

Aus der  
Klinik für Anaesthesiologie  
Klinikum der Universität München  
Direktor: Prof. Dr. med. Bernhard Zwißler

***Vergleich von Inflammationsparametern bei Patienten mit  
Sepsis als Funktion der Definitionen nach Sepsis-2 und Sepsis-3***



Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Sebastian Gestrich  
aus  
München

2024

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. med. Ines Kaufmann

Mitberichterstatter: PD Dr. med. Gregor Iwan Kemming

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Prof. Dr. med. Gustav Schelling

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 06.06.2024

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. EINLEITUNG.....</b>	<b>4</b>
1.1. HISTORIE DER SEPSIS .....	4
1.2. EPIDEMIOLOGIE DER SEPSIS .....	5
1.3. PATHOPHYSIOLOGIE DER SEPSIS .....	6
1.4. DEFINITIONEN DER SEPSIS.....	10
1.5. SCORING-SYSTEME .....	13
1.6. BIOMARKER DER SEPSIS .....	14
1.7. ZIELSETZUNG DIESER ARBEIT .....	17
<b>2. MATERIAL UND METHODEN.....</b>	<b>19</b>
2.1. PATIENTEN UND STUDIENDESIGN .....	19
2.2. BESTIMMUNG DER INFLAMMATORISCHEN BIOMARKER .....	21
2.3. STATISTISCHE ANALYSE .....	21
<b>3. ERGEBNISSE .....</b>	<b>22</b>
3.1. PATIENTENVERTEILUNG.....	22
3.2. VERGLEICHE ZWISCHEN SEPSIS-2 UND SEPSIS-3 .....	23
3.3.1 SEPTISCHER SCHOCK .....	23
3.3.2 SUBGRUPPE DER PATIENTEN MIT SEPTISCHEM SCHOCK NACH SEPSIS-2, JEDOCH NICHT NACH SEPSIS-3 .....	27
3.3.3 SCHWERE SEPSIS NACH SEPSIS-2 UND SEPSIS NACH SEPSIS-3 .....	30
3.3.4 EINFACHE SEPSIS NACH SEPSIS-2 UND LOKALISIERTE INFektion NACH SEPSIS-3.....	33
3.3.5 VERGLEICH DER INFLAMMATIONSPARAMETER NACH SEPSIS 2 UND SEPSIS 3 .....	34
<b>4. DISKUSSION .....</b>	<b>42</b>
4.1. DISKUSSION DER ERGEBNISSE .....	42
4.2. LIMITATIONEN .....	56
4.3. METHODISCHE ASPEKTE DIESER ARBEIT .....	56
<b>5. AUSBLICK .....</b>	<b>57</b>
<b>6. ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>58</b>
<b>7. ANHANG .....</b>	<b>60</b>
7.1. TABELLEN .....	60
7.2. LEBENSLAUF .....	64
7.3. DANKSAGUNG .....	65
<b>8. LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>66</b>
<b>9. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG .....</b>	<b>73</b>

## 1. Einleitung

### 1.1. Historie der Sepsis

**„Eine Sepsis ist eine akut lebensbedrohliche Organdysfunktion, hervorgerufen durch eine inadäquate Wirtsantwort auf eine Infektion. Für die Diagnose einer Sepsis- assoziierten Organdysfunktion ist eine Veränderung des Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Score um  $\geq 2$  Punkte zu verwenden“ [1].**

So definiert die S3-Leitlinie „Sepsis“ aus dem Jahre 2018, in Übereinstimmung mit der Definition Sepsis-3 aus 2016, das Krankheitsbild. Dies ist jedoch nur die jüngste Definition, der bereits seit Jahrzehnten bekannten und gefürchteten Erkrankung.

Erste Versuche eine entsprechende Definition für das allgegenwärtige Krankheitsbild zu finden, unternahm Hugo Schottmüller im Jahre 1914[2]. Demnach liegt eine Sepsis vor, „wenn sich innerhalb des Körpers ein Herd gebildet hat, von dem aus konstant oder periodisch pathogene Keime in den Blutkreislauf gelangen, und zwar derart, daß durch diese Invasion subjektive und objektive Krankheitserscheinungen ausgelöst werden“.

In den folgenden Jahrzehnten fand dieser schon sehr treffende Ansatz im deutschsprachigen Raum breite Verwendung. Als zunehmend problematisch zeigte sich jedoch der zwingende Nachweis einer Bakteriämie.

Der erste international beachtete Ansatz zur Definition der Sepsis wurde schließlich im Jahr 1992 veröffentlicht. Das American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine (ACCP/SCCM) Consensus Conference Committee beschrieb die Sepsis grundsätzlich als systemische Antwort des Körpers auf eine Infektion; außerdem erfolgte eine Einteilung in verschiedene Schweregrade. Im Gegensatz zur Definition Schottmüllers war jedoch nicht mehr die Bakteriämie das primäre Diagnosekriterium. Als wichtiger Aspekt wurde erstmals das Auftreten von Organdysfunktionen herausgearbeitet [3].

In der nächsten Novelle dieser Definition im Jahr 2001 wurden weitere klinische sowie auch laborchemische Kriterien eingeführt, um die Diagnose der Sepsis zu erleichtern [4].

Die andauernde Forschung an den komplexen Pathomechanismen der Sepsis führte 2016 zur aktuell gültigen Definition. Die Sepsis wird dabei, wie eingangs beschrieben, als lebensbedrohliche Organdysfunktion definiert, wobei eine fehlregulierte Wirtsantwort auf eine Infektion vorliegt. Bezeichnend ist hierbei, dass es sich in der Sepsis nicht ausschließlich um eine systemische Inflammation handelt. Auch antiinflammatorische Prozesse und maladaptive Reaktionen prägen den Krankheitsverlauf entscheidend [5].

Die am schwerwiegendsten verlaufende Form der Sepsis stellt der septische Schock dar. Im Gegensatz zu den früheren Definitionen, in denen der septischen Schock ausschließlich als ein septisches Geschehen mit Hypotonie gesehen wurde, brachten die Autoren der aktuellen Sepsis-Definition zum Ausdruck, dass auch die kardiozirkulatorischen, zellulären und metabolischen Störungen von größter Relevanz sind. Dadurch ist dieses Krankheitsbild mit einer hohen Mortalität assoziiert [5].

## 1.2. Epidemiologie der Sepsis

Die klinische und gesellschaftliche Relevanz der Sepsis wird klar, wenn man die drastisch eingeschränkte Lebenserwartung der Patienten bedenkt, welche an dieser erkranken. So zeigte das Jenaer Sepsis-Register eine Mortalität von fast 75% bis vier Jahre nach Diagnosestellung eines septischen Schockes beziehungsweise einer (schweren) Sepsis. Bereits die Hälfte des untersuchten Kollektives verstarb nach nur 70 Tagen [6].

Dabei ist die Sepsis ein häufiges Krankheitsbild. Weltweit erkranken geschätzte 48,9 Mio. Patienten an einer Sepsis, was sie zu einer der häufigsten Erkrankungen überhaupt macht. Weltweit gelten etwa 20% aller Todesfälle als mit einer Sepsis assoziiert [7].

Für die Bundesrepublik Deutschland konnte, basierend auf den Abrechnungsdaten beinahe aller deutschen Krankenhäuser, eine Inzidenz von 158/100.000 Einwohner ermittelt werden. Außerdem konnte auch diese Autorengruppe eine beachtliche Sterblichkeit ihres Kollektives zeigen: So verstarben von den mit einer Sepsis behandelten Patienten 41,7% bereits im Laufe des Krankenhausaufenthaltes [8].

Parallel mit einer alternden und zunehmend vorerkrankten Gesellschaft nimmt die Inzidenz der Sepsis zu. So stieg diese zwischen 2010 und 2015 nach einer Erhebung aus Daten einer

DRG-Statistik um jährlich durchschnittlich 7,9%. Die Sterblichkeit sank hierbei jedoch von 47,8% auf 41,7% [9].

Eine systemische Review-Arbeit aus dem Jahr 2016, welche 92 epidemiologische Studien mit 166.479 Patienten beinhaltet, zeigte eine ähnliche Sterblichkeitsrate bei Patienten im septischen Schock von 46,5% [5].

Nicht nur die medizinischen und individuellen Folgen einer Erkrankung sind gravierend. Mit der zunehmenden Inzidenz steigen auch die finanziellen Belastungen für die Betroffenen und das Gesundheitssystem stetig an. Einer Schätzung nach lagen diese für Deutschland 2013 bereits bei ca. 7,7 Milliarden €, wobei ein stetiger Anstieg zu erwarten ist [10].

### 1.3. Pathophysiologie der Sepsis

Mit der Aufnahme der Organdysfunktion als Diagnosekriterium und zentralen pathophysiologischen Bestandteil in die Definition nach Sepsis-3, rückt diese in den Fokus der Forschung. Frühere Annahmen beschrieben die beobachteten Organdysfunktionen des septischen Patienten primär als Auswirkungen der hämodynamischen Kompromittierung. Im Gegensatz dazu konnte in den letzten beiden Jahrzehnten durch anhaltende wissenschaftliche Bemühungen gezeigt werden, dass die systemische Inflammation die zentrale Komponente des pathophysiologischen Geschehens darstellt.

Glücklicherweise führt nicht jeder Kontakt mit einem pathogenen Erreger bei jedem Menschen zu einer Infektion und konsekutiv zu einer Sepsis. Die erste Barriere, die es für ein Pathogen zu überwinden gilt, ist das Endothel zum Beispiel pulmonal, dermal oder auch gastrointestinal. Außerdem gibt es eine ganze Reihe weiterer Faktoren, die beeinflussen, ob der menschliche Körper das Eindringen des Erregers unproblematisch abwehren kann oder ob eine Sepsis folgt. Vorerkrankungen, das Alter, aber auch das männliche Geschlecht oder genetische Prädisposition begünstigen das Entstehen einer schweren Infektion. Schließlich führt die gestörte Integrität der Epithelbarriere zu einer Infektion. Kann diese durch den Körper nicht mehr lokal eingedämmt werden, resultiert eine systemische Reaktion des Organismus. Gemäß dem „PIRO-Modell“ (PIRO = predisposition, infection, response, organ dysfunction) kommt es durch die Wirtsantwort zur Organdysfunktion [11].

Mittlerweile ist bekannt, dass die klinischen Symptome der Sepsis regelhaft nicht durch den jeweiligen Erreger an sich verursacht werden, sondern durch die Aktivierung der körpereigenen Immunabwehrmechanismen. Dies konnte erstmalig 1994 durch die Immunologin Polly Matzinger bewiesen werden. Sie zeigte, dass die Immunreaktion nach der Aktivierung durch „danger signals“ oder auch „pathogen-associated molecular patterns“ (PAMP) auf dem Pathogen, resultiert [12]. Beispielhafte PAMPs sind Teile der bakteriellen Zellwand wie Lipopolysaccharide (LPS) und Endotoxin oder bakterielle DNA und virale RNA.

Allerdings können nicht nur infektiöse Erreger, sondern auch Traumata oder die extrakorporale Zirkulation eine systemische Inflammation induzieren. Dies beruht auf der Freisetzung von „Alarminen“ oder „damage-associated molecular patterns“ (DAMPs) durch untergegangene Zellen. Exemplarisch sind hierbei „heat shock“-Proteine und extrazelluläre RNA und DNA zu nennen [13, 14].

Um eine Immunantwort zu erreichen, müssen PAMPs und DAMPs mit immunkompetenten Zellen in Wechselwirkung treten. Dies erfolgt über „pattern recognition receptors“ (PRR), welche schnell die unspezifische, angeborene Immunantwort wie Phagozyten und die Komplementkaskade aktivieren. Ebenfalls wird die Ausschüttung von Entzündungsmediatoren, Zytokinen und Akute-Phase-Proteinen angeregt [15].

Das Resultat der beschriebenen Kaskade ist eine Entzündungsreaktion. Dies bleibt unter idealen Bedingungen auf die Eintrittspforte des Erregers lokalisiert. Eine Sepsis entsteht, wenn sich diese zunächst physiologisch sinnvolle, der Ausbreitung des Pathogenes entgegenwirkende, Inflammation generalisiert im ganzen Körper ausbreitet und auch zur Dysfunktion von initial nicht von der Infektion betroffenen Gewebes führt. Es liegt ein „systemic inflammatory response syndrome“ (SIRS) vor [16].

Als Gegengewicht zur pro-inflammatorischen Kaskade wird über die PRR auch ein anti-inflammatorischer Signalweg aktiviert. Dieser führt zum sogenannte „compensatory anti-inflammatory response syndrome“ (CARS). Dieses ist eng mit der Pro-Inflammation gekoppelt. So wird es teilweise durch die selben Zelllinien ausgeführt, dient jedoch der Regeneration des Gewebes und der Modulation der T-Helferzellen. Zunehmend klinische Relevanz hat die Anti-Inflammation in der Reaktivierung endogener Virusinfekten (z.B. des Herpes-Simplex-Virus) in septischen Patienten [17].

Die klinischen Auswirkungen sowohl des SIRS als auch des CARS sind vielfältig. Um eine lokale Infektion einzudämmen, kommt es zur Aktivierung der Gerinnungskaskade. Abhängig von der

Virulenz des Erregers und patientenspezifischen Faktoren kann diese septische Koagulopathie von einem subklinischen Phänomen bis hin zur disseminierten, intravasalen Gerinnung (DIC) fortschreiten. Dabei ist von entscheidender Bedeutung, dass im Verlauf der septischen Koagulopathie sowohl pro-thrombotische Kaskaden aktiviert werden, als auch gerinnungshemmende Mechanismen sowie die Fibrinolyse unterdrückt werden [18]. Therapeutische Ansätze wie die Substitution von aktiviertem Protein C oder Antithrombin III zeigten nicht den erhofften klinischen Effekt [19, 20].

Die dritte Hauptsäule in der Pathophysiologie der Sepsis, neben der Inflammation und septischen Koagulopathie, stellt die endotheliale Dysfunktion dar. Diese führt zu einer Vasodilatation, einem Kapillarleck mit resultierender Ödembildung sowie der Präsentation pro-inflammatorischer und thrombogener Stimuli [21, 22].

Betrachtet man mittels Intravitalmikroskopie die Mikrozirkulation in der Sepsis, so sind typischerweise regulär- oder hyperperfundierte Regionen neben Arealen mit reduzierter Perfusion zu erkennen. Diese, aus dem Ausfall der physiologischen Autoregulation resultierende „heterogene Perfusion“ führt zu gravierenden regionalen Unterschieden der Verfügbarkeit von Nährstoffen und Sauerstoff. Daher spiegelt eine therapeutische Orientierung an Parametern der Makrohämodynamik nur insuffizient die Mikrozirkulation wider [23].

Während die vorangegangenen Pathomechanismen nahelegen, dass die Organdysfunktionen von septischen Patienten überwiegend ischäm bedingt sind, finden sich in histopathologischen Befunden kaum zelluläre Nekrosen oder Ischämiezeichen [24]. Gleichzeitig ist die Sepsis durch hyperdynamie Kreislaufverhältnisse und damit regelhaft gesteigerte Organdurchblutung gekennzeichnet. Diese Punkte suggerieren, dass nicht nur der Sauerstofftransport zur Zelle hin, sondern auch der intrazelluläre Stoffwechsel an sich geschädigt ist. Mitchell Fink prägte für diese Hypothese den Begriff der „zytopathischen Hypoxie“ [25, 26]. Mechanismen der Glykolyse, die Entstehung reaktiver Sauerstoffverbindungen sowie direkte und indirekte Schädigung von Mitochondrien konnten als zugrundeliegende pathologische Zustände identifiziert werden [27-30].



