis/septischen Schock, wird zusätzlich der sogenannte Leg- raising- Test berücksichtigt [11]. Besteht trotz adäquater Volumensubstitution eine anhaltende Hypotonie, ist der Gebrauch von Noradrenalin als Vasopressor indiziert.

Kommt es zu einem Abfall des Hämoglobins (Hb) unter 7.0 g/dL ist der Hb-Gehalt durch Transfusion von Erythrozytenkonzentraten auf einen Wert zwischen 7.0 und 9.0 g/dL anzuheben.

Eine vor allem durch fehlende Stabilisierung des mittleren arteriellen Blutdrucks gefürchtete Komplikation ist das Entstehen eines akuten Nierenversagens (ANV) [7]. Die Definition und Einteilung in drei Schweregrade erfolgt anhand der Acute-Kidney- Injury - Kriterien (AKI). Bei der Begutachtung liegt ein Zeitraum von kleiner 48 Stunden zu Grunde [13].

Tabelle 2 Acute- Kidney- Injury- Kriterien (AKI)[13]

Classification/staging system for acute kidney injury^a

Stage	Serum creatinine criteria	Urine output criteria
1	Increase in serum creatinine of more than or equal to 0.3 mg/dl ($\geq 26.4 \mu\text{mol/l}$) or increase to more than or equal to 150% to 200% (1.5- to 2-fold) from baseline	Less than 0.5 ml/kg per hour for more than 6 hours
2 ^b	Increase in serum creatinine to more than 200% to 300% (> 2 - to 3-fold) from baseline	Less than 0.5 ml/kg per hour for more than 12 hours
3 ^c	Increase in serum creatinine to more than 300% (> 3 -fold) from baseline (or serum creatinine of more than or equal to 4.0 mg/dl [$\geq 354 \mu\text{mol/l}$] with an acute increase of at least 0.5 mg/dl [$44 \mu\text{mol/l}$])	Less than 0.3 ml/kg per hour for 24 hours or anuria for 12 hours

^aModified from RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss, and End-stage kidney disease) criteria [26]. The staging system proposed is a highly sensitive interim staging system and is based on recent data indicating that a small change in serum creatinine influences outcome. Only one criterion (creatinine or urine output) has to be fulfilled to qualify for a stage. ^b200% to 300% increase = 2- to 3-fold increase. ^cGiven wide variation in indications and timing of initiation of renal replacement therapy (RRT), individuals who receive RRT are considered to have met the criteria for stage 3 irrespective of the stage they are in at the time of RRT.

Zur Behandlung des akuten Nierenversagens wird als geeignete Therapieform die Verwendung von Nierenersatzverfahren in Form von kontinuierlicher veno-venöser Hämofiltration (CVVH) oder intermittierender Hämodialyse (IHD) empfohlen.

Die Indikation zum Start der Behandlung muss dabei patientenabhängig evaluiert werden. Es gilt dabei eine Urämie sowie schwere Störungen des Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Basenhaushaltes zu vermeiden. Die CVVH ist bei Patienten mit hämodynamischer Instabilität der IHD vorzuziehen.

Als therapeutisches Ziel der Atmung soll versucht werden, eine pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung (S_pO_2) von mindestens 90% zu erreichen. Ist dies unter adäquater O_2 -Therapie nicht möglich oder weist der Patient Zeichen der Atemnot auf wie z.B. Gebrauch von Atemhilfsmuskulatur, Tachypnoe mit mehr als 35 Atemzügen pro Minute oder kognitiven Eintrübungen ist eine Beatmung einzuleiten [7]. Entsprechend der Empfehlungen von ARDSNET, ist die Zielsetzung ein Tidalvolumen von maximal 6 ml pro Kilogramm des Idealgewichts [Männer(Kg): $50+0.91(\text{Körpergröße in cm}-152.4$; Frauen(Kg): $45.5+0.91(\text{Körpergröße in cm}-152.4$] sowie einen Plateauspitzendruck von kleiner 30 cmH_2O anzustreben. Kommt es, insbesondere bei Patienten mit akuter Lungenschädigung (ALI) und Lungenversagen (ARDS), zu Plateauspitzendrücken größer 30 cmH_2O kann das Atemzugvolumen bis auf ein Minimum von 4 ml pro Kilogramm des Standardkörpergewichts reduziert werden. Angestrebte Zielwerte sind eine arterielle Sauerstoffsättigung (S_aO_2) und/oder S_pO_2 von 88 bis 95% [14]. Eine durch niedrigere Tidalvolumina entstandene permissive Hyperkapnie sollte bis zu einem pH-Wert von 7.2 ohne metabolisches Gegensteuern toleriert werden. Liegen schwerwiegende Oxygenierungsstörungen vor, kann eine Verbesserung der Situation durch Bauchlagerung angestrebt werden.

Des Weiteren empfiehlt es sich jeden Tag in Abhängigkeit der hämodynamischen, respiratorischen klinischen Situation wie auch der Vigilanz neu zu evaluieren, ob eine Extubation angestrebt werden kann.

Neben dem Durchführen einer Thrombose- wie auch Ulkusprophylaxe ist es überaus sinnvoll eine angemessene Ernährung sicher zu stellen. Falls der Patient nicht innerhalb eines Zeitraums von drei Tagen auf herkömmliche Weise vollständig enteral ernährt werden kann und keine Kontraindikationen für eine Ernährungstherapie vorliegen, gilt es das Defizit durch künstliche Ernährung zu

substituieren. Dabei ist die enterale Ernährung der parenteralen Ernährung vorzuziehen. Hinsichtlich der Höhe der Energiezufuhr ist weniger der errechnete Energiebedarf als Richtlinie zu betrachten, sondern mehr die Verträglichkeit der zugeführten Nahrung. Falls durch eine eingeschränkte enterale Aufnahme die Energiezufuhr weniger als 60% des geschätzten Energiebedarfs abdeckt, ist der restliche Bedarf durch parenterale Zufuhr zu ergänzen.

Adjunktive Therapien wie die Gabe von Glukokortikoiden, Insulintherapie, Verabreichung von Immunglobulinen oder auch Selen können bei z.B. schwerwiegenden Krankheitsverläufen in Erwägung gezogen werden. Aufgrund möglicher Komplikationen oder fehlender Nachweise über deren Wirksamkeit entsprechen sie momentan aber nicht den Empfehlungen der aktuellen Leitlinie [7].

Die Bedeutung der genauen Anwendung der Leitlinien bei schwerer Sepsis wurde durch eine 2015 veröffentlichte Studie von Levy et al veranschaulicht. Dabei konnte nachgewiesen werden, dass die Mortalität bei schwerer Sepsis und septischen Schock abhängig vom Grad der Einhaltung der Behandlungsrichtlinien um bis zu 9.6% auf 29% reduziert werden kann[15].

1.1.5. Mortalität bei schwerer Sepsis und septischen Schock

In den vorangegangenen zwei Jahrzehnten unterlag die Wahrscheinlichkeit an einer schweren Sepsis zu sterben einem bedeutenden Wandel. 1991 bis 1995 verstarb noch fast jeder Zweite (46,9%) innerhalb von 28 Tagen, hingegen 1996 bis 2000 35.9% und 2006 bis 2009 mitunter nur 29.2% [16].

Andere Ergebnisse, liefert eine australisch/neuseeländische Studie. Sie zeigt einen Rückgang der Mortalität für die Jahre 2000 bis 2012 von 35% auf 18.4%, allerdings bei gleichzeitiger Zunahme der jährlichen Sepsisfälle von 2708 auf 12512 [17].

Aktuelle Daten gehen, wie eine 2015 durch die Surviving Sepsis Campaign veröffentlichte Multicenterstudie mit einem Patientenkollektiv von 29470

Patienten stammend aus Europa, USA und Südamerika, von einer Krankenhausmortalität von 32.8% aus [15]. Dies deckt sich annähernd mit einer an 95 deutschen Krankenhäusern durchgeführten Untersuchung, nach der die Krankenhausmortalität bei 40.4 % liegt [9].

Dennoch bestehen weltweit regionale Unterschiede. Während in Indien die Intensivsterblichkeit von Patienten mit septischen Schock bei 65.7% liegt, versterben in Deutschland 34.3%. [9, 18].

Darüber hinaus können schwerwiegende Erkrankungen zu einem Ansteigen der Krankenhausmortalität führen. Dies wird deutlich bei der Gegenüberstellung von an schwerer Sepsis erkrankten Patienten mit (45.1-55.8%) und ohne (33%) zuvor bestehenden Komorbiditäten [19].

Bei Betrachtung einzelner Erkrankungen liegt die Wahrscheinlichkeit z.B. an einer Leberzirrhose bei gleichzeitigem Vorliegen eines septischen Schocks zu versterben bei bis zu 74.5% [20]. Ebenfalls im Vergleich zum allgemeinen Patientengut mit schwerer Sepsis und septischen Schock ist die Krankenhausmortalität bei Patienten nach allogener hämatologischer Stammzelltransplantation (55.1%) und die 28-Tage- Mortalität bei Vorliegen einer Nierendysfunktion (RIFLE F) (51%) entsprechend der risk, injury, failure, loss, and end-stage renal disease(RIFLE)- Kriterien deutlich erhöht [21, 22].

1.2. Komorbiditäten und deren spezifische Mortalität

Patienten, die auf eine Intensivstation aufgenommen werden, sind in den meisten Fällen kritisch kranke, instabile Patienten, bei denen eine intensivmedizinische Überwachung oder Therapie indiziert ist [23].

Nahezu 70% dieser Patienten leiden neben der Aufnahmediagnose zusätzlich noch an einer oder mehreren Begleiterkrankungen [19]. Bei intensivmedizinisch behandelten Sepsis-Patienten waren in einer chinesischen Studie ein Diabetes mellitus (35.7%), Herzerkrankungen (30%), Nierenerkrankungen (28.5%) und maligne Erkrankungen (23.7%) die häufigsten Komorbiditäten. Dabei stellt das

Ausmaß der Schwere aller Begleiterkrankungen bei 40.6% einen leichten Grad (CCI 1-2), bei 24.6% einen mittleren Grad (CCI 3-4) und bei 16.2% einen schweren Grad (CCI ≥ 5) dar. Bei septischen Patienten mit schweren Komorbiditäten war die Mortalität um 15% höher als bei Patienten ohne Begleiterkrankungen [24].

Jedoch kann auch die Schwere einzelner Erkrankungen zu einer Limitierung der Prognose führen. Besteht beispielsweise eine Herzinsuffizienz der Klassifizierung NYHA II, so liegt die Überlebenswahrscheinlichkeit bei einem Beobachtungszeitraum von 3.9 Jahren bei 78.6%. Bei einer Einstufung in die Klasse NYHA III/IV überlebten mit 59.8% deutlich weniger [25].

Tritt neben einer Herzinsuffizienz (NYHA II-IV) zusätzlich noch eine Nierenfunktionsstörung mit einer GFR ≤ 45 ml/min auf, führt dies bei 28.9/100 Patienten pro Jahr aufgrund der Progredienz der Grunderkrankung innerhalb von 3.7 Jahren zu einer ungeplanten Aufnahme oder Tod [26]. Im Vergleich dazu liegt die Mortalität beim alleinigen Vorliegen einer Niereninsuffizienz mit einer GFR < 30 ml/min in einer beobachteten Zeitspanne von 4 Jahren bei 30% [27].

Dies deckt sich mit annähernd mit der 5 Jahresüberlebensrate von Patienten mit pulmonalen Funktionseinschränkungen der Klasse GOLD III [28].

Weitaus schwerwiegender und höher ist die Gefahr an einer dekompensierten Leberzirrhose zu versterben. Dabei nimmt die Mortalität nahezu einen linearen Verlauf an. Nach 24 Monaten liegt die Überlebensrate bei 34%, hingegen nach 48 Monaten nur noch bei 15% [29]. Neuere Daten gehen bei wiederholter Dekompensation von einer 5-Jahres-Überlebensrate von 12% aus [30]. Bei Patienten mit kompensierter Leberzirrhose ist innerhalb von 4 Jahren in 50% der Fälle mit einer Dekompensation zu rechnen [29].

Der Immunstatus der Patienten kann ebenfalls die Manifestation einer schweren Sepsis und septischen Schocks mit beeinflussen. Rund 3 von 10 Patienten mit septischer Erkrankung weisen Immundefizite unter anderem hervorgerufen durch Medikamente, chronischen Erkrankungen und /oder Alter auf [31, 32]. Hinsichtlich der Mortalität hatte der Immunstatus in einer französischen Multicenterstudie bei Patienten mit schwerer Sepsis/septischen Schock nur wenig Einfluss auf die

28- Tage-Mortalität (Immunsuppression: 31.3%; keine Immunsuppression 28.8%) [32]. In einer anderen französische Multicenterstudie war die 28- Tage-Mortalität bei immunsupprimierten Patienten mit septischen Schock mit 55.1% gegenüber 30% bei Patienten ohne Komorbidität einschließlich Immunsuppression deutlich erhöht [33].

Yende et al haben in ihrer 2014 veröffentlichten Studie versucht, die Auswirkungen von schwerer Sepsis auf bestehende chronische Erkrankungen zu skizzieren. Charakteristisch ist dabei, dass eine Sepsis auf verschiedene Art zu einer Progression der Grunderkrankung führen kann [31].

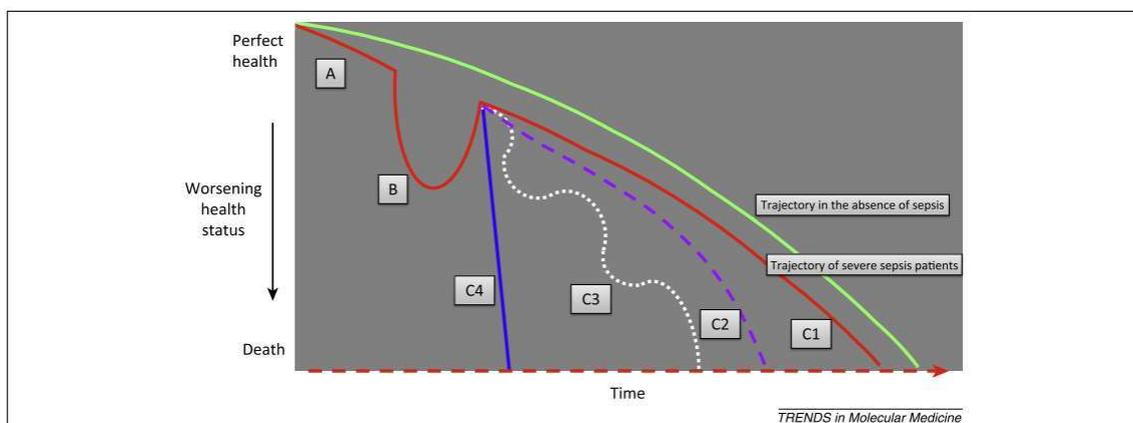


Figure 1. Conceptual model describing chronic health status before and during sepsis and the trajectories of health during recovery. A denotes health status trajectory prior to sepsis. B denotes the health status during the acute phase. Health status often worsens during this phase due to organ dysfunction. C denotes trajectories during recovery. These include no change in trajectory compared to A (C1), slow progressive worsening (C2), relapsing (C3), and rapidly progressive (C4) health status.

Abb. 2: Verlaufsmodell von Interaktion Sepsis mit chronischen Erkrankungen [31]

1.3. Scores

1.3.1. Komorbiditätsscores

1.3.1.1. Charlson Comorbidity Index

Der Charlson Comorbidity Index wurde im Jahr 1987 vor dem Hintergrund entwickelt, dass bei klinischen Studien Begleiterkrankungen oft ein Ausschlusskriterium darstellten. Dies galt dem Zweck eine bessere Evaluierung der Behandlung oder der beobachteten Erkrankung sicher zu stellen. Jedoch waren die Ergebnisse dadurch nur bedingt verallgemeinerbar auf die gesamte Bevölkerung anzuwenden.

Charlson et al haben sich daher zum Ziel gesetzt, differenziert den Einfluss der Komorbiditäten in Studienergebnissen abzubilden. Der von ihnen entwickelte Score setzt sich aus 19 Erkrankungskategorien zusammen und beinhaltet u.a. Herz-, Kreislaufkrankungen, cerebrovaskuläre Erkrankungen, Lungenerkrankungen, Lebererkrankungen, Kollagenosen, Nierenerkrankungen sowie maligne Erkrankungen.

Entsprechend des relativen Risikos an der jeweiligen Erkrankung zu versterben, werden dieser Punkte von 0 bis 6 zugeordnet. So entspricht einem relativen Risiko (RR) von $\geq 1.2 < 1.5$ der Zahlenwert 1, RR von $\geq 1.5 < 2.5$ der Zahlenwert 2, RR von $\geq 2.5 < 3.5$ der Zahlenwert 3 und bei einem RR von ≥ 6 der Zahlenwert 6. Ein relatives Risiko ≤ 1.2 wird hingegen nicht berücksichtigt. Durch diese Gewichtung kommt es bei einzelnen Komorbiditäten wie beispielsweise Lebererkrankung zu einer Differenzierung entsprechend der Schwere der Erkrankung und damit zu mehreren Auswahlmöglichkeiten (mild liver disease entspricht 1 Punkt, moderate or severe liver disease entspricht 3 Punkte). Die theoretische maximale erreichbare Punktzahl beträgt dadurch 35 Punkte.

Optional kann zudem noch eine Alterskorrektur eingefügt werden, bei der für jede Lebensdekade ab dem 50. Lebensjahr ein weiterer Punkt berechnet wird, d.h. 50.- 59. Lebensjahr entspricht 1 Punkt, 60.- 69. Lebensjahr entspricht 2 Punkten etc.[34].

Bei der Untersuchung eines chinesischen Patientenkollektiv, welches an einer Sepsis erkrankt war, konnte durch Anwendung des CCI gezeigt werden, dass die Verstorbenen einen höheren Score aufwiesen (Durchschnitt CCI Survivor: 0.95; Non-survivor: 1.7). Gleichzeitig fällt jedoch im Vergleich zu amerikanisch-europäischen Daten auf, dass das Durchschnittsalter aller Erkrankten in China mit 55.8 Jahren rund 15 Jahre niedriger (69 Jahre) und der CCI bei den Verstorbenen durchschnittlich um 0.5 Punkten geringer war [19, 35, 36].

1.3.1.2. KNAUS Score

Der KNAUS Score oder auch preadmission health status stellt einen Teil des 1981 erschienenen APACHE Scores dar.

Er dient der allgemeinen Bewertung des Gesundheitszustandes für den Zeitraum von 3 bis 6 Monate vor dem aktuellen Krankenhausaufenthalt. Dabei werden die Patienten durch Beantwortung von Fragen bezüglich der Frequenz von Arztbesuchen, Beeinträchtigungen durch Erkrankungen im Alltag und zu spezifischen Erkrankungen wie Diabetes mellitus, chronischer Niereninsuffizienz oder Neoplasien in 4 entsprechend der Schwere gestaffelten Klassen (A; B; C; D) eingeteilt. Werden alle Fragen verneint, entspricht dies der Klasse A, wodurch ein guter Gesundheitszustand attestiert wird. Ist der Patient beispielsweise bettlägerig, sucht wöchentlich einen Arzt auf oder es ist ihm aufgrund der Erkrankung nicht möglich einer Beschäftigung nach zu gehen ist er dadurch in Kategorie D ein zu ordnen [37].

Patienten in Klasse C und D weisen gegenüber den Klassen A und B prognostisch eine rund 37% höheren Wahrscheinlichkeit auf, an einem septischen Schock innerhalb von 28 Tagen zu versterben [33].

1.3.2. Intensivscores

1.3.2.1. APACHE II

Der APACHE II Score wurde 1985 entwickelt, um bei schwerkranken Intensivpatienten das Mortalitätsrisikos besser abschätzen und den Behandlungsnutzen besser abwägen zu können [38].

Der Score setzt sich zusammen aus der Bewertung des Alters, des chronischen Gesundheitszustandes und von 12 physiologischen Parametern. Ab dem 45. Lebensjahr werden dem Patienten pro Dekade Punkte von 2 aufsteigend bis 5 und nach Erreichen des 75. Lebensjahres von 6 zugeordnet. Die Abschätzung des chronischen Gesundheitszustandes wird zum einen anhand des

Aufnahmegrundes (nicht operiert, postoperativ nach Notoperation, postoperativ nach elektiven Eingriff) und zum anderen anhand von Definitionen erhoben, die beschreiben, ob vor dem aktuellen Krankenhausaufenthalt bereits eine Immunkomprimierung oder eine Organinsuffizienz im Bereich der Leber, Herz, Lunge oder Niere vorlag. Hinsichtlich der physiologischen Parameter wird für jede Variable, falls eine Abweichung der Normwerte vorliegt, entsprechend der Schwere eine Wertigkeit von 1 bis 4 vergeben. Berücksichtigt wird lediglich der am weitesten von der Norm abweichende Wert.

Nach Summierung der drei Kategorien kann ein APACHE II Score von 0 bis 71 Punkten erreicht werden. Abgeleitet von der Punktzahl kann durch Einsetzen in die Funktion: $\ln(R/1-R) = -3.517 + (\text{APACHE II Score} \times 0.146) + (0.603(\text{nur bei Notoperation})) + (\text{Aufnahmegrund})$ die prädiktive Mortalität errechnet werden [38].

Tabelle 3: APACHE II Score[38]

THE APACHE II SEVERITY OF DISEASE CLASSIFICATION SYSTEM

PHYSIOLOGIC VARIABLE	HIGH ABNORMAL RANGE					LOW ABNORMAL RANGE				
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4	
TEMPERATURE — rectal (°C)	≥ 41*	39*–40.9*		38.5*–38.9*	36*–38.4*	34*–35.9*	32*–33.9*	30*–31.9*	≤ 29.9*	
MEAN ARTERIAL PRESSURE — mm Hg	≥ 160	130–159	110–129		70–109		50–89		≤ 49	
HEART RATE (ventricular response)	≥ 180	140–179	110–139		70–109		55–89	40–54	≤ 39	
RESPIRATORY RATE — (non-ventilated or ventilated)	≥ 50	35–49		25–34	12–24	10–11	6–9		≤ 5	
OXYGENATION: A-aDO ₂ or PaO ₂ (mm Hg)	≥ 500	350–499	200–349		< 200					
a. FIO ₂ ≥ 0.5 record A-aDO ₂					PO ₂ > 70					
b. FIO ₂ < 0.5 record only PaO ₂						PO ₂ 61–70		PO ₂ 55–60	PO ₂ < 55	
ARTERIAL pH	≥ 7.7	7.6–7.89		7.5–7.59	7.33–7.49		7.25–7.32	7.15–7.24	< 7.15	
SERUM SODIUM (mMol/L)	≥ 180	160–179	155–159	150–154	130–149		120–129	111–119	≤ 110	
SERUM POTASSIUM (mMol/L)	≥ 7	6–6.9		5.5–5.9	3.5–5.4	3–3.4	2.5–2.9		< 2.5	
SERUM CREATININE (mg/100 ml) (Double point score for acute renal failure)	≥ 3.5	2–3.4	1.5–1.9		0.6–1.4		< 0.6			
HEMATOCRIT (%)	≥ 50		50–59.9	46–49.9	30–45.9		20–29.9		< 20	
WHITE BLOOD COUNT (total/mm ³) (in 1,000s)	≥ 40		20–39.9	15–19.9	3–14.9		1–2.9		< 1	
GLASGOW COMA SCORE (GCS): Score = 15 minus actual GCS										
A Total ACUTE PHYSIOLOGY SCORE (APS): Sum of the 12 individual variable points										
Serum HCO ₃ (venous-mMol/L) [Not preferred, use if no ABGs]	≥ 52	41–51.9		32–40.9	22–31.9		18–21.9	15–17.9	< 15	

<p>B AGE POINTS: Assign points to age as follows:</p> <table border="1"> <tr><td>AGE(yrs)</td><td>Points</td></tr> <tr><td>≤ 44</td><td>0</td></tr> <tr><td>45–54</td><td>2</td></tr> <tr><td>55–64</td><td>3</td></tr> <tr><td>65–74</td><td>5</td></tr> <tr><td>≥ 75</td><td>6</td></tr> </table>	AGE(yrs)	Points	≤ 44	0	45–54	2	55–64	3	65–74	5	≥ 75	6	<p>C CHRONIC HEALTH POINTS If the patient has a history of severe organ system insufficiency or is immuno-compromised assign points as follows:</p> <p>a. for nonoperative or emergency postoperative patients — 5 points or b. for elective postoperative patients — 2 points</p> <p>DEFINITIONS Organ Insufficiency or immuno-compromised state must have been evident prior to this hospital admission and conform to the following criteria: LIVER: Biopsy proven cirrhosis and documented portal hypertension; episodes of past upper GI bleeding attributed to portal hypertension; or prior episodes of hepatic failure/encephalopathy/coma.</p>	<p>CARDIOVASCULAR: New York Heart Association Class IV RESPIRATORY: Chronic restrictive, obstructive, or vascular disease resulting in severe exercise restriction, i.e., unable to climb stairs or perform household duties; or documented chronic hypoxia, hypercapnia, secondary polycythemia, severe pulmonary hypertension (>40mmHg), or respirator dependency. RENAL: Receiving chronic dialysis. IMMUNO-COMPROMISED: The patient has received therapy that suppresses resistance to infection, e.g., immuno-suppression, chemotherapy, radiation, long term or recent high dose steroids; or has a disease that is sufficiently advanced to suppress resistance to infection, e.g., leukemia, lymphoma, AIDS.</p>	<p style="text-align: center;">APACHE II SCORE</p> <p>Sum of A + B + C :</p> <p>A APS points _____</p> <p>B Age points _____</p> <p>C Chronic Health points _____</p> <p>Total APACHE II _____</p>
AGE(yrs)	Points														
≤ 44	0														
45–54	2														
55–64	3														
65–74	5														
≥ 75	6														

1.3.2.2. SAPS II

Der seit 1993 implementierte SAPS II- Score wird für Intensivpatienten die 18 Jahre oder älter sind benutzt. Bei der Bewertung fließen insgesamt 17 Variablen mit ein. Berücksichtigt werden dabei 12 Vitalparameter, das Alter, die Art der Zuweisung und das Vorliegen von drei ausgewählten Vorerkrankungen (metastasierter Tumor, maligne hämatologische Erkrankungen, AIDS). Entsprechend der linearen Regressionsanalyse sind jeder Variable Punkte bis zu einem Wert von 26 zugeordnet. Für die Berechnung des Scores werden die Werte, denen gemäß der Klassifizierung die höchste Punktzahl zugeordnet wird, herangezogen. Begutachtet wird dabei der Zeitraum von 24 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation.