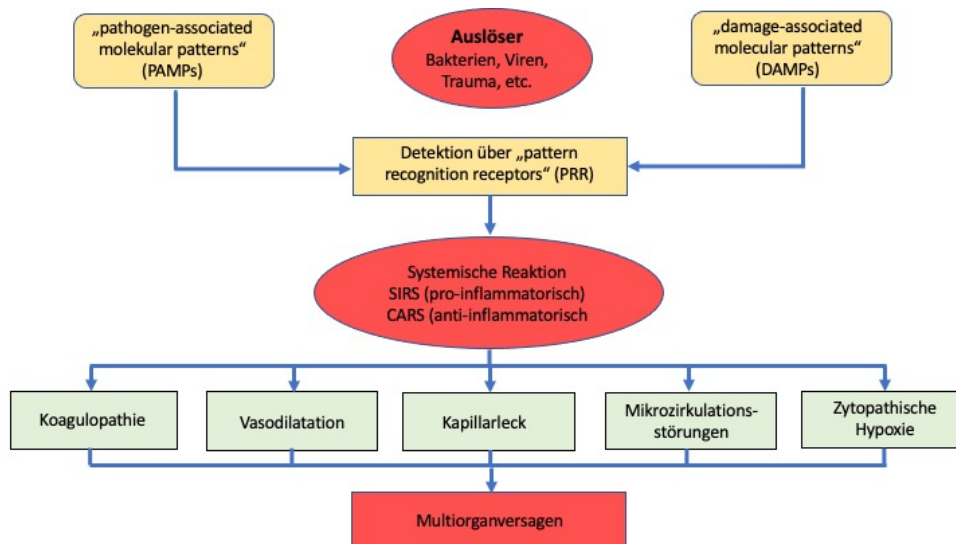


Abbildung 1: Pathophysiologie der Sepsis adaptiert nach Ertmer et al. [21]. CARS: compensatory anti-inflammatory response syndrome; SIRS: systemic inflammatory response syndrome

Die gemeinsame Endstrecke aller beschriebenen pathophysiologischen Prinzipien ist dabei das septische Multiorganversagen (siehe Abbildung 1). Dabei kann nicht jedes Organ isoliert betrachtet werden, da sich die Dysfunktion und das Versagen eines Organes auch auf sämtliche weitere Organe auswirkt. Beispielhaft sei dabei das akute Lungenversagen anzuführen: Der invasiven Beatmung mit unphysiologischen Druckverhältnissen folgen hämodynamischen Veränderungen, welche die Perfusion weiterer Organe beeinflussen. Die Organdysfunktionen sind meist nur funktionell und damit potenziell reversibel. Ausgenommen sind hiervon vorgeschädigte Organe. Für das Multiorganversagen ist eine Letalität von bis zu 70% beschrieben (siehe Abbildung 2).

Die vielen pathophysiologischen Mechanismen und deren mannigfache Interaktionen zeigen deutlich, dass die Sepsis ein äußerst komplexes Krankheitsbild darstellt. Somit ist auch verständlich, dass monofaktorielle Therapieansätze nicht erfolgreich waren. Hingegen ist eine Vielzahl von Interventionen im Verlauf notwendig, um der überaus vielschichtigen Pathophysiologie Rechnung zu tragen [31].

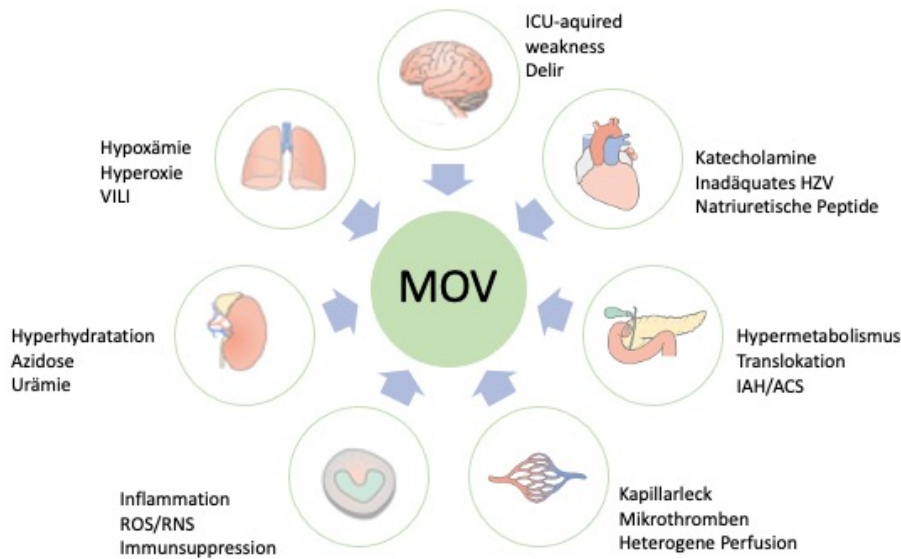


Abbildung 2: Bausteine des Multiorganversagens adaptiert nach Ertemer et al. [21]. ACS: abdominelles Kompartmentsyndrom; HZV: Herzzeitvolumen; IAH: intraabdominelle Hypertension; ICU: intensive care unit; MOV: Multiorganversagen; RNS: reaktive Stickstoffradikale; ROS: reaktive Sauerstoffradikale; VILI: ventilator induced lung injury

#### 1.4. Definitionen der Sepsis

Die die Vorstellung der ersten systematischen Sepsisdefinition **Sepsis-1** erfolgte im Jahre 1992 durch das American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine (ACCP/SCCM) Consensus Conference Committee [3]. Die zentralen Bausteine zur Diagnose einer Sepsis waren hierbei das (vermutete) Vorliegen einer Infektion sowie das Vorliegen von mindestens 2 der 4 SIRS-Kriterien (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: SIRS Kriterien nach [3]

<b>SIRS Kriterien</b>	Hypo- (<36°C) oder Hyperthermie (>38°C)
	Tachykardie (>90/min)
	Tachypnoe (>20/min)
	Leukozytose >12.000/µl oder Leukopenie <4.000/µl und/oder Linksverschiebung >10%

Es erfolgte eine Graduierung je nach Schweregrad der Erkrankung in die leichte (oder einfache) Sepsis, die schwere Sepsis (bei vorliegenden Organdysfunktionen) sowie den septischen Schock (schwere Sepsis mit therapiefraktärer Hypotension).

Dem nächsten Zusammentreffen einer mittlerweile internationalen Konsensuskonferenz 2001 resultierte die Definition **Sepsis-2** [32] (siehe Abbildung 3). Die bisherige Einteilung in die oben genannten Schweregrade wurden beibehalten ebenso wie das Konzept der SIRS-Kriterien. Bereits damals folgerten die Autoren jedoch, dass diese „über-sensitiv und nicht spezifisch“ seien. Weitere Symptome und diagnostische Laborparameter fanden Eingang in die Definition ebenso wie das bereits erwähnte „PIRO-Konzept“ [11]. So konnte die Erfassung von septischen Patienten in der Breite verbessert werden. Es war allerdings immer noch nicht möglich rasch, unkompliziert und pragmatisch septische Patienten zu identifizieren und solche mit einer besonders schlechten Prognose zu isolieren. Eine moderate, jedoch nicht strukturelle Anpassung erfolgte in den Leitlinien von 2012 [33].

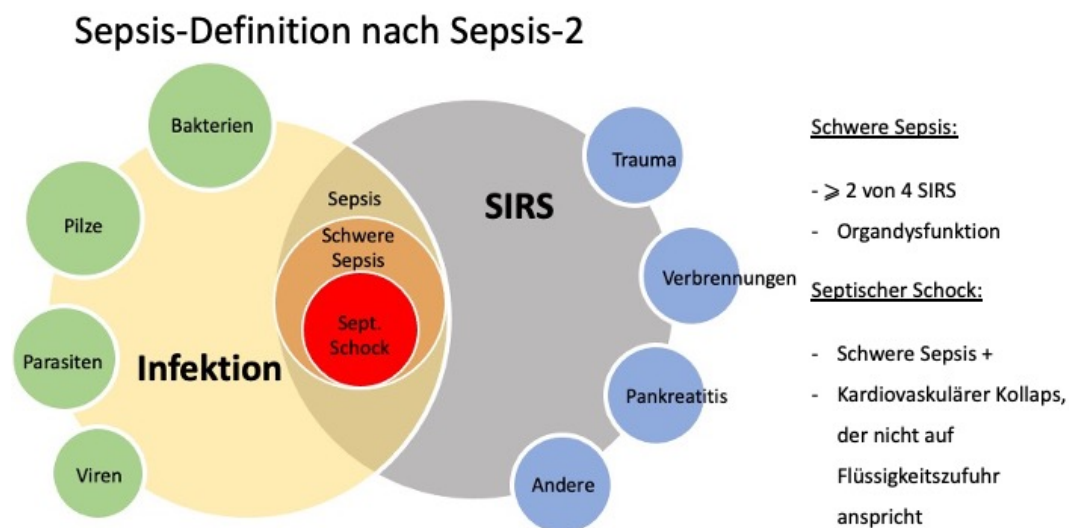


Abbildung 3: Definition der Sepsis nach Sepsis-1 und -2, adaptiert nach Weis et.al. [34]  
SIRS: systemic inflammatory response syndrome

Grundlegend neue Erkenntnisse auf dem Gebiet der Pathophysiologie [30, 35, 36] und die bestehende Unzulänglichkeit der SIRS-Kriterien [37, 38] erforderten Mitte der 2010er Jahre eine tiefgreifende Erneuerung der Sepsisdefinition. Der Startschuss hierfür erfolgte 2014, wobei die internationale Konsensuskonferenz den Weg einer systematischen Literaturanalyse und eines Delphi-Prozesses einschlug. Die schließlich 2016 vorgestellte Definition **Sepsis-3** ist die erste empirische, datenbasierte und somit evidenzbasierte Definition [5]. Erstmals erfolgte eine Validierung anhand der Datensätze von über 700 000 Patienten [39].

Das Konzept des SIRS wird dabei völlig verlassen und dafür den Veränderungen des zellulären Stoffwechsels zentrale Bedeutung zugemessen [30]. Die Sepsis wird als „lebensbedrohliche Organdysfunktion aufgrund einer inadäquaten Wirtsantwort auf eine Infektion“ [5] definiert.

In das Zentrum des pathophysiologischen Verständnisses rückt dabei die Wirtsantwort auf eine Infektion und die resultierende Organdysfunktion auf Grundlage vielfältiger zellulärer und metabolischer Dysfunktionen [21]. Der Begriff der „schweren Sepsis“ findet keine Anwendung mehr, da per definitionem jede Sepsis mit einer Organdysfunktion einhergeht. Als Parameter zur Erfassung der Sepsis-assoziierten Organdysfunktionen wird eine Veränderung des Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Scores oder des vereinfachten quick-SOFA-Scores (qSOFA) um mehr als 2 Punkte vorgeschlagen (siehe Kapitel 1.5). Ebenfalls erfuhr die Definition des septischen Schocks eine Anpassung. So ist dieser nicht mehr ausschließlich durch eine, gegenüber Volumengabe therapiefraktäre Hypotonie (arterieller Mitteldruck < 65mmHg), welche eine Therapie mit Vasopressoren erfordert, definiert. Als Marker für die zirkulatorischen sowie zellulär/metabolischen Veränderungen, welche kausal für die hohe Letalität des septischen Schocks zu sehen sind [40], wird zusätzlich eine Serumlaktatkonzentration von größer 2mmol/l nach entsprechendem Volumenausgleich gefordert [5] (siehe Abbildung 4).

Da Sepsis-3 auf einem grundsätzlich anderen Verständnis der Sepsis basiert, liegen große Hoffnungen auf einer schnelleren und präziseren Identifizierung von Risikopatienten sowie in der Entwicklung neuer Behandlungspfade [41]. Manche Elemente dieses Konzeptes haben jedoch durchaus auch einen kontroversen Diskurs angeregt [42].

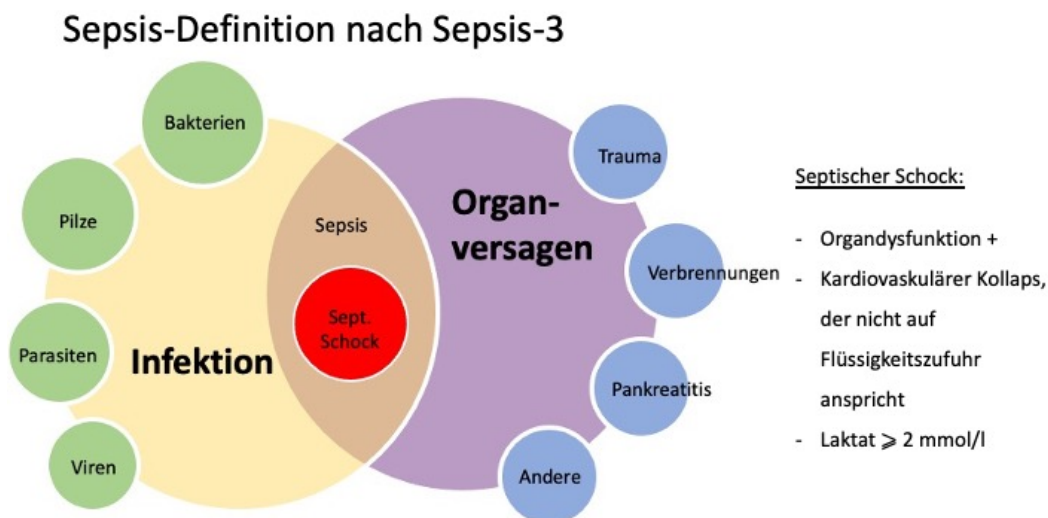


Abbildung 4: Definition der Sepsis nach Sepsis-3, adaptiert nach Weis et. al. [34]

## 1.5. Scoring-Systeme

Ein neues Element der Sepsis-3 Definition war, dass eine Sepsis nur noch im Zusammenhang mit einer Organdysfunktion zu diagnostizieren ist. Im Rahmen der Evaluation von Sepsis-3 untersuchten Seymour et al. hierbei die bereits etablierten Logistic Organ Dysfunction Score (LODS) und den Sequential (Sepsis-related) Organ Dysfunction Score (SOFA) und verglichen sie mit den SIRS-Kriterien bezüglich prädiktiven Wertes auf die Mortalität unter septischen, intensivpflichtigen Patienten. SOFA und der deutlich komplexer zusammengesetzte LODS schnitten hierbei ähnlich gut ab, während die SIRS-Kriterien eine geringere Validität aufwiesen [39].

Der **SOFA-Score** wird weltweit zur Diagnose der Organdysfunktion septischer, intensivpflichtiger Patienten eingesetzt und fand auch als Expertenkonsens Eingang in die entsprechende deutsche S3-Leitlinie [1]. Der SOFA-Score greift die sechs Organsysteme Lunge, Gerinnung, Leber, Herz/Kreislauf, zentrales Nervensystem und Niere auf und graduiert die Dysfunktion dabei anhand klinischer und laborchemischer Parameter in 5 Schweregrade, für welche 0 bis 4 Punkte erreicht werden können (siehe Tabelle 2). Bei einem gesunden Patienten soll ein Wert von 0 angenommen werden. Ergibt sich eine akute Änderung um mindestens 2 Punkte kann hierbei die Diagnose einer Organdysfunktion gestellt werden [43, 44]. Hierbei konnte gezeigt werden, dass dies einem Mortalitätsrisiko > 10% entspricht [45].

Tabelle 2: SOFA-Score nach [1]

SOFA Score Punkte	0	1	2	3	4
Lunge: PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> mmHg (Horovitz-Koeffizient)	≥ 400	< 400	< 300	< 200 mit maschineller Beatmung	< 100 mit maschineller Beatmung
Gerinnung: Thrombozyten G/l	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20
Leber: Bilirubin mg/dl (μmol/l)	< 1,2 (< 20)	1,2 – 1,9 (20- 32)	2,0 – 5,9 (33- 101)	6,0 – 11,9 (102 – 204)	> 12 (> 204)
Herz/Kreislauf: Hypotension, arterieller Mitteldruck	MAD > 70 mmHg	MAD < 70 mmHg	Dopamin < 5 oder Dobutamin (jede Dosierung) *	Dopamin 5,1–15 oder Adrenalin ≤ 0,1 oder Noradrenalin ≤ 0,1*	Dopamin > 15 oder Adrenalin > 0,1 oder Noradrenalin > 0,1*
ZNS: Glasgow Coma Scale	15	13 - 14	10 - 12	6 - 9	< 6
Niere: Kreatinin mg/dl (μmol/l) oder Diurese	< 1,2 (< 110)	1,2 – 1,9 (110 – 170)	2,0 – 3,4 (171 – 299)	3,5–4,9 (300–400) oder < 500 ml/d	> 5,0 (> 440) (μmol/l) oder < 200 ml/d
PaO <sub>2</sub> : arterieller Sauerstoffpartialdruck, FiO <sub>2</sub> : inspiratorische Sauerstoffkonzentration, MAD: mittlerer arterieller Druck, ZNS: Zentrales Nervensystem, * Dosierung in μg/kg Körpergewicht/min					

Nachdem der SOFA-Score nur mit Laborparametern zu errechnen ist und demnach für den raschen Einsatz in Notaufnahmen, auf Normalstationen und in der Präklinik nicht anwendbar ist, schlug die Sepsis-3 Arbeitsgruppe einen aufwändig statistisch evaluierten, vereinfachten quick-SOFA-Score (qSOFA) vor, um Patienten mit einer Sepsis und einem hohen Risiko für Organdysfunktionen rasch zu identifizieren [39]. Dabei korrelierten die drei Parameter Bewusstseinsveränderung ( $GCS < 15$ ), Tachypnoe (Atemfrequenz  $\geq 22/\text{min}$ ) und Hypotonie ( $RR_{\text{sys}} \leq 100 \text{ mmHg}$ ) am besten mit der Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Versorgung und der Mortalität. Hierbei werden wiederum pro Parameter ein Punkt vergeben. Bei Werten  $\geq 2$  Punkten ist der qSOFA-Score als positiv zu werten und damit prädiktiv für eine 3 bis 14fache Erhöhung der Sterblichkeit im Verlauf des Krankenhausaufenthaltes. Aktuelle Arbeiten warfen jedoch berechtigte Zweifel an der Spezifität und insbesondere der Sensitivität auf, sodass eine abschließende Bewertung des qSOFA-Scores momentan noch nicht möglich erscheint [46-48].

## 1.6. Biomarker der Sepsis

Weder in der aktuellen Sepsis-3 Definition noch in den früheren Auflagen finden Biomarker einen Platz zur Diagnose der Sepsis, obwohl diese im klinischen Alltag breite Anwendung finden. Dies liegt darin begründet, dass keiner der bisher etablierten Biomarker gerade in der Frühphase der Sepsis eine Infektion ausreichend sicher zu diagnostizieren vermag. Die klare Abgrenzung von nicht-infektiösen Ursachen einer systemischen Inflammation (z.B. Traumata) gelingt ebenfalls nur begrenzt [49, 50].

Einen festen Platz in der klinischen Routine fanden infektiologische Biomarker wie das C-reaktive Protein (CRP) oder Procalcitonin (PCT) in der weiterführenden Therapie des septischen Patienten (Beurteilung der Therapieeffizienz, Dauer der antiinfektiven Therapie, Therapieversagen) [51].

Die aktuell in der Praxis am häufigsten angewandten Biomarker CRP, PCT sowie das Zytokin Interleukin-6 (IL-6) und die Rolle der Leukozyten sollen im Folgenden näher erläutert werden. Da Laktat in der Definition nach Sepsis-3 eine zentrale Rolle einnimmt, soll darauf ebenfalls näher eingegangen werden, obwohl es kein inflammatorischer Biomarker im klassischen Sinne ist [52].

Der einzige Laborparameter, welcher bereits Teil des SIRS-Konzeptes war, sind die **Leukozyten**. Die Leukozytenzahl erfasst eine heterogene Gruppe aus Granulozyten, Lymphozyten, deren Vorläuferzelllinien und weiterer Immunzellen wie die Makrophagen. Gegen die Verwendung als Parameter zur Diagnose einer Sepsis spricht jedoch die nur geringe Spezifität und Sensitivität. Mögliche Differentialdiagnosen bei Vorliegen von pathologischen Leukozytenzahlen sind neben einer Infektion beispielhaft auch eine reaktive Neutrophilie nach physischem Stress oder Trauma (z.B. Operation). Außerdem nehmen eine Reihe von Medikamenten (z.B. Steroide), hämatologische und neoplastische Erkrankungen und eine chronische Inflammation Einfluss [53]. Eine gute diagnostische Güte scheint das Verhältnis von neutrophilen Granulozyten und Lymphozyten zu bieten [54-56]. Ein moderner, wenn auch experimenteller Ansatz mit validen Ergebnissen ist die Analyse von Oberflächenproteinen auf den Leukozyten mittels Durchflusszytometrie. Dabei waren besonders immunsuppressive Marker mit einer Sepsis assoziiert [57].

Das **CRP** findet breite Anwendung von der ambulanten Versorgung bis in die Intensivmedizin. Erstmals beschrieben wurde das Akute-Phase-Protein von Tillet und Francis bei Patienten mit einer Pneumokokken Infektion im Jahre 1930 [58].

CRP wird in der Leber auf inflammatorische Reize hin synthetisiert und kann in der akuten Entzündung bis zu 1000fach erhöhte Serumspiegel erreichen [59]. Die Ausschüttung wird durch Zytokine wie das IL-6 und Tumornekrosefaktor  $\alpha$  (TNF  $\alpha$ ) reguliert [60, 61].

Die aktuelle Studienlage zum CRP ist kontrovers. Negativ auf die diagnostische Güte wirkt sich vor allem die relativ lange Zeit bis zum Beginn der Sekretion von 4-6h sowie das langsame Erreichen der Spitzenspiegel nach 36h aus [62, 63]. Ebenfalls als ungünstig sind die multiplen anderen, insbesondere auch nicht-infektiologischen, Auslöser und Krankheitszustände (Trauma, Verbrennungen, Pankreatitis, postoperativ), welche zu einer Induktion der CRP-Ausschüttung führen [64].

Allen Unzulänglichkeiten zum Trotz, gibt es auch positive Studienergebnisse, welche dem CRP eine ausreichende Eignung als Biomarker attestieren. So konnte die prospektive CAPTAIN-Studie zeigen, dass CRP allen anderen Biomarkern bei der Diskrimination zwischen SIRS und Sepsis nicht unterlegen ist [49]. Außerdem korrelieren CRP-Plasmaspiegel durchaus mit der Mortalität und Organversagen [65]. Weiterhin gibt es relevante Evidenz, welche die Kinetik und den Verlauf der CRP-Plasmaspiegel als geeignet zum Monitoring der Effektivität der

antimikrobiellen Therapie [66] und zur Detektion von ausbleibendem Therapieerfolg bei persistierend hohen oder wiederansteigenden CRP-Spiegeln sehen [50, 67].

Ein deutlich modernerer Biomarker ist das Procalcitonin. **PCT** ist die Vorstufe des Hormons Calcitonin und wird in unterschiedlichen Geweben von Monozyten gebildet. Als vorteilhaft gegenüber dem CRP ist die deutlich schnellere Kinetik zu sehen. Sowohl die Induktionszeit mit 2-4h als auch die Zeitdauer von 14h bis zum Erreichen der Maximalwerte sind deutlich kürzer als bei CRP [68, 69]. In einer Reihe von Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass PCT ein relativ spezifischer Marker zur Detektion einer bakteriellen Infektion [70, 71] mit hohem negativen prädiktivem Wert ist [72]. Die Datenlage, ob PCT ein ausreichend sensitiver Parameter ist, um mit hinreichender Sicherheit eine Sepsis von einem (nicht-infektiösem) SIRS zu diskriminieren, ist kontrovers [60, 73, 74].

Analog zum CRP gibt es gute Evidenz, dass zwar nicht unbedingt die Absolutwerte, sehr wohl allerdings die Kinetik des PCT, für die unmittelbare Therapie entscheidenden Informationsgewinn bringt. So konnte gezeigt werden, dass sowohl ein Abfall der PCT-Spiegel unter Behandlung septischer Patienten ein prognostischer Faktor für das Überleben dieser war [75], und dass Spitzenkonzentrationen gut mit der Erkrankungsschwere korrelieren [76]. Sehr breiten Raum im Diskurs bezüglich des Nutzens von PCT nehmen aktuell Fragestellungen bezüglich des Monitorings der Wirksamkeit und der zeitlichen Begrenzung einer antiinfektiven Therapie von Infektionen im Allgemeinen [77, 78] und der Sepsis im Speziellen ein [79-81]. Im Gegensatz zu diesen positiven Studienergebnissen gibt es jedoch auch anderslautende Evidenz [82]. Daher folgerten die Autoren eines Reviews der Cochrane Organisation 2017: „Up-to-date evidence of very low to moderate quality, with insufficient sample power per outcome, does not clearly support the use of procalcitonin-guided antimicrobial therapy to minimize mortality, mechanical ventilation, clinical severity, reinfection or duration of antimicrobial therapy of patients with septic conditions“ [83].

Das Zytokin **IL-6** ist Bestandteil der komplexen Akute-Phase-Reaktion und wird als Reaktion auf TNF und IL-1 von Makrophagen ausgeschüttet [63]. IL-6 bewirkt dabei unter anderem eine Stimulation der Hämatopoese und die Bildung von neutrophilen Granulozyten [84]. Bereits eine Stunde nach dem infektiösen Reiz steigen die Plasmaspiegel und erreichen nach nur 2 Stunden bereits ihren Höhepunkt [63]. Anstiege der IL-6 Plasmaspiegel können hierbei auch schon vor Auftreten der ersten klinischen Symptome, wie z.B. Fieber, nachgewiesen werden [85]. Trotz dieser nahezu idealen Kinetik ist auch IL-6 leider nicht der perfekte Sepsismarker.



IL-6 wird ebenfalls sehr stark durch nicht-infektiöse Auslöser, z.B. bei Traumata oder Verbrennungen, ausgeschüttet [37, 86]. Auch hierbei gelingt die Unterscheidung zwischen Sepsis und SIRS nur unzureichend [87]. Allerdings korrelieren die IL-6 Spiegel sowohl mit der Erkrankungsschwere septischer Patienten [50] als auch mit derer Mortalität [87]. Weitere Arbeiten sehen IL-6 durchaus als geeigneten Marker zur Diagnose einer Sepsis [59, 88] und in der Vorhersagekraft, unter anderem bezüglich Mortalität, dem PCT ebenbürtig [63, 85, 89].

Das **Laktat** ist kein klassischer Biomarker, jedoch auch in der Sepsis von hoher Relevanz. Laktat ist zwar weder spezifisch für eine Infektion noch für die Sepsis, jedoch in seiner Funktion als Surrogatparameter für Gewebshypoperfusion ein zentraler Bestandteil der Diagnose des septischen Schocks nach der Sepsis-3 Definition [45]. Serum-Laktatspiegel korrelieren signifikant mit der Mortalität septischer Patienten, wobei gerade die Kombination aus Hypotonie und einem Laktatspiegel  $> 2$  mmol/L, wie in der Definition des septischen Schocks nach Sepsis-3, mit einem signifikanten Anstieg der Sterblichkeit assoziiert ist [40]. Auch ein gewisser prognostischer Wert kann dem Laktat zugeschrieben werden: So zeigten Patienten, deren Serum-Laktat in der ersten halben Stunde nach Therapiebeginn um mehr als 10% fiel, weniger Organdysfunktionen und eine signifikant reduzierte Sterblichkeit [90, 91].

Keiner der aktuell in der klinischen Praxis angewandten inflammatorischen Biomarker ist als ideal anzusehen. So kann keiner ein infektiöses Geschehen sicher von anderen Ursachen der systemischen Inflammation abgrenzen. Gute Korrelationen zeigen sich jedoch mit der Krankheitsschwere oder beim Monitoring der antiinfektiven Therapie.

Es bleibt abzuwarten ob aktuell in der Erforschung befindliche Biomarker (z.B. Presepsin, Progranulin oder Midregionales pro-Adrenomedulin [92]) gerade in der Diagnostik der Sepsis bessere Ergebnisse zeigen. Ein anderer, erfolgversprechender Ansatz hingegen beruht auf der synchronen Messung einer Vielzahl von Zytokinspiegeln und deren Interpretation in kombinierten Scores [93].

### 1.7. Zielsetzung dieser Arbeit

Mit dem Erscheinen der Sepsis-3 Definition begann prompt ein äußerst kontrovers geführter Diskurs. Der zentrale Kritikpunkt in vielen Diskussionen ist hierbei, dass sich Diagnosestellung und Therapiebeginn septischer Patienten verzögere, da bereits eine manifeste Organdysfunktion (SOFA  $\geq 2$ ) vorliegen muss, um die Diagnose einer Sepsis zu stellen [42]. Es

wird dabei zwar eine hohe Spezifität, jedoch nur auf Kosten Sensitivität erreicht. Klinisch ist dabei insbesondere die Nichtbehandlung von falsch negativen Patienten als besonders schwerwiegend und potenziell tödlich einzuschätzen, während die Folgen einer Überbehandlung von falsch positiven Patienten in der Regel weniger schwerwiegende Folgen hat. Außerdem wurden weiterhin keine Biomarker zur Diagnosefindung herangezogen, auch wenn einige schon seit vielen Jahren in der Routinediagnostik Anwendung finden [94].

All diese Kritikpunkte trugen zur nur schleppenden, heterogenen Umsetzung der Sepsis-3 Definition im klinischen Alltag bei [95].

Eine Reihe dieser Kritikpunkte greift die vorliegende Arbeit auf.

Hierbei wurden folgende Fragestellungen untersucht:

- 1) Welchen Einfluss hat die Einführung der Sepsis-3 Definition auf die Häufigkeit der Diagnosestellung des septischen Schockes?
- 2) Unterscheiden sich die klinischen Charakteristika der Patienten im septischen Schock zwischen der Definition nach Sepsis-2 und Sepsis-3?
- 3) Muss der Gruppe der „Sepsis“ nach der neuen Sepsis-3 Definition besondere Aufmerksamkeit zuteilwerden?
- 4) Unterscheiden sich die Serumspiegel gängiger inflammatorischer Biomarker zwischen den nach Sepsis-2 und Sepsis-3 klassifizierten Patienten?
- 5) Wie ist die Einführung von Laktat als diagnostischer Marker für den septischen Schock zu bewerten?