Die prädiktive Mortalität wird im weiteren Schritt mittels Einsetzen der Gesamtpunktzahl in die entsprechende Formel berechnet. Mit einer area under the ROC curve von 0.86 stellt der SAPS II Score ein sensibles Vorhersageinstrument dar [39].

Dabhi et al zeigten durch eine 2014 veröffentlichte Studie, dass der SAPS II Score nach wie vor eine große Bedeutung bei der Voraussage der Mortalität von Patienten mit schwerer Sepsis und septischen Schock auf Intensivstationen hat. Im untersuchten Patientenkollektiv unterschied sich die prädiktive Mortalität um 17% von der tatsächlichen Sterblichkeit und war damit neueren Scores, wie dem 2006 veröffentlichten APACHE IV mit einer Abweichung von 60%, überlegen [40].

1.3.2.3. SOFA-Score

1994 wurde der durch die Working Group on Sepsis- Related Problems of the European Society of Intensive Care ursprüngliche SOFA- Score als Sepsis-related Organ Failure Assessment publiziert. Ziel war es, mit Hilfe des Scores den durch Sepsis hervorgerufenen Grad an Organdysfunktionen bzw. -ausfällen auf Intensivstationen zu erkennen und zu beschreiben [41]. Im Zuge der allgemeinen Anwendbarkeit für kritisch kranke Intensivpatienten wurde der SOFA-Score in Sequential Organ Failure Assessment Score umbenannt.

Zur Erhebung werden 6 objektive, leicht zu erhebende Routineparameter herangezogen. Dabei entspricht jeder Variable einem Organsystem (Lunge, Gerinnung, Leber, Herz, zentrales Nervensystem, Niere). Entsprechend der Stärke der Abweichung von den Normwerten werden Punkte von 0 bis 4 vergeben, die das Ausmaß der Funktionseinschränkung widerspiegeln. Jede 24 Stunden wird dazu der am weitesten von der Norm abweichende Wert berücksichtigt.

Der Gesamtscore bildet gleichzeitig das Risiko an der Organdysfunktion zu versterben ab. Die Wahrscheinlichkeit weist dabei nahezu einen linearen Verlauf auf (SOFA-Score 9; 11; 13; 15 Punkte \approx 20%; 40%; 60%; 80% Mortalität) [42].

Bei einer 2014 veröffentlichten Untersuchung der 30- Tage- Sterblichkeit bei an Sepsis erkrankten Patienten betrug dabei die Area- under- the- curve (AUC) 0.78 [43]. Betrachtet man hingegen nur Patienten mit schwerer Sepsis, wird bei der Erhebung 72 Stunden nach Aufnahme eine AUC von 0.84 erreicht [44].

1.3.2.4. Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) – Score

Die Ausbildung einer disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) ist eine gefürchtete Komplikation bei Patienten mit schwerer Sepsis. Mit einer Prävalenz von 29% und einer Mortalität von 43% bedarf sie einer besonderen Aufmerksamkeit [45].

2001 wurde von dem Scientific Subcommittee (SSC)/ International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) eine Definition verfasst, die die DIC als ein durch verschiedene Ursachen hervorgerufenen Syndrom beschreibt. Dieses kann sich in Schädigungen im vaskulären System, Gerinnungsaktivierung bis hin zu Organausfällen manifestieren.

Um die Erkennung zu erleichtern, wurde in diesem Zuge auch erstmals ein Score entwickelt. Die Bewertungskriterien wurden entsprechend der auftretenden pathophysiologischen Veränderungen, die die mikrovaskulären Schädigungen widerspiegeln, aufgestellt. Berücksichtigt sind dabei die Thrombozytenzahl, Fibrinmarker (z.B. D-Dimere), Fibrinogen sowie die Verlängerung der Prothrombinzeit. Durch die Verteilung von Punkten von 0 bis 3 kann eine maximale Punktzahl von 8 erreicht werden. Liegen mehr als 5 Punkte vor, ist dies mit einer DIC vereinbar. Um den weiteren Verlauf beurteilen zu können, wird empfohlen den Score täglich neu zu erheben [46].

1.3.3. Sepsisscores

1.3.3.1. Sepsis Severity Score (SSS)

Um die Wahrscheinlichkeit der Krankenhausmortalität bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischen Schock bei Aufenthalt auf Intensivstation abzubilden, eignet sich der 2014 eigens dafür konzipierte Sepsis Severity Score (SSS).

Durch ein Bündel von 36 Kriterien bestehend aus Laborparametern, Therapieanwendungen, Manifestation und Vitalparametern erfolgt die Berechnung des Scores. Zusätzlich wird berücksichtigt, in welcher

geographischen Region und in welcher Art eines Krankenhauses der Patient behandelt wird. Dabei ist jeder Variable entsprechend der Relevanz ein Wert zugeordnet, wodurch ein Gesamtscore von 0 bis 130 Punkten erreicht werden kann.

Bei den beobachteten 23428 Patienten (2005 bis 2009 in 18 Ländern und 218 Krankenhäusern) lag der durchschnittliche Score bei 56.3 Punkten und der Median bei 55. Durch einsetzen der Gesamtpunktzahl in die Formel $p(\text{Krankenhaus-Mortalität}) = \frac{e^{(\text{SSS} \times 0,0366) - 2,8334}}{1 + e^{(\text{SSS} \times 0,0366) - 2,8334}}$ kann letztlich die prädiktive Krankenhausmortalität berechnet werden. Somit entspricht der Durchschnittsmedian einer Mortalität von ca. 30.5% und bildet damit nahezu die tatsächliche Mortalität ab [47].

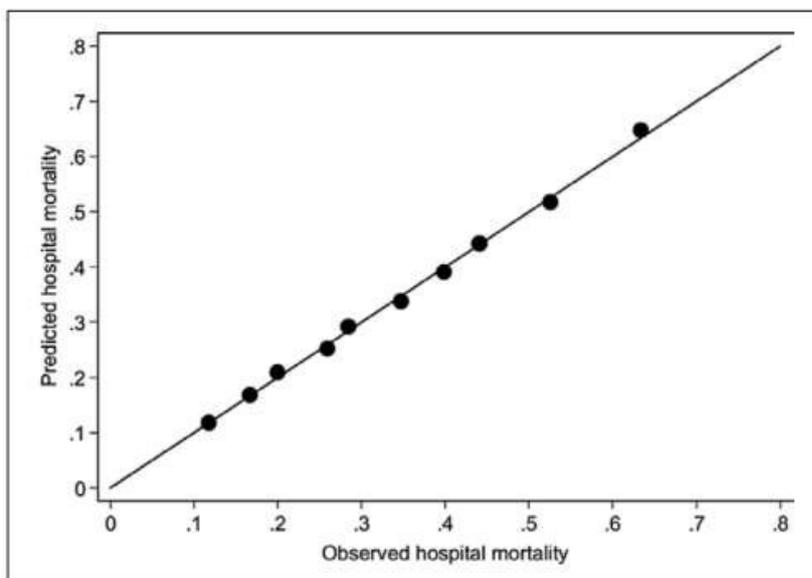


Abb. 3: Vergleich beobachtete vs. durch Sepsis Severity Score vorhergesagte Krankenhausmortalität[47]

Ähnliche Ergebnisse konnten Levy et al durch Gebrauch des SSS nachweisen. Bei einer beobachteten Mortalität von 32.8% differierte die mit 29% vorausgesagte Sterblichkeit lediglich um 3.8% [15].

1.4. Therapiezieländerung

Im Zuge zunehmender Fortschritte in der Behandlung von Patienten, im speziellen auf Intensivstationen, ist auch die Anzahl schwer chronisch erkrankter Patienten gestiegen. Viele dieser Patienten versterben im Krankenhaus oder auch auf einer Intensivstation[48].

Das 2009 in Kraft getretene Dritte Gesetz zur Änderung des Betreuungsrechts hat klar dargelegt, dass dem mutmaßlichen Willen des Patienten selbst dann Sorge getragen werden muss, wenn dieser selber nicht mehr in Lage ist sich zu äußern. Dies betrifft vor allen Therapieentscheidungen am Lebensende. Mögliche Entscheidungsoptionen bestehen zwischen Befürwortung einer maximalen intensivmedizinischen Therapie, die Behandlung nicht zu beginnen oder zu steigern oder die Therapie zurückzunehmen bzw. zu beenden. Über aus medizinischer Sicht als sinnvoll erachteten Maßnahmen soll dann mit dem Patienten und/oder deren Angehörigen eine gemeinsame Entscheidung (Shared decision) getroffen werden [49].

Im Rahmen einer von Riessen et al veröffentlichten Studie, wurde die Therapiezieländerung auf der gleichen internistischen Intensivstation untersucht, welche auch das in dieser Studie analysierte Patientenkollektiv eingeschlossen hat. Von den Verstorbenen erhielten nur 19% eine Maximaltherapie. Bei 81 % der Verstorbenen erfolgte eine Therapiezieländerung: in 7% eine Best supportive care, in 37% ein Vorenthalt von Therapien und in 37% ein Beenden von Therapien. [50]. Bei Patienten mit Sepsis lag der Anteil verstorbenen Patienten mit Therapiezieländerung sogar mit 88% noch höher (unveröffentlichte Daten).

Grundsätzlich werden auf der Internistischen Intensivstation des Universitätsklinikums Tübingen folgende Aspekte bei der Festlegung von Therapiezieländerungen berücksichtigt (Riessen, persönliche Kommunikation):

1. Schweregrad, Behandlungsoptionen und Prognose der führenden Grunderkrankung (z.B. Sepsis) incl. Ansprechen auf die Intensivbehandlung in den ersten Behandlungstagen

2. Art, Anzahl, Schweregrad, Behandlungsoptionen und Prognose der Komorbiditäten
3. Gesundheitsstatus vor Aufnahme (Alter, Alltagsfunktionalität, Gebrechlichkeit, Pflegebedürftigkeit)
4. Patientenautonomie i.S. einer Ablehnung von Intensivmaßnahmen durch den Patienten oder seine Vertreter bzw. Angehörigen

1.5. Fragestellung

Auf der Basis zahlreicher Diskussionen über Therapiezieländerungen bei Sepsis-Patienten wurde die Hypothese generiert, dass bei vielen Patienten nicht allein der Schweregrad der Sepsis für die Mortalität verantwortlich ist, sondern dass insbesondere bei dem hohen Anteil der Patienten, die unter Anwendung von Therapiezieländerungen versterben, die Komorbiditäten, der Gesundheitsstatus vor Aufnahme sowie aus dem Patientenwillen abgeleitete Therapiebeschränkungen einen wesentlichen Einfluss auf Therapiezieländerungen und somit auch auf die Mortalität bei Sepsis haben.

Um diese Hypothese zu überprüfen und in ihrem Effekt zu quantifizieren, wurden alle Patienten mit schwerer Sepsis und septischen Schock retrospektiv detailliert charakterisiert und analysiert, die während eines Beobachtungszeitraumes von Dezember 2010 bis einschließlich Mai 2015 auf der internistischen Intensivstation zur Behandlung einer schweren Sepsis und eines septischen Schocks aufgenommen wurden. Es handelte sich dabei um alle Patienten, die in die MEDUSA-Studie eingeschlossen worden waren. Bei der MEDUSA-Studie wurde die Qualität der Sepsis-Behandlung unter dem Einfluss von Qualitätsverbesserungsmaßnahmen multizentrisch prospektiv untersucht. Es handelte sich hier um praktisch vollständig erfasstes Kollektiv aller Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock in diesem Zeitraum mit nur sehr wenigen Ausschlusskriterien (siehe 2.2.2.) [51].

Der im Rahmen dieser Studie bereits erhobene umfangreiche Datensatz wurde dafür um folgende Aspekte erweitert und entsprechend ausgewertet:

1. Schweregrad der Sepsis auf der Basis zusätzlich erhobener Scores
2. Art, Anzahl und Schweregrad der Komorbiditäten
3. Gesundheitsstatus vor Aufnahme
4. Therapiezieländerungen am Lebensende

Schließlich sollte von vier unabhängigen medizinischen Experten auf der Basis der Patientendokumentation eine subjektive Einschätzung abgegeben werden, zu welchem Anteil die Sepsis selbst oder eher die anderen genannten Faktoren für das Versterben des Patienten als maßgeblich erachtet wurden.

2. Material und Methoden

2.1. Studienbeschreibung

2.1.1. Studiendesign

Diese retrospektive Single-Center-Studie wurde auf der internistischen Intensivstation 93 der Universitätsklinik Tübingen in Ergänzung zur multizentrischen Cluster- randomisierten Medical Education for Sepsis Source Control and Antibiotics Studie (MEDUSA-Studie) durchgeführt [51]. Der am eigenen Studienzentrum erhobene MEDUSA-Datensatz wurde um die in dieser Studie zusätzlich untersuchten Parameter ergänzt.

Für die Studie lag ein positives Votum der Ethikkommission der Universitätsklinik Tübingen (Projekt-Nr.104/2015BO2) vor.

2.2. Studienpopulation

In dieser retrospektiven Studie wurden 235 Patienten analysiert, die im gesamten Beobachtungszeitraum von Dezember 2010 bis einschließlich Mai 2015 mit schwerer Sepsis und septischem Schock auf der internistischen Intensivstation 93 des Universitätsklinikums Tübingen in die MEDUSA-Studie eingeschlossen wurden. Die Ein- und Ausschlusskriterien sind unter 2.2.1. und 2.2.2. aufgeführt.

Die Internistische Intensivstation der Medizinischen Klinik des Universitätsklinikums Tübingen verfügt insgesamt über 13 Intensivtherapiebetten und 6-8 Intensivüberwachungsbetten und versorgt, jährlich ca. 1400 Intensivpatienten. Das Behandlungsspektrum umfasst das gesamte Spektrum der konservativen Intensivmedizin von der Notfallversorgung der rund 220000 Einwohner des Landkreises Tübingen bis hin zur Maximalversorgung für die angrenzenden Regionen.

2.2.1. Einschlusskriterien

2.2.1.1. Kriterien für den Verdacht auf eine schwere Sepsis:

- Organdysfunktion durch Infektion:
 - Verdacht auf eine Infektion aufgrund des klinischen Bildes
 - Gesicherte Infektion aufgrund des klinischen Bildes
 - Mikrobiologisch bestätigte Infektion
- Neue Organdysfunktion:
 - Akute Enzephalopathie, d.h. eingeschränkte Vigilanz, Agitiertheit, Desorientierung, Delirium, Ausschluss Beeinflussung als Folge von Psychopharmaka)
 - Thrombozytopenie, d.h. Abfall der Thrombozyten um mehr als 30% innerhalb von 24 Std. (Blutverlust als Ursache ausgeschlossen) oder Thrombozytenzahl $\leq 100000/\mu\text{l}$
 - Arterielle Hypotonie, d.h. arterieller systolischer Blutdruck $\leq 90\text{mmHg}$ oder nach angemessener Volumengabe für mindestens 1 Stunde ein arterieller mittlerer Blutdruck $\leq 70\text{mmHg}$
 - Arterielle Hypoxämie, d.h. O_2 - Partialdruck $< 75\text{mmHg}$ bei 21% O_2 -Gehalt oder Horowitz- Index $\leq 250\text{ mmHg}$, bekannte kardiale oder pulmonale Erkrankungen sind als Ursache ausgeschlossen
 - Metabolische Azidose, d.h. der obere Referenzbereich der Plasma-Laktat-Konzentration des Labors wird ≥ 1.5 fach überschritten oder Base Excess $\geq 5.0\text{mEq/l}$
 - Renale Dysfunktion, d.h. der obere Referenzbereich des Serumkreatinins wird ≥ 2 fach überschritten und/oder Diurese $\leq 0.5\text{ml/kg/Std}$, bekannte Niereninsuffizienz oder Erkrankungen sind als Ursache ausgeschlossen

2.2.1.2. Kriterien für den Verdacht auf einen septischen Schock

- Sicherung Infektion entsprechend 2.2.1.1
- Septischer Schock, d.h. arterieller systolischer Blutdruck ≤ 90 mmHg oder arterieller mittlerer Blutdruck ≤ 70 mmHg für > 2 Std. bei angemessener Volumengabe oder Notwendigkeit des Gebrauchs von Vasopressoren (Noradrenalin sowie Adrenalin $\geq 0.05 \mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$; Dopamin $\geq 5 \mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$; Vasopressin sowie Phenylephrin) um einen arteriellen systolischen Blutdruck ≥ 90 mmHg oder arteriellen mittleren Blutdruck ≥ 70 mmHg zu erreichen

2.2.2. Ausschlusskriterien

- Therapielimitierungen vor Beginn der Therapie, die notwendige Therapieoptionen nicht zulassen
- In einem auswärtigen Krankenhaus bereits begonnene Sepsistherapie
- Patienten die nach Diagnosestellung der schweren Sepsis/ septischen Schocks nicht auf eine Intensivstation oder Intermediate Care Station verlegt wurden
- Patienten die während des Klinikaufenthaltes ein weiteres Mal eine schwere Sepsis/ septischen Schock entwickeln

2.3. Sepsis Therapie

Die Behandlung der Patienten mit schwerer Sepsis oder septischen Schock auf der internistischen Intensivstation 93 erfolgte in erster Linie entsprechend der Leitlinien von 2010 bis 2015 zur Diagnostik und Therapie der Sepsis[7] mit folgenden Besonderheiten:

Die Indikation zur Substitution von Volumen wurde dabei vorrangig mittels Venacava-Sonographie, ggf. ergänzt durch eine Echokardiographie gestellt. Bestehender Flüssigkeitsbedarf wurde überwiegend in Form von balancierte Vollelektrolytlösung ausgeglichen, bei schwerem septischen Schock z.B. mit Hypoalbuminämie, anhaltender Laktatazidose und hohem Vasopressorenbedarf ggf. ergänzt durch Humanalbumin. Die Vorgehensweise deckt sich mit Ergebnissen der Albios Studie aus dem Jahr 2014, wodurch kein signifikanter Überlebensvorteil durch die routinemäßige Gabe von Humanalbumin erreicht werden konnte [52].

Als Vasopressor wurde primär Noradrenalin eingesetzt. Auf die Gabe von Dobutamin wurde weitgehend verzichtet.[53]

Erythrozytenkonzentraten wurden in der Regel bei einem Hb- Wert ≤ 7 g/dl transfundiert. Dabei lag der angestrebte Zielbereich bei einem HB- Wert von 7-9g/dl.

Bei einer Lactatazidose erfolgte eine Thiamin-Substitution durch eine initiale Gabe von 300mg und weiteren Gaben von 3x täglich 100mg [54].

2.4. Dokumentation

Zur Erhebung der Daten wurde zum einen das Krankenhaus- Informationssystem Industry Solution Healthcare (ISH med, Fa. Siemens), Lauris Client (Fa. Swisslab GmbH) und zum anderen die elektronischen Patienten-Daten-Management-Systeme (PDMS) der internistischen Intensivstation CareVue und IntelliSpace Critical Care and Anesthesia (ICCA) hinzugenommen.

Vervollständigt wurden die Daten durch den bereits bestehenden Datensatz der Medusa-Studie (siehe 2.5.3.).

2.5. Endpunkte

2.5.1. Primärer Endpunkt

Der primäre Endpunkt dieser Studie war die folgende Fragestellung:

„Verstarben die Patienten primär an einer nicht erfolgreich therapierten Sepsis oder waren schwere Komorbiditäten für den Tod ausschlaggebend?“

Eine Komorbidität war definiert als eine unabhängig von einer schweren Sepsis bestehende Begleiterkrankung, die entweder bereits bestand oder unabhängig von der Sepsis während des Krankenhausaufenthaltes manifest wurde und ggf. direkt oder durch damit verbundenen Komplikationen Einflussnahme auf den Krankheitsverlauf bzw. den Tod genommen hat (z.B. Rechtsherzversagen bei COPD oder Tumorlyse- Syndrom im Zuge einer malignen Erkrankung).

Kategorien und Definition

- **Kategorie 1:** Sepsis alleinige Todesursache

Der Patient war an einer Sepsis bzw. deren direkten Folgen verstorben, ohne dass relevante Komorbiditäten vorlagen.

- **Kategorie 2:** Sepsis führende Todesursache und relevante Komorbiditäten

Der Patient litt an vorbestehenden relevanten bzw. schweren Begleiterkrankungen. Die nicht kontrollierte Sepsis und die damit verbundenen Organversagen waren aber die führende Todesursache. Die Komorbiditäten waren nicht prognoselimitierend.

- **Kategorie 3:** Komorbiditäten und Todesursachen gleichermaßen
Todesursache

Der Patient litt an vorbestehenden relevanten bzw. schweren Begleiterkrankungen und war im Rahmen einer Sepsis verstorben. Hier waren die Komorbiditäten aber bereits deutlich prognoselimitierend und verhinderten z.B. eine erfolgreiche Therapie der Sepsis, so dass Komorbiditäten und Sepsis zu etwa gleichen Teilen als Todesursache angesehen werden können. Das Ausmaß der Komorbiditäten hatte ggf. auch Einfluss auf evtl. Therapielimitationen.

- **Kategorie 4:** Komorbiditäten führende Todesursache und Sepsis nur
begleitend

Eine Sepsis bestand nur nebenbefundlich oder war bereits unter Kontrolle bzw. abgeklungen, der Patient verstarb aber an unabhängig von der Sepsis vorliegenden schweren Komorbiditäten (z.B. Malignom, Leberzirrhose, COPD). Diese waren ggf. auch ausschlaggebend für eine Therapiebegrenzung.

- **Kategorie 5:** Therapieabbruch, -limitierung auf Wunsch des Patienten oder
deren Angehörigen bei noch Möglichkeit einer Kuration

Parallel zu den ersten vier Kategorien konnte Kategorie fünf zusätzlich ausgewählt werden, falls es zu einer Therapielimitierung auf Wunsch des Patienten oder deren Angehörigen kam, aber aus medizinischer Sicht noch die Möglichkeit auf eine Kuration bestanden hätte und somit die Prognose weder aufgrund der Sepsis noch der Komorbiditäten als infaust angesehen wurde.

Dokumentation

Die Einteilung in eine der fünf Kategorien erfolgte unabhängig voneinander durch unterschiedliche Gutachter:

- 1) Durch den Verfasser dieser Arbeit (H.F.) nach Abschluss der kompletten Datenerhebung mit Analyse des gesamten Krankheitsverlaufes, Kategorisierung aller Komorbiditäten und Erhebung/Kennntnis aller Scores.
- 2) Durch den Leiter der Internistischen Intensivstation (Prof. Dr. Reimer Riessen), der für die meisten der analysierten Patienten die Behandlungsverantwortung getragen hatte.
- 3) Durch internistische Fachspezialisten, die je nach der führenden Komorbidität des Verstorbenen die Patienten zur Beurteilung zugeteilt bekamen und zum Teil als Konsiliararzt betreuten: Prof. Dr. Ulrich Lauer (Gastroenterologie, Hepatologie), Prof. Dr. Peter Seizer (Kardiologie), PD. Dr. Dr. Martin Müller (Hämatologie/Onkologie), Dr. Maik Häntschel (Pulmologie). Patienten, die in keine dieser Kategorien zugeordnet werden konnten, wurden dem Leiter der Internistischen Notaufnahme Dr. Florian Kreth vorgelegt.
- 4) Durch einen auswärtigen, unabhängigen anästhesiologischen Intensivmediziner aus dem Center for Sepsis Control and Care Jena (Dr. Daniel Thomas-Rüddel) ohne Vorkenntnis der Patienten.

Zur Beurteilung der Todesursache und damit der Einteilung in eine der fünf definierten Kategorien standen den Begutachtern der Kategorien 2), 3) und 4) in erster Linie die Arztbriefe der Verstorbenen zur Verfügung. Darüber hinaus konnte bei Bedarf die Verlaufsdokumentation im PDMS, Laboruntersuchungen sowie pathologische, mikrobiologische und virologische Befunde hinzugenommen werden. Eine Kenntnis über die Einschätzung der anderen Begutachter sowie der Höhe der erhobenen Komorbidität- oder Sepsisscores lag nicht vor.

Die Durchsicht der Patientendokumentation der Verstorbenen fand in Anwesenheit des Verfassers dieser Arbeit (H.F.) statt, ohne dass jedoch Einfluss auf die Begutachtung genommen wurde.

2.5.2. Erweiterte deskriptive Datenauswertung

Die in diesem Abschnitt aufgeführten Scores sind in Abschnitt 1.3. der Einleitung eingeführt worden.

2.5.2.1. Sepsis-Schweregrad

Zur Beurteilung des Schweregrades der Sepsis und der damit verbundenen möglichen Unterschiede bei verstorbenen und überlebenden Patienten, wurde in den ersten 24 Std. nach Diagnosestellung der schweren Sepsis und septischen Schocks der Sepsis-Severity- Score erhoben [47].

2.5.2.2. Prädiktive Mortalität, Beschreibung Krankheitsschwere

Die erhobenen Intensivscores dienten zum einen der Voraussage der zu erwartenden Mortalität (SAPS II, APACHE II) [38, 39] sowie zum anderen der Beschreibung der Krankheitsschwere (SOFA- Score, Disseminated Intravascular Coagulation (DIC)- Score) [42, 46].

2.5.2.3. Anzahl Komorbiditäten und individueller Schweregrad der Komorbidität

Die Komorbiditäten wurden durch die in der Einleitung beschriebenen Komorbiditätsscores (Charlson Comorbidity Index, KNAUS- Score) [34, 37], den Charlson- Score- of- the Severity- of- Comorbidities (CSSC) qualitativ und quantitativ bewertet.

Charlson- Score-of- the- Severity- of- Comorbidities (CSSC)

Bereits bestehende Komorbiditätsscores wie der Charlson Comorbidity Index oder auch der KNAUS- Score bilden zum Teil nicht oder nur recht allgemein die Schwere einer Begleiterkrankung ab [34, 37].

Jedoch bestehen hinsichtlich der Mortalität große Unterschiede. Dies wird beispielsweise beim Vergleich der Mortalitätsraten von Patienten mit einer Herzinsuffizienz der Klassifikation NYHA IV und Patienten mit NYHA II deutlich. Mit einer Sterblichkeit von 28.5% wirkt sich dabei das Vorliegen einer NYHA II-Klassifikation in Gegenüberstellung zu NYHA IV (Mortalität 51.1%) weniger auf das Überleben in einem Zeitraum von 4.3 Jahren aus [55].