## 2. Material und Methoden

### 2.1. Patienten und Studiendesign

In die hier präsentierte prospektive Studie wurden 195 Patienten mit einfacher Sepsis, schwerer Sepsis sowie septischem Schock beziehungsweise mit einer lokalisierten Infektion, Sepsis oder septischem Schock nach Sepsis-3 im Zeitraum zwischen Juni 2015 und November 2020 eingeschlossen. Diese Patienten stellten eine Subgruppe der duozentrischen PROGRANULIN-Validierungsstudie aus dem Studienzentrum des Klinikums der Universität München dar. Ziel der PROGRANULIN-Validierungsstudie war die weiterführende Validierung von Progranulin als Biomarker in der Sepsis [96].

Die PROGRANULIN-Validierungsstudie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität München ordnungsgemäß genehmigt (protocol #551-14, trial registration number NCT03280576). Alle Interventionen, welche menschliche Probanden beinhalten, wurden in Übereinstimmung mit den geltenden ethischen Standards der beteiligten Institutionen, Ethikkommissionen und der Deklaration von Helsinki aus dem Jahre 1964 mit späteren Erweiterungen durchgeführt. Die schriftliche Einwilligung wurde von allen Patienten beziehungsweise deren gesetzlichen Vertretern eingeholt.

Ausgeschlossen wurden die Vergleichsgruppen der „healthy volunteers“ sowie der herzchirurgischen Patienten, sodass lediglich die septisch erkrankten Patienten zur Analyse herangezogen wurden.

Folgende allgemeinen Kriterien mussten zum Einschluss in die Studie erfüllt sein:

1. Schriftliche Einwilligungserklärung des Probanden/der Probandin bzw. des Patienten/der Patientin, dessen/deren Angehörigen oder gesetzlichen Vertreter i.S. eines Betreuers oder Bevollmächtigten
2. Alter der Probanden/Patienten  $\geq 18$  Jahre
3. gesicherte Diagnose einer kritischen Erkrankung ohne bzw. mit Sepsis entsprechend den definierten Schweregraden (siehe Anhang Tabelle 20).

Ausschlusskriterien waren:

- Fehlende Einwilligungserklärung

- Frauen während der Schwangerschaft und Stillzeit
- Immunsuppressive Medikation
- Patienten mit einer CLL als Grunderkrankung
- Bei freiwilligen, gesunden Probanden: Charlson Comorbidity Index > 0

Es erfolgten Blutabnahmen sowohl bei Studieneinschluss als auch, sofern die Patienten sich noch in der klinischen Behandlung befanden, an den Tagen 1, 4, 7, 10, 14 und 21.

Bis zum Erscheinen der Definition Sepsis-3 2017 erfolgte die initiale Klassifizierung der Patienten nach der Sepsis-2 Definition und im Rahmen dieser Arbeit retrospektiv die Aufarbeitung und Re-Klassifizierung des Kollektives nach der Sepsis-3 Definition. Patienten, welche nach dem Erscheinen der Definition nach Sepsis-3 eingeschlossen wurden, wurden bereits primär nach Sepsis-3 klassifiziert und schließlich retrospektiv nach Sepsis-2.

Im Rahmen der Datenerhebung wurde eine umfassende Patientencharakteristik erhoben. Hierzu wurden aus der Patientenakte beziehungsweise der elektronischen Dokumentation unter anderem folgende Informationen entnommen: Alter und Geschlecht der Patienten, die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus bzw. auf der Intensivstation und das Outcome des Patienten bezüglich der Mortalität. Darüber hinaus wurden unter anderem der Ursprung der Infektion, die maximale Dosis von Katecholaminen und der minimale Horowitz-Quotient bei Aufnahme auf die Intensivstation bestimmt.

Zur Abschätzung der Krankheitsschwere wurden der New Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) und der Acute Physiology And Chronic Health Evaluation Score (APACHE II) berechnet. Diese wurden zu Beginn und im täglichen Verlauf der Erkrankung erhoben. Hierbei gehen für den SAPS II-Score die am weitesten von der Norm abweichenden Werte der ersten 24 Stunden für Kriterien wie beispielsweise das Alter des Patienten, Vitalparameter oder Laborparameter für Organfunktionen ein. [97] Der APACHE II-Score umfasst ebenfalls diese Merkmale, beinhaltet jedoch auch eine genauere Betrachtung der chronischen Erkrankungen des Patienten [98].

## 2.2. Bestimmung der inflammatorischen Biomarker

Im Rahmen der klinischen Routinediagnostik wurden durch das Institut für Laboratoriumsmedizin des Klinikums der Universität München folgende Laborwerte bestimmt: die Leukozytenzahl im Blutplasma sowie die Inflammationsparameter CRP, PCT und IL-6. Analog für die Studienpatienten am Standort der München Klinik Neuperlach fanden diese Untersuchungen am Institut für Laboratoriumsmedizin, medizinische Mikrobiologie, technische Hygiene der München Kliniken statt. Der maximale Laktatwert bei Studieneinschluss wurde in der Point-of-care Blutgasanalyse auf der Intensivstation bestimmt (LMU-Klinikum: ABL800 FLEX Fa. Radiometer Krefeld, MÜK Neuperlach: RAPIDPoint® 500 Systems, Siemens Healthineers Erlangen). Mikrobiologische Analysen zur Erregerdiagnostik fanden routinemäßig im Max von Pettenkofer-Institut für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie der LMU beziehungsweise der korrespondierenden Einrichtung der München Klinik statt.

## 2.3. Statistische Analyse

Stetige Variablen sind als Median mit Interquartilabstand angegeben. Um die Verteilung kategorischer Variablen in verschiedenen Gruppen zu zeigen, wurde der Chi-Quadrat-Test angewandt. Zum Vergleich der jeweilig untersuchten Gruppen erfolgte zunächst die Untersuchung auf Normalverteilung mittels des Kolmogoroff-Smirnov-Tests. Die Auswahl des statistischen Testes zum Gruppenvergleich erfolgte nach folgender Ordnung:

	parametrisch	nicht-parametrisch
2 Gruppen	t-Test	Mann-Whitney U-Test
≥ 2Gruppen	ANOVA	Kruskal-Wallis-Test

Alle statistischen Tests wurden zweiseitig durchgeführt, wobei ein p-Wert < 0,05 als statistisch signifikant galt. Die Datenanalyse wurde mit dem SPSS V. 28 (IBM, New York, USA) vorgenommen. Zur graphischen Darstellung der Ergebnisse wurde Microsoft Power Point für Mac in der Version 16 genutzt.

### 3. Ergebnisse

#### Studienpopulation

In Summe wurden 195 Patienten der anästhesiologischen Intensivstationen des LMU-Klinikums am Standort Großhadern und der München Klinik Neuperlach sowie der dortigen Normal- und Intermediate Care Stationen (IMC) in die primär prospektive Studie eingeschlossen. Die initiale Klassifizierung erfolgte je nach Zeitpunkt des Einschlusses anhand der Sepsis-2-Definition des *American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee* [4] oder nach der 2017 veröffentlichten Sepsis-3-Definition [5].

Die gesamte Patientengruppe bestand aus 127 männlichen (65%) und 68 weiblichen Patienten, die im Median 63,00 (52,00-75,00) Jahre alt waren. 130 (67%) Patienten mussten intensivmedizinisch betreut werden, 16 (8%) auf einer IMC-Station und 49 (25%) waren lediglich auf einer Normalstation behandelt worden. Der stationäre Klinikaufenthalt dauerte im Median 20,5 (9,0-37,0) Tage, wobei die Patienten im Median 14,0 (8,0-29,0) Tage intensivpflichtig waren. Die Mortalität des gesamten Studienkollektivs im Studienzeitraum von 21 Tagen lag bei 18% (35 Patienten). Die weitere Analyse der Studienpopulation soll, ob der besseren Vergleichbarkeit, im folgenden Teil unterschieden nach Krankheitsschwere und differenziert nach den jeweiligen Definitionen erfolgen.

#### 3.1. Patientenverteilung

In der Verteilung der Patienten nach den jeweiligen Definitionen zeigte sich, dass der Anteil jener Patienten, die als septischer Schock nach Sepsis-3 klassifiziert wurden (81 Patienten) deutlich geringer war als derer im septischen Schock nach der Sepsis-2 Definition (130 Patienten). Das Patientenkollektiv, welches nach Sepsis-2, nicht aber nach Sepsis-3 die Diagnosekriterien eines septischen Schockes erfüllten (49 Patienten), fiel zusammen mit der Gruppe der schweren Sepsis (16 Patienten) in die mit Sepsis-3 neu eingeführte Klasse der Sepsis (65 Patienten). Erkrankte, die in Sepsis-2 als „Einfache Sepsis“ bezeichnet wurden,

werden unter Sepsis-3 als „Lokalisierten Infektion“ bezeichnet (49 Patienten) (siehe Tabelle 3).

*Tabelle 3: Verteilung der Studienpopulation differenziert nach Sepsis-2 und Sepsis-3*

		Sepsis-2			
		Schock	Schwere	Einfache	Summe
Sepsis-3	Schock	81	0	0	81
	Sepsis	49	16	0	65
	Lok. Inf.	0	0	49	49
	Summe	130	16	49	195

### 3.2. Vergleiche zwischen Sepsis-2 und Sepsis-3

#### 3.3.1 Septischer Schock

##### **Klinische und demographische Charakteristika der Patienten im septischen Schock:**

Werden die Patienten mit der Diagnose eines septischen Schockes differenziert nach Sepsis-2 und Sepsis-3 verglichen, so finden sich zunächst weder in demographischen Parametern noch bei den Vorerkrankungen große oder statistisch signifikante Unterschiede. Auffällig sind in beiden Gruppen die erwartete hohe Mortalität von 26,2% bzw. 35,8% sowie der grundsätzlich hohe Anteil von bereits bestehenden Komorbiditäten. Insbesondere der hohe Anteil von adipösen Patienten (BMI > 30) verdient Beachtung (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Demographische Charakteristika der Patienten mit septischen Schock

Parameter	Sepsis-2 $\Sigma$ 130	Sepsis-3 $\Sigma$ 81	p-Wert
Alter, Jahre (MW, Median, IQR)	64,9; 66,5 (56–75)	66,2; 68,0 (57–76,5)	n.s. (,457)
Männlich (n, %)	88 (67,7)	54 (66,7)	n.s. (,946)
Verstorben (n, %)	34 (26,2)	29 (35,8)	n.s. (,277)
<b>Vorerkrankungen</b>			
Herzinsuffizienz NYHA $\geq$ 1 (n, %)	29 (22,3)	18 (22,2)	n.s. (,991)
COPD (n, %)	24 (18,4)	15 (18,5)	n.s. (,993)
pAVK (n, %)	18 (13,9)	12 (14,8)	n.s. (,865)
Diabetes (n, %)	33 (25,4)	19 (23,5)	n.s. (,806)
Malignom (n, %)	12 (9,3)	8 (9,9)	n.s. (,887)
Pankreatitis (n, %)	5 (4,2)	4 (4,9)	n.s. (,715)
Leberzirrhose (n, %)	7 (5,4)	6 (7,4)	n.s. (,557)
cNI (n, %)	14 (11,5)	10 (12,3)	n.s. (,755)
Dialyse vorbestehend	6 (4,6)	6 (7,4)	n.s. (,422)
Adipositas (n, %)	71 (54,6)	45 (55,6)	n.s. (,943)

Werden die Basisparameter der intensivmedizinischen Versorgung wie SOFA- und Apache II-Scores, die Länge der Intensivtherapie und der mechanischen Beatmung sowie die Krankenhausverweildauer verglichen, scheinen diese sehr ähnlich.

Auffällig hingegen sind Unterschiede im therapeutischen Verlauf: Patienten, welche einen septischen Schock nach Sepsis-3 aufweisen, brauchten im Mittel mehr katecholaminerge Unterstützung, werden häufiger mit anderen Katecholaminen als Noradrenalin und häufiger supportiv mit Hydrocortison versorgt als, die Patienten mit einem septischen Schock nach Sepsis-2. Außerdem ist der Anteil der Erkrankten, die ein Nierenersatzverfahren benötigen, deutlich größer. Jedoch zeigt sich keiner dieser Unterschiede (mit Ausnahme der maximalen Dosis Noradrenalin) als statistisch signifikant (siehe Tabelle 5).



Tabelle 5: Klinische Charakteristika der Patienten mit septischen Schock

Parameter	Sepsis-2 $\Sigma$ 130	Sepsis-3 $\Sigma$ 81	p-Wert
Apache II Score (MW, SD)	25,5 (9,1)	27,2 (9,2)	n.s. (.202)
Maximaler SOFA Score (MW, SD)	12,5 (4,0)	13,9 (3,7)	n.s. (0,29)
<b>Intensivmedizinische Versorgung</b>			
Dauer ITS Aufenthalt (Tage, MW, Median, IQR)	23,0; 16,5 (9 – 32,5)	24,2; 19 (9 – 35)	n.s. (.759)
Dauer KH Aufenthalt ges. (Tage, MW, Median, IQR)	33,7; 27,0 (16,8 – 44,0)	34,7; 28 (14,5 – 44,5)	n.s. (.941)
Mechanische Beatmung (n, %) (Tage, MW, Median, IQR)	121 (93,1) 16,0; 11 (5,8 – 21,3)	77 (95,1) 16,2; 12 (6 – 22)	n.s. (.917) n.s. (.805)
ARDS (n, %)	66 (50,8)	40 (49,7)	n.s. (.910)
Minimaler Horowitzindex mmHg (MW, Median, IQR)	122; 104 (71 – 156)	116; 98 (68 – 149)	n.s. (.787)
ECMO (n, %)	4 (3,1)	4 (4,9)	n.s. (.508)
Maximale Dosis Noradrenalin mg/h (MW, Median, IQR)	2,06; 1,25 (0,60 – 2,80)	2,73; 2,00 (1,00 – 3,80)	0,021
Weitere Katecholamine (n, %)	41 (31,6)	35 (43,2)	n.s. (.243)
Hydrocortison-Therapie (n, %)	50 (38,5)	39 (48,1)	n.s. (.380)
Nierenersatztherapie (n, %)	49 (37,7)	39 (48,1)	n.s. (.340)
Z.n. elektiver Chirurgie (n, %)	17 (13,1)	10 (12,3)	n.s. (.890)
Z.n. Notfalleingriff (n, %)	30 (23,1)	21 (25,9)	n.s. (.380)
Kein Chirurgischer Eingriff (n, %)	83 (63,8)	50 (61,7)	n.s. (.714)

### Infektiologische Charakteristika der Patienten im septischen Schock

Im Hinblick auf den Fokus des Infektes sind im Vergleich der beiden Kollektive keine großen Unterschiede erkennbar. Teilweise bedingt durch das Studiendesign ist die häufigste Diagnose die Pneumonie mit 50,8% bzw. 48,1%. Danach folgen (jeweils nach Sepsis-2 / Sepsis-3) gastrointestinale (20,8%/22,2%) und intraabdominelle (8,5%/8,6%) Foci. Als Auslöser konnten mit hoher Frequenz bakterielle (gram-positiv 23,1%/29,6%; gram-negativ 27,0%/30,9%) und virale (22,3%/13,6% davon Sars-CoV2 75,9%/63,6%) Erreger identifiziert werden. Kein Erreger

Nachweis gelang in 20,0% bzw. 16,0%. Die entsprechende, detaillierte Aufschlüsselung nach Erregern findet sich im Anhang (siehe Anhang, Tabelle 18).

### Inflammationsparameter der Patienten im septischen Schock:

Die Werte der klassischen Infektionsparameter Leukozyten und CRP zeigen nur sehr geringe Unterschiede in beiden Gruppen. Einen Trend in Richtung höherer Werte in der Gruppe Sepsis-3 scheint es jedoch beim PCT zu geben. Für das IL-6, lässt sich hingegen kein klarer Trend erkennen. Lediglich eine Tendenz zu höheren Spitzenwerten kann postuliert werden. Bedingt durch die Notwendigkeit per definitionem eines Laktatspiegels > 2mmol/l für die Diagnose des septischen Schockes nach Sepsis-3 zeigt diese Gruppe einen hoch signifikanten Unterschied (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Inflammationsparameter der Patienten im septischen Schock

Parameter	Sepsis-2 $\Sigma$ 130	Sepsis-3 $\Sigma$ 81	p-Wert
Leukozyten (G/l, MW, Median, IQR)	14,85; 13,30 (7,84 – 19,75)	15,70; 14,75 (7,82 – 20,9)	n.s. (,609)
CRP (mg/dl, MW, Median, IQR)	20,76; 21,45 (11,53 – 30,68)	21,01; 20,95 (11,40 – 30,94)	n.s. (,985)
PCT (ng/ml, MW, Median, IQR)	10,50; 3,20 (0,9 – 10,00)	13,95; 4,70 (1,86 – 12,88)	n.s. (,079)
IL-6 (pg/ml, MW, Median, IQR)	760; 276 (105 – 674)	909; 272 (104 – 1227)	n.s. (,698)
Laktat (mmol/l, MW, Median, IQR)	3,90; 2,60 (1,60 – 3,60)	5,38; 3,30 (2,68 – 5,54)	< 0,001

### 3.3.2 Subgruppe der Patienten mit septischem Schock nach Sepsis-2, jedoch nicht nach Sepsis-3

#### Klinische und demographische Charakteristika der Patienten mit septischem Schock nach Sepsis-2, jedoch nicht nach Sepsis-3:

Die analysierte Subgruppe (n=49) zeigt, bezogen auf die Komorbiditäten sowie die Alters- und Geschlechtsverteilung, große Parallelen verglichen mit den Gruppen der Patienten im septischen Schock nach Sepsis-2 sowie im septischen Schock nach Sepsis-3. Auffällig ist hingegen die deutlich geringere Mortalität (10,2% vs. 26,2% bzw. 35,8%) (siehe Tabelle 7).

*Tabelle 7: Demographische Charakteristika der Patienten mit septischen Schock nach Sepsis-2, jedoch nicht nach Sepsis-3*

Parameter	Σ 49
Alter, Jahre (MW, Median, IQR)	62,67; 65 (52,0 – 75,5)
Männlich (n, %)	35 (69,4)
Verstorben (n, %)	5 (10,2)
<b>Vorerkrankungen</b>	
Herzinsuffizienz NYHA ≥ 1 (n, %)	11 (22,4)
COPD (n, %)	9 (18,4)
pAVK (n, %)	5 (10,2)
Diabetes (n, %)	14 (28,6)
Malignom (n, %)	4 (8,2)
Pankreatitis (n, %)	1 (2,0)
Leberzirrhose (n, %)	1 (2,0)
cNI (n, %)	5 (10,2)
Dialyse vorbestehend	0 (0)
Adipositas (n, %)	26 (53,1)

Auch im Vergleich von Basisparametern der intensivmedizinischen Versorgung wie SOFA- und Apache II-Scores, der Länge der Intensivtherapie und der mechanischen Beatmung sowie der Krankenhausverweildauer ist ein Trend zu geringerer Krankheitsschwere in der Subgruppe zu beobachten.

Des Weiteren sind die maximalen Dosen Noradrenalin geringer; es wurden seltener weitere Katecholamine, Hydrocortison oder ein Nierenersatzverfahren eingesetzt. Eine ECMO war in keinem Fall notwendig (siehe Tabelle 8).

*Tabelle 8: Klinische Charakteristika der Patienten mit septischen Schock nach Sepsis-2, jedoch nicht nach Sepsis-3*

Parameter	Σ 49
Apache II Score (MW, SD)	22,74 (8,38)
Maximaler SOFA Score (MW, SD)	10,29 (3,40)
<b>Intensivmedizinische Versorgung</b>	
Dauer ITS Aufenthalt (Tage, MW, Median, IQR)	21,1; 14,0 (9,5 – 27,0)
Dauer KH Aufenthalt ges. (Tage, MW, Median, IQR)	32,0; 25,0 (19,0 – 41,5)
Mechanische Beatmung (n, %) Tage, (MW, Median, IQR)	44 (89,8) 15,9; 9,0 (5,0 – 21)
ARDS (n, %)	26 (53,1)
Minimaler Horowitzindex mmHg (MW, Median, IQR)	134; 111 (85-173)
ECMO (n, %)	0 (0)
Maximale Dosis Noradrenalin mg/h (MW, Median, IQR)	0,96; 0,70 (0,40 – 1,25)
Weitere Katecholamine (n, %)	6 (12,2)
Hydrocortison-Therapie (n, %)	11 (22,4)
Nierenersatztherapie (n, %)	10 (20,4)
Z.n. elektiver Chirurgie (n, %)	7 (14,3)
Z.n. Notfalleingriff (n, %)	9 (18,4)
Kein Chirurgischer Eingriff (n, %)	33 (67,4)

### **Infektiologische Charakteristika der Patienten mit septischem Schock nach Sepsis-2, jedoch nicht nach Sepsis-3:**

Im Hinblick auf den Fokus des Infektes sind in der Analyse der Subgruppe, verglichen mit den Patienten im septischen Schock nach Sepsis-2 oder Sepsis-3, keine großen Unterschiede erkennbar. Die häufigste Diagnose ist weiterhin die Pneumonie mit 55,0%. Danach folgen

gastrointestinale (18,4%) und intraabdominelle (8,2%) Foci. Als Auslöser konnten bakterielle (gram-positiv 12,2%; gram-negativ 20,2%) und überwiegend virale (36,7%) Erreger identifiziert werden. Das Sars-CoV2-Virus zeigte sich in 83,3% der Fälle hierbei als auslösendes Pathogen. Kein Erregernachweis gelang in 26,5%. Die entsprechende, detaillierte Aufschlüsselung nach Erregern findet sich im Anhang (siehe Anhang, Tabelle 22).

### **Inflammationsparameter der Patienten mit septischem Schock nach Sepsis-2, jedoch nicht nach Sepsis-3:**

Die Werte der klassischen Infektionsparameter Leukozyten und CRP unterscheiden sich nur gering im Vergleich mit den Patienten mit septischem Schock nach Sepsis-2 oder Sepsis-3. Einen klaren Trend in Richtung niedrigerer Werte in der Subgruppe gibt es bei PCT. Für das IL-6 lässt sich hingegen keine relevante Tendenz erkennen. Definitionsgemäß liegen die Laktatspiegel derer Patienten, die ja nicht mehr die Kriterien des septischen Schockes nach Sepsis-3 erfüllen, unter 2mmol/l und unterscheiden sich hiermit stark von den Patienten im septischen Schock beider Definition (siehe Tabelle 9).

*Tabelle 9: Inflammationsparameter der Patienten mit septischen Schock nach Sepsis-2, jedoch nicht nach Sepsis-3*

Parameter	Σ 49
Leukozyten (G/l, MW, Median, IQR)	13,45; 11,90 (7,84 – 17,55)
CRP (mg/dl, MW, Median, IQR)	20,33; 22,24 (12,40 – 27,85)
PCT (ng/ml, MW, Median, IQR)	4,49; 1,2 (0,50 – 3.37)
IL-6 (pg/ml, MW, Median, IQR)	576; 323 (107 – 557)
Laktat (mmol/l, MW, Median, IQR)	1,44; 1,48 (1,27 – 1,70)

## 3.3.3 Schwere Sepsis nach Sepsis-2 und Sepsis nach Sepsis-3

**Klinische und demographische Charakteristika der Patienten mit schwerer Sepsis und Sepsis:**

Wie bereits dargelegt unterscheiden sich die beiden Gruppen stark in ihren Größen. Während die schwere Sepsis nur 8,2% (16 Patienten) des untersuchten Kollektives ausmacht, wächst nach Re-Klassifizierung gemäß Sepsis-3 die korrespondierende Gruppe „Sepsis“ auf 33,3% (65 Patienten) an.

Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede im Vergleich beider Gruppen bezüglich Alter, Geschlecht, Mortalität oder der Vorerkrankungen. Wiederum auffällig ist der hohe Grad an bereits bestehenden medizinischen Komorbiditäten in beiden Gruppen (siehe Tabelle 10).

*Tabelle 10: Demographische Charakteristika der Patienten mit septischen Schock*

Parameter	Sepsis-2 $\Sigma$ 16	Sepsis-3 $\Sigma$ 65	p-Wert
Alter, Jahre (MW, Median, IQR)	71,7; 79 (59,8 – 82,8)	64,6; 68 (55 – 75,5)	n.s. (,121)
Männlich (n, %)	7 (43,8)	41 (63,1)	n.s. (,458)
Verstorben (n, %)	1 (6,3)	6 (9,1)	n.s. (,725)
<b>Vorerkrankungen</b>			
Herzinsuffizienz NYHA $\geq$ 1 (n, %)	3 (18,8)	24 (21,6)	n.s. (,307)
COPD (n, %)	2 (12,5)	11 (16,9)	n.s. (,710)
pAVK (n, %)	2 (12,5)	7 (10,8)	n.s. (,861)
Diabetes (n, %)	4 (25,0)	18 (27,7)	n.s. (,869)
Malignom (n, %)	2 (12,5)	6 (9,2)	n.s. (,724)
Pankreatitis (n, %)	1 (6,3)	2 (3,1)	n.s. (,565)
Leberzirrhose (n, %)	0 (0)	2 (3,1)	n.s. (,484)
cNI (n, %)	3 (18,8)	8 (12,3)	n.s. (,563)
Dialyse vorbestehend	0 (0)	0 (0)	-
Adipositas (n, %)	6 (37,6)	31 (47,7)	n.s. (,647)

Es zeigen sich klare Unterschiede der Krankheitsschwere gemessen an den Apache II- oder SOFA-Scores sowie der Dauer der intensivmedizinischen- sowie allgemeinen Krankenhausbehandlung. War eine Katecholamintherapie noch ein Ausschlusskriterium für die schwere Sepsis, so waren in der Gruppe der Sepsis 75% der Behandelten katecholaminpflichtig; ein nicht unerheblicher Teil benötigte mehr als ein Katecholamin, eine Substitution von Hydrocortison oder eine Nierenerstatttherapie. Hingegen gab es in der schweren Sepsis nur einen Patienten, welcher akut dialysepflichtig war. Bedingt durch das Studienkollektiv fand sich in der Gruppe der Sepsis ein großer Anteil von Patienten mit einem ARDS und daraus folgender mechanischer Beatmung und teils höhergradig eingeschränkter Oxygenierung (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11: Klinische Charakteristika der Patienten mit schwerer Sepsis bzw. Sepsis

Parameter	Sepsis-2 $\Sigma$ 16	Sepsis-3 $\Sigma$ 65	p-Wert
Apache II Score (MW, SD)	16,93 (5,86)	21,34 (8,20)	n.s. (.052)
Maximaler SOFA Score (MW, SD)	4,77 (2,62)	9,13 (3,50)	< 0,001
<b>Intensivmedizinische Versorgung</b>			
Dauer ITS Aufenthalt (Tage, MW, Median, IQR)	7,2; 6 (2,5 – 9)	18,1; 11,5 (7 – 24,25)	,004
Dauer KH Aufenthalt ges. (Tage, MW, Median, IQR)	22,4; 21 (11 – 33)	29,7; 25,0 (15 – 37,5)	n.s. (.256)
Mechanische Beatmung (n, %) Tage, MW, MN, (IQR)	9 (56,3) 3,1; 1 (0 – 2,75)	53 (81,5) 12; 7 (2 – 16,5)	n.s. (.414) < 0,001
ARDS (n, %)	2 (12,5)	28 (43,1)	n.s. (.097)
Minimaler Horowitzindex mmHg (MW, Median, IQR)	285; 275 (144 – 419)	170; 126 (90 – 230)	,024
ECMO (n, %)	0 (0)	0 (0)	-
Maximale Dosis Noradrenalin mg/h (MW, Median, IQR)	0; 0 (0 - 0)	0,89; 0,6 (0,3 – 1,2)	,002
Weitere Katecholamine (n, %)	0 (0)	6 (9,2)	n.s. (.228)
Hydrocortison-Therapie (n, %)	1 (6,3)	12 (18,5)	n.s. (.294)
Nierenerstatttherapie (n, %)	0 (0)	10 (15,4)	n.s. (.122)
Z.n. elektiver Chirurgie (n, %)	5 (31,3)	12 (18,5)	n.s. (.378)
Z.n. Notfalleingriff (n, %)	3 (18,8)	12 (18,5)	n.s. (.982)
Kein Chirurgischer Eingriff (n, %)	8 (50,0)	41 (63,1)	n.s. (.626)

### Infektiologische Charakteristika der Patienten mit schwerer Sepsis bzw. Sepsis:

Im Hinblick auf den Fokus des Infektes zeigen sich Parallelen zu der entsprechenden Gruppe im septischen Schock. Dabei lassen sich im Vergleich zwischen schwerer Sepsis und Sepsis keine großen Unterschiede erkennen. Die häufigste Diagnose war wiederum die Pneumonie mit 50,0% bzw. 53,8%. Danach folgen (jeweils nach Sepsis-2 / Sepsis-3) gastrointestinale und intraabdominelle (25,0%/26,2%) Foci. Als Auslöser konnten bakterielle (gram-positiv 12,5%/12,3%; gram-negativ 18,8%/18,5%) und virale (18,8%/33,8% davon Sars-CoV2 0%/68,2%) Erreger identifiziert werden. Kein Erregernachweis gelang in 50,0% bzw. 30,8%. Die entsprechende, detaillierte Aufschlüsselung nach Erregern findet sich im Anhang (siehe Anhang, Tabelle 19).

### Inflammationsparameter der Patienten mit schwerer Sepsis bzw. Sepsis:

Im Hinblick auf die gängigen inflammatorischen Biomarker zeigen sich keine klaren Trends bezüglich höheren Werten in der schweren Sepsis oder Sepsis. Lediglich das IL-6 zeigt in der Gruppe der nach Sepsis-3 klassifizierten Patienten deutlich, jedoch nicht signifikant, erhöhte Serumspiegel gegenüber derer nach Sepsis-2 klassifizierten Patienten (siehe Tabelle 12).