Gleiches zeigt sich auch bei Kombinationen von Komorbiditäten. Vergleicht man Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und zusätzlicher chronischer Niereninsuffizienz untereinander, kommt es bei denen mit einer EF $\leq 40\%$ und GFR < 45 ml/min im Gegensatz zu Patienten mit einer EF $\geq 40\%$ und GFR > 60 ml/min mit 63% mehr als doppelt so oft zu einer ungeplanten Aufnahme oder Tod [26].

Um einzelne Begleiterkrankungen und Kombinationen von Komorbiditäten hinsichtlich der Schwere besser beschreiben und bewerten zu können, wurde von uns der Charlson- Score- of- the Severity- of Comorbidities (CSSC) (CSSC im Anhang) auf der Grundlage des etablierten CCI entwickelt.

Dokumentation

Die Erhebung des Scores wurde durch mich als Doktorand der Internistischen Intensivstation 93, der Medizinischen Klinik des Universitätsklinikums Tübingen in Betreuung durch Prof. Dr. Riessen durchgeführt.

Kategorien

Aus dem CCI wurden alle Kategorien übernommen: Herzinfarkt, Herzinsuffizienz, pAVK, Demenz, chronische Lungenerkrankungen, Lebererkrankungen, Diabetes mellitus, solide Tumorerkrankungen, Leukämie, Lymphom, metastasierender solider Tumor und AIDS. Zusätzlich wurden einige Kategorien modifiziert und/oder neue hinzugefügt. Cerebrovaskuläre Erkrankungen wurde in Erkrankungen des ZNS abgeändert, um darunter Erkrankungen wie Multiple Sklerose, Epilepsie, Paraplegie und Hemiplegie abzubilden. Die Gruppe der Kollagenosen wurde hinsichtlich aller rheumatologischen Erkrankungen erweitert. Neu hinzugefügt wurden die Kategorien pulmonale Hypertonie und Immunsuppression.

Definitionen und Einteilung

Bei allen 18 Kategorien, mit Ausnahme von metastasiertem solidem Tumor und HIV/AIDS, wurde eine Abstufung der Schwere der Erkrankung durch Einteilung in „Leicht“ (1Pkt.), „Mittel“ (2 Pkt.) und „Schwer“ (3 Pkt.) vorgenommen. Relevant für die Einstufung waren zum einen aktuelle und zurückliegende Behandlungen und zum anderen organspezifische Parameter/Scores.

Bei einer möglichen Eingruppierung in zwei Kategorien aufgrund der Behandlungsart und der organspezifischen Parameter/Scores wurde immer die höhere Gruppierung ausgewählt.

Schweregrad leicht:

- a) Weniger als 5 Jahre zurückliegenden Erkrankung mit keinen bis leichten Beeinträchtigungen im Alltag, die allenfalls hausärztlich ambulant behandelt wird.
- b) Herzinsuffizienz: NYHA I, II; Ejektionsfraktion (EF) 45-54%
pAVK: Fontaine I
Lungenerkrankungen: GOLD I
Immunsuppression: chr. Ambulante Dauertherapie, Kortikoide bis 7,5 mg Prednisolonäquivalenzdosis
Pulmonale Hypertonie: WHO Stadium I, II, PAP 25-55 mmHg
Lebererkrankungen: Child A; MELD- Score 6-20
Nierenerkrankungen: KDIGO Stadium II, Kreatinin 1.2- 1.4 mg/dl
Lymphom: bestehendes Lymphom, das keiner spezialisierten fachärztlichen Behandlung bedarf
Leukämie: bestehende Leukämie, die keiner spezialisierten fachärztlichen Behandlung bedarf

Schweregrad mittel:

- a) Regelmäßige ambulante fachärztliche Behandlung oder stationärer Aufenthalt aufgrund der Erkrankung in den letzten 12 Monate.
- b) Herzinsuffizienz: NYHA III; Ejektionsfraktion (EF) 30- 44%
pAVK: Fontaine IIa
ZNS-Erkrankungen: mittelschwere funktionelle Einschränkungen (z.B. Aphasie, Dysphagie, Hemi-, Paraplegie)
Demenz: Keine selbstständige Organisation des täglichen Lebens möglich
Lungenerkrankungen: GOLD II, III
Immunsuppression: mittelschwere Beeinträchtigungen im Alltag
Pulmonale Hypertonie: WHO Stadium III, PAP >55 mmHg
Lebererkrankungen: Child B; MELD- Score 21-30

Diabetes mellitus: Endorganschädigungen aufgrund eines Diabetes mellitus

Nierenerkrankungen: ambulante Behandlung inkl. (Dauer-) Dialyse, KDIGO Stadium III, IV, Kreatinin >1.4 mg/dl

Solider Tumor: bestehender solider Tumor

HIV/AIDS: bestehende HIV- Infektion

Schweregrad schwer:

a) Komorbidität war der Grund für die aktuelle stationäre Aufnahme.

b) Herzinsuffizienz: NYHA IV; Ejektionsfraktion (EF) <30%

pAVK: Fontaine IIb, III, IV, bestehende Gangrän

ZNS-Erkrankungen: Schwere funktionelle Einschränkungen ggf. mit Folgekomplikation (z.B. Aspirationspneumonie, zerebraler Krampfanfall, etc.)

Demenz: stationäre Behandlung aufgrund von Komplikationen der Demenz

Lungenerkrankungen: GOLD III, O₂- Dauertherapie

Immunsuppression: bestehende Aplasie, Zytostatikatherapie (auch ambulant)

Pulmonale Hypertonie: WHO Stadium IV, PAP >55 mmHg mit reduzierter rechtsventrikulärer Funktion

Lebererkrankungen: Child C; MELD- Score 31-40, Vorhandensein von Ösophagus-, Fundusvarizen aufgrund von Lebererkrankungen

Diabetes mellitus: akute Ketoazidose, akutes hyperosmolares Koma, akute Hypoglykämie

Solider Tumor: stationäre Behandlung aufgrund von Komplikation im Zuge von Tumoraktivität (Tumorlysesyndrom etc.)

Lymphom: stationäre Behandlung aufgrund von Komplikation im Zuge von Tumoraktivität (Tumorlysesyndrom etc.)

Leukämie: stationäre Behandlung aufgrund von Komplikationen nach abgeschlossener Behandlung (z.B.: GvHD bei Z.n. SCX)

HIV/AIDS: bestehende AIDS- Erkrankung (Punktemultiplikator 2)

Metastasierter Tumor: Vorhandensein von Metastasen
(Punktemultiplikator 2)

Berechnung

Für das Aufstellen des Gesamtscores wurde für die Einteilung in „Leicht“ 1 Punkt, für „Mittel“ 2 Punkte und für „Schwer“ 3 Punkte berechnet. Insgesamt konnte dadurch eine maximale Punktzahl von 54 Punkten für die 18 Kategorien erreicht werden. Eine individuelle Gewichtung der einzelnen Komorbiditäten erfolgte nicht, d.h. eine schwere Herzinsuffizienz wurde wie eine schwere Leberzirrhose gewertet.

2.5.3. MEDUSA- Daten

Vervollständigt werden die Daten durch den Datensatz, der im Rahmen der multizentrischen MEDUSA-Studie (Cluster- randomisierte Medical Education for Sepsis Source Control and Antibiotics) erhoben worden war. Bei dieser wurden im Beobachtungszeitraum von Dezember 2010 bis einschließlich Mai 2015 Patienten entsprechend der oben aufgeführten Einschlusskriterien (2.2.1.) in die Studie aufgenommen. Ziel der Studie war es die Qualität der Sepsis-Behandlung unter dem Einfluss von Qualitätsverbesserungsmaßnahmen multizentrisch prospektiv zu untersuchen. Es handelte sich hier um praktisch ein vollständig erfasstes Kollektiv aller Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock in diesem Zeitraum mit nur sehr wenigen Ausschlusskriterien (2.2.2.) [51].

Die Betreuung der Studie für die internistische Intensivstation 93, der medizinischen Klinik der Universitätsklinik Tübingen wurde dabei von Prof. Dr. Riessen, Frau Ziegler (Studienschwester) und meiner Person übernommen.

Folgende Daten wurden erhoben:

- Allgemeine Daten
 - Geschlecht
 - Alter
 - Gewicht
 - Aufnahmedatum Krankenhaus
 - Aufnahmedatum Intensivstation
 - Art der Aufnahme (medizinisch, chirurgisch etc.)

- Sepsis
 - Zeitpunkt der Diagnosestellung der schweren Sepsis/des septischen Schocks
 - Wurde die Sepsistherapie in einem anderen Krankenhaus begonnen?
 - Beginn der Sepsistherapie auf einer Normalstation, ohne dass der Patient auf eine ITS verlegt wurde?
 - Vorenthalt notwendiger Behandlung aufgrund von Therapielimitierungen?
 - Ort der Diagnosestellung (Notaufnahme, Station, Intensivstation etc.)
 - Ursprung Infektion (ambulant, nosokomial etc.)
 - Fokus der Infektion (Pneumonie/Thorakal, Abdominal, Urogenital, Katheter, ZNS, sonstiges)
 - Diagnoseverdacht schwere Sepsis/septischer Schock bestätigt? (mikrobiologisch, klinisch, v.a. Infektion)
 - Wie sicher ist die Infektdiagnose?

- Organdysfunktionen
 - Auftreten der Organdysfunktionen vor oder nach Manifestation der schweren Sepsis/septischen Schocks
 - Andere nicht sepsisbedingte Ursachen für Organdysfunktionen
 - Verwirrtheit
 - Oxygenierungsstörung
 - Hypotonie
 - Vasopressor
 - Inotropika
 - Oligurie
 - Akutes Nierenversagen/Dialysepflicht
 - Thrombozytopenie
 - Metabolische Azidose
- Klinische Daten
 - Horowitz- Index
 - SAPS II- Score
 - Temperatur
 - Atmung (Tachypnoe, Beatmung etc.)
 - Glasgow-Coma-Scale
 - Herzfrequenz (max.)
 - Kreislauf (Blutdruck, Vasopressor $>/< 0.1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, etc.)
 - Diurese (24h)

- Laborwerte
 - Thrombozyten
 - Leukozyten
 - Kreatinin
 - Harnstoff (mmol/l)
 - Bilirubin ($\mu\text{mol/l}$)
 - C-Reaktives Protein (mg/l)
 - Procalcitonin ($\mu\text{g/l}$)
 - Laktat (mmol/l)
 - pH
 - Bikarbonat (mmol/l)
 - Kalium (mmol/l)
 - Natrium (mmol/l)

- Antibiose
 - Zeitpunkt der ersten Antibiotikagabe
 - Bereits vorbestehende Antibiotikatherapie?
 - Dauer bereits vorbestehende Antibiotikatherapie?
 - Dauer Antibiotikagabe nach Sepsisdiagnose
 - Neue sepsisbedingte Antibiotikatherapie?
 - Welche Antibiotika nach Sepsismanifestation?
 - Wurde bestehende Antibiotikatherapie für die aktuelle Sepsisperiode geändert?
 - Eskalation/Deeskalation Antibiotikatherapie?
 - Ende Antibiotikatherapie

- Blutkultur
 - Blutkulturabnahme vor Antibiotikatherapie?
 - Blutkulturabnahme vor Diagnosestellung?
 - Anzahl der abgenommenen Blutkulturen
 - Ergebnis der Blutkultur mit Angabe des Erregers
 - Erreger auf Antibiotikatherapie sensibel?
- Fokussanierung
 - chirurgisch, interventionelle Maßnahme, Fremdkörperentfernung
 - Fokussanierung erfolgreich?
 - Datum
 - Zeit der Fokussanierung
- Mikrobiologie
 - Primärer Infektionsort
 - Ergebnis Mikrobiologie mit Angabe des Erregers
 - Erreger auf Antibiotikatherapie sensibel?
- Entlassung
 - Status bei Entlassung ITS
 - Entlassung ITS

2.5.4. Zusätzlich erhobene Parameter

- Komorbiditäten entsprechend der ICD- 10
- Alter
- Reanimation:
 - Reanimation außerhalb des Krankenhauses
 - Reanimation im Krankenhaus außerhalb der Intensivstation
 - Reanimation auf der Intensivstation
- Invasive maschinelle Beatmung innerhalb von ≤ 24 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation
- Dauer der maschinellen Beatmung
- Nierenersatzverfahren innerhalb von ≤ 24 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation
- Dauer des Nierenersatzverfahrens während des Aufenthaltes auf der Intensivstation
- Einsatz und Menge an verwendeten Vasopressoren in mg
- Unzureichende Therapie:
 - Falsches Antibiotikum
 - Therapiebedingte Komplikationen
 - Therapieunterlassung
- Therapieentscheidung am Lebensende (siehe 2.5.5. Fragebogen)

2.5.5. Fragebogen zu Therapieentscheidung am Lebensende

Auf Basis eines für die Ethicus-Studie [56] bzw. Ethicus II-Studie konzipierten Fragebogens wurden zusätzlich die Therapieentscheidungen am Lebensende bei allen verstorbenen Patienten detailliert analysiert und kategorisiert:

- 1) Patientendaten
- 2) Art der Therapie am Lebensende (*Maximaltherapie, Withhold, Withdrawal, CPR, Hirntod*)
- 3) Zeitpunkt der ersten Therapielimitierung die auf der Intensivstation erfolgte
- 4) War der Patient zum Zeitpunkt der Therapielimitierung entscheidungsfähig?
- 5) Wurde nach Wünschen des Patienten zu Therapielimitierungen gefragt, oder wurden Informationen dazu eingeholt? (*Patientenverfügung, Vorsorgevollmacht, gesetzlicher Betreuer, bekannter Patientenwille*)
- 6) Wer hat als erstes das Thema der Therapielimitierung angesprochen?
- 7) Gründe für die Entscheidung zur Therapielimitierung (*schwere Sepsis/septischer Schock, Multiorganversagen, neurologisch, chronische Erkrankungen, Patientenwille, Wille der Familie, schlechte Lebensqualität, Therapie ausgereizt, Alter, anderer Grund*)
- 8) Wichtige Überlegungen, die bei Entscheidungen eine Rolle spielten (*selbstständige Entscheidung des Patienten, im besten Interesse des Patienten, Gute medizinische Praxis, Intensivbett wurde gebraucht, Patientenverfügung, anderer Grund*)
- 9) Hauptschwierigkeiten bei der Entscheidung zur Therapielimitierung (*ethisch, rechtliche Gründe, fehlender Konsens innerhalb der Familie oder des Intensiv-Teams, religiöse Gründe, keine größeren Bedenken*)

10)Tabelle zur Therapielimitierung (*erste und letzte Therapiebegrenzung in Bezug auf: Reanimation, Intubation, mechanischer Beatmung, Katecholamine, totale parenterale Ernährung, enterale Ernährung, Antibiose, i.v. Flüssigkeiten, Dialyse/Nierenersatzverfahren, Sedierung/Analgesie*)

2.6. Statistik

Die Daten wurden mit dem Statistikprogramm JMP 11 und 13 (Fa. SAS) ausgewertet. Dem vorausgegangen war eine Beratung zur statistischen Auswertung durch Herrn Dr. Blumenstock vom Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie sowie durch Herrn Dr. Thomas-Rüddel vom Center for Sepsis Control and Care.

Für die deskriptive Statistik wurde bei nominalen Zahlen die Anzahl und der Prozentsatz, d.h. Zeilenprozent, Spaltenprozent und Prozent von Gesamt erhoben. Die stetigen Zahlen wurden durch Minimum, Maximum, Interquartilsabstand, Median, arithmetisches Mittel, 95% Konfidenzintervall, Quotenverhältnis (Odds- Ratio) und der standardisierten Mortalitätsrate (SMR) beschrieben. Unter Verwendung des Shapiro-Wilk-W-Tests zur Normalverteilung stetiger Zahlen wurden mittels t-Test und Wilcoxon-Test die statistischen Signifikanzen mit einem Signifikanzniveau $p < 0.05$ berechnet. Für nominale Zahlen wurde der Chi-Quadrat-Test nach Pearson benutzt. Zur Überprüfung der Interrater-Reabilität der Todesursache der verstorbenen Patienten wurde Fleiss' Kappa verwendet.

Die in diesem Dokument hinzugefügten Grafiken wurden mit Microsoft- Excel 2016 erstellt.

2.6.1. Datenschutz

Die Patienten wurden entsprechend der durch die Medusa-Studie zugeteilten Nummern anonymisiert. Die erhobenen Daten lassen keinen Rückschluss auf einzelne Patienten zu.

Seitens der Ethikkommission liegt eine Zustimmung vor, Projekt- Nummer: 104/2015BO2.

Die Datenerhebung wurde von dem Datenschutzbeauftragten des Universitätsklinikums Tübingen (Herr Ruff) für unbedenklich erklärt.

3. Ergebnisse

3.1. Allgemeine Patientendaten

Retrospektiv wurden innerhalb des Beobachtungszeitraumes von Dezember 2010 bis einschließlich Mai 2015 insgesamt 235 Patienten mit schwerer Sepsis und/oder septischem Schock in die Studie aufgenommen. Vier Patienten wurden aufgrund von Ausschlusskriterien nicht berücksichtigt.

Während des Krankenhausaufenthaltes verstarben 78 (33.2%) der 235 Patienten, davon 57 (24.3%) auf der Intensivstation. Das Patientenkollektiv teilte sich in 136 (57.9%) männliche und 99 (42.1%) weibliche Studienteilnehmer auf. Das mediane Alter aller Patienten betrug 65 Jahre. Die Verstorbenen waren mit 67 Jahren im Median 3 Jahre älter als die Überlebenden. Bei der Altersverteilung fiel auf, dass 21.7% (n=51) aller Patienten jünger als 50 Jahre und 13.2% (n=31) älter als 80 Jahre waren (Tabelle 4). Ambulant erworbene Infektionen machten einen Anteil von 60.4% (n=142) und nosokomiale von 39.6% (n=93) aus. Die Mortalitätsrate der nosokomialen Infektionen war mit 48.4% (n=45) im Vergleich zu den ambulant erworbenen Infektionen mit 23.2% (n=45) nahezu doppelt so hoch (Tabelle 4).

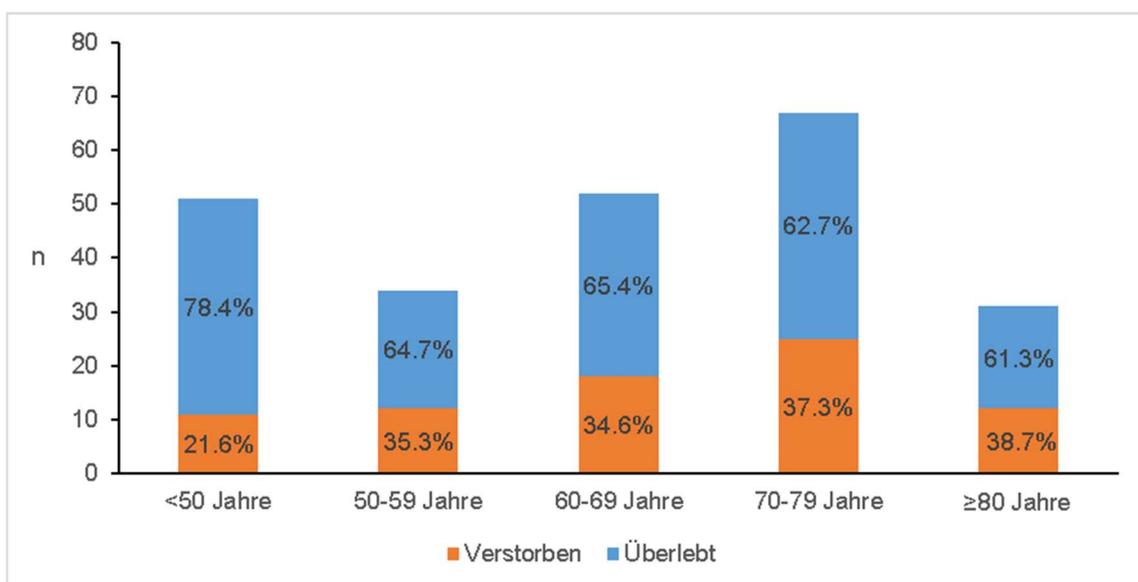


Abb 4: Mortalität in Abhängigkeit der Altersverteilung

Tabelle 4: Basisdaten der eingeschlossenen Patienten

Allgemeine Daten	Alle	Überlebt	Verstorben	P
	n=235	n=157	n=78	
Mortalität				
Krankenhaus	78 (33.2)			
Intensivstation	57 (24.3)			
Alter	65 (51-76)	64 (49-75)	67 (56-78)	.062
<50 Jahre	51 (21.7)	40 (17.0)	11 (4.6)	
50-59 Jahre	34 (14.5)	22 (9.4)	12 (5.1)	
60-69 Jahre	52 (22.1)	34 (14.5)	18 (7.7)	
70- 79 Jahre	67 (28.5)	42 (17.9)	25 (10.6)	
≥ 80 Jahre	31 (13.2)	19 (8.1)	12 (5.1)	
Geschlecht				
Männlich	136 (57.9)	93 (39.6)	43 (18.3)	
Weiblich	99 (42.1)	64 (27.2)	35 (14.9)	
Infektionsursprung				
ambulant erworben	142 (60.4)	109 (46.4)	33 (14.0)	<.001
nosokomial	93 (39.6)	48 (30.6)	45 (57.7)	<.001
Pflegeheim	6 (2.6)	2 (0.9)	4 (1.7)	
Normalstation	73 (31.1)	36 (15.3)	37 (15.7)	
ITS/IMC	14 (6.0)	10 (4.3)	4 (1.7)	
Diagnoseort				
Notarzt	11 (4.7)	7 (3.0)	4 (1.7)	
Notaufnahme	61 (26.0)	46 (19.6)	15 (6.4)	
Normalstation	45 (19.1)	27 (11.5)	18 (7.7)	
ITS	111 (47.2)	73 (31.1)	38 (16.2)	
IMC	5 (2.1)	3 (1.3)	2 (0.9)	
OP	2 (0.9)	1 (0.4)	1 (0.4)	
Vasopressor [mg]^a	22 (7-58)	11 (4-33)	40 (19-95)	.025
CPR				
CPR präklinisch	2 (0.9)	2 (0.9)	0 (0)	
CPR klinisch, nicht ITS	5 (2.1)	2 (0.9)	3 (1.3)	
CPR ITS	10 (4.3)	0 (0)	10 (4.3)	
Alle	17 (7.2)	4 (1.7)	13 (5.5)	<.001
Invasive Beatmung				
Invasive Beatmung <24 Std. nach ITS- Aufnahme	85 (36.2)	48 (20.4)	37 (15.7)	
Invasive Beatmung >24 Std. nach ITS-Aufnahme	23 (9.8)	9 (3.8)	14 (6.0)	
Dauer invasive Beatmung [Std.]	126 (32-271)	144 (59-380)	64 (23- 221)	.004
Dialyse				
Dialysebeginn < 24 Std. nach ITS-Aufnahme	39 (16.6)	22 (9.4)	17 (7.2)	
Dialysebeginn > 24Std. nach ITS- Aufnahme	23 (9.8)	8 (3.4)	15 (6.4)	
Dauer Dialyse [Std.]	33 (13-78)	25 (10-69)	45 (25-92)	.001

Daten sind als Median (Q1-Q3), Zahl und Prozent n (%) dargestellt

^a Während Aufenthalt auf ITS

3.2. Scores

Bei der Auswertung der verschiedenen Scores zeigten sich ausnahmslos Unterschiede zwischen dem verstorbenen und überlebenden Patientenkollektiv. Die Gruppe der Verstorbenen erreichte bei jedem einzelnen Score höhere Punktzahlen gegenüber den Überlebenden (Tabelle 5).

Tabelle 5: Zusammenfassung Scores

Scores	Alle n= 235	Überlebende n=157	Verstorbene n=78	P
Sepsis Severity Score	76 (64-90)	71 (59-84)	83 (74-95)	<.001
Prädiktive Mortalität(SSS)	0.49 (0.38-0.61)	0.44 (0.34-0.56)	0.55 (0.46- 0.66)	<.001
SOFA	9 (7-12)	9 (6-11)	11 (8-13)	<.001
SAPS 2	47 (37-60)	43 (34-55)	56 (43-69)	<.001
APACHE 2	25 (20-30)	24 (18-29)	28 (23-32)	<.001
CCI	3 (2-4)	2 (1-4)	3 (2-4)	.210
CCI (altersgewichtet)	5 (3-6)	5 (3-6)	5 (4-7)	.022
CSSC	5 (3-7)	5 (3-7)	5 (3-8)	.089
CSSC (altersgewichtet)	7 (5-9)	7 (4-9)	8 (6-10)	.013

SSS= Sepsis Severity Score; CCI= Charlson Comorbidity Index; CSSC= Charlson Score of the Severity of Comorbidities

Daten sind als Median (Q1-Q3) dargestellt

Von den 84 (35.7%) Patienten, bei denen die Diagnostik zur Feststellung eines DIC komplett durchgeführt wurde, bestätigte sich der Verdacht ($DIC \geq 5$) bei 48.8% (n=41). Die Gruppe der Verstorbenen machte dabei einen Anteil von 61.0% (n=25) aus.

Unter Berücksichtigung des Status Überlebt/Verstorben, ergab die Berechnung der ROC-Kurven folgende Werte für die AUC:

Tabelle 6: Area under the curve SSS, CSSC, CCI

Area under the curve (AUC)	
SSS	0.67
CSSC +Alterskorrektur	0.60
CSSC ohne Alterskorrektur	0.57
CCI + Alterskorrektur	0.59
CCI ohne Alterskorrektur	0.55

SSS= Sepsis Severity Score; CCI= Charlson Comorbidity Index;
CSSC= Charlson Score of the Severity of Comorbidities

Das Risiko an einer schweren Sepsis oder septischen Schock zu versterben erhöhte sich mit einer Odds ratio (OR) pro Punkt für den SSS um 1.031 und für den CSSC+ Alterskorrektur um 1.098 (Tabelle 7).

Tabelle 7: Risiko zu Versterben in Abhängigkeit von SSS und CSSC+ Alterskorrektur

Risiko zu Versterben in Abhängigkeit von SSS und CSSC +Alterskorrektur		
	OR (95% KI)	P
Sepsis Severity Score	1.031 (1.015-1.047)	<.001
CSSC+Alterskorrektur	1.098 (1.009- 1.194)	0.013

3.2.1. KNAUS-Score

Mit zunehmender Einschränkung des Gesundheitszustandes stieg beim KNAUS-Score gleichzeitig die Anzahl der Verstorbenen. Lag die Mortalität der Klasse A noch bei 21.1%, stieg sie von B (26.9%) über C (35.6%) auf 40.5% bei der Klasse D an.

Insgesamt wiesen nur 8.1 % aller Patienten und 5.1% aller Verstorbenen einen guten Gesundheitszustand vor Krankenhausaufnahme (KNAUS A) auf. Bei der Gruppe der unter 50-jährigen war dieser Anteil mit 21.6% (n=11) noch am höchsten. Bei 27.5% (n=14) der Altersklasse bestand sogar eine schwere Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes (KNAUS D) vor Sepsismanifestation. Im Gesamtkollektiv wurden 33.6% (n=79) der Patienten als Knaus D eingestuft (Abb. 5; Tabelle 8).

Tabelle 8: Auswertung KNAUS-Score

KNAUS	Alle		Überlebt		Verstorben		
	n (%)	n (%)	Zeile %	Spalte %	n (%)	Zeile %	Spalte %
A	19 (8.1)	15 (6.4)	78.9	9.6	4 (1.7)	21.1	5.1
B	78 (33.2)	57 (24.3)	73.1	36.3	21 (8.9)	26.9	26.9
C	59 (25.1)	38 (16.2)	64.4	24.2	21 (8.9)	35.6	26.9
D	79 (33.6)	47 (20.0)	59.5	29.9	32 (13.6)	40.5	41.0

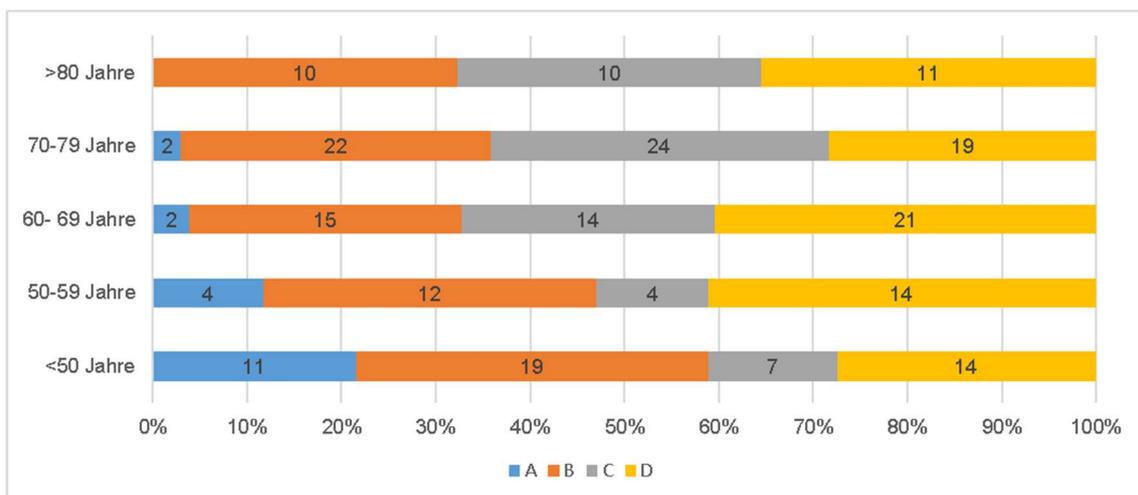


Abb. 5: Altersverteilung KNAUS-Score

3.2.2. Sepsis Severity Score

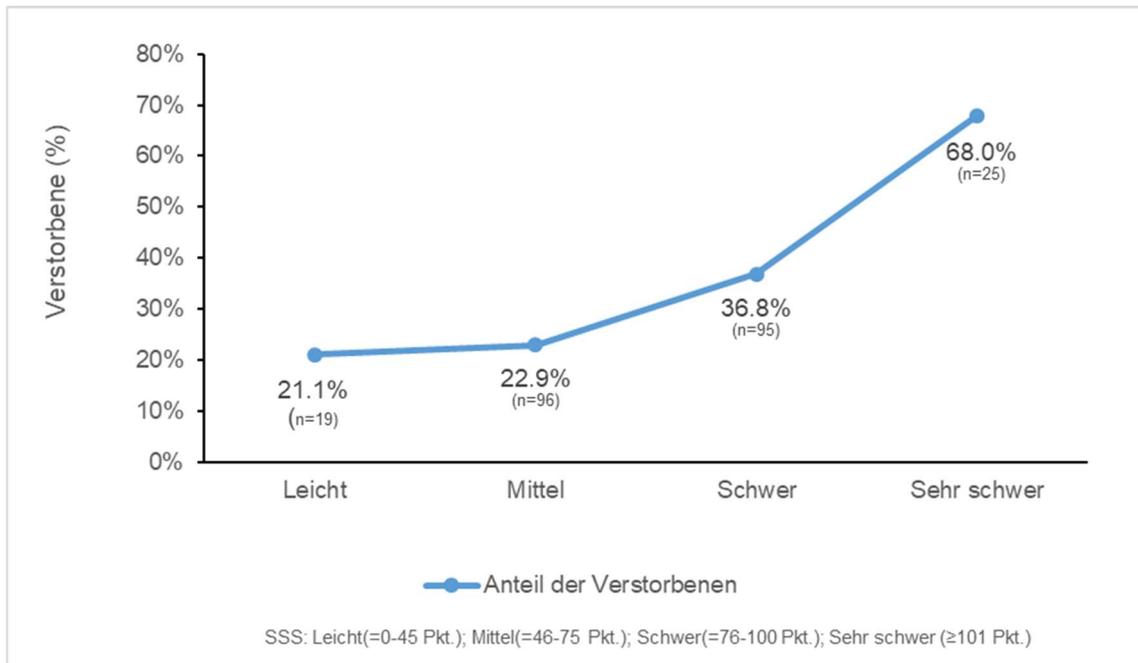


Abb. 6: Mortalität bei Sepsis Severity Score in Abhängigkeit der Erkrankungsschwere

Durch die Einteilung der Patienten in homogene Gruppen entsprechend des Sepsisschweregrades („Leicht“, „Mittel“, „Schwer“, „Sehr schwer“), beschrieben durch den Sepsis Severity Score konnte eine Beziehung zwischen dem Anteil der Verstorbenen und dem Grad der Erkrankung abgeleitet werden. 81.3% (n=191) hatten eine Sepsis der Schwere Mittel- Schwer. Je schwerwiegender die Sepsis war, desto höher war die Sterblichkeit. Lag eine leichte Sepsis vor, betrug die Mortalität 21.1%. Hingegen war die Sterblichkeit bei einer sehr schweren Sepsis mit 68.0% am höchsten (Abb. 6).

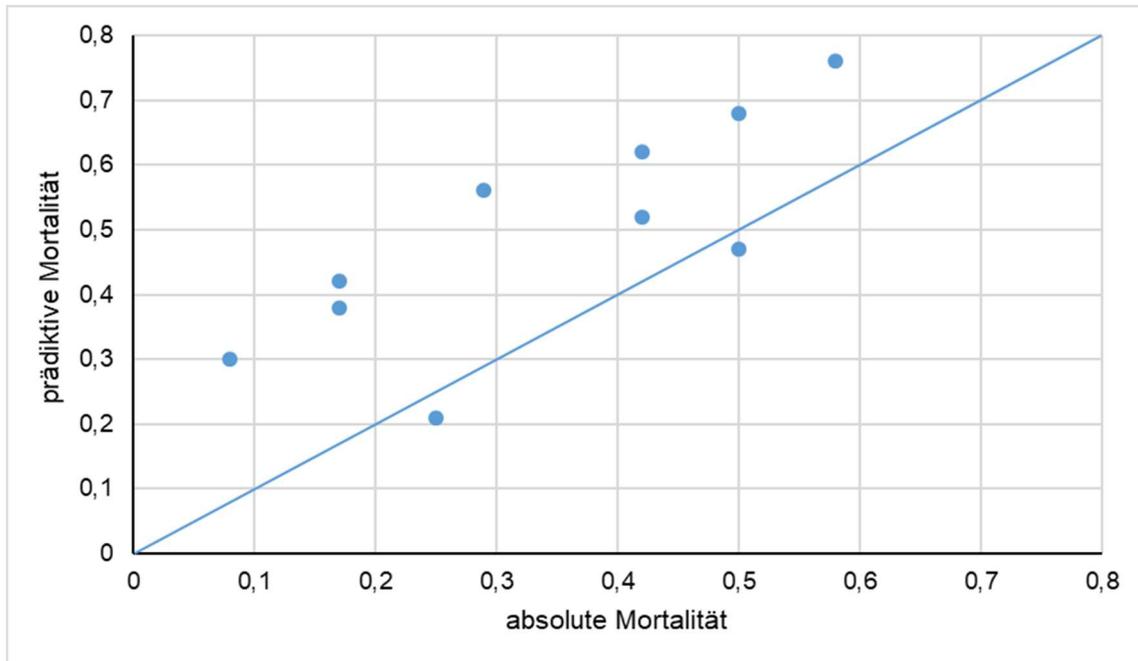


Abb. 7: Vergleich prädiktive (SSS) gegen absolute Mortalität

Aus der durch den SSS berechneten prädiktiven Mortalität ergab sich eine standardisierte Mortalitätsrate (SMR) von 0.68. Fast über den gesamten SSS lag damit die absolute Mortalität unterhalb des vorhergesagten Wertes. Die standardisierte Mortalitätsrate berechnet durch den SAPS II lag mit 0.73 nur gering höher. In den SAPS II gehen Alter und Komorbiditäten jedoch etwas mit ein.

Insgesamt verstarben 7 Patienten mit niedriger prädiktiver Mortalität (<0.3). In vier Fällen kam es zu einer Therapielimitierung aufgrund des zuvor geäußerten Patientenwillens. Bei drei Patienten lag eine schwere Beeinträchtigung im alltäglichen Leben ($\text{KNAUS} \geq \text{C}$) in Verbindung mit einer Immunsuppression vor. Bei einem dieser Patienten wurde die Intensivtherapie im Verlauf beendet, zwei Patienten verstarben auf Normalstation.

3.2.3. Komorbiditätsscores (CCI, CSSC)

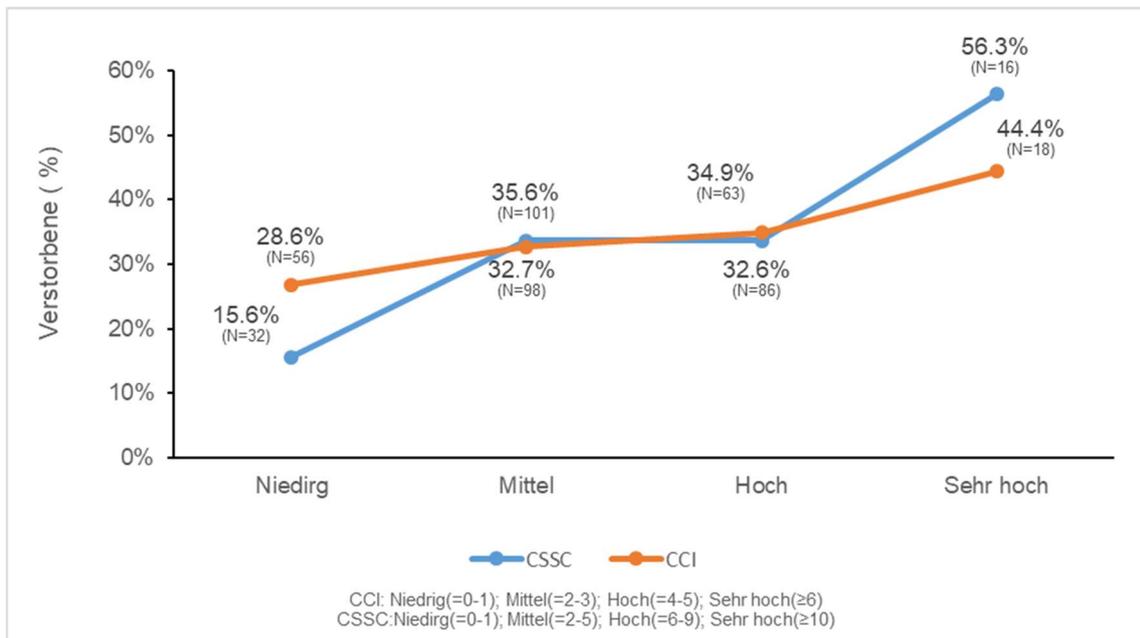


Abb. 8: Mortalität bei Komorbiditätsscores ohne Alterskorrektur in Abhängigkeit der Erkrankungsschwere

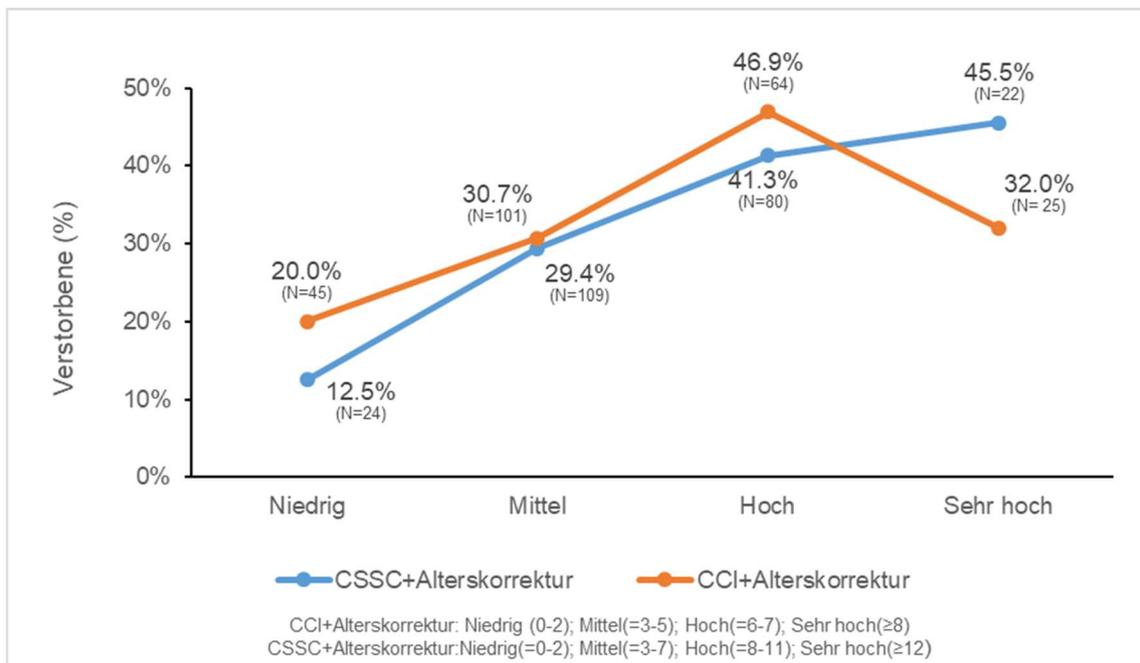


Abb. 9: Mortalität bei Komorbiditätsscores mit Alterskorrektur in Abhängigkeit der Erkrankungsschwere

Charlson Comorbidity Index (CCI)

Durch Kategorisierung der Komorbiditäten entsprechend einer homogenen Verteilung in „Niedrig“, „Mittel“, „Hoch“, „Sehr hoch“ ließ sich darstellen, dass mit 76.2% der Großteil der Patienten eine mittlere bis sehr hohe Schwere an Grunderkrankungen hatte. Die Diskriminierung zwischen den Mortalitätsraten war mit 28.6% bei „Niedrig“, 44.4% bei „Sehr hoch“, d.h. einer Differenz von 15.8%, nur wenig ausgeprägt (Abb. 8).

Unter Berücksichtigung des Alters als Korrekturfaktor für die Komorbiditäten konnte im Bereich der niedrigen bis hohen Scores eine stärkere Beziehung zwischen Erkrankungsschwere und Sterblichkeit beobachtet werden. Allerdings fiel die Mortalitätsrate bei den „Patienten mit sehr hohen Scores von 46.9% („Hoch“) auf 32% ab (Abb. 9). In dieser Gruppe fand sich ein hoher Anteil von alten Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen, die relativ gesehen die niedrigste Sepsis-assoziierte Mortalität aufwiesen (siehe 3.3.2.)

Charlson- Score -of- the- Severity- of- Comorbidities (CSSC)

Auch bei dem CSSC hatte der Großteil (86.4%) der Patienten mittel bis sehr hohe Komorbiditäten bei Sepsismanifestation.

Gegenüber des CCI zeigte aber der CSSC eine stärkere Diskriminierung hinsichtlich der Schwere der Grunderkrankungen und der damit verbundenen Mortalitätsraten (Abb. 8).

Insbesondere unter Hinzunahme der Alterskorrektur stieg das Risiko zu versterben annähernd linear zu der Erkrankungsschwere an (Abb. 9).

3.3. Komorbiditäten

Im Durchschnitt war jeder Patient, entsprechend des CSSC's, an 2.6 Komorbiditäten vorerkrankt. Bei den Verstorbenen lagen 2.8 Erkrankungen pro Patient vor, bei den Überlebenden 2.5.

Zu den häufigsten Komorbiditäten zählten mit 40.0% (n=94) Immunsuppression, 34.9% (n=82) Diabetes mellitus, 27.7% (n=65) Nierenerkrankungen, 26.0% (n=61) Herzinsuffizienz sowie mit 18.3% (n=43) Lungenerkrankungen (Abb. 10).

Bei 61.5% der Verstorbenen bestand vor Sepsismanifestation eine schwere Erkrankung, bei den Überlebenden in 48.4% der Fälle.

Der Anteil der Patienten, die mindestens an zwei oder mehr schweren Komorbiditäten litten, betrug über das gesamte Patientenkollektiv 11.9% (n=28), entsprechend 14.1% (n=11) bei den Verstorbenen und 10.8% (n=17) bei den Überlebenden.

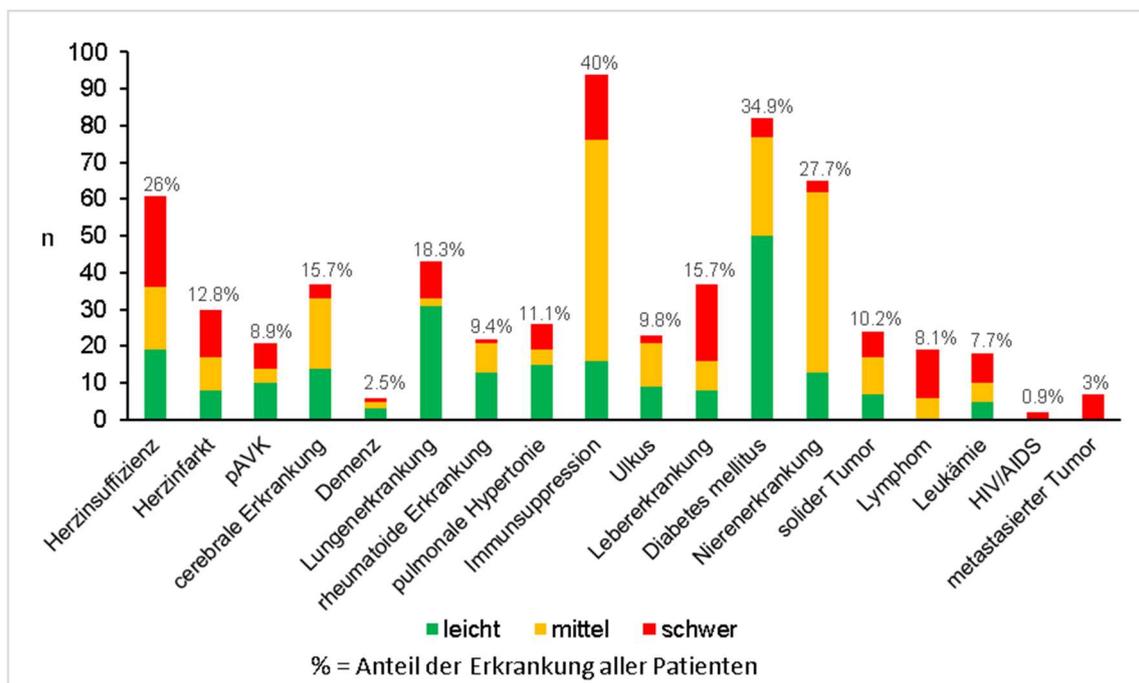


Abb. 10: Übersicht Erkrankungen (leicht – schwer)

Bei der Verteilung der Komorbiditäten entsprechend des Alters fiel bei der am stärksten vertretenen Altersklasse der 70 bis 79-Jährigen auf, das am häufigsten solide Tumore mit 50% (n=12), pulmonale Hypertonien mit 42.3% (n=11), Herzinfarkte mit 40% (n=12) und Nierenerkrankungen mit 36.9% (n=24) vorlagen. Lebererkrankungen lagen hingegen mit 32.4% (n=12) am häufigsten bei Patienten unter 50 Jahren vor.

3.3.1. Immunsuppression

Im kompletten Patientenkollektiv lag bei 40% (n=94) eine Immunsuppression vor, d.h. bei 35% (n=55) der Überlebenden und 50% (n=39) der Verstorbenen. Bei den immunsupprimierten Patienten war bei 26 von 94 Patienten (27,6%) eine Autoimmunerkrankung ursächlich. Weitere häufige Ursachen waren eine immunsuppressive Therapie bei Leukämie (n= 4) und Lymphom (n=11) sowie bei stattgehabter Lebertransplantation (n=9).

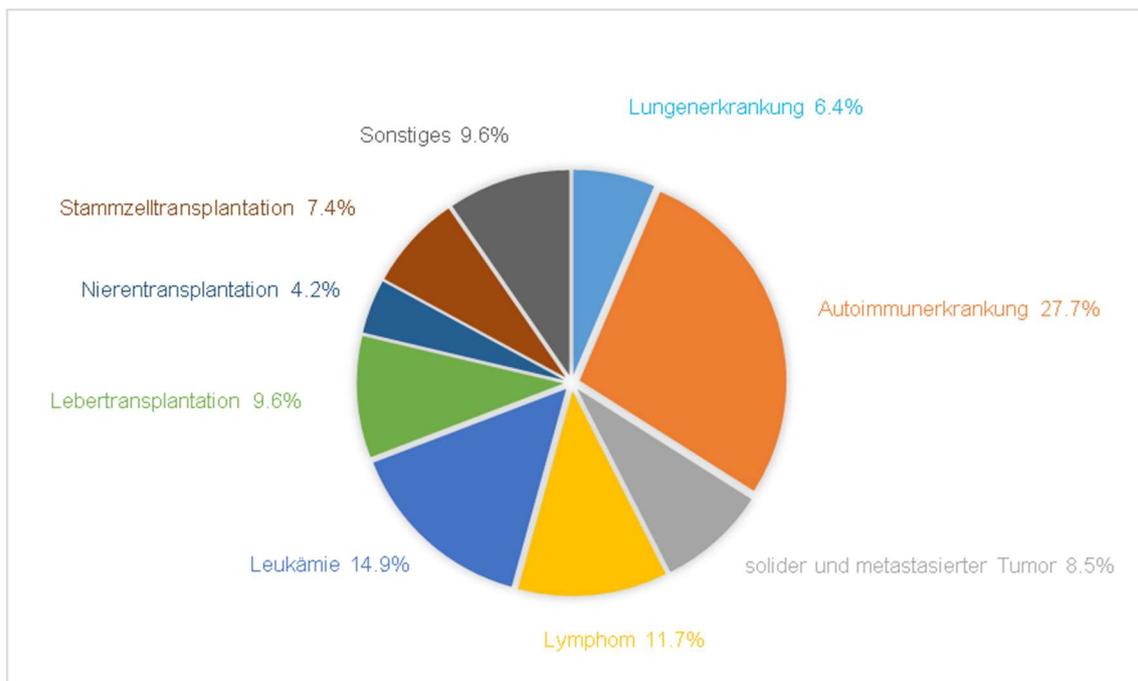


Abb. 11: Ursache Immunsuppression

3.3.2. Mortalität in Abhängig der Komorbidität

Bei differenzierter Betrachtung wichen für bestimmte Erkrankungen die Mortalitätsraten zum Teil stark von der durchschnittlichen Krankenhausmortalität bei schwerer Sepsis und septischen Schock von 33.2% ab.

Eine weitaus höhere Sterblichkeit ergab sich bei schwerer Lebererkrankung (47.6%, n=21), schwerwiegender Lymphomerkrankung (46.2%, n=13), pulmonaler Hypertonie (46.2%, n=26) und schwerer Immunsuppression (44.4%, n=18). Patienten mit schweren Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems hatten dagegen eine unterdurchschnittliche Sepsis-Mortalität (24%; n=6).

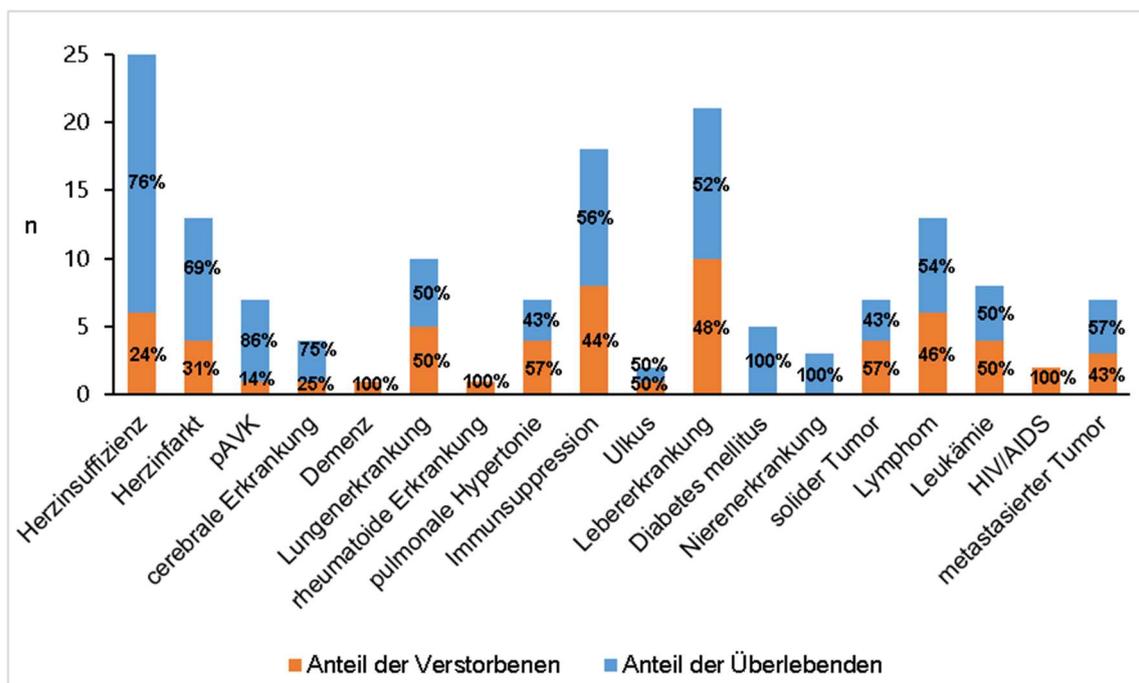


Abb. 12: Mortalität bei schwerer Erkrankung

3.4. Therapiebegrenzung

Initial erhielten alle in die Studie aufgenommenen Patienten eine Maximaltherapie, d.h. Patienten mit einer schon bei Aufnahme auf die Intensivstation bekannten Therapiebegrenzung waren von der Aufnahme in die MEDUSA-Studie ausgeschlossen. Limitierungen in der Behandlung nahmen trotzdem insbesondere bei der Patientengruppe der Verstorbenen einen großen Stellenwert ein. Innerhalb dieser Gruppe kam es bei 48.7% (n=38) zu einem kombinierten Vorenthalt/ Beenden von Therapie, bei 26.9% (n=21) nur zu einem Vorenthalt von Therapien, bei 1.3% (n=1) nur zu einem Beenden von Therapien. Somit verstarben nur 23.1% (n=18) unter Maximaltherapie. Im Vergleich dazu wurde sehr viel seltener die Behandlung der Überlebenden limitiert (Vorenthalt/Beenden von Therapien: 0.6%, n=1; nur Vorenthalt von Therapien: 7.6%, n=12; nur Beenden von Therapien: /; Maximaltherapie: 91.7%, n=144).