Tabelle 12: Inflammationsparameter der Patienten mit schwerer Sepsis bzw. Sepsis:

Parameter	Sepsis-2 $\Sigma$ 16	Sepsis-3 $\Sigma$ 65	p-Wert
Leukozyten (G/l, MW, Median, IQR)	13,61; 15,15 (8,81 – 14,55)	13,50; 12,40 (8,08 – 16,60)	n.s. (.793)
CRP (mg/dl, MW, Median, IQR)	18,74; 16,76 (10,29 – 29,30)	19,93; 20,02 (10,84 – 28,28)	n.s. (.683)
PCT (ng/ml, MW, Median, IQR)	3,12; 1,12 (0,54 – 4,91)	4,19; 1,20 (0,53 – 3,78)	n.s. (.704)
IL-6 (pg/ml, MW, Median, IQR)	124; 143 (25 – 215)	509; 236 (93 – 539)	n.s. (.152)
Laktat (mmol/l, MW, Median, IQR)	1,80; 1,40 (1,12 – 1,90)	1,53; 1,40 (1,20 – 1,74)	n.s. (.959)



## 3.3.4 Einfache Sepsis nach Sepsis-2 und lokalisierte Infektion nach Sepsis-3

**Klinische und demographische Charakteristika der Patienten mit einfacher Sepsis und lokalisierter Infektion**

Patienten, welche in Sepsis-2 mit dem Schweregrad der einfachen Sepsis klassifiziert wurden, werden in der Definition nach Sepsis-3 uniform als lokalisierte Infektion definiert. In unserem untersuchten Kollektiv findet sich eine sehr heterogene Gruppe mit einem breiten Spektrum infektiologischer Erkrankungen von lokalen Abszessen und Wundheilungsstörungen bis hin zur Appendizitis und Cholezystitis. Da sich die Kollektive vollständig überlappen, kann keine Auswertung getrennt nach Sepsis-2 und Sepsis-3 vorgenommen werden (siehe Tabelle 13).

*Tabelle 13: Klinische und demographische Charakteristika der Patienten mit einfacher Sepsis und lokalisierter Infektion*

Parameter	Sepsis-2 $\Sigma$ 49	Sepsis-3 $\Sigma$ 49
Alter, Jahre (MW, Median, IQR)	50,1; 52,0 (35,5–63,5)	idem
Männlich (n, %)	32 (65,5)	idem
Verstorben (n, %)	0 (0)	idem
Dauer KH Aufenthalt ges. (Tage, MW, Median, IQR)	7,17; 4 (3-9,5)	idem
<b>Infektionsfokus</b>		
Lokalisierte Abszesse (z.B. Perianal, Axilla, subkutan) (n, %)	20 (40,8)	idem
Akute Appendizitis (n, %)	13 (26,5)	idem
Gastrointestinal (z.B. Cholezystitis, GI-Ulzera) (n, %)	9 (18,4)	idem
Sonstige (z.B. Wundinfekte, infiziertes Fremdmaterial) (n, %)	7 (14,3)	idem
Z.n. elektiver Chirurgie (n, %)	15 (30,6)	idem
Z.n. Notfalleingriff (n, %)	33 (67,3 %)	idem
Kein Chirurgischer Eingriff (n, %)	1 (2,0)	idem

### Inflammationsparameter der Patienten mit einfacher Sepsis und lokalisierter Infektion:

Die regelhaft angewandten Inflammationsparameter zeigen sich durchwegs gering erhöht. Limitierend im weiteren Verlauf ist jedoch, dass nur bei wenigen Patienten das Interleukin-6 sowie Laktat bestimmt wurden, sodass zu diesen Parametern keine Aussagen getroffen werden können (siehe Tabelle 14).

*Tabelle 14: Inflammationsparameter der Patienten mit einfacher Sepsis bzw. lokalisierter Infektion*

Parameter	Sepsis-2 $\Sigma$ 49	Sepsis-3 $\Sigma$ 49
Leukozyten (G/l, MW, Median, IQR)	11,69; 11,40 (9,05 – 13,85)	idem
CRP (mg/dl, MW, Median, IQR)	6,06; 1,85 (0,76 – 8,31)	idem
PCT (ng/ml, MW, Median, IQR)	0,61; 0,30 (0,21 – 0,53)	idem
IL-6 (pg/ml, MW, Median, IQR)	-	-
Laktat (mmol/l, MW, Median, IQR)	-	-

#### 3.3.5 Vergleich der Inflammationsparameter nach Sepsis-2 und Sepsis-3

Im folgenden Abschnitt erfolgt der Vergleich der Mediane der jeweiligen Biomarker zwischen den korrespondierenden Schweregraden der Sepsis nach beiden Definitionen in der graphischen Darstellung als Median inklusive der IQR. Die Mediane der Biomarker werden bezüglich statistisch signifikanter Abweichungen zwischen den jeweiligen Klassifikationen und Schweregraden analysiert.

#### **Leukozyten:**

Es zeigt sich in der gesamten Studienpopulation eine breite Verteilung der gemessenen Leukozytenzahlen im Blut zwischen 0,8 G/l und 40,4 G/l. Sowohl die höchsten als auch die

niedrigsten Werte sind Patienten im septischen Schock zuzuweisen. Dazwischen zeigen sich Überlappende Interquartile mit einer Tendenz zu höheren Werten bei Patienten mit höherer Erkrankungsschwere (siehe Abbildung 5).

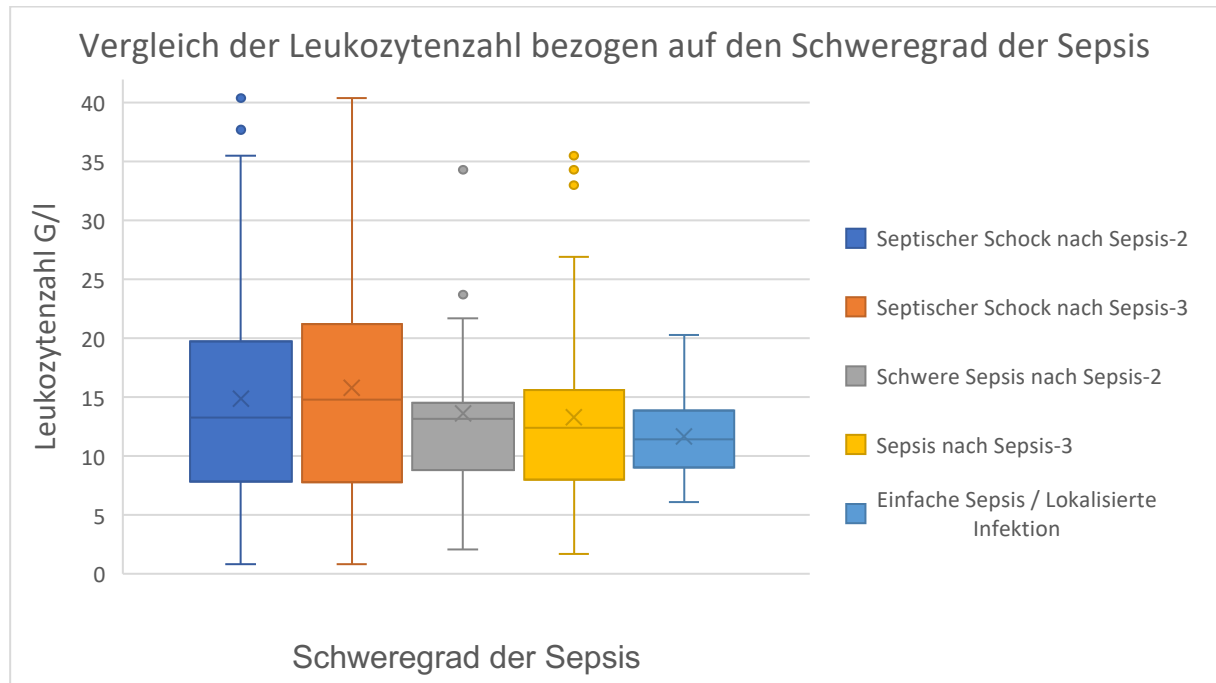


Abbildung 5: Leukozytenzahl im Blut differenziert nach Schweregrad der Sepsis

Signifikant unterschiedliche mediane Leukozytenzahlen im Blut finden sich nur zwischen Patienten im septischen Schock nach Sepsis-2 bzw. im septischen Schock nach Sepsis-3 und derer mit lokalisierter Infektion bzw. einfacher Sepsis. Zwischen den Gruppen mit septischem Schock und schwerer Sepsis bzw. Sepsis zeigen sich lediglich schwache Trends in Richtung geringerer Leukozytenzahlen bei weniger schwer erkrankten Patienten (siehe Tabelle 15).

Tabelle 15: Vergleich der Mittelwerte für Leukozyten, jeweils  $p$  bezogen auf den Median

		Sepsis-2		
		Schock	Schwere	Einfache
Sepsis-3	Schock	,609	,417	,025
	Sepsis	,345	,793	,427
	Lok. Inf.	,043	,343	-

## C-reaktives Protein (CRP)

Die Spanne der gemessenen Werte reicht von 0,01 mg/dl bis 51,56 mg/dl. Es zeigt sich ein mit den Leukozyten vergleichbares Verteilungsmuster. So sind höhere Werte mit größerer Erkrankungsschwere assoziiert, wobei sich die IQRs der vier schwereren Verlaufsformen breit überlappen. Lediglich zu den Formen einfache Sepsis und lokalisierte Infektion entsteht ein klarer, signifikanter Sprung (siehe Abbildung 6).

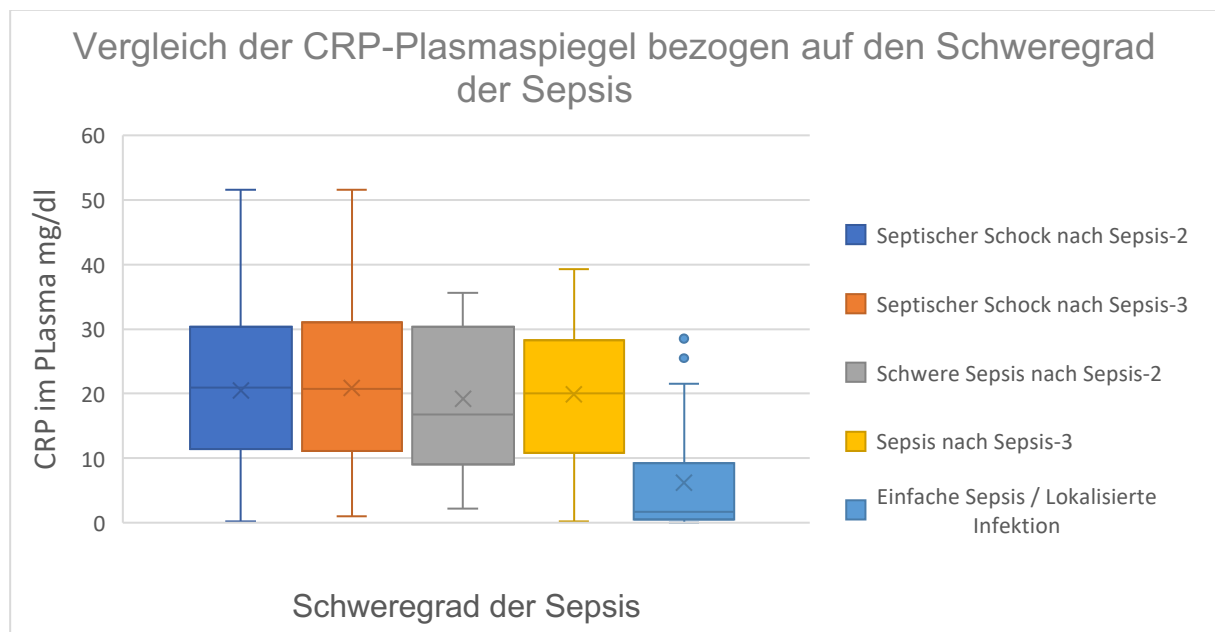


Abbildung 6: Plasmaspiegel von CRP differenziert nach Schweregrad der Sepsis

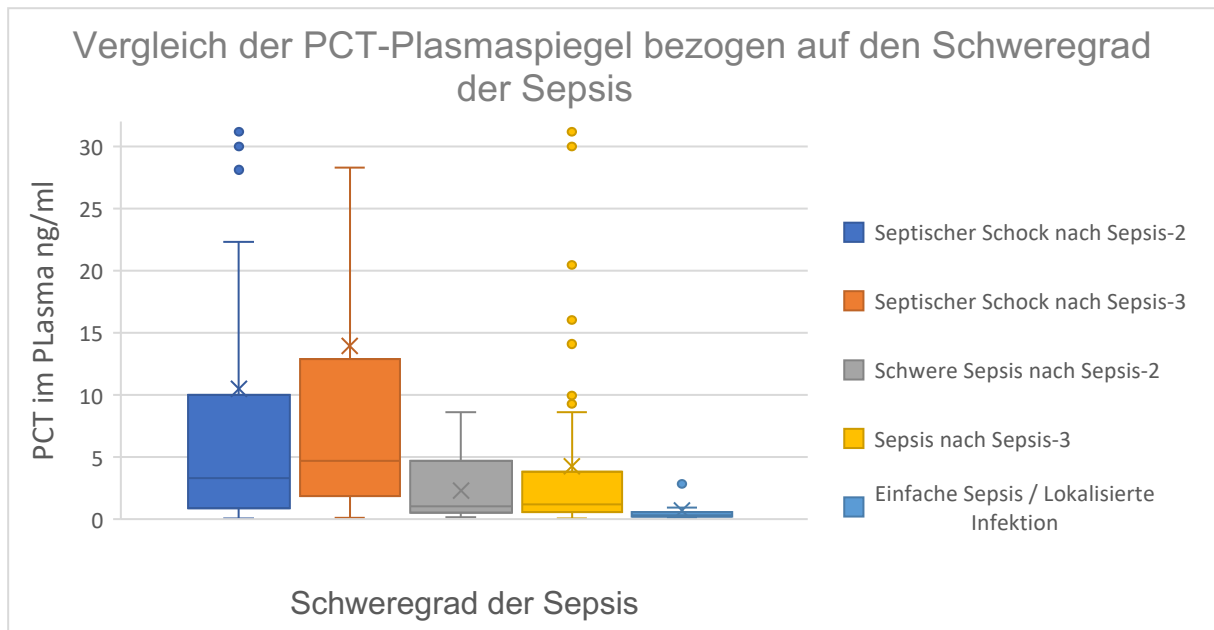
Die graphisch ermittelten Ergebnisse lassen sich genauso in der statistischen Analyse bestätigen. So weisen Patienten mit den unkomplizierten Verlaufsformen hoch-signifikant niedrigere CRP-Plasmaspiegel auf als die, die in den vier anderen Verlaufsformen klassifiziert sind. Im Vergleich unter diesen vier Gruppen wiederum zeigen sich keine relevanten Unterschiede (siehe Tabelle 16).

Tabelle 16: Vergleich der Mittelwerte für CRP, jeweils *p* bezogen auf den Median

		Sepsis-2		
		Schock	Schwere	Einfache
Sepsis-3	Schock	,985	,583	< 0,001
	Sepsis	,874	,683	< 0,001
	Lok. Inf.	< 0,001	< 0,001	-

### Procalcitonin (PCT)

Eine gänzlich andere Verteilung zeigen die PCT-Plasmaspiegel. Die Spanne der gemessenen Werte reicht von 0,17 ng/ml bis zu 100,0 ng/ml. Dabei zeigte sich eine gute Differenzierung nach dem Schweregrad der Sepsis. Zwar treten auch bei Patienten im septischen Schock teils sehr niedrige Werte (minimal 0,1 ng/ml) auf, jedoch zeigen alle Verteilungsparameter signifikante Unterschiede zu den Formen der schweren Sepsis/Sepsis und der einfachen Sepsis/lokalisierten Infektion. Betrachtet man die beiden Definitionen der Sepsis, so überschneiden sich die beobachteten Werte sowohl innerhalb der beiden Gruppen im septischen Schock als auch innerhalb der Gruppe mit schwerer Sepsis und Sepsis beträchtlich. Auffällig ist die vergleichsmäßig hohe Zahl an Ausreißern über dem 1,5-fachen IQR in der Gruppe mit einer Sepsis nach Sepsis-3. Diese Patienten waren zuvor in der Gruppe mit septischem Schock nach Sepsis-2 zu finden (siehe Abbildung 7).



Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurden folgende 8 Wertepaare nicht graphisch dargestellt (in ng/ml):  
 Septischer Schock nach Sepsis-2: 100,0; 85,88; 77,7; 76,1; 49,68; 42,12; 35,83; 34,4  
 Septischer Schock nach Sepsis-3: 100,0; 85,88; 77,7; 76,1; 49,68; 42,12; 35,83; 34,4

Abbildung 7: Plasmaspiegel von PCT differenziert nach Schweregrad der Sepsis

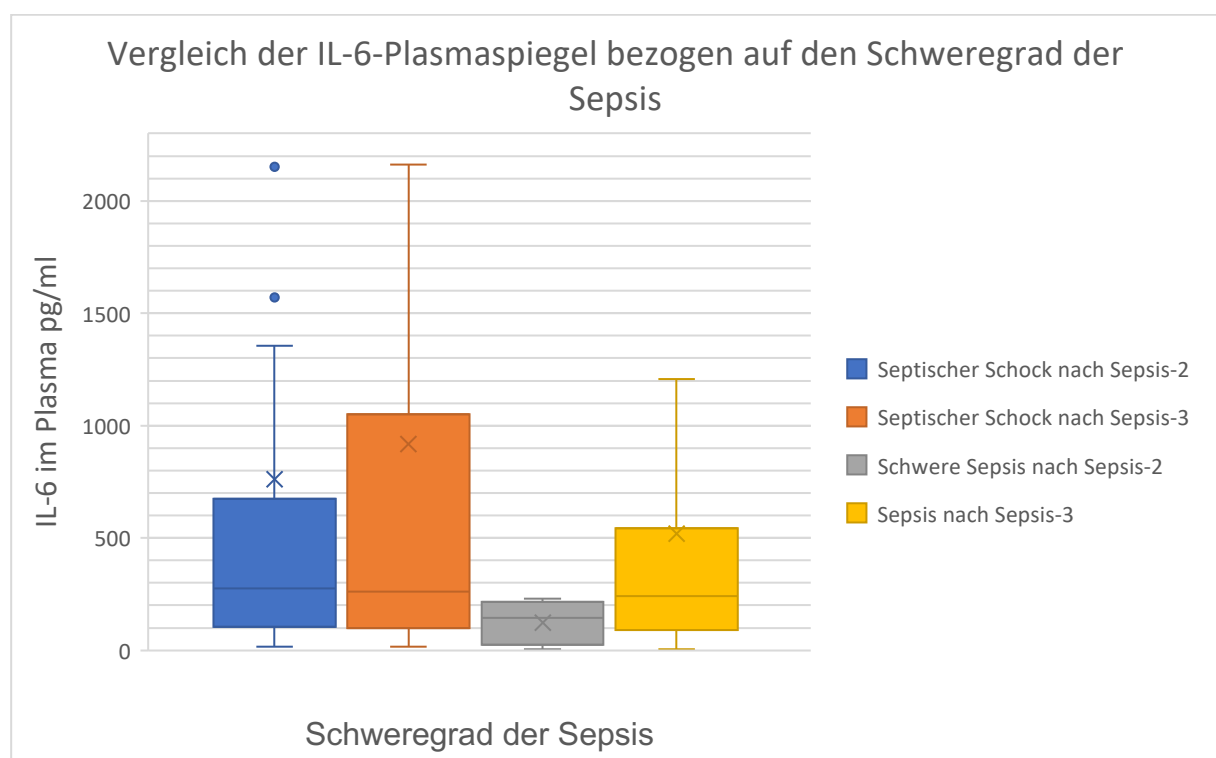
Beinahe alle Gruppenvergleiche zeigen sich als statistisch signifikant. Im Vergleich der beiden Kollektive mit einem septischen Schock nach Sepsis-2 beziehungsweise Sepsis-3 zeigt sich eine starke, knapp nicht statistisch signifikante Tendenz, während sich zwischen den Kollektiven mit schwerer Sepsis und Sepsis keinerlei Trend ausmachen lässt (siehe Tabelle 17).

Tabelle 17: Vergleich der Mittelwerte für PCT, jeweils p bezogen auf den Median

		Sepsis-2		
		Schock	Schwere	Einfache
Sepsis-3	Schock	,079	,039	< 0,001
	Sepsis	,004	,704	< 0,001
	Lok. Inf.	< 0,001	,002	-

## Interleukin-6 (IL-6)

Betrachten wir das Zytokin IL-6, so spannen sich die gemessenen Werte breit von 3,5 pg/ml bis zu 7182 pg/ml. Ein klarer Trend ist zumindest in Richtung niedrigerer Werte bei Patienten mit schwerer Sepsis auszumachen. Tendenziell niedrigere Plasmaspiegel scheinen auch die Patienten mit einer Sepsis nach Sepsis-3 im Vergleich zu den beiden Gruppen mit septischem Schock aufzuweisen. Die Anzahl der Ausreißer ist gegenüber dem PCT deutlich geringer (siehe Abbildung 8).



Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurden folgende 4 Wertepaare nicht graphisch dargestellt (in pg/ml):

Sepsis nach Sepsis 3: 6594

Septischer Schock nach Sepsis-2: 7182; 6594; 4460; 2251

Septischer Schock nach Sepsis-3: 7182; 4460; 2251

Abbildung 8: Plasmaspiegel von IL-6 differenziert nach Schweregrad der Sepsis

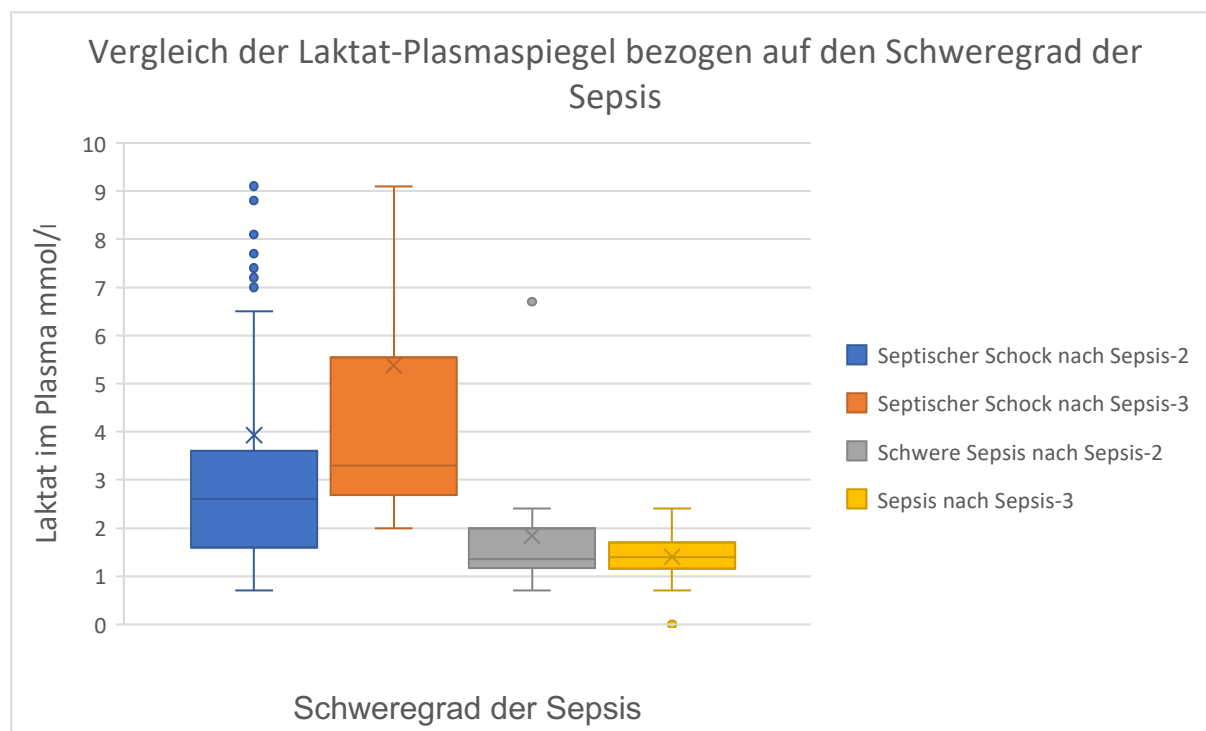
Knapp nicht signifikant zeigt sich der Unterschied zwischen der schweren Sepsis und dem septischen Schock nach Sepsis-3. Ein Trend lässt sich zwischen schwerer Sepsis und Sepsis nach Sepsis-3 ausmachen. Klar nicht signifikant ist der Vergleich zwischen den beiden Definitionen des septischen Schockes (siehe Tabelle 18).

Tabelle 18: Vergleich der Mittelwerte für IL-6, jeweils *p* bezogen auf den Median

		Sepsis-2		
		Schock	Schwere	Einfache
Sepsis-3	Schock	,698	,055	-
	Sepsis	,401	,152	-
	Lok. Inf.	-	-	-

## Laktat

Ein sehr klares Bild zeigt der Biomarker Laktat. So setzen sich die Verlaufsformen des septischen Schockes deutlich nach oben ab. Reicht die Spanne gemessener Werte beim septischen Schock nach Sepsis-2 von 0,7 mmol/l bis 29,0 mmol/l so fallen definitionsgemäß nach Sepsis-3 alle Werte unter 2 mmol/l der Sepsis zu. Dies lässt Mittelwert und Median der Patienten mit septischem Schock nach Sepsis-3 deutlich anschwellen. Große Übereinstimmung gibt es zwischen den entsprechenden Gruppen mit schwerer Sepsis und Sepsis (siehe Abbildung 9).



Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurden folgende 7 Wertepaare nicht graphisch dargestellt (in mmol/l):

Septischer Schock nach Sepsis-2: 29; 29,7; 22,7; 18; 13,7; 13,1; 11,75

Septischer Schock nach Sepsis-3: 29; 29,7; 22,7; 18; 13,7; 13,1; 11,75

Abbildung 9: Laktat-Plasmaspiegel differenziert nach Schweregrad der Sepsis



In der statistischen Aufarbeitung der Daten zeigen sich hoch-signifikante Unterschiede im jeweiligen Vergleich der Schweregrade schwere Sepsis/Sepsis mit dem septischen Schock. Erwartungsgemäß fällt auch der Vergleich der beiden Definitionen des septischen Schockes signifikant aus. Kein statistisch relevanter Unterschied kann zwischen den Gruppen schwerer Sepsis und Sepsis gezeigt werden (siehe Tabelle 19).

*Tabelle 19: Vergleich der Mittelwerte für Laktat, jeweils p bezogen auf den Median*

		Sepsis-2		
		Schock	Schwere	Einfache
Sepsis-3	Schock	< 0,001	< 0,001	-
	Sepsis	< 0,001	,959	-
	Lok. Inf.	-	-	-

## 4. Diskussion

Die vorgelegte Arbeit ist eine der wenigen Untersuchungen, welche ausführlich den Einfluss der Klassifikationen nach Sepsis-2 und Sepsis-3 sowohl auf klinisch bedeutsame Parameter als auch auf die Serumspiegel der klinisch gängigen Inflammationsparameter unter Berücksichtigung der Krankheitsschwere evaluiert. Dabei wurden die einzelnen Schweregrade der Sepsis stratifiziert nach den jeweiligen Klassifikationen analysiert. Eine ganze Reihe aktueller Veröffentlichungen untersuchten bereits den Einfluss der beiden Definitionen auf epidemiologische Aspekte oder die Mortalität [99-102]. Ebenfalls nimmt aktuell die Diskussion um Spezifität und Sensitivität der SOFA- und qSOFA – Scores breiten Raum im wissenschaftlichen Diskurs zur Sepsis ein [103].

### 4.1. Diskussion der Ergebnisse

#### **Studienpopulation**

Die Vergleichbarkeit von Studien mit intensivmedizinischer Fragestellung ist grundsätzlich nur eingeschränkt, da es sich häufig um sehr heterogene Patientenkollektive handelt. Zieht man zum Vergleich mit der untersuchten Studienpopulation die aktuelle Auswertung des Jenaer-Sepsis-Registers heran, welche 1 975 Patienten mit (schwerer) Sepsis oder septischem Schock zwischen Januar 2011 und Dezember 2015 analysierte, finden sich parallele Tendenzen gerade in Bezug auf Alters- und Geschlechterverteilung, APACHE II-Score oder maximalen SOFA-Score. Auch die häufig bereits bestehenden Komorbiditäten der eingeschlossenen Patienten lassen sich nachvollziehen. Sowohl die Frequenz der Dialyse- und Beatmungspflichtigkeit sowie die Verweildauer im Krankenhaus allgemein und speziell auf der Intensivstation befinden sich in ähnlichen Größenordnungen [6].

Betrachtet man die Krankenhausmortalität der Studienpopulation in der Jenaer Arbeit, so wurde dort für die (schwere) Sepsis 35,3%, für den septischen Schock nach Sepsis-2 47,9% und für den septischen Schock nach Sepsis-3 52% errechnet. Zieht man ebenfalls die im Jahre 2016

veröffentlichte multizentrische INSEP-Studie (*Incidence of severe sepsis and septic shock in German intensive care units*), welche 11 883 Patienten untersuchte, heran, findet sich dort eine ähnliche Mortalität ((Schwere) Sepsis 23,4%, septischer Schock Sepsis-2 43,3%, septischer Schock Sepsis-3 50,9%). In unserer präsentierten Kohorte konnten jedoch nur Mortalitätsraten von 6,1% in der schweren Sepsis und 9,1% in der Sepsis sowie 26,2% im septischen Schock nach Sepsis-2 und 35,8% im septischen Schock nach Sepsis-3 gezeigt werden. Mögliche Ursachen lassen sich dabei sicher zum Teil in der nur sehr kleinen Kohorte mit (schwerer) Sepsis finden. Gerade im Bereich des septischen Schockes könnte der hohe, universitäre Versorgungsstandard des Studienzentrums sowie der hohe Anteil von Patienten, welche an einem ARDS (*acute respiratory distress syndrome*) erkrankt waren Erklärungsansätze liefern. ARDS-Patienten und insbesondere diese, mit dem SARS CoV-19 Virus als Erreger, litten dabei häufig nur an einem ein- bis zwei-Organversagen mit reduzierter Mortalität gegenüber Patienten im Multiorganversagen.

Betrachtet man die Erreger, welche zur Infektion führten, so findet man klassischerweise ein breites Keimspektrum von gram-positiven als auch gram-negativen Bakterien, Pilzen oder Viren [52]. Die hier vorgestellte Arbeit bildet hierbei keine Ausnahme. Es finden sich überwiegend bakterielle Erreger (46,6%). Bedingt durch den Studienzeitraum wurde auch eine große Gruppe mit viralen Erregern (17,4%, davon 75,9% Sars-Cov2) eingeschlossen. Kein Erreger war in 32,9% der Fälle zu isolieren. Pilze konnten in 3,1% der Fälle isoliert werden. Weitgehend deckt sich das untersuchte Kollektiv (mit Ausnahme des hohen Anteils viraler Pneumonien) sowohl mit der Jenaer Kohorte, der internationalen EUROBACT-Studie von Tabah et. al. als auch den Ergebnissen der Surviving Sepsis Campaign [6, 104, 105].