Generell fand eine Ausrichtung der Therapie gemäß des bekannten oder mutmaßlichen Patientenwillens in 98.7% (n=155) der Fälle bei den Überlebenden und 94.9% (n= 74) bei den Verstorbenen statt. In den übrigen Fällen waren Informationen dazu nicht verfügbar.

Bei möglicher Mehrfachnennung stellte die Sepsis mit 73.1% (n=57) unter den verstorbenen Patienten den häufigsten Grund zur Therapieeinschränkung dar. Dem folgten chronische Erkrankungen (64.1%, n=50), Multiorganversagen (50.0%, n=39), Familienwille (50.0%, n=39), Ausreizung der Therapie (42.3%, n=33), Patientenwille (33.3%, n=26) und das Alter (28.2%, n=22). Bei 21.8% der Verstorbenen (n=17) lagen keine ausreichenden Informationen vor, um den Grund der Begrenzung der Behandlung eindeutig zu kategorisieren. (Tabelle 9).

Tabelle 9: Therapiebegrenzung

Therapiebegrenzung	Alle	Überlebt	Verstorben
	n=235	n=157	n=78
Maximaltherapie			
Ja	235 (100)	157 (66.8)	78 (33.2)
Nein	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Vorenthalt von Therapien			
Ja	72 (30.6)	13 (5.5)	59 (25.1)
Nein	163 (69.4)	144 (61.3)	19 (8.1)
Beenden von Therapien			
Ja	40 (17.0)	1 (0.4)	39 (16.6)
Nein	195 (83.0)	156 (66.4)	39 (16.6)
Wenn Patientenwille bekannt, dann befolgt?			
Ja	229 (97.5)	155 (66.0)	74 (31.5)
Nein	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Nicht verfügbar	6 (2.6)	2 (0.9)	4 (1.7)
Patientenverfügung			
Ja	8 (3.4)	2 (0.9)	6 (2.6)
Nein	226 (96.2)	154 (65.5)	72 (30.6)
Nicht verfügbar	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0)
Vorsorgevollmacht/gesetzlicher Betreuer			
Ja	48 (20.4)	25 (10.6)	23 (9.8)
Nein	185 (78.7)	131 (55.7)	54 (23.0)
Nicht verfügbar	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)
Therapiebegrenzungsgrund^a			
Sepsis	67 (28.5)	10 (4.3)	57 (24.3)
Multiorganversagen	39 (16.6)	0 (0)	39 (16.6)
Chronische Erkrankungen	59 (25.1)	9 (3.8)	50 (21.3)
Therapie ausgereizt	33 (14.0)	0 (0)	33 (14.0)
Alter	32 (13.6)	10 (4.3)	22 (9.4)
Patientenwille	36 (15.3)	10 (4.3)	26 (11.1)
Familienwille	49 (20.9)	10 (4.3)	39 (16.6)
Neurologische Erkrankung	9 (8.3)	3 (1.3)	6 (2.6)
Andere Gründe	1 (0.4)	0 (0)	1 (0.4)
Nicht verfügbar	161 (68.5)	144 (61.3)	17 (7.2)

Daten sind als Zahl und Prozent n (%) dargestellt

^a Mehrfachnennung möglich

3.5. Todesursache bei Sepsis

In diesem Hauptteil der Studie wurden vier Medizinern mit unterschiedlichem Hintergrund die Aufgabe gestellt, anhand der medizinischen Dokumentation bei den 78 verstorbenen Patienten subjektiv einzuschätzen, ob die Patienten eher an der Sepsis oder an den Komorbiditäten verstorben sind. Erster Begutachter war der Verfasser dieser Dissertationsschrift (H.F.), der zuvor alle hier bereits vorgestellten Scores bei den Patienten erhoben hatte und somit sowohl detaillierte Informationen über den Schweregrad der Sepsis wie auch der Komorbiditäten aus dem Aktenstudium heraus gewonnen hatte. Zweiter Begutachter war der Leiter der Internistischen Intensivstation (R.R.). Dieser hatte die Behandlungsverantwortung für die meisten der ausgewerteten Fälle, kannte diese demnach noch aus eigener Anschauung und war in die entsprechenden Therapieentscheidungen involviert. Die Auswertung der Scores lag ihm und auch den folgenden Begutachtern nicht vor. Dritte Begutachter waren eine Gruppe von internistischen Fachspezialisten (M.H., M.M., U.L., P.S.). Hier erfolgte die Beurteilung vorwiegend auf der Basis der medizinischen Dokumentation, wobei es im Einzelfall möglich war, dass der Begutachter den Fall des Patienten kannte. Vierter Begutachter war ein anästhesiologischer Intensivmediziner (D.T.-R.) aus der MEDUSA-Studienzentrale in Jena.

Abb. 13 zeigt die Einteilung in die vier Kategorien der Todesursachen: Im Mittel wurden 7.7% in die Kategorie 1 (Sepsis alleinige Todesursache) eingeteilt, 31.4% in Kategorie 2 (Sepsis führend bei relevanten Komorbiditäten), 32.7% in die Kategorie 3 (Sepsis und Komorbiditäten gleichbedeutend) und 28.2% in die Kategorie 4 (Komorbiditäten führend) (Tabelle 10).

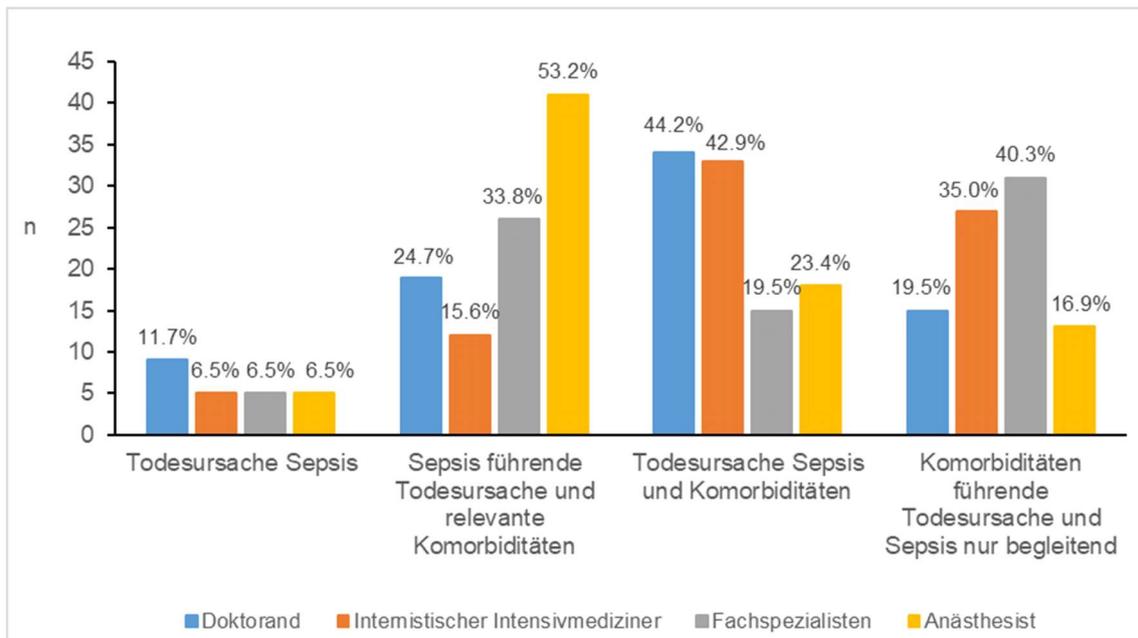


Abb. 13: Übersicht Beurteilung Todesursache

In Abb. 14 sind die Einzelbewertung der vier Gutachter graphisch dargestellt. In Tabelle 10 sind die Bewertungen der einzelnen Gutachter separat ausgewertet worden und der SSS, SOFA, CCI + Alterskorrektur und CSSC + Alterskorrektur für die Patienten in der jeweiligen Kategorie mit aufgeführt. Es zeigte sich ein gewisser systematischer Bias der Begutachter: Die internistischen Fachspezialisten teilten mit 40.3% den höchsten Anteil der Patienten in die Kategorie 4 ein und gewichteten damit die Komorbiditäten aus ihrem Fachbereich am häufigsten als Todesursache. Der anästhesiologische Intensivmediziner sah dagegen nur bei 16.9% der Patienten die Komorbiditäten als führen an und werte die Bedeutung der Sepsis stärker. Als häufigste Todesursache wurde von ihm in 53.2% die Kategorie 2 (Sepsis führend mit relevanten Komorbiditäten) angegeben. Der internistische Intensivmediziner wählte mit 42.9% am häufigsten die Kategorie 3 (Sepsis und Komorbiditäten gleichbedeutend), ordnete allerdings auch 35.0% der Patienten der Kategorie 4 (Komorbiditäten führend) zu. Bei der Beurteilung des Internistischen Intensivmediziners wies die Gruppe der Patienten, bei der die Sepsis als alleinige Todesursache eingestuft wurde, den höchsten SSS auf und die Gruppe mit den führenden Komorbiditäten den niedrigsten SSS. Umgekehrt wies die Komorbiditäten- Gruppe den höchsten

CSSC bzw. CCI auf und die Sepsis-Gruppe den niedrigsten. Bei den anderen Beurteilern war dieser Bezug nicht so deutlich ausgeprägt (Tabelle 10).

Der Therapieabbruch auf Wunsch des Patienten mit gegebenenfalls noch Möglichkeit auf Kuration wurde im Mittel von den vier Begutachter mit einem Anteil von 14.7 % (n=11) unter den Verstorbenen bewertet (Tabelle 10).

Tabelle 10: Beurteilung Todesursache bei Sepsis

Beurteilung Todesursache bei Sepsis	Verstorbene Patienten		Therapieabbruch Wunsch des Patienten, ggf. noch Kuration		Sepsis Severity Score		SOFA		CCI+ Alterskorrektur		CSSC + Alterskorrektur	
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	Mittel	Score	Mittel	Mittel	Mittel	Mittel	Mittel	Mittel
Beurteilung Todesursache (Doktorand)												
Todesursache Sepsis	9 (11,7)		2 (2,6)		87,2		11,2		2,8		3,4	
Sepsis führende Todesursache und relevante Komorbiditäten	19 (24,7)		4 (5,2)		86,1		11,3		5,1		7,2	
Todesursache Sepsis und Komorbiditäten	34 (44,2)		5 (6,5)		84,0		10,8		5,9		9,1	
Komorbiditäten führende Todesursache und Sepsis nur begleitend	15 (19,5)		0 (0,0)		74,1		10,8		5,4		8,4	
Beurteilung Todesursache (internistischer Intensivmediziner)												
Todesursache Sepsis	5 (6,5)		0 (0,0)		91,6		12,6		2,2		2,6	
Sepsis führende Todesursache und relevante Komorbiditäten	12 (15,6)		3 (3,9)		86,4		10,9		5,0		7,5	
Todesursache Sepsis und Komorbiditäten	33 (42,9)		5 (6,5)		82,2		10,7		5,2		8,0	
Komorbiditäten führende Todesursache und Sepsis nur begleitend	27 (35,0)		3 (3,9)		80,8		11,0		6,0		8,8	
Beurteilung Todesursache (Fachspezialisten)												
Todesursache Sepsis	5 (6,5)		2 (2,6)		75,2		10,4		2,4		3,6	
Sepsis führende Todesursache und relevante Komorbiditäten	26 (33,8)		3 (3,9)		86,3		11,2		4,7		7,7	
Todesursache Sepsis und Komorbiditäten	15 (19,5)		2 (2,6)		85,5		10,9		5,3		7,6	
Komorbiditäten führende Todesursache und Sepsis nur begleitend	31 (40,3)		4 (5,2)		80,1		10,9		6,0		8,8	
Beurteilung Todesursache (Anästhesist)												
Todesursache Sepsis	5 (6,5)		1 (1,3)		85,0		10,4		4,0		5,0	
Sepsis führende Todesursache und relevante Komorbiditäten	41 (53,2)		7 (9,1)		83,3		10,9		5,0		7,7	
Todesursache Sepsis und Komorbiditäten	18 (23,4)		3 (3,9)		83,0		10,7		5,6		8,2	
Komorbiditäten führende Todesursache und Sepsis nur begleitend	13 (16,9)		0 (0,0)		80,8		11,7		6,1		8,9	

Die generelle Übereinstimmung aller Bewerter betrug 16.7% (Tabelle 11). Bezogen auf die einzelnen Begutachter lagen die Übereinstimmungen zwischen 51.7% für den internistischen Intensivmediziner und 43.2% für die Fachspezialisten (Tabelle 11).

Tabelle 11: Übereinstimmung der Begutachter der Todesursache

Begutachter	
Doktorand	49.6 (47.2- 52.0)
internistischer Intensivmediziner	51.7 (49.3- 54.1)
Fachspezialisten	43.2 (40.9- 45.5)
Anästhesist	45.3 (43.0- 47.7)
Gesamt	16.7 (10.0- 26.5)

Daten sind als Prozent % und Konfidenzintervall (95%) dargestellt

Bei der isolierten Betrachtung der vier Kategorien ergab die Berechnung der Übereinstimmung (Kappa) für Kategorie 1 0.46 (mäßig), Kategorie 2 0.20 (schlecht), Kategorie 3 0.14 (schlecht) und für Kategorie 4 0.39 (schlecht) bei einem Gesamtkappa von 0.29 (schlecht) (Abb. 15). Demnach wurden Patienten am öftesten gleich beurteilt die rein an der Sepsis sowie führend an Komorbiditäten verstarben. Schwieriger war hingegen die Klassifizierung von Patienten, sie sowohl an der Sepsis als auch an den Komorbiditäten verstarben.

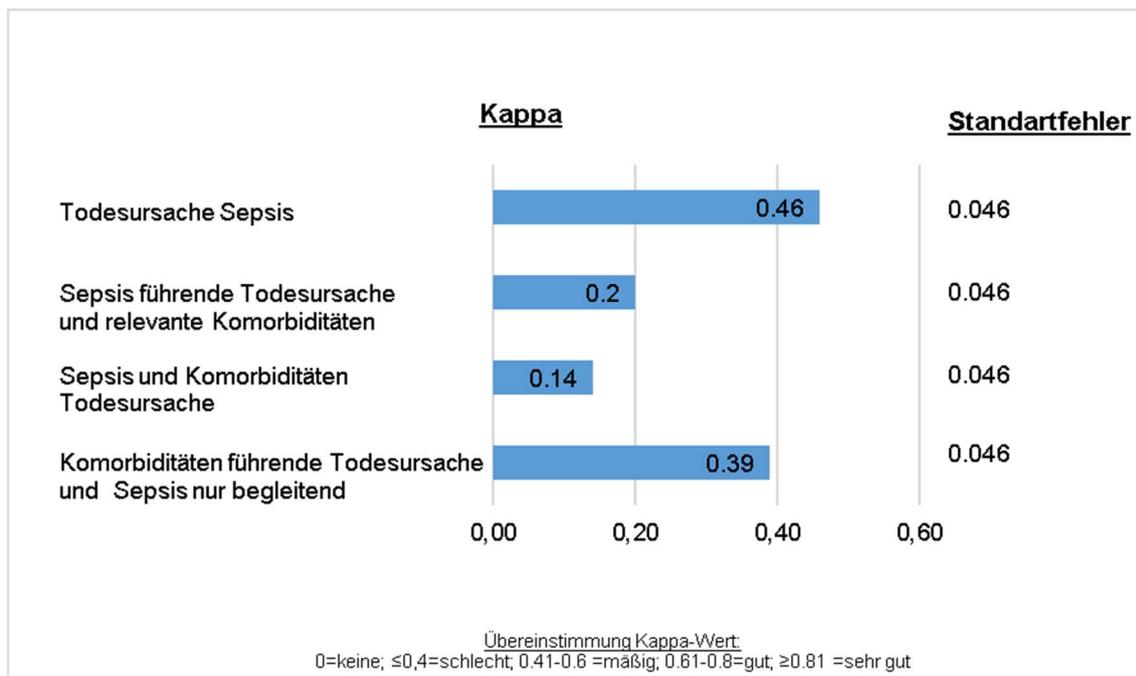


Abb. 15: Übereinstimmung der Kategorien der Todesursache und Einteilung Kappa nach Peat [57]

Die höchste Übereinstimmung zeigte sich somit in der Kategorie 1 (Todesursache Sepsis). Diese Kategorie wurde von den einzelnen Begutachtern in 6.5% bis 11.7% (Mittelwert 7.7%) insgesamt auch am seltensten gewählt.

Schwierig zu beurteilende Fälle aus den Kategorien 1 und 2 wurden bei einer weiteren Evaluierung durch den Doktoranden, internistischen Intensivmediziner und den Anästhesisten hinsichtlich möglicher Todesursachen analysiert (Tabelle 12). Demnach stellte nur bei drei Patienten Sepsis die vorrangige Todesursache dar.

Tabelle 12: Todesursache bei unklarem Versterben von Patienten der Kategorie 1 und 2

Patient	Grund bei unklarem Versterben
männlich	Schwere Komorbidität, chirurgische Komplikation
weiblich	BMI 13 (wird nicht in CSSC erfasst)
weiblich	Deeskalation der Therapie, ggf. noch Kuration
männlich	Schlechter Allgemeinzustand
männlich	Sepsis und ARDS
weiblich	Post-Critical-Illness
männlich	Schweres unklares ARDS
weiblich	Zu späte Überweisung/Therapiebeginn
männlich	Zu späte Überweisung/Therapiebeginn, Immunsuppression, malignes Hirnödem

4. Diskussion

Die Behandlung von Patienten mit schwerer Sepsis und septischen Schock nimmt mit einer geschätzten Inzidenz von ca. 115 000 Patienten pro Jahr und einer Krankenhausmortalität von ca. 40% in Deutschland einen großen Stellenwert in der Intensivmedizin ein [2, 9].

Trotz aller Verbesserungen in der Diagnostik und Therapie der Sepsis in den letzten Jahren ist die Mortalität dieses Krankheitsbildes damit immer noch sehr hoch. Ziel unserer Studie war es, zu untersuchen, welche anderen Patientenspezifischen Faktoren neben einer akuten schweren Infektion Einfluss auf die Mortalität von Patienten mit schwerer Sepsis und septischen Schock ausüben. Unser Hauptaugenmerk galt dabei den Komorbiditäten der Patienten.

Während des Beobachtungszeitraumes von Dezember 2010 bis einschließlich Mai 2015 wurden entsprechend der Sepsis-II-Definitionen der schweren Sepsis und des septischen Schocks 235 Patienten auf der Internistischen Intensivstation des Universitätsklinikums Tübingen in die MEDUSA-Studie eingeschlossen [51]. Ausgeschlossen von der Studie waren Patienten, bei denen Therapielimitierungen vor Beginn der Behandlung bestanden, die Therapie in einem auswärtigen Krankenhaus bereits begonnen wurde, Patienten die nach Diagnosestellung nicht auf einer Intensivstation oder Intermediate Care Station verlegt wurden und Patienten die während des Krankenhausaufenthaltes ein weiteres Mal eine schwere Sepsis/ septischen Schock entwickelten.

In Ergänzung zu den durch die MEDUSA-Studie erfassten Daten wurden unter anderem Intensivscores (SAPS2, APACHE 2, DIC, SOFA), ein Sepsis Score (SSS) und Komorbiditätsscores (CCI, KNAUS) erhoben. Darüber hinaus wurde die Erkrankungsschwere der Komorbiditäten und das Vorhandensein einer Multimorbidität qualitativ erfasst und in Form eines modifizierten Charlson Comorbidity Index in Form einer Charlson Scores for the Severity of Comorbidities (CSSC) dargestellt. Des Weiteren wurden auch Therapieentscheidungen am Lebensende analysiert. Schließlich wurden zur Beantwortung des primären

Endpunktes die Todesursache durch vier Begutachter (Doktorand, internistischer Intensivmediziner, Fachspezialisten und Anästhesist) in eine von vier definierter Kategorien (1.Todesursache Sepsis; 2.Sepsis führende Todesursache und relevante Komorbiditäten; 3.Sepsis und Komorbiditäten zu etwa gleichen Anteilen Todesursache; 4.Komorbiditäten führende Todesursache und Sepsis nur begleitend) eingestuft.

Trotz moderner intensivmedizinischer Therapien verstarben bei einem medianen Alter von 63 Jahren während des Krankenhausaufenthaltes 33.2 % der Sepsis-Patienten, davon 73% auf der Intensivstation (Intensivstationsmortalität 24.3%). Die standardisierte Mortalitätsrate (SMR) bezogen auf die mit dem Sepsis Severity Score ermittelte prädiktive Mortalität lag dabei bei 0.68. Die Behandlungsqualität bei Sepsis kann somit insgesamt als überdurchschnittlich gut eingestuft werden.

Entsprechend der Beurteilung der Todesursache verstarben ausschließlich an der Sepsis (Kategorie 1) nur ca. 7.7%. Eine Einzelfallanalyse dieser Fälle und ausgewählter der Kategorie 2 zeigte, dass lediglich drei Patienten alleinig an einer Sepsis verstarben, ohne dass irgendwelche Komorbiditäten vorlagen. Bei zwei dieser Patienten hatte sich der Beginn der Sepsistherapie vor Aufnahme in das Krankenhaus stark verzögert. In den anderen Fällen waren in den Scores nicht erfasste schwere Gesundheitseinschränkungen (z.B. Anorexie, Critical illness Polyneuropathie) maßgeblich für das Versterben mitverantwortlich. Eine führende Sepsis bei relevanten Komorbiditäten (Kategorie 2) machte einen Anteil von 31.4% aus. Sepsis und Komorbiditäten (Kategorie 3) wurden in 32.7% als gleichbedeutend eingeschätzt. Bei 28.2% war die Komorbidität die führende Todesursache und die Sepsis lediglich begleitend. Nimmt man Kategorie 3 und 4 zusammen, so wurden die Komorbiditäten bei 60.9% der Patienten als wesentlicher oder sogar führender Faktor für die Mortalität der Patienten klassifiziert. Die Übereinstimmung der Beurteiler bei der Einstufung der Sepsis war mit einem Kappa von 0.29 jedoch nur mäßig und zeigte gewisse Unterschiede. Das Übereinstimmungsmaß Kappa gibt die Interrater- Reliabilität an. Bei kompletter Übereinstimmung ist $\kappa = 1$, bei Übereinstimmungen die nur durch den Zufall erklärbar sind ist $\kappa = 0$ [58]. Die Einstufung des Internistischen

Intensivmediziner zeigte den besten Bezug zur Höhe des SSS und des CSSC. Bei führender Sepsis war der durchschnittliche SSS der Patienten am höchsten und der CSSC am niedrigsten, bei führenden Komorbiditäten war das Verhältnis umgekehrt. Die Fachspezialisten gewichteten tendenziell den Einfluss der Komorbiditäten als Todesursache höher, während der anästhesiologische Intensivmediziner und Sepsis-Spezialist den Einfluss der Sepsis stärker gewichtete. In die Einschätzung ging somit wahrscheinlich ein systematischer Bias des Beurteilers mit ein, der durch die fachspezifische Ausrichtung und unterschiedliche Kompetenzen erklärbar sein könnte. Hierbei muss aber noch einmal hervorgehoben werden, dass die Beurteiler explizit aufgefordert waren, auf Grund Ihrer persönlichen Einschätzung des Falles und Interpretation der Daten eine subjektive Einschätzung der Todesursache abzugeben. Der Doktorand und der Internistische Intensivmediziner hatten jedoch durch das intensive Aktenstudium bzw. die direkte Behandlungsbeteiligung bzw. -verantwortung für die Patienten deutlich weitreichendere Einsicht in die Fälle als die Fachspezialisten und der anästhesiologische Intensivmediziner, deren Einschätzung primär auf der Einsicht in die Patientenakte basierte.

4.1. Todesursache bei Sepsis

Moskowitz et al veröffentlichten 2017 eine Studie, die ebenfalls die Todesursache bei Sepsis und septischen Schock durch Beurteilung anhand der Patientenakte untersuchte. Dabei teilten 3 Begutachter die 115 verstorbenen Patienten in eine von fünf Kategorien (Sudden cardiac arrest, Refractory shock, Refractory hypoxemia, Neurological withdrawal of care, comorbid withdrawal of care, Other) ein. Dem lag insgesamt eine Überstimmung entsprechend Kappa von 0.55 vor. Als häufigste Gründe für das Versterben wurden mit 44% Komorbiditäten mit Therapielimitierung sowie therapierefraktärer Schock mit 40% angegeben [59].

Sowohl in der von uns durchgeführten Studie wie auch in der von Moskowitz et al. machte die Gruppe der Patienten, die infolge von Komorbiditäten verstarben, einen großen Anteil aus. Dem gegenüber war die Gruppe der primär an Sepsis

Verstorbenen in unserer Studie im Vergleich zu der bei Moskowitz et al am ehesten entsprechenden Kategorie des therapierefraktären (septischen) Schocks gering. Die Übereinstimmung der Begutachter (Kappa) war in beiden Arbeiten mäßig bis schlecht und kann mutmaßlich auf das bei beiden Studien angewendete sehr ähnliche retrospektive Patientenakten-basierte Design zurückgeführt werden. Das dennoch höhere Kappa bei der Untersuchung von Moskowitz et al könnte dadurch erklärbar sein, dass die einzelnen Bewertungskategorien eindeutiger objektiv definiert (z.B. sudden cardiac arrest) und damit besser voneinander zu differenzieren waren.

Bei einer Untersuchung durch Ridgeon et al, die die Beurteilung der Todesursache von Patienten auf einer Intensivstation erforschte, ergab der berechnete Kappa-Koeffizient bei der Bewertung durch Forscher für die unmittelbare Todesursache (z.B. kardiogener Schock, Sepsis) 0.49- 0.53 und für die zugrundeliegende Todesursache (z.B. Sepsis mit Multiorganversagen, Leberversagen, maligne Erkrankung) 0.43. Bei den Intensivspezialisten betrug Kappa für die unmittelbare Todesursache 0.64- 0.66 und für die zugrundeliegende Todesursache 0.55 [60].

In einer weiteren retrospektiven französischen Arbeit, wurden die Todesursachen bei septischen Schock untersucht. Der Hauptgrund für das Versterben innerhalb der ersten drei Tage nach Aufnahme war mit 82% Multiorganversagen infolge einer infektionsassoziierten Sepsis. Das spätere Versterben wurde mit 29% am häufigsten mit einer Therapielimitierung assoziiert [61].

Gründe für die zum Teil abweichenden Ergebnisse der Studien liegen zum einen in der Anzahl und der inhaltlichen Klassifikation der Todesursachen. Zum anderen stellt die Auswahl der beurteilenden Personen hinsichtlich der fachlichen Spezialisierung und vorherigen Kenntnis über die Patienten einen wichtigen Faktor dar. Des Weiteren muss berücksichtigt werden, dass sich das untersuchte Patientenkollektiv hinsichtlich der Aufnahmediagnose und gegebenenfalls der Beurteilung des Schweregrades der Sepsis unterschied. Ebenso könnten Unterschiede in der Schwere der zugrundeliegenden Grunderkrankung die Beurteilung der Todesursache in Abgrenzung zu Sepsis erschweren und zu

abweichenden Ergebnissen führen. Speziell sind Komorbiditäten bei Patienten auf operativen/interdisziplinären Intensivstationen möglicherweise im Vergleich zu medizinischen Intensivstationen weniger stark ausgeprägt.

Festzustellen ist, dass sich die Todesursachen der untersuchten Patienten mit schwerer Sepsis/septischen Schock auf Intensivstationen nicht immer eindeutig retrospektiv auf der Basis der medizinischen Dokumentation beurteilen lassen. Die Komorbiditäten und Therapielimitierungen spielen jedoch eine wichtige Rolle.

4.2. Komorbiditäten

Das untersuchte Studienkollektiv war bereits vor Sepsismanifestation überwiegend stark vorerkrankt. Bei jedem zweiten Patient lag zuvor eine schwere Komorbidität bei durchschnittlich 2.6 Komorbiditäten pro Patient vor. Zu den häufigsten Erkrankungen zählten Immunsuppressionen, Diabetes mellitus, Nierenerkrankungen, maligne Erkrankungen und Lungenerkrankungen. Gegenüber den Überlebenden bestanden bei den Verstorbenen häufiger eine Immunsuppressionen, Lebererkrankung, pulmonale Hypertonie und maligne Erkrankungen. Der CCI des Gesamtkollektiv ergab einen Median von 3 (Q1-Q3: 2-4).

Eine 2017 durch Yebenes et al veröffentlichte spanische Multicenterstudie ergab für an schwerer Sepsis erkrankter Patienten einen CCI von 5.1 Pkt. (Überlebt 5.0; Verstorben 5.6). Chronische Nierenerkrankungen zählten mit 23.8% neben COPD 22.4%, Herzinsuffizienz 20.1% malignen Erkrankungen 14.5% und Lebererkrankungen 12.7% zu den häufigsten Komorbiditäten. Die Verstorbenen waren verhältnismäßig häufiger an Herzinsuffizienzen (23.8%;19.1%), malignen Erkrankungen (nicht metastasierend) (21.5%; 12.5%) und Lebererkrankungen (18%; 11.1%) erkrankt [62].

In einer israelischen Studie von Dreier et al, die Patienten mit Sepsis auf Intensivstationen untersuchte, betrug der durchschnittliche CCI 4.1 Pkt.. Diabetes mellitus lag bei 33.3%, Herzinsuffizienz bei 24.3%, chronische

Nierenerkrankungen bei 20.7%, COPD bei 18% und maligne Erkrankungen (nicht metastasierend) bei 17.6% der Patienten vor [63].

Hingegen war der durchschnittliche CCI mit 1.9 Pkt. in einer Arbeit von Bouza et al. deutlich niedriger. Maligne Erkrankungen (nicht metastasierend) traten in 17.1% der Fälle auf, Herzinsuffizienz in 14.2%, COPD in 13.4%, chronische Nierenerkrankungen in 13.4% und chronische Lebererkrankungen in 3.5% [19].

Die vorliegenden Unterschiede in der Höhe des CCI sind am wahrscheinlichsten in erster Linie durch Abweichungen der Schwere der Komorbiditäten der untersuchten Patientenkollektive erklärbar. Bouza et al. und Yebenes et al. untersuchten beispielsweise Patienten mit schwerer Sepsis die generell im Krankenhaus behandelt wurden. Hingegen fokussierte sich die von uns und von Dreier et al. durchgeführten Studien auf Patienten mit Behandlung auf der Intensivstation. Des Weiteren kann es durch die zur Verfügung stehenden Patienteninformationen und der unterschiedlichen Auslegungen der Erkrankungskategorien zu Differenzen in der Höhe des Scores gekommen sein. Yebenes et al., Dreier et al. und Bouza et al. erhoben den CCI entsprechend der dokumentierten ICD-9-Diagnosen. In unserer Studie hingegen wurde der Score durch alle zur Verfügung stehenden Patientendokumente (Arztbriefe, Verlaufsnotizen, ICD-9 etc.) ermittelt. Hierdurch konnten die Komorbiditäten in dem von uns untersuchten Patientenkollektel möglicherweise genauer eingeschätzt werden. Darüber hinaus lässt sich wie auch in den vergleichenden Studien erkennen, dass die Gruppe der verstorbenen Patienten gegenüber den Überlebenden schwerere Begleiterkrankungen hatte. Hinsichtlich der am häufigsten beobachteten Komorbiditäten (Nieren-, Herz-, Lungenerkrankungen) kamen alle Studien zu sehr ähnlichen Ergebnissen.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass bei Patienten die an einer Sepsis erkranken i.d.R. zuvor eine oder mehrere Komorbiditäten bestehen, die mitunter selbst stark prognoselimitierend sind.

4.3. Scores

Um auch den Schweregrad der Sepsis und der begleitenden Organversagen genauer zu beschreiben, setzten wir verschiedene in der Intensivmedizin gebräuchliche Scores ein. Bei der Analyse der erhobenen Scores zeigten sich zum Teil deutliche Unterschiede zwischen der Gruppe der Überlebenden und der der Verstorbenen. Die Gruppe der Verstorbenen hatte entsprechend der prädiktiven Mortalität ermittelnden Intensivscores oftmals ein deutlich erhöhtes Risiko zu versterben. Des Weiteren lag auch eine schwerwiegendere Sepsiserkrankung vor.

Sepsis Severity Score (SSS)

Der SSS wurde in zwei 2014 und 2015 durch Osborn et al. bzw. Levy et al. veröffentlichten Arbeiten auf der Basis der Daten internationaler Multicenterstudien (USA, Südamerika, Europa), zur Beurteilung des Schweregrad der schweren Sepsis und des septischen Schocks evaluiert. Der SSS basiert ausschließlich auf klinischen Parametern des akuten Aufenthaltes und schließt Faktoren wie Alter und Komorbiditäten nicht mit ein. Bei Osborn betrug der SSS-Mittelwert 56.3 und der Median 55, bei Levy betrug der Median 53 [15, 47]. In einer thailändischen Singlecenter Studie durch Khwannimit et al., die Patienten mit Sepsis und septischen Schock auf einer internistischen Intensivstation beurteilte, lag der durchschnittliche SSS der Überlebenden bei 71 und der der Verstorbenen bei 99 [64]. Die Gegenüberstellung vergleichbarer Arbeiten zeigt, dass das in unserer Studie untersuchte Kollektiv (Überlebende: Median 71; Verstorbene: Median 83) ebenfalls einen vergleichsweise hohen SSS aufwies, da Patienten mit Sepsis nach der neuen Definition nicht in die Studie aufgenommen worden waren.

Intensivscores

Der SOFA-Score lag in unserer Studie bei allen Patienten sowie bei den Überlebenden im Median jeweils bei 9 und bei den Verstorbenen bei 11.

Bei einer vergleichbaren spanischen Singlecenterstudie von Sirvent et al. mit Patienten bei schwerer Sepsis und septischen Schock auf einer Intensivstation konnte ein SOFA-Score-Mittelwert von 6.9 bei den Überlebenden und 7.6 bei den Verstorbenen beobachtet werden [65]. In einer von de Azevedo et al. veröffentlichten Arbeit bei an Sepsis und septischen Schock auf einer brasilianischen Intensivstation behandelten Patienten betrug der SOFA-Score-Mittelwert 5.2 [66]. In einer vom deutschen SepNet 2016 publizierten Multicenterstudie, die Intensivpatienten mit schwerer Sepsis und septischen Schock einschloss, lag der Median des SOFA-Scores aller Patienten wie in unserer Studie bei 9 [9].

Der Median des SAPS II Scores betrug in der selben Studie 45 im Vergleich zu 47 in unserer Studie [9].

Studien, die den APACHE II bei Patienten mit Sepsis erfassten, ergaben in der Regel vergleichsweise mit unseren Ergebnissen (Überlebende: Median 24; Verstorbene: Median 27) niedrigere Gesamtscores. Bei Innocenti et al. lag der Median der Überlebenden bei 15 und bei den Verstorbenen bei 21.5 [67]. In einer indischen Studie von Mohan et al. betrug der durchschnittliche Score der Überlebenden 13.8 und der der Verstorbenen 20.9 [18]. Bei Lee et al., die in ihrer Studie Patienten mit Sepsis und einem Laktat > 3.3 mmol/L einschlossen, konnte in der Gruppe der Überlebenden mit 27.6 und bei den Verstorbenen mit 31 ein im Vergleich höherer APACHE II -Mittelwert beobachtet werden [68].

Unter Berücksichtigung aller erhobenen Intensivscores weist das von uns untersuchte Patientenkollektiv in Bezug zu vergleichbaren Studien ein Mortalitätsrisiko auf, das im oberen durchschnittlichen bis überdurchschnittlich hohen Bereich einzuordnen ist.

KNAUS-Score

Der allgemeine Gesundheitszustand vor Krankenhausaufnahme unserer Studienpopulation wurde durch den KNAUS-Score abgebildet. 8.1% entsprachen der Kategorie A (keine Beeinträchtigungen), 33.2% Kategorie B, 25.1% Kategorie C und 33.6% Kategorie D (schwere Beeinträchtigungen).

Quenot et al. erhoben in einer französischen Multicenterstudie mit Patienten mit septischen Schock ebenfalls den KNAUS-Score. 57.4% wurden dabei der Kategorien A/B zugeordnet und 42.6 % der C/D [33].

In einer weiteren Studie von de Montmollin et al. mit Patienten mit maligner Grunderkrankung und septischem Schock erfüllten 33.9% Kategorie A/B und 66.1% C/D [69].

Die Gegenüberstellung mit den abgebildeten Studien zeigt, dass das unsere Studienpopulation im Vergleich zu denen mit ebenfalls heterogener Verteilung der Komorbiditäten eine stärkere Beeinträchtigung des allgemeinen Gesundheitszustandes aufwies. Diese war allerdings nicht so stark ausgeprägt wie bei Patienten mit ausschließlich maligner Grunderkrankung.

DIC-Score

Bei 41 (17.4%) der von uns untersuchten Patienten wurde während des Krankenhausaufenthaltes eine DIC festgestellt. Von diesen verstarben 25 (61%), was einem Anteil von 32.1% bei den Verstorbenen entspricht.

In einer indischen Studie von Singh et al. welche die DIC bei Sepsis untersuchte, verstarben 47.6% aller Patienten infolge einer DIC, entsprechend einem Anteil von 74.1% an den Verstorbenen [70].

In einer von Gando et al veröffentlichten Arbeit lag der Anteil der Patienten die mit DIC aufgrund einer schweren Sepsis auf die Intensivstation aufgenommen wurden bei 46.8%, von denen 38.4% verstarben [71].

Ergebnisse in einer französischen Studie zeigten, dass 29% der Patienten mit schwerer Sepsis zusätzlich ein DIC aufwiesen und eine damit verbundene Mortalität von 43% hatten[45].

Im Vergleich zu den hier genannten Studien entwickelten in unserer Arbeit eher weniger Patienten eine DIC. Allerdings war die Mortalitätsrate von Patienten mit DIC verhältnismäßig hoch (61%).

4.4. Mortalität

Während des Beobachtungszeitraumes der Studie von Dezember 2010 bis einschließlich Mai 2015 verstarben von den 235 eingeschlossenen Patienten 57 (24.3%) während des Intensiv Aufenthaltes und 78 (33.2%) innerhalb des Krankenhauses. Für die aus den SSS berechnete prädiktive Mortalität ergab dies eine standardisierte Mortalitätsrate (SMR) von 0.68.

Vergleichbare Studien wiesen dazu allerdings zum Teil erhebliche Unterschiede auf. Bei der deutschen Multicenterstudie INSEP betrug die Sterblichkeit von Patienten mit schwerer Sepsis und septischen Schock auf der Intensivstation 34.3% und im Krankenhaus 40.4% [9] bei vergleichbar hohem SAPS II- und SOFA-Score (siehe 4.3.).

Bei einer internationalen Multicenterstudie mit 29470 Patienten aus den USA, Europa und Südamerika durch Levy et al konnte eine Intensivmortalität von 44.2% bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischen Schock beobachtet werden [15].

Mit 53% lag die Sterblichkeit von internistischen Intensivpatienten mit Sepsis und schwerer Sepsis bei einer indischen Singlecenterstudie durch Mohan et al. deutlich höher [18].

Eine mit 29.5% etwas niedrigere Krankenhausmortalität als in unserer Studie ergab eine japanische Multicenterstudie von Ogura et al. bei Intensivpatienten schwerer Sepsis und septischem Schock [72].

Die abweichenden Ergebnisse hinsichtlich der Mortalitätsraten könnten zum einen durch Unterschiede in der Behandlung begründet sein. Die einzelnen Behandlungspläne sind aus den Studien allerdings nicht ersichtlich. Zum anderen könnte die Größe der Studienpopulationen und deren vorliegende Grunderkrankungen die Differenzen mit begünstigen. Zusätzlich könnten eine Reihe strukturellen Kriterien eines Gesundheitssystems Einfluss auf die Sepsis-Mortalität haben, z.B. Vorhandensein eines Krankenversicherungsschutzes, Zugang zu einer medizinischen Erstversorgung, kurze Transportwege, Qualifikation des Rettungsdienstes, Verfügbarkeit eines Notarztes, Versorgungskapazitäten in Notaufnahmen und Intensivstationen. In Tübingen sind alle diese Kriterien als sehr gut zu bewerten und können mit dazu beigetragen haben, dass nur wenige ohne signifikante Komorbiditäten Patienten wegen einer lebensbedrohlichen Sepsis auf der Intensivstation behandelt wurden. Im Gegensatz gab es für Patienten mit chronischen schweren Komorbiditäten oder hohem Alter keine wesentlichen Aufnahmebeschränkungen auf der Intensivstation. In Ländern mit weniger entwickelten Gesundheitssystem könnte das Verhältnis zwischen diesen Patientengruppen durchaus unterschiedlich sein. Dies unterstreicht eine chinesische Studie mit an Sepsis erkrankten Patienten bei der das Durchschnittsalter von 55.8 Jahren und der durchschnittliche CCI von 1.2 niedriger waren [35] im Vergleich zu unserer Studie mit medianem Alter von 65 Jahren und medianen CCI von 4. Die Sepsis-Mortalitätsrate bei Patienten ohne wesentliche Komorbiditäten könnte möglicherweise als Performance-Kriterium für Gesundheitssysteme im internationalen Vergleich dienen. Für junge Patienten ohne Komorbiditäten erscheint es aus unserer Sicht realistisch, eine Mortalitätsrate von 0% anzustreben. Möglicherweise können aber auch neue Sepsis-Therapiekonzepte dazu führen, dieses Ziel zu erreichen. Dies zeigt eine 2017 durch Marik et al veröffentlichte Studie, bei der Patienten mit schwerer Sepsis und septischen Schock neben der standardisierten Sepsistherapie zusätzlich Vitamin C, Hydrocortison und Thiamin erhielten. Beim Vergleich der Krankheitsmortalität mit der Kontrollgruppe, die ausschließlich die standardisierte Sepsistherapie erhielt,

konnte beobachtet werden, dass die Krankenhausmortalität mit 8.5% gegenüber 40.4% bei der Kontrollgruppe deutlich niedriger war [73].

Mortalität in Abhängigkeit der Komorbidität

Bei der Betrachtung der Mortalitätsraten der einzelnen Komorbiditäten fällt auf, dass diese sich unter anderem stark von der durchschnittlichen Sterblichkeit von 33.2% unterscheiden. Mit 57.1% lag die Sterblichkeit bei Sepsis-Patienten mit schweren soliden Tumoren mit am höchsten. Von den Sepsis-Patienten mit malignen Erkrankungen verstarben durchschnittlich 42.8%. Ebenfalls überdurchschnittlich hoch war die Mortalitätsrate von Sepsis-Patienten die unter einer schweren Lebererkrankung (47.6%) und einer schweren Immunsuppression (44.4%) litten. Hingegen lag die Sterblichkeit beim Vorliegen von Nierenerkrankungen bei 29.2%. Bestand allerdings eine Indikation zur Dialyse starben mit 50.8% rund die Hälfte der Patienten.

Dem gegenüber betrug in einer retrospektiven Kohortenstudie von Sakhuja et al. die Mortalität von Patienten mit schwerer Sepsis und Dialysepflichtigkeit bei akuter Niereninsuffizienz 43.6% [74]. In einer weiteren Studie verstarben 65.7% der Patienten mit schwerer Sepsis und septischen Schock, bei denen entsprechend der RIFLE-Klassifikation ein Nierenversagen vorlag [22].

Bei einer Untersuchung von kritisch kranken Patienten mit maligner Erkrankung bei septischen Schock von de Montmollin et al. konnte eine Sterblichkeit auf der Intensivstation von 56.4% und im Krankenhaus von 62.4% beobachtet werden [69].

Eine amerikanische Studie verglich das Überleben von Patienten mit schwerer Sepsis mit und ohne hämatopoetischer Stammzelltransplantation und fand eine nach allogener Transplantation eine mit 55.1% deutlich erhöhte Mortalitätsrate gegenüber 32.9% in der Kontrollgruppe [21]. In einer Studie von Tolsma et al., bei der Patienten mit und ohne Immunsuppression bei schwerer Sepsis und septischen Schock auf einer Intensivstation ausgewertet wurden, war hingegen die 28- Tage- Sterblichkeit mit und ohne Immunsuppression nicht signifikant unterschiedlich (31.3% vs. 28.8%) [32].

Bei einer weltweiten Multicenterstudie mit 13780 Patienten konnten Gustot et al. zeigen, dass 53.1% der Patienten mit schwerer Sepsis und Leberzirrhose und 79.9% mit septischem Schock und Leberzirrhose innerhalb von 60 Tagen verstarben [75]. In einer vergleichbaren Untersuchung von Galbois et al lag die Krankenhausmortalitätsrate von Patienten mit septischen Schock und Leberzirrhose bei 74.5% (Intensivmortalitätsrate 70.1%) [20].

In der Gegenüberstellung mit den vergleichenden Studien waren die Mortalitätsraten unserer Studie fast ausnahmslos niedriger. Lediglich war die Sterblichkeit bei unserer Untersuchung bei Patienten mit schwerer Immunsuppression und mit dialysepflichtigem Nierenversagen höher als bei den vergleichenden Studien.

4.5. Therapiebegrenzung

Die Ergebnisse unserer Studie zeigen, dass es bei der Gruppe der Verstorbenen mit 80% (n= 60) [Vorenthalt von Therapien: 76.6% (n=59); Beenden von Therapien: 50.6% (n=39)] im Vergleich zu den Überlebenden mit 8.3% (n=13) [Vorenthalt von Therapien: 8.3% (n=13); Beenden von Therapien: 0.6% (n=1)] wesentlich häufiger zu einer Therapiebegrenzung kam. Die häufigsten Gründe für die Limitierung stellten Sepsis mit 74% (n=57), chronische Erkrankungen 64.9% (n=50), Multiorganversagen 50.6% (n=39), Familienwille 50.6% (n=39) und Ausreizung der Therapie mit 42.9% (n=33) dar (Mehrfachnennung möglich).

Bei einer wissenschaftlichen Arbeit von Riessen et al. die sich mit Therapiezieländerungen von Patienten auf einer internistischen Intensivstation beschäftigt hat, konnte gezeigt werden, dass 19% der Verstorbenen eine Maximaltherapie, 7% eine Behandlung entsprechend Best supportive care, 37% ein Vorenthalt von Therapien und 37% ein Beenden von Therapien erhielten [50].

Eine Untersuchung zu Therapiebegrenzungen auf einer chirurgischen Intensivstation ergab, dass 69.5% der Verstorbenen eine Limitierung im Sinne eines Vorenthaltens und/oder Beendens der Therapie hatten [76].

Bei einer französischen Studie mit chirurgischen sowie internistischen Intensivpatienten lag bei 42% der Verstorbenen eine Therapielimitierung vor. Dabei entsprachen 6% einer „Nicht Eskalation der Therapie“ (Krankenhausmortalität: 44%), 17% einem Vorenthalt von Therapien (Krankenhausmortalität: 81%) und 19% einem Beenden von Therapien (Krankenhausmortalität: 96%) [77].

Die zum Teil voneinander abweichenden Ergebnisse könnten unter anderem durch unterschiedliche Definitionen bei der Erfassung der Therapiebegrenzung begründet sein, d.h. entsprechen mehrerer Kategorien gleichzeitig gegenüber nur einer. In dem von uns untersuchten Kollektiv lag beispielsweise, durch möglicher Mehrfachnennung, bei 39 (50%) von 59 (75%) der verstorbenen Patienten die einen Vorenthalt von Therapien hatten gleichzeitig auch ein Beenden von Therapien vor. Dem Gegenüber wurde bei Riessen et al. nur die Therapielimitierung zum Todeszeitpunkt berücksichtigt, wodurch keine Mehrfachnennung möglich war [50]. Zudem können Unterschiede im Patientengut (z.B. höherer Anteil an elektiven chirurgischen Patienten) sowie kulturelle, religiöse und rechtliche Aspekte in anderen Ländern sich hier ausgewirkt haben

Zusammenfassend ging die hohe Rate an chronischen Komorbiditäten in unserer Studie auch mit einem vergleichsweise hohen Anteil an Therapiebegrenzungen einher.

4.6. Fazit

Eine Mortalitätsrate von 33.2% bei einer standardisierten Mortalitätsrate (SMR) von 0.68 zeigt, dass trotz einer guten intensivmedizinischer Therapie immer noch viele Patienten bei einer schweren Sepsis und septischen Schock versterben. Bei den Verstorbenen findet sich in einem hohen Anteil schon vor Aufnahme in das Krankenhaus oft eine starke Beeinträchtigung des täglichen Lebens sowie relevante Komorbiditäten. Die Studie hat zudem noch einmal verdeutlicht, dass

die Sterblichkeit stark von der Schwere der Begleiterkrankungen abhängt. Einzelne Komorbiditäten wie z.B. schwere Lungenerkrankung/pulmonale Hypertonie, schwere maligne Erkrankungen und schwere Lebererkrankungen waren mit einer besonders hohen Mortalität assoziiert. Diese Beobachtung deckt sich darüber hinaus auch mit den Einschätzungen der Begutachter der Todesursache, wonach nur 7.7% rein an den Folgen der Sepsis verstarben, hingegen 28.2% in erster Linie an Komorbiditäten.

Die hier an einem kleinen aber sehr detailliert analysiertem Patientenkollektiv erhobenen Hypothesen sollten in größeren Studienpopulation evtl. im internationalen Vergleich überprüft werden. Am geeignetsten wäre dafür eine multizentrisch prospektiv angelegte internationale Studie, die ebenfalls qualitativ die Begleiterkrankungen erfasst und eine zeitnahe Bewertung der Todesursache sowie der angewendeten Therapiebegrenzungen beinhaltet.

5. Zusammenfassung

Trotz aller Verbesserungen in der Sepsistherapie beträgt die Mortalitätsrate immer noch zwischen 30-50%. Einzelne Komorbiditäten verbunden mit Sepsis sind zudem mit einer höheren Mortalität assoziiert.

Ziel der Studie war es daher den Einfluss relevanter Komorbiditäten in Bezug auf die Todesursache von Patienten mit schwerer Sepsis und septischen Schock zu untersuchen. Dafür wurden während 12/2010 und 05/2015 235 Patienten mit schwerer Sepsis und septischen Schock, die auf der internistischen Intensivstation an der Universitätsklinik Tübingen behandelt wurden, in die retrospektive Studie aufgenommen. Alle Patienten waren dabei älter als 18 Jahre und hatten bei Aufnahme keine Therapiebeschränkung. Die Komorbiditäten wurden in erster Linie durch den Charlson Comorbidity Index (CCI) und einer zur Beurteilung der Schwere der Komorbiditäten (Charlson Score of the Severity of Comorbidities, CSSC) modifizierten Version erfasst. Darüber hinaus wurden noch weitere Scores wie der SAPS II, SOFA, Sepsis Severity Score (SSS) und KNAUS Score bei allen Patienten erhoben. Schließlich ordneten vier Begutachter (Doktorand, internistischer Intensivmediziner, internistische Fachspezialisten und einen Anästhesisten) nach einer Begutachtung der medizinischen Dokumentation die Todesursache einer von vier Kategorien zu.