Von zentraler Wichtigkeit für die erfolgreiche Behandlung der Sepsis ist die zügige Identifikation des Fokus der Infektion. In der untersuchten Kohorte ist dieser zur Hälfte die Lunge, gefolgt von Infektionen des Gastrointestinaltraktes und intraabdominellen Infekten. Der hohe Anteil an Pneumonien mag zum einen durch das Patientenkollektiv des Studienzentrums, mit dem Schwerpunkt für die Behandlung ARDS und die Covid-19 Pandemie bedingt sein. Jedoch spiegelt sich eine sehr ähnliche Aufteilung bei Schmidt et. al. oder auch in der EPIC-II- Studie mit über 14000 kritisch kranken Intensivpatienten wieder[6, 106]. In letzterer Arbeit betrug der Anteil pulmonaler Infektionen sogar 64%. In Übereinstimmung mit

der INSEP- Studie ist der Anteil operativer Patienten an unserem Kollektiv (OP vor Einschluss. 31,3%) geringer als derer ohne operativen Eingriff [107]. Der überwiegende Anteil (58,0%) wurde aus einem ambulanten Umfeld in die Studie eingeschlossen.

### **Welchen Einfluss hat die Einführung der Sepsis-3 Definition auf die Häufigkeit der Diagnosestellung des septischen Schockes?**

Die Einführung der neuen Definition nach Sepsis-3 im Jahre 2016 stellte, wie eingangs erwähnt, eine Zäsur im Umgang mit diesem Krankheitsbild dar. Mit der Einführung neuer Diagnosekriterien wie dem SOFA-Score oder dem Serum-Laktat für die Diagnose des septischen Schockes stellt sich unweigerlich die Frage, ob diese Faktoren Einfluss auf die Häufigkeit des septischen Schockes nimmt. Auch wenn diese Arbeit keine Inzidenz-Studie im klassischen Sinne ist, lassen sich aus der Veränderung der Verteilung der Sepsis-Unterformen innerhalb der untersuchten Kohorte wertvolle Schlüsse ziehen.

Die Anzahl der Publikationen, die sich mit eben dieser Fragestellung befasst, ist gering und verständlicherweise von sehr aktueller Natur. Bereits kurz nach der Einführung von Sepsis-3 untersuchten 2017 Sarah Sterling und Kollegen retrospektiv den Einfluss der neuen Definition. Es wurden 470 Patienten, welche in der Nothilfe eines universitären Maximalversorgers mit einem septischen Schock nach Sepsis-2 aufgenommen wurden, eingeschlossen. Nach Re-Klassifizierung gemäß Sepsis-3 erfüllten nur noch 200 (42,5%) dieser Patienten die Kriterien zur Diagnose eines septischen Schockes [101].

Mit einer ähnlichen Fragestellung analysierten Rob G. H. Driessen et.al. in Maastricht 632 Patienten, welche auf der Intensivstation der dortigen Universitätsklinik zwischen 2013 und 2016 mit einer schweren Sepsis oder einem septischen Schock nach Sepsis-2 versorgt wurden. Der Anteil an Patienten mit einem septischen Schock lag bei 482 nach Sepsis-2 und bei 300 nach Sepsis-3. Der Anteil der Fälle mit einem septischen Schock nach Sepsis-3 lag hiermit bei 62,2% der Fälle nach Sepsis-2 [100].

Mit einem deutlich größeren Datensatz konnte die Arbeitsgruppe um Shuhei Takauji in Asahikawa (Japan) dieses Thema im Jahre 2020 bearbeiten. Aus einer landesweiten Multizenterstudie wurden 2797 Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock

gemäß Sepsis-2 nach Sepsis-3 umklassifiziert. Von 1643 Patienten mit einem septischen Schock nach Sepsis-2 erfüllten die Diagnosekriterien nach Sepsis-3 nur noch 1195 Patienten (72,7%) [102].

Betrachtet man die in dieser Arbeit beobachteten Häufigkeiten, liegen diese ebenfalls in den von den anderen Autoren beobachteten Bereichen. So litten nach Anwendung der Definition nach Sepsis-3 weniger Patienten an einem septischen Schock. Die Patienten, welche die Diagnosekriterien für einen septischen Schock nach Sepsis-2, jedoch nicht mehr die Kriterien zur Diagnose eines septischen Schockes nach Sepsis-3 erfüllten, gingen komplett in die Gruppe der Sepsis nach Sepsis-3 über.

Somit sollte auf Basis dieser Daten die Häufigkeit des septischen Schockes – bedingt durch die strengeren Diagnosekriterien nach Sepsis-3 – rückläufig sein, wobei die Inzidenz der Sepsis und des septischen Schockes zusammen konstant bliebe.

Um diese Schlussfolgerungen zu untermauern, wäre es wünschenswert, populationsbasierte Daten wie z.B. die Abrechnungsdaten der Krankenhäuser entsprechend auszuwerten. Diese unterliegen jedoch einer Reihe Limitationen: So ist der septische Schock nur bedingt in der ICD-10 Systematik abgebildet (als sekundäre Schlüsselnummer R57.2). Alternativ kann der septische Schock erregerspezifisch kodiert werden (z.B. A41.9 für den septischen Schock durch *Staphylokokkus aureus*). Weiterhin werden Abrechnungsdaten durch Kodier-Einflüsse verzerrt. [8] Die Version 2023 der ICD-10-GM zeigt immerhin kleinere Anpassungen, um nosokomiale Infektionen besser zu differenzieren [108].

### **Unterscheiden sich die klinischen Charakteristika der Patienten im septischen Schock zwischen der Definition nach Sepsis-2 und Sepsis-3?**

Mit der Einführung der Sepsis-3 Definition verfolgten die Autoren unter anderem die Zielsetzung, besonders schwer erkrankte Patienten zeitnah einer suffizienten Therapie zuzuführen. Dies ist von zentraler Bedeutung, da schon lange bekannt ist, dass eine verzögerte Therapie mit einem signifikanten Überlebensnachteil verbunden ist [105]. Gerade in Zeiten knapper Ressourcen liegt daher ein besonderes Augenmerk auf einer schnellen Identifikation

dieser Patientengruppe. Mit restriktiveren Diagnosekriterien soll dieses Ziel erreicht werden. Hierbei stellt sich die Frage, ob die Diagnose „septischer Schock“ nach Sepsis-3 tatsächlich ein besonders schwer erkranktes und demnach therapiebedürftiges Patientenkollektiv selektioniert.

Analog zum vorherigen Diskussionspunkt ist auch hier die Studienlage knapp. Besonders ausführlich charakterisierten wiederum Sarah Sterling (S.S.), Rob G. H. Driessen (R. D.) und Shuhai Takauji (S.T.) ihre Populationen.

Sowohl S.S., R.D. als auch S.T. konnten zeigen, dass Patienten im septischen Schock nach Sepsis-3 statistisch signifikant (bezogen auf APACHE-II- und/oder SOFA-Score) kränker waren als die Patienten mit einem septischen Schock nach Sepsis-2 (max. SOFA-Score S.S.: 9 (6,12) vs. 5 (3,8)  $p < 0,001$ ; S.T.: 11 (8-13) vs. 13 (11-16)  $p < 0,001$ ). Entsprechend dazu spiegelt sich auch die signifikant erhöhte intrahospitale Mortalität der Sepsis-3 Kohorte bei allen drei Autoren wieder (S.S. 28.5% (95% KI 22 bis 35) vs. 14.4% (95% KI 10 bis 19)  $p < 0,001$ ; R.D. 43% vs. 35%, keine Signifikanz errechnet; S.T.: 41,9% vs. 25,9%  $p > 0,001$ ).

Eine Reihe klinischer Parameter zeigte sich ebenfalls als signifikant unterschiedlich. So unterschieden sich unter anderem der Katecholaminbedarf (S.S.; S.T.), der Anteil an mechanisch beatmeten Patienten (S.S.; S.T.) oder die Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens. (S.T.; von S.S. nicht untersucht) signifikant. Interessanterweise konnte S.S. keine Unterschiede bezüglich Verweildauer in der Klinik oder auf der Intensivstation feststellen (von S.T. nicht untersucht).

Allen drei Arbeiten ist gemein, dass sich das Ausmaß an Vorerkrankungen in beiden untersuchten Gruppen bis auf sehr wenige Ausnahmen nicht signifikant unterscheiden. Bei S.S. war in der Sepsis-3 Gruppe der Anteil an Patienten mit einem Diabetes mellitus höher (72% vs. 63%  $p < 0,004$ ); bei S.T. waren überproportional viele immundefiziente Patienten vertreten (18,6% vs. 16,1%  $p < 0,001$ ) [100-102].

Weitgehend können wir mit unserer Studienpopulation diese Unterschiede und Gemeinsamkeiten bestätigen. Zwar führt die geringe Fallzahl nur eingeschränkt zu signifikanten Ergebnissen, doch lassen sich zumindest im Trend die oben beschriebenen Entwicklungen nachvollziehen.

So zeigen unsere Daten, dass sowohl bezogen auf die APACHE-II- und SOFA-Scores als auch im Hinblick auf die Mortalität die Gruppe mit einem septischen Schock nach Sepsis-3 im Trend eine größere Krankheitsschwere aufweisen. Ebenfalls lässt sich diese Tendenz bei Surrogatparametern für die Kreislaufdysfunktion wie den signifikant höheren maximalen Noradrenalin-Dosen, der Notwendigkeit eines zusätzlichen Katecholamins wie Vasopressin und der supportiven Therapie mittels Hydrocortison erkennen. Auch der Anteil an Patienten mit einem Nierenversagen, welches den Einsatz von Nierenersatzverfahren notwendig machte, war in der Sepsis-3 Kohorte häufiger. Keinerlei relevante Unterschiede konnten wir bezüglich des Anteils mechanisch Beatmeter oder der Beatmungsdauer, der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation oder in der Klinik sowie bezüglich der Komorbiditäten zeigen.

Im Vergleich der beiden Gruppen lässt sich konstatieren, dass Patienten im septischen Schock unabhängig von ihrer Definition außerordentlich schwer krank sind und mit einem hohen Mortalitätsrisiko belastet sind. Selektioniert Sepsis-3 aber eine Kohorte besonders schwer Erkrankter? Eine ganze Reihe von Parametern legt dies nahe. So zeigt sich in der Sepsis-3-Gruppe eine höhere Krankheitsschwere, eine höhere Mortalität sowie eine höhere Inzidenz an Organversagen. Damit scheinen die Diagnosekriterien nach Sepsis-3 eine Patientengruppe zu identifizieren, welche besonders schnell und zielgerichtet intensivmedizinischer Therapie zugeführt werden muss, um die ungebrochen hohe Mortalität dieser Entität zu senken.

### **Muss der Gruppe der „Sepsis“ nach der neuen Sepsis-3 Definition besondere Aufmerksamkeit zuteilwerden?**

Die restriktivere Diagnose des septischen Schockes nach Sepsis-3 wirft unweigerlich den Punkt auf, wie die neue Gruppe der Sepsis zu bewerten ist. Das -zumindest theoretische- Äquivalent in der Definition nach Sepsis-2 ist hierbei am ehesten in der schweren Sepsis zu suchen. Die Literatur zu dieser Gruppe ist jedoch nur knapp. So schlossen die drei großen Sepsis Studien des vorherigen Jahrzehntes ProCESS, ARISE und ProMISe diese Patienten aus [109]. Nachdem die neue Gruppe der Sepsis zu einer relevanten Größe angewachsen ist, spiegelt sich dies auch in der entsprechenden Literatur wieder. Joris Vermassen (J.V.) untersuchte 2021 in einem belgischen Kollektiv mit 6676 Patienten mit einer systemischen Infektion unter anderem die

Gruppe, welche nach Sepsis-3 als Sepsis definiert wurde [110]. Ebenfalls bezogen Sarah Sterling (S.S.) und Shuhai Takauji (S.T.) diese Fragestellung in ihre Arbeiten mit ein.

Eine detaillierte Charakterisierung der Patienten mit schwerer Sepsis findet sich nur bei S.T.. Von 3195 eingeschlossenen Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock nach Sepsis-2 wurden 1154 (36,1) als schwere Sepsis klassifiziert. Der mediane Apache-II-Score lag bei 20 (15-15), der mediane SOFA-Score bei 7 (5-9) und die Krankenhaussterblichkeit bei 25,0%.

Eine direkte Betrachtung der Patienten mit einer Sepsis nach Sepsis-3 findet sich bei keinem der drei Autoren. In unserer Studie setzt sich dies Kollektiv aus den Patienten, welche nach Sepsis-2 zwar einen septischen Schock aufweisen, jedoch nicht mehr nach Sepsis-3 (siehe 3.3.2.) und derer mit einer schweren Sepsis nach Sepsis-2 zusammen. Dies waren bei S.T. 27,3% (448), bei S.S. 57% (270) und bei J.V. 19,4% (233) derer Patienten, welche nach Sepsis-2 einen septischen Schock aufwiesen. In der Regel führte ein Laktat  $< 2 \text{ mmol/l}$  um nach Sepsis-3 nicht mehr als septischer Schock zu gelten. Bei S.T. und S.S. fanden sich interessanterweise auch Patienten mit einem septischen Schock nach Sepsis-2 welche entweder nicht katecholaminpflichtig und/oder einen zirkulatorischen SOFA-Score  $< 3$  aufwiesen. Naturgemäß finden sich auch in diesem Kollektiv schwer erkrankte Patienten mit einer erheblichen Mortalität. So zeigen sich mediane SOFA-Scores von 5 (3–8) bei S.S., 10 (8-12) bei S.T. und wieder 10 (8-12) bei J.V.. Die Intrahospitale-Mortalität liegt hierbei im Bereich zwischen 14,4% (S.S.), 25,9% (S.T.) und 31,6% (J.V.) [101, 102, 110]. Ein statistischer Vergleich zwischen „schwerer Sepsis“ und „Sepsis“ findet sich leider nicht.

Diese Lücke versuchten wir in dieser Arbeit zu füllen. Die Gruppe der schweren Sepsis fällt hierbei erstaunlich klein aus. Von 146 Patienten mit schwerer Sepsis oder septischen Schock erfüllten nur 16 Patienten (11,0) die entsprechenden Diagnosekriterien einer schweren Sepsis nach Sepsis-2 (siehe Tabelle 17). Ein möglicher Grund hierfür ist dabei der frühzeitige Einsatz von Vasopressoren im intensivmedizinischen Umfeld unserer Studie verglichen mit einer Notaufnahme, wo S.S. ihre Patienten rekrutierte. Nach Reklassifikation unseres Kollektives erfüllten schließlich 49 Patienten nicht mehr die Definition des septischen Schockes nach Sepsis-3 (37,7%). Im Anschluss verglichen wir die Gruppen der schweren Sepsis mit der Sepsis nach Sepsis-3, nachdem sich diese im klinischen Alltag gegenüberstehen. Auch hier zeigten



sich erwartungsgemäß teils sogar statistisch signifikante Unterschiede. So war mittlerer SOFA-Score in der Sepsis nach Sepsis-3 hoch-signifikant höher als in der Gruppe mit schwerer Sepsis nach Sepsis-2. Betrachtet man die klinischen Charakteristika zeigt sich ein signifikant längerer Intensivaufenthalt mit mehr Beatmungstagen sowie ein schlechterer Gasaustausch. War definitionsgemäß in der schweren Sepsis kein Katecholamineinsatz zulässig, zeigten die Patienten mit einer Sepsis nach Sepsis-3 einen nicht unerheblichen Katecholaminbedarf; zum Teil fanden auch