Die Auswertung der Daten ergab eine Krankenhausmortalität von 33.2%(78/235). Der mediane (Q1-3) SOFA Score betrug in dem verstorbenen Patientenkollektiv 11 Pkt. (8-13) und bei den Überlebenden 9 Pkt. (6-11). Die standardisierte Mortalitätsrate berechnet durch den SAPS II ergab 0.73, durch SSS 0.684. Der mediane (Q1-3) CSSC mit Alterskorrektur unter den Verstorbenen lag bei 8 Pkt. (6-10) und bei den Überlebenden 7 Pkt. (4-9). Die Mortalitätsraten variierten von 15.6% bei Patienten mit niedrigem CSSC (0-1 Pkt., n=24) zu 56.3% bei Patienten mit sehr hohem CSSC (>10, n=22). Patienten mit einem Alter <50 Jahren hatten eine deutlich niedrigere Mortalität (21.6%) als Patienten > 50 Jahre (36.7%) der. Hinsichtlich der Komorbiditäten fiel auf, dass

40% aller Patienten und 50% der Verstorbenen unter Immunsuppression standen. Eine überdurchschnittlich hohe Mortalität zeigten Patienten mit schwerer chronischer Lungenerkrankung/pulmonaler Hypertonie (52.9%, n=9/17), schwerer maligner Erkrankung (48.6%, n=17/35) und schwerer Lebererkrankung (47.6%, n=10/21). Lediglich 5.1% der Verstorbenen hatten vor dem Krankenhausaufenthalt einen normalen Gesundheitszustand (KNAUS A), hingegen 41% eine starke Beeinträchtigung im täglichen Leben (KNAUS D). Bei der subjektiven Bewertung der Todesursache wurde bei 7.7% der Fälle Sepsis als führende Todesursache angeführt, bei 31.4% Sepsis und relevante Komorbiditäten, bei 32.7% Sepsis und Komorbiditäten gleichermaßen und bei 28.2% Komorbiditäten als führende Todesursache bei nur begleitender Sepsis. Im Verlauf der Behandlung kam es bei 80% (n= 60) der Verstorbenen gegenüber 8.3% (n=13) der Überlebenden wesentlich häufiger zu einer Therapielimitierung. Schlussfolgernd lässt sich festhalten, dass relevante Komorbiditäten in dem von uns untersuchten Patientenkollektiv von internistischen Intensivpatienten mit schwerer Sepsis und septischen Schock sehr verbreitet waren und als beeinflussender Faktor bzw. führende Todesursache bei einem Großteil der Verstorbenen angesehen werden können.

6. Anhang

Charlson Score of the Severity of Comorbidities (CSSC)

Erkrankung	Multiplikator	Leicht (1 Pkt.)	Mittel(2Pkt.)	SSchwer(3Pkt.)	Punkte
Herzinsuffizienz ¹	1				
Herzinfarkt	1				
pAVk ²	1				
Erkrankungen des ZNS ³	1				
Demenz	1				
Lungenerkrankungen ⁴	1				
Rheumatologische Erkrankungen	1				
Immunsuppression ⁵	1				
Pulmonale Hypertonie ⁶	1				
Ulkuserkrankungen ⁷	1				
Lebererkrankung ⁸	1				
Diabetes mellitus	1				
Nierenerkrankungen ⁹	1				
solide Tumor ¹⁰	1				
Lymphom	1				
Leukämie ¹¹	1				
HIV/AIDS	1;2(bei Schwer)	/			
metastasierender Tumor	2	/	/		
Summe					

Einstufung

Eingruppierung anhand der Behandlungsart und aufgrund von physiologischen Parametern.

Bei Neumanifestation von Erkrankungen gilt ein Beobachtungszeitraum von 24Std. nach stationärer Aufnahme.

Bei möglicher Eingruppierung in zwei Kategorien (z.B. NYHA III mit hausärztlicher Behandlung) ist immer die höhere Gruppierung auszuwählen.

- **hausärztliche Behandlung:** Behandlung der Erkrankung durch Hausarzt (z.B. Medikamente) die keiner Therapie durch einen spezialisierten Facharzt bedarf
- **ambulante Behandlung:** aktuelle therapeutische Behandlung/Betreuung in einer ambulanten Einrichtung eines Krankenhauses oder einer vergleichbaren ambulanten Einrichtung (z.B. Dialyseeinrichtung, spezialisierte Facharztpraxis, Physio-, Ergo-, Logopädie)
- **stationäre Behandlung:** aktuelle Behandlung im Krankenhaus, bei Demenz auch Altenheime

Herzinsuffizienz¹

- Leicht: bestehende Herzinsuffizienz mit keinen bis leichten Beeinträchtigungen im Alltag und ggf. hausärztlicher Behandlung, Herzinsuffizienz liegt weniger als 5 Jahre zurück oder NYHA I, II; Ejektionsfraktion (EF) 45-54%
- Mittel: aktuelle ambulante Behandlung bei Herzinsuffizienz, mindestens ein stationärer Krankenhausaufenthalt innerhalb der letzten 12 Monate aufgrund von Herzinsuffizienz oder NYHA III; EF 30-44%
- Schwer: aktuelle stationäre Behandlung aufgrund von Herzinsuffizienz oder NYHA IV; EF < 30%

Herzinfarkt

- Leicht: stattgehabter Herzinfarkt der weniger als 5 Jahre zurückliegt (NSTEMI, STEMI) und ggf. hausärztlicher Behandlung
- Mittel: aktuelle ambulante Behandlung aufgrund eines stattgehabten Herzinfarktes (NSTEMI, STEMI), mindestens ein stationärer Krankenhausaufenthalt innerhalb der letzten 12 Monate aufgrund von Herzinfarkt
- Schwer: aktuelle stationäre Behandlung aufgrund eines Herzinfarktes (NSTEMI, STEMI) oder Asystolie, Kammerflimmern, kardiogener Schock

pAVK²

- Leicht: bestehende pAVK mit keinen bis leichten Beeinträchtigungen im Alltag und ggf. hausärztlicher Behandlung, weniger als 5 Jahre zurückliegende, abgeschlossene Behandlung oder Stadium I
- Mittel: aktuelle ambulante Behandlung bei pAVK, mindestens ein stationärer Krankenhausaufenthalt innerhalb der letzten 12 Monate aufgrund von pAVK oder Stadium IIa
- Schwer: aktuelle stationäre Behandlung aufgrund von pAVK oder Stadium IIb, III, IV, bestehendes Gangrän

Erkrankungen des ZNS³

- Leicht: Erkrankungen des ZNS mit keinen bis leichten Beeinträchtigungen im Alltag und ggf. hausärztlicher Behandlung, weniger als 5 Jahre zurückliegende Erkrankungen des ZNS
- Mittel: aktuelle ambulante Behandlung bei stattgehabter Erkrankung des ZNS, mindestens ein stationärer Krankenhausaufenthalt innerhalb der letzten 12 Monate aufgrund von Erkrankungen des ZNS oder mittelschweren funktionellen Einschränkungen (z.B. Aphasie, Dysphagie, Hemi- oder Paraplegie)
- Schwer: aktuelle stationäre Behandlung aufgrund einer Erkrankung des ZNS oder bedingt durch Komplikationen resultierend aus Langzeitfolgen von Erkrankungen des ZNS (Aspirationspneumonie etc.)

Demenz

- Leicht: bestehende Demenz mit keinen bis leichten Beeinträchtigungen im Alltag und ggf. hausärztlicher Behandlung
- Mittel: aktuelle ambulante Behandlung aufgrund von Demenz, mindestens ein stationärer Krankenhausaufenthalt innerhalb der letzten 12 Monate aufgrund von Demenz oder keine selbstständige Organisation des täglichen Lebens möglich
- Schwer: aktuelle stationäre Behandlung aufgrund von Demenz oder durch Komplikationen resultierend aus Demenz

Lungenerkrankungen⁴

- Leicht: bestehende Lungenerkrankung mit keinen bis leichten Beeinträchtigungen im Alltag und ggf. hausärztlicher Behandlung, weniger als 5 Jahre zurückliegende Lungenerkrankung oder GOLD I
- Mittel: aktuelle ambulante Behandlung aufgrund von Lungenerkrankungen, mindestens ein stationärer Krankenhausaufenthalt innerhalb der letzten 12 Monate aufgrund von Lungenerkrankungen oder GOLD II, III
- Schwer: aktuelle stationäre Behandlung aufgrund einer Lungenerkrankung oder GOLD IV, O₂- Dauertherapie

Rheumatologische Erkrankungen

- Leicht: bestehende rheumatologische Erkrankungen mit keinen bis leichten Beeinträchtigungen im Alltag und ggf. hausärztlicher Behandlung, weniger als 5 Jahre zurückliegende Behandlung aufgrund einer rheumatologischen Erkrankung
- Mittel: aktuelle ambulante Behandlung aufgrund einer rheumatologischen Erkrankung, mindestens ein stationärer Krankenhausaufenthalt innerhalb der letzten 12 Monate aufgrund einer rheumatologischen Erkrankung oder mittelschweren Beeinträchtigungen im Alltag
- Schwer: aktuelle stationäre Behandlung aufgrund einer rheumatologischen Erkrankung

Immunsuppression⁵

- Leicht: bestehende leichte Immunsuppression (z.B. chr. ambulante Dauertherapie, Kortikoide bis Tagesdosis von 7,5 mg Prednisolonäquivalent) und ggf. hausärztlicher Behandlung
- Mittel: aktuelle ambulante Behandlung aufgrund von Immunsuppression (z.B. Stoßtherapie, Kombinationstherapie, Steroide (Prednisolonäquivalent >7,5mg) Immunsuppressiva, -modulatoren), mindestens ein stationärer Krankenhausaufenthalt innerhalb der letzten 12 Monate aufgrund von Immunsuppression
- Schwer: aktuelle stationäre Behandlung aufgrund von Immunsuppression (z.B. Aplasie, Zytostatikatherapie) oder bestehende Aplasie, Zytostatikatherapie (auch ambulant)

Pulmonale Hypertonie⁶

- Leicht: bestehende pulmonale Hypertonie mit keinen bis leichten Beeinträchtigungen im Alltag und ggf. hausärztlicher Behandlung, weniger als 5 Jahre zurückliegende Behandlung aufgrund von pulmonaler Hypertonie oder WHO-Stadium I, II; PAP 25-55mmHg
- Mittel: aktuelle ambulante Behandlung aufgrund von pulmonaler Hypertonie, mindestens ein stationärer Krankenhausaufenthalt innerhalb der letzten 12 Monate aufgrund von pulmonaler Hypertonie oder WHO-Stadium III; PAP >55mmHg
- Schwer: aktuelle stationäre Aufnahme aufgrund von pulmonaler Hypertonie oder WHO-Stadium IV; PAP >55mmHg mit reduzierter rechts ventrikulärer-Funktion

Ulkus⁷

- Leicht: weniger als 5 Jahre zurückliegende Behandlung aufgrund eines Ulkus und ggf. hausärztlicher Behandlung
- Mittel: aktuelle ambulante Behandlung aufgrund eines Ulkus, mindestens ein stationärer Krankenhausaufenthalt innerhalb der letzten 12 Monate aufgrund eines Ulkus
- Schwer: aktuelle stationäre Behandlung aufgrund eines Ulkus

Lebererkrankungen⁸

- Leicht: bestehende Lebererkrankung mit keinen bis leichten Beeinträchtigungen im Alltag und ggf. hausärztlicher Behandlung, weniger als 5 Jahre zurückliegende Behandlung wegen einer Lebererkrankung oder CHILD A; MELD-Score 6-20
- Mittel: aktuelle ambulante Behandlung aufgrund einer Lebererkrankung, mindestens ein stationärer Krankenhausaufenthalt innerhalb der letzten 12 Monate aufgrund einer Lebererkrankung oder CHILD B; MELD-Score 21-30
- Schwer: aktuelle stationäre Behandlung aufgrund einer Lebererkrankung oder CHILD C; MELD-Score 31-40; Vorhandensein von Ösophagus-, Fundusvarizen aufgrund von Lebererkrankungen

Diabetes mellitus

- Leicht: bestehender Diabetes mellitus mit keinen bis leichten Beeinträchtigungen im Alltag und ggf. hausärztlicher Behandlung, weniger als 5 Jahre zurückliegende Behandlung aufgrund eines Diabetes mellitus
- Mittel: aktuelle ambulante Behandlung aufgrund eines Diabetes mellitus, mindestens ein stationärer Krankenhausaufenthalt innerhalb der letzten 12 Monate aufgrund eines Diabetes mellitus oder Endorganschädigungen aufgrund eines Diabetes mellitus
- Schwer: aktuelle stationäre Aufnahme aufgrund eines Diabetes mellitus oder akute Ketoazidose, akutes hyperosmolares Koma, akute Hypoglykämie

Nierenerkrankungen⁹

- Leicht: bestehende Nierenerkrankung mit keinen bis leichten Beeinträchtigungen im Alltag und ggf. hausärztlicher Behandlung, weniger als 5 Jahre zurückliegende Behandlung aufgrund einer Nierenerkrankung oder Stadium II, Kreatinin ca. 1,2 bis 1,4mg/dl
- Mittel: aktuelle ambulante Behandlung aufgrund einer Nierenerkrankung (inkl. (Dauer-) Dialyse), mindestens ein stationärer Krankenhausaufenthalt innerhalb der letzten 12 Monate aufgrund eines Diabetes mellitus oder Stadium III- V; Kreatinin >1,4 mg/dl
- Schwer: aktuelle stationäre Behandlung aufgrund einer Nierenerkrankung

Solider Tumor¹⁰

- Leicht: weniger als 5 Jahre zurückliegende Behandlung aufgrund eines soliden Tumors ohne Zeichen eines Rezidivs und ggf. hausärztlicher Behandlung
- Mittel: aktuelle ambulante Behandlung aufgrund eines bestehenden stabilen soliden Tumors, mindestens ein stationärer Krankenhausaufenthalt innerhalb der letzten 12 Monate aufgrund eines soliden Tumors oder bestehender solider Tumor
- Schwer: aktuelle stationäre Behandlung aufgrund eines soliden Tumors (z.B. OP, Zytostatikatherapie, Bestrahlung) oder durch Komplikationen im Zuge von Tumoraktivität (z.B. Tumorlysesyndrom)

Lymphom

- Leicht: bestehendes Lymphom das keiner spezialisierten fachärztlichen Behandlung bedarf aber ggf. hausärztlicher Behandlung, weniger als 5 Jahre zurückliegende abgeschlossene Behandlung aufgrund eines Lymphoms
- Mittel: aktuelle ambulante Behandlung aufgrund eines bestehenden stabilen Lymphoms, mindestens ein stationärer Krankenhausaufenthalt innerhalb der letzten 12 Monate aufgrund eines Lymphoms
- Schwer: aktuelle stationäre Behandlung aufgrund eines Lymphoms (z.B. Zytostatikatherapie, AK-Therapie) oder durch Komplikationen im Zuge von Lymphomaktivität (z.B. Tumorlysesyndrom) oder Zytostatikatherapie aufgrund von Lymphom

Leukämie¹¹

- Leicht: bestehende Leukämie die keiner spezialisierten fachärztlichen Behandlung bedarf aber ggf. hausärztlicher Behandlung, weniger als 5 Jahre zurückliegende abgeschlossene Behandlung aufgrund einer Leukämie (z.B. Z.n. Zytostatikatherapie, Z.n. SCX)
- Mittel: aktuelle ambulante Behandlung aufgrund einer bestehenden stabilen Leukämie, mindestens ein stationärer Krankenhausaufenthalt innerhalb der letzten 12 Monate aufgrund von Leukämie
- Schwer: aktuelle stationäre Behandlung aufgrund einer bestehenden Leukämie (z.B. Zytostatikatherapie) oder durch Komplikationen nach abgeschlossener Behandlung (z.B. GvHD bei Z.n. SCX) Zytostatikatherapie aufgrund von Leukämie

HIV/AIDS

- Leicht: /
- Mittel: aktuelle ambulante Behandlung aufgrund einer HIV- Infektion, mindestens ein stationärer Krankenhausaufenthalt innerhalb der letzten 12 Monate aufgrund von HIV oder bestehende HIV-Infektion
- Schwer: aktuelle stationäre Behandlung aufgrund einer HIV-Infektion, AIDS oder bestehen einer AIDS-Erkrankung

Metastasierender Tumor

- Leicht: /
- Mittel: /
- Schwer: aktuelle stationäre Behandlung aufgrund von Metastasen, Vorhandensein von Metastasen

Anmerkungen & Quellen:

¹ New York Heart Classification

(http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/HeartFailure/AboutHeartFailure/Classes-of-Heart-Failure_UCM_306328_Article.jsp#.VjjGOyyOtl)

² Stadieneinteilung nach Fontaine (Table 3, http://www.medscape.org/viewarticle/711179_4)

³ Beinhaltet TIA (transitorische ischämische Attacke), SHT (Schädelhirntrauma), Apoplex, MS (multiple Sklerose), Epilepsie etc.

⁴ COPD, Asthma bronchiale, chronische Bronchitis, Emphysem oder andere chronischen Lungenerkrankungen COPD GOLD, nicht berücksichtigt werden Pneumonien (<http://www.clevelandclinimed.com/medicalpubs/diseasemanagement/pulmonary/chronic-obstructive-pulmonary-disease/>)

⁵ Kortikoid	Dosis	
Prednison/Prednisolon	7,5	mg
Prednyliden	7,5	mg
6-Methylprednisolon	6	mg
Deflazadort	9-13,5	mg
Cloprednol	3,75-7,5	mg
Fluocortolon	7,5	mg
Triamcinolon	6	mg
Dexamethason	1,125	mg
Betamethason	1,125	mg

⁶ WHO-Stadien (http://www.pah-info.com/assets/PAH_Disease_Brochure.pdf)

⁷ Berücksichtigt werden gastrointestinale Ulcera sämtlicher Art, d.h. Ulcus duodeni, Ulcus ventriculi, Ulcus jejuni, Ulcus pyloricum, Ulcus recti

⁸ Child-Pugh-Score (<http://www.mdcalc.com/child-pugh-score-for-cirrhosis-mortality/>), MELD-Score (<http://reference.medscape.com/calculator/meld-score-end-stage-liver-disease>)

⁹ Stadieneinteilung entsprechend KDIGO (http://www.kdigo.org/meetings_events/pdf/KDOQI-KDIGO_Editorial_on_CKD_Classification.pdf); Näherungsweise Umrechnung GFR in Kreatinin bei $GFR \cdot \text{Kreatinin} = \text{konst.}$)

¹⁰ Ausgenommen sind ausschließlich kutane Tumore

¹¹ jegliche Form von malignen hämatologischen Erkrankungen (Leukämien, myeloproliferative Erkrankungen, MDS) ausgenommen Lymphome

Fragebogen zu Therapieentscheidung am Lebensende

1. Patient # _____ Aufnahme ITS: Datum: _____ Zeitpunkt: _____
 Entlassung ITS: Datum: _____ Zeitpunkt: _____
 Gestorben Ja ___ Nein ___ Wenn ja, Todesdatum: _____ Todeszeitpunkt: _____ Ort: _____

2. Therapie am Lebensende: Mehrfachnennungen möglich!

Maximaltherapie	Withhold	Withdraw	CPR durchgeführt	Hirntod
Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> n.a. <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> n.a. <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> n.a. <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/>

Maximaltherapie: maximale Eskalation der Therapie ohne jegliche Therapiebeschränkungen

Withhold: Entscheidung, eine Therapie *nicht zu beginnen* oder *nicht zu steigern*.

Withdraw: Entscheidung, eine Therapie zurückzunehmen oder zu beenden. Gilt auch für Nierenersatzverfahren oder Antibiotika.

CPR durchgeführt: wenn eine kardiopulmonale Reanimation *irgendwann während des ITS-Aufenthaltes* durchgeführt wurde.

Hirntod: nach vorausgegangener Hirntoddiagnostik. Ein Patient kann alle Kategorien erfüllen!

Beispiele: Comfort Care: Withdraw, Keine Steigerung der Katecholamine: Withhold, Nicht reanimieren/ DNR: Withhold
 Herzdruckmassage, aber nicht intubieren: Withhold, Finale Extubation: Withdraw

Achtung: Im Fall, dass Patient unter voller Therapie mit Beatmung verstirbt, gilt: Withhold, da CPR vorenthalten wurde

3. Zeitpunkt der ersten Therapielimitierung, die auf ITS erfolgte:

Datum ___/___/___ Zeit: ___:___ n.a.

Bei Patienten, die z.B. mit bereits vorbestehendem DNR aufgenommen werden, wird „NA“ angekreuzt.

4. War der Patient zum Zeitpunkt der Therapielimitierung entscheidungsfähig?

Nein Ja n.a.

Ebenso: Kann nur für Therapielimitierungen, die auf ITS erfolgten, mit „JA“ oder „Nein“ beantwortet werden, für Patienten mit vorbestehenden Therapielimitierungen n.a. ankreuzen

5. A. Wurde nach Wünschen des Patienten zu Therapielimitierungen gefragt, oder wurden Informationen dazu eingeholt?

Nein Ja n.a.

Wenn die Person, die die Entscheidungen trifft (i.d.R. Oberarzt oder Direktor/in der ITS) mit Patient, Angehörigen etc. über den mutmaßlichen Patientenwillen gesprochen haben

Wenn ja, von wem: Patient: Nein Ja Familie: Nein Ja Andere: Nein ___ Ja ___

B. Hatte der Patient eine Patientenverfügung? Nein Ja n.a.

C. Hatte der Patient eine Vorsorgevollmächtige/n oder gesetzlichen Betreuer? Nein Ja n.a.

D. Wenn der Patientenwille bekannt war, wurde er befolgt? Nein Ja n.a.

E. Mit wem wurde die Therapielimitierung besprochen?

Patient: Nein Ja Falls nein, war der Patient bewusstlos: Nein Ja
 Falls ja, Told: Nein Ja ; Asked: Nein Ja
 Gemeinsame Entscheidung: Nein Ja ; Andere

Asked: wenn der Arzt unschlüssig ist und das Gespräch benötigt, um die Entscheidung danach selber zu fällen.
 Told und Ask sind sozusagen Extreme, SDM liegt zwischendrin

Familie: Nein Ja Falls ja, Told: Nein Ja ; Asked: Nein Ja
 Gemeinsame Entscheidung: Nein Ja Andere

Wer war an der Entscheidung beteiligt? Arzt Pflegekraft Patient Familie andere Ärzte
 Andere

Alle ankreuzen, die bei Gesprächen involviert waren.

andere ITS Ärzte (z.B. Assistenzärzte) Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/>	Zuweisende Ärzte: Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/>	Konsiliarärzte Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/>	
Gründe warum nicht mit dem Patienten diskutiert wurde: Nicht verstanden <input type="checkbox"/> Bewusstlos/Inkompetent <input type="checkbox"/> n.a. <input type="checkbox"/> Andere <input type="checkbox"/> <i>Grund, warum nicht mit dem Patienten gesprochen wurde: Bezieht sich auf den ganzen ITS Verlauf und nur wenn überhaupt nicht mit dem Patienten gesprochen wurde -> meistens deshalb weil "unconscious/incompetent"</i>			
Gründe warum nicht mit der Familie diskutiert wurde: nicht verstanden <input type="checkbox"/> n.a. <input type="checkbox"/> keine Angehörigen <input type="checkbox"/> Patient spricht nicht auf Maximaltherapie an <input type="checkbox"/> n.a. <input type="checkbox"/> Andere <input type="checkbox"/> <i>Bezieht sich auf den ganzen Verlauf und nur, wenn überhaupt nicht mit der Familie gesprochen wurde, dann ist eine der vorgegebenen Möglichkeit anzukreuzen. „u.a.“ ist definiert als „überhaupt nie erreichbar“.</i>			

6. Wer hat als erstes das Thema der Therapielimitierung angesprochen?

ITS Ärzte <input type="checkbox"/>	Zuweisender Arzt <input type="checkbox"/>	Konsiliararzt <input type="checkbox"/>	Krankenschwestern <input type="checkbox"/>	Patient <input type="checkbox"/>	Familie <input type="checkbox"/>	Andere <input type="checkbox"/>
---------------------------------------	--	---	---	-------------------------------------	-------------------------------------	------------------------------------

7. Gründe für die Entscheidung zur Therapielimitierung

1. Schwere Sepsis/ Sept. Schock Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/>	2. Multiorganversagen Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/>	3. Neurologisch Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/>	4. Chronische Erkrankung Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/>
5. Patientenwille Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/>	6. Wille der Familie Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/>	7. Schlechte Lebensqualität Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/>	8. Therapie ausgereizt Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/>
9. Alter Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/>	10. Anderer Grund Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/>	Nummer des Hauptgrundes _____	

8. Wichtige Überlegungen, die bei Entscheidungen eine Rolle spielen

1. selbständige Entscheidung des Patienten Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/>	2. Im besten Interesse der Patienten Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/>	3. Gute medizinische Praxis, d.h. Entscheidung, dass volle Therapie nicht vorteilhaft oder angemessen ist Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/>	4. ITS Bett wurde gebraucht Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/>
5. Patientenverfügung Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/>	6. Anderer Grund Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/>	Wichtigste Überlegung _____	

9. Hauptschwierigkeiten bei der Entscheidung zur Therapielimitierung

1. Ethisch d.h. Konflikt mit den Wünschen von Familie oder Patient Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/>	2. Rechtliche Gründe Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/>	3. Fehlender Konsens innerhalb der Familie oder innerhalb des ITS Teams Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Falls Ja: zwischen Patient/Familie <input type="checkbox"/> ; ITS Team <input type="checkbox"/>	4. Religiöse Gründe Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/>	5. Keine größeren Bedenken Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/>
6. Anderer Grund Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/>			Nummern der wichtigsten Schwierigkeiten angeben _____	

10. Tabelle zur Therapielimitierung

Hier soll für jede der angegebenen Therapien die entsprechende Kategorie ausgefüllt werden: Withhold, Withdraw, continued: wenn die Therapie durchgeführt und NICHT limitiert wurde: n.a.: wenn die Therapie nicht durchgeführt wurde.

	Erste Begrenzung	Letzte Begrenzung
Datum		
Zeit		
Reanimation		
Intubation		
Mechanische Beatmung		
Katecholamine		
Totale parenterale Ernährung		
Enterale Ernährung		
Antibiose		
i.v. Flüssigkeiten		
Dialyse/ Nierenersatzverfahren		
Sedierung/ Analgesie		

Überblick Komorbiditäten (gesamt)

	Status											
	Überlebt				Verstorben				Alle			
	N	% von Gesamt	Zeile %	Spalte %	N	% von Gesamt	Zeile %	Spalte %	N	% von Gesamt	Zeile %	Spalte %
Herzinsuffizienz												
leicht	12	19,7%	63,2%	28,6%	7	11,5%	36,8%	36,8%	19	31,1%	100,0%	31,1%
mittel	11	18,0%	64,7%	26,2%	6	9,8%	35,3%	31,6%	17	27,9%	100,0%	27,9%
schwer	19	31,1%	76,0%	45,2%	6	9,8%	24,0%	31,6%	25	41,0%	100,0%	41,0%
Alle	42	68,9%	68,9%	100,0%	19	31,1%	31,1%	100,0%	61	100,0%	100,0%	100,0%
Herzinfarkt												
leicht	5	16,7%	62,5%	23,8%	3	10,0%	37,5%	33,3%	8	26,7%	100,0%	26,7%
mittel	7	23,3%	77,8%	33,3%	2	6,7%	22,2%	22,2%	9	30,0%	100,0%	30,0%
schwer	9	30,0%	69,2%	42,9%	4	13,3%	30,8%	44,4%	13	43,3%	100,0%	43,3%
Alle	21	70,0%	70,0%	100,0%	9	30,0%	30,0%	100,0%	30	100,0%	100,0%	100,0%
pAVK												
leicht	7	33,3%	70,0%	43,8%	3	14,3%	30,0%	60,0%	10	47,6%	100,0%	47,6%
mittel	3	14,3%	75,0%	52,2%	1	4,8%	25,0%	20,0%	4	19,0%	100,0%	19,0%
schwer	6	28,6%	85,7%	37,5%	1	4,8%	14,3%	20,0%	7	33,3%	100,0%	33,3%
Alle	16	76,2%	76,2%	100,0%	5	23,8%	23,8%	100,0%	21	100,0%	100,0%	100,0%
cerebrale Erkrankung												
leicht	8	21,6%	57,1%	34,8%	6	16,2%	42,9%	42,9%	14	37,8%	100,0%	37,8%
mittel	12	32,4%	63,2%	52,2%	7	18,9%	36,8%	50,0%	19	51,4%	100,0%	51,4%
schwer	3	8,1%	75,0%	13,0%	1	2,7%	25,0%	7,1%	4	10,8%	100,0%	10,8%
Alle	23	62,2%	62,2%	100,0%	14	37,8%	37,8%	100,0%	37	100,0%	100,0%	100,0%
Demenz												
leicht	2	33,3%	66,7%	50,0%	1	16,7%	33,3%	50,0%	3	50,0%	100,0%	50,0%
mittel	2	33,3%	100,0%	50,0%	0	0,0%	0,0%	0,0%	2	33,3%	100,0%	33,3%
schwer	0	0,0%	0,0%	0,0%	1	16,7%	100,0%	50,0%	1	16,7%	100,0%	16,7%
Alle	4	66,7%	66,7%	100,0%	2	33,3%	33,3%	100,0%	6	100,0%	100,0%	100,0%
Lungenerkrankung												
leicht	23	53,5%	74,2%	79,3%	8	18,6%	25,8%	57,1%	31	72,1%	100,0%	72,1%
mittel	1	2,3%	50,0%	3,4%	1	2,3%	50,0%	7,1%	2	4,7%	100,0%	4,7%
schwer	5	11,6%	50,0%	17,2%	5	11,6%	50,0%	35,7%	10	23,3%	100,0%	23,3%
Alle	29	67,4%	67,4%	100,0%	14	32,6%	32,6%	100,0%	43	100,0%	100,0%	100,0%
rheumatoide Erkrankung												
leicht	11	50,0%	84,6%	73,3%	2	9,1%	15,4%	28,6%	13	59,1%	100,0%	59,1%
mittel	4	18,2%	50,0%	26,7%	4	18,2%	50,0%	57,1%	8	36,4%	100,0%	36,4%
schwer	0	0,0%	0,0%	0,0%	1	4,5%	100,0%	14,3%	1	4,5%	100,0%	4,5%
Alle	15	68,2%	68,2%	100,0%	7	31,8%	31,8%	100,0%	22	100,0%	100,0%	100,0%
pulmonale Hypertonie												
leicht	9	34,6%	60,0%	64,3%	6	23,1%	40,0%	50,0%	15	57,7%	100,0%	57,7%
mittel	2	7,7%	50,0%	14,3%	2	7,7%	50,0%	16,7%	4	15,4%	100,0%	15,4%
schwer	3	11,5%	42,9%	21,4%	4	15,4%	57,1%	33,3%	7	26,9%	100,0%	26,9%
Alle	14	53,8%	53,8%	100,0%	12	46,2%	46,2%	100,0%	26	100,0%	100,0%	100,0%
Immunsuppression												
leicht	9	9,6%	56,3%	16,4%	7	7,4%	43,8%	17,9%	16	17,0%	100,0%	17,0%
mittel	36	38,3%	60,0%	65,5%	24	25,5%	40,0%	61,5%	60	63,8%	100,0%	63,8%
schwer	10	10,6%	56,6%	18,2%	8	8,5%	44,4%	20,5%	18	19,1%	100,0%	19,1%
Alle	55	58,5%	58,5%	100,0%	39	41,5%	41,5%	100,0%	94	100,0%	100,0%	100,0%
Immunsuppression (Ursache)												
Immunsuppression Lungenerkrankung	3	3,2%	50,0%	5,5%	3	3,2%	50,0%	7,7%	6	6,4%	100,0%	6,4%
Immunsuppression Autoimmunerkrankung	15	16,0%	57,7%	27,3%	11	11,7%	42,3%	28,2%	26	27,7%	100,0%	27,7%
Immunsuppression solider und metastasierender Tumor	6	6,4%	75,0%	10,9%	2	2,1%	25,0%	5,1%	8	8,5%	100,0%	8,5%
Immunsuppression Lymphom	8	8,5%	72,7%	14,5%	3	3,2%	27,3%	7,7%	11	11,7%	100,0%	11,7%
Immunsuppression Leukämie	8	8,5%	57,1%	14,5%	6	6,4%	42,9%	15,4%	14	14,9%	100,0%	14,9%
Immunsuppression Lebertransplantation	5	5,3%	55,6%	9,1%	4	4,3%	44,4%	10,3%	9	9,6%	100,0%	9,6%
Immunsuppression Nierentransplantation	3	3,2%	75,0%	5,5%	1	1,1%	25,0%	2,6%	4	4,3%	100,0%	4,3%
Immunsuppression Stammzelltransplantation	3	3,2%	42,9%	5,5%	4	4,3%	57,1%	10,3%	7	7,4%	100,0%	7,4%
Immunsuppression Sonstiges	4	4,3%	44,4%	7,3%	5	5,3%	55,6%	12,8%	9	9,6%	100,0%	9,6%
Alle	55	58,5%	58,5%	100,0%	39	41,5%	41,5%	100,0%	94	100,0%	100,0%	100,0%
Ulkus												
leicht	5	21,7%	55,6%	33,3%	4	17,4%	44,4%	50,0%	9	39,1%	100,0%	39,1%
mittel	9	39,1%	75,0%	60,0%	3	13,0%	25,0%	37,5%	12	52,2%	100,0%	52,2%
schwer	1	4,3%	50,0%	6,7%	1	4,3%	50,0%	12,5%	2	8,7%	100,0%	8,7%
Alle	15	65,2%	65,2%	100,0%	8	34,8%	34,8%	100,0%	23	100,0%	100,0%	100,0%
Lebererkrankung												
leicht	5	13,5%	62,5%	23,8%	3	8,1%	37,5%	18,8%	8	21,6%	100,0%	21,6%
mittel	5	13,5%	62,5%	23,8%	3	8,1%	37,5%	18,8%	8	21,6%	100,0%	21,6%
schwer	11	29,7%	52,4%	52,4%	10	27,0%	47,6%	62,5%	21	56,8%	100,0%	56,8%
Alle	21	56,8%	56,8%	100,0%	16	43,2%	43,2%	100,0%	37	100,0%	100,0%	100,0%
Diabetes mellitus												
leicht	31	37,8%	62,0%	55,4%	19	23,2%	38,0%	73,1%	50	61,0%	100,0%	61,0%
mittel	20	24,4%	74,1%	35,7%	7	8,5%	25,9%	26,9%	27	32,9%	100,0%	32,9%
schwer	5	6,1%	100,0%	8,9%	0	0,0%	0,0%	0,0%	5	6,1%	100,0%	6,1%
Alle	56	68,3%	68,3%	100,0%	26	31,7%	31,7%	100,0%	82	100,0%	100,0%	100,0%
Nierenerkrankung												
leicht	9	13,8%	69,2%	19,6%	4	6,2%	30,8%	21,1%	13	20,0%	100,0%	20,0%
mittel	34	52,3%	69,4%	73,9%	15	23,1%	30,6%	78,9%	49	75,4%	100,0%	75,4%
schwer	3	4,6%	100,0%	6,5%	0	0,0%	0,0%	0,0%	3	4,6%	100,0%	4,6%
Alle	46	70,8%	70,8%	100,0%	19	29,2%	29,2%	100,0%	65	100,0%	100,0%	100,0%
solider Tumor												
leicht	4	16,7%	57,1%	28,6%	3	12,5%	42,9%	30,0%	7	29,2%	100,0%	29,2%
mittel	7	29,2%	70,0%	50,0%	3	12,5%	30,0%	30,0%	10	41,7%	100,0%	41,7%
schwer	3	12,5%	42,9%	21,4%	4	16,7%	57,1%	40,0%	7	29,2%	100,0%	29,2%
Alle	14	58,3%	58,3%	100,0%	10	41,7%	41,7%	100,0%	24	100,0%	100,0%	100,0%
Lymphom												
mittel	4	21,1%	66,7%	36,4%	2	10,5%	33,3%	25,0%	6	31,6%	100,0%	31,6%
schwer	7	36,8%	53,8%	63,6%	6	31,6%	46,2%	75,0%	13	68,4%	100,0%	68,4%
Alle	11	57,9%	57,9%	100,0%	8	42,1%	42,1%	100,0%	19	100,0%	100,0%	100,0%
Leukämie												
leicht	4	22,2%	80,0%	40,0%	1	5,6%	20,0%	12,5%	5	27,8%	100,0%	27,8%
mittel	2	11,1%	40,0%	20,0%	3	16,7%	60,0%	37,5%	5	27,8%	100,0%	27,8%
schwer	4	22,2%	50,0%	40,0%	4	22,2%	50,0%	50,0%	8	44,4%	100,0%	44,4%
Alle	10	55,6%	55,6%	100,0%	8	44,4%	44,4%	100,0%	18	100,0%	100,0%	100,0%
HIV/AIDS												
schwer	0	0,0%	0,0%	0,0%	2	100,0%	100,0%	100,0%	2	100,0%	100,0%	100,0%
Alle	0	0,0%	0,0%	0,0%	2	100,0%	100,0%	100,0%	2	100,0%	100,0%	100,0%
metastasierter Tumor												
schwer	4	57,1%	57,1%	100,0%	3	42,9%	42,9%	100,0%	7	100,0%	100,0%	100,0%
Alle	4	57,1%	57,1%	100,0%	3	42,9%	42,9%	100,0%	7	100,0%	100,0%	100,0%

7. Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Die Arbeit wurde auf der internistischen Intensivstation der Uniklinik Tübingen unter Betreuung von Prof. Dr. Reimer Riessen durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Reimer Riessen, Leitender Oberarzt der Internistischen Intensivstation.

Die Erhebung der Daten wurde nach Einarbeitung durch Prof. Dr. Reimer Riessen von mir eigenständig durchgeführt. Die Beurteilung der Todesursachen fand in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Reimer Riessen, Daniel Thomas- Rüdgel, Prof. Dr. Ulrich Lauer, Prof. Dr. Peter Seizer, PD. Dr. Dr. Martin Müller, Dr. Mike Häntschel und Dr. Florian Kreth statt.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung durch das Institut für Biometrie in Person von Dr. Gunnar Blumenstock, dem Center for Sepsis Control and Care Jena in Person von Daniel Thomas-Rüdgel und durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbständig unter Betreuung von Prof. Dr. Reimer Riessen verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den

8. Literaturverzeichnis

1. Reinhart, B.D.F.M.B.P.K. *Sepsis fordert viel mehr Todesopfer als gedacht*. [Webpage] 2003-2004 02.11.2015 [cited 2015 10.11]; Available from: <http://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/774.php>.
2. Fleischmann, C., et al., *Hospital Incidence and Mortality Rates of Sepsis*. Dtsch Arztebl Int, 2016. **113**(10): p. 159-66.
3. Engel, C., et al., *Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study*. Intensive Care Med, 2007. **33**(4): p. 606-18.
4. Bone, R.C., et al., *Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine*. Chest, 1992. **101**(6): p. 1644-55.
5. Czura, C.J., "Merinoff symposium 2010: sepsis"-speaking with one voice. Mol Med, 2011. **17**(1-2): p. 2-3.
6. Levy, M.M., et al., *2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference*. Crit Care Med, 2003. **31**(4): p. 1250-6.
7. Reinhart, K., et al., [Prevention, diagnosis, treatment, and follow-up care of sepsis. First revision of the S2k Guidelines of the German Sepsis Society (DSG) and the German Interdisciplinary Association for Intensive and Emergency Care Medicine (DIVI)]. Anaesthesist, 2010. **59**(4): p. 347-70.
8. Singer, M., et al., *The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)*. Jama, 2016. **315**(8): p. 801-10.
9. Group, S.C.C.T., *Incidence of severe sepsis and septic shock in German intensive care units: the prospective, multicentre INSEP study*. Intensive Care Med, 2016. **42**(12): p. 1980-1989.
10. Padkin, A., et al., *Epidemiology of severe sepsis occurring in the first 24 hrs in intensive care units in England, Wales, and Northern Ireland*. Crit Care Med, 2003. **31**(9): p. 2332-8.
11. Rhodes, A., et al., *Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016*. Intensive Care Medicine, 2017. **43**(3): p. 304-377.
12. Kumar, A., et al., *Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock*. Critical Care Medicine, 2006. **34**(6): p. 1589-1596.
13. Mehta, R.L., et al., *Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury*. Crit Care, 2007. **11**(2): p. R31.
14. Network, T.A.R.D.S., *Ventilation with Lower Tidal Volumes as Compared with Traditional Tidal Volumes for Acute Lung Injury and the Acute Respiratory Distress Syndrome*. New England Journal of Medicine, 2000. **342**(18): p. 1301-1308.
15. Levy, M.M., et al., *Surviving Sepsis Campaign: Association Between Performance Metrics and Outcomes in a 7.5-Year Study*. Critical Care Medicine, 2015. **43**: p. 3-12.
16. Stevenson, E.K., et al., *Two decades of mortality trends among patients with severe sepsis: a comparative meta-analysis**. Crit Care Med, 2014. **42**(3): p. 625-31.
17. Kaukonen, K.M., et al., *Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012*. Jama, 2014. **311**(13): p. 1308-16.

18. Mohan, A., et al., *Development of a mortality prediction formula due to sepsis/severe sepsis in a medical intensive care unit*. Lung India, 2015. **32**(4): p. 313-9.
19. Bouza, C., et al., *Epidemiology and recent trends of severe sepsis in Spain: a nationwide population-based analysis (2006-2011)*. BMC Infect Dis, 2014. **14**: p. 3863.
20. Galbois, A., et al., *Improved Prognosis of Septic Shock in Patients With Cirrhosis: A Multicenter Study**. Critical Care Medicine, 2014. **42**: p. 1666-1675.
21. Kumar, G., et al., *Severe sepsis in hematopoietic stem cell transplant recipients**. Crit Care Med, 2015. **43**(2): p. 411-21.
22. Kim, W.Y., et al., *Analysis of progression in risk, injury, failure, loss, and end-stage renal disease classification on outcome in patients with severe sepsis and septic shock*. Journal of Critical Care, 2012. **27**: p. 104.e1-7.
23. Lilly, C.M., et al., *Benchmark data from more than 240,000 adults that reflect the current practice of critical care in the United States*. Chest, 2011. **140**(5): p. 1232-42.
24. Yang, Y., et al., *The effect of comorbidity and age on hospital mortality and length of stay in patients with sepsis*. Journal of Critical Care, 2010. **25**: p. 398-405.
25. Barlera, S., et al., *Predictors of mortality in 6975 patients with chronic heart failure in the Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico-Heart Failure trial: proposal for a nomogram*. Circ Heart Fail, 2013. **6**(1): p. 31-9.
26. Hillege, H.L., et al., *Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure*. Circulation, 2006. **113**(5): p. 671-8.
27. Lim, C.C., et al., *Chronic kidney disease, cardiovascular disease and mortality: A prospective cohort study in a multi-ethnic Asian population*. Eur J Prev Cardiol, 2015. **22**(8): p. 1018-26.
28. Leivseth, L., et al., *GOLD classifications and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: the HUNT Study, Norway*. Thorax, 2013. **68**(10): p. 914-21.
29. D'Amico, G., G. Garcia-Tsao, and L. Pagliaro, *Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies*. J Hepatol, 2006. **44**(1): p. 217-31.
30. D'Amico, G., et al., *Competing risks and prognostic stages of cirrhosis: a 25-year inception cohort study of 494 patients*. Aliment Pharmacol Ther, 2014. **39**(10): p. 1180-93.
31. Yende, S., T.J. Iwashyna, and D.C. Angus, *Interplay between sepsis and chronic health*. Trends in Molecular Medicine, 2014. **20**: p. 234-238.
32. Tolsma, V., et al., *Sepsis severe or septic shock: outcome according to immune status and immunodeficiency profile*. Chest, 2014. **146**(5): p. 1205-13.
33. Quenot, J.-P., et al., *The epidemiology of septic shock in French intensive care units: the prospective multicenter cohort EPISS study*. Critical Care (London, England), 2013. **17**: p. R65.
34. Charlson, M.E., et al., *A new Method of Classifying prognostic Comorbidity in longitudinal:development and validation*. J Chronic Dis, 1987. **40**(5): p. 373-83.
35. Cui, Y., et al., *Comparison of Charlson's weighted index of comorbidities with the chronic health score for the prediction of mortality in septic patients*. Chin Med J (Engl), 2014. **127**(14): p. 2623-7.
36. V, L., et al., *Hospital deaths in patients with sepsis from 2 independent cohorts*. JAMA, 2014.
37. Knaus, W.A., et al., *APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system*. Critical Care Medicine, 1981. **9**: p. 591-597.
38. Knaus, W.A., et al., *APACHE II: a severity of disease classification system*. Crit Care Med, 1985. **13**(10): p. 818-29.

39. Le Gall, J.R., S. Lemeshow, and F. Saulnier, *A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study*. *Jama*, 1993. **270**(24): p. 2957-63.
40. Dabhi, A.S., S.S. Khedekar, and V. Mehalingam, *A Prospective Study of Comparison of APACHE-IV & SAPS-II Scoring Systems and Calculation of Standardised Mortality Rate in Severe Sepsis and Septic Shock Patients*. *J Clin Diagn Res*, 2014. **8**(10): p. Mc09-13.
41. Vincent, J.L., et al., *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*. *Intensive Care Med*, 1996. **22**(7): p. 707-10.
42. Vincent, J.L., et al., *Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine*. *Crit Care Med*, 1998. **26**(11): p. 1793-800.
43. Macdonald, S.P., et al., *Comparison of PIRO, SOFA, and MEDS scores for predicting mortality in emergency department patients with severe sepsis and septic shock*. *Acad Emerg Med*, 2014. **21**(11): p. 1257-63.
44. Jones, A.E., S. Trzeciak, and J.A. Kline, *The Sequential Organ Failure Assessment score for predicting outcome in patients with severe sepsis and evidence of hypoperfusion at the time of emergency department presentation*. *Crit Care Med*, 2009. **37**(5): p. 1649-54.
45. Dhainaut, J.F., et al., *Treatment effects of drotrecogin alfa (activated) in patients with severe sepsis with or without overt disseminated intravascular coagulation*. *J Thromb Haemost*, 2004. **2**(11): p. 1924-33.
46. Taylor, F.B., Jr., et al., *Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation*. *Thromb Haemost*, 2001. **86**(5): p. 1327-30.
47. Osborn, T.M., et al., *Sepsis Severity Score: An Internationally Derived Scoring System From the Surviving Sepsis Campaign Database**. *Critical Care Medicine*, 2014. **42**: p. 1969-1976.
48. Thompson, B.T., et al., *Challenges in end-of-life care in the ICU: statement of the 5th International Consensus Conference in Critical Care: Brussels, Belgium, April 2003: executive summary*. *Crit Care Med*, 2004. **32**(8): p. 1781-4.
49. Bundestag, *Drittes Gesetz zur Änderung des Betreuungsrechts*. 2009: p. 2286-2287.
50. Riessen, R., et al., *[End-of life decisions in intensive care units. Influence of patient wishes on therapeutic decision making]*. *Med Klin Intensivmed Notfmed*, 2013. **108**(5): p. 412-8.
51. Bloos, F., et al., *Effect of a multifaceted educational intervention for anti-infectious measures on sepsis mortality: a cluster randomized trial*. *Intensive Care Med*, 2017.
52. Caironi, P., et al., *Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock*. *N Engl J Med*, 2014. **370**(15): p. 1412-21.
53. Riessen, R., et al., *Katecholamine: Pro und Kontra*. *Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin*, 2016. **111**(1): p. 37-46.
54. Donnino, M.W., et al., *Thiamine deficiency in critically ill patients with sepsis*. *Journal of Critical Care*, 2010. **25**(4): p. 576-581.
55. Liu, X., et al., *Clinical characteristics and long-term prognosis in patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction in China*. *Heart Lung Circ*, 2014. **23**(9): p. 818-26.
56. Sprung, C.L., et al., *End-of-life practices in European intensive care units: the Ethicus Study*. *Jama*, 2003. **290**(6): p. 790-7.

57. Peat, J.K. and B. Barton, *Medical Statistics : A Guide to Data Analysis and Critical Appraisal*. Vol. 1st ed. 2005, Malden, Mass: BMJ Books.
58. Fleiss, J.L., *Measuring nominal scale agreement among many raters*. Psychological Bulletin, 1971. **76**(5): p. 378-382.
59. Moskowitz, A., et al., *Reasons for death in patients with sepsis and septic shock*. J Crit Care, 2017. **38**: p. 284-288.
60. Ridgeon, E., et al., *Validation of a classification system for causes of death in critical care: an assessment of inter-rater reliability*. Crit Care Resusc, 2016. **18**(1): p. 50-4.
61. Daviaud, F., et al., *Timing and causes of death in septic shock*. Ann Intensive Care, 2015. **5**(1): p. 16.
62. Yebenes, J.C., et al., *Epidemiology of sepsis in Catalonia: analysis of incidence and outcomes in a European setting*. Ann Intensive Care, 2017. **7**(1): p. 19.
63. Dreiherr, J., et al., *Temporal trends in patient characteristics and survival of intensive care admissions with sepsis: a multicenter analysis**. Crit Care Med, 2012. **40**(3): p. 855-60.
64. Khwannimit, B., R. Bhurayanontachai, and V. Vattanavanit, *Validation of the Sepsis Severity Score Compared with Updated Severity Scores in Predicting Hospital Mortality in Sepsis Patients*. Shock, 2016.
65. Sirvent, J.M., et al., *Fluid balance in sepsis and septic shock as a determining factor of mortality*. Am J Emerg Med, 2015. **33**(2): p. 186-9.
66. de Azevedo, J.R., et al., *Prognostic evaluation of severe sepsis and septic shock: procalcitonin clearance vs Delta Sequential Organ Failure Assessment*. J Crit Care, 2015. **30**(1): p. 219.e9-12.
67. Innocenti, F., et al., *SOFA score in septic patients: incremental prognostic value over age, comorbidities, and parameters of sepsis severity*. Intern Emerg Med, 2017.
68. Lee, S.M., et al., *Lactate Clearance and Vasopressor Seem to Be Predictors for Mortality in Severe Sepsis Patients with Lactic Acidosis Supplementing Sodium Bicarbonate: A Retrospective Analysis*. PLoS One, 2015. **10**(12): p. e0145181.
69. de Montmollin, E., et al., *Outcomes in critically ill cancer patients with septic shock of pulmonary origin*. Shock (Augusta, Ga.), 2013. **39**: p. 250-254.
70. Singh, R.K., et al., *Prospective comparison of new Japanese Association for Acute Medicine (JAAM) DIC and International Society of Thrombosis and Hemostasis (ISTH) DIC score in critically ill septic patients*. Thromb Res, 2012. **129**(4): p. e119-25.
71. Gando, S., et al., *A multicenter, prospective validation study of the Japanese Association for Acute Medicine disseminated intravascular coagulation scoring system in patients with severe sepsis*. Critical Care, 2013. **17**: p. R111.
72. Ogura, H., et al., *Epidemiology of severe sepsis in Japanese intensive care units: A prospective multicenter study*. Journal of Infection and Chemotherapy, 2014. **20**: p. 157-162.
73. Marik, P.E., et al., *Hydrocortisone, Vitamin C, and Thiamine for the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock: A Retrospective Before-After Study*. Chest, 2017. **151**(6): p. 1229-1238.
74. Sakhuja, A., et al., *Acute Kidney Injury Requiring Dialysis in Severe Sepsis*. Am J Respir Crit Care Med, 2015. **192**(8): p. 951-7.
75. Gustot, T., et al., *Impact of infection on the prognosis of critically ill cirrhotic patients: results from a large worldwide study*. Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver, 2014. **34**: p. 1496-1503.
76. Graw, J.A., et al., *End-of-life decisions in intensive care medicine-shared decision-making and intensive care unit length of stay*. World J Surg, 2015. **39**(3): p. 644-51.

77. Lautrette, A., et al., *Respective impact of no escalation of treatment, withholding and withdrawal of life-sustaining treatment on ICU patients' prognosis: a multicenter study of the Outcomerea Research Group*. *Intensive Care Med*, 2015. **41**(10): p. 1763-72.p. 1763-72.

9. Danksagung

Allen voran möchte ich voller Stolz auf die niedergelegte Arbeit meinem Betreuer Prof. Dr. med. Reimer Riessen für seine große Unterstützung danken. Mit seiner motivierenden Persönlichkeit hat er es in unzähligen anregenden Diskussionen stets geschafft mich für die Thematik zu begeistern und mir die nötige Struktur für das wissenschaftliche Arbeiten zu geben. Vielen herzlichen Dank, Reimer!

Ich danke meinen Eltern für die Möglichkeit des Medizinstudiums und ihre motivierenden Worte in Situationen der Ernüchterung.

Besonders möchte ich auch Katharina danken, die mir stets den Rücken freigehalten und mich in meinem Vorhaben unterstützt hat.

Ich danke auch Prof. Dr. Ulrich Lauer (Gastroenterologie, Hepatologie), Prof. Dr. Peter Seizer (Kardiologie), PD. Dr. Dr. Martin Müller (Hämatologie/Onkologie), Dr. Maik Häntschel (Pulmologie), Dr. Florian Kreth (Leiter der Internistischen Notaufnahme), Dr. Daniel Thomas-Rüddel (Center for Sepsis Control and Care Jena), Prof. Dr. Michael Haap (Internistische Intensivstation) und Anna Heigl für die großartige Mitarbeit und Unterstützung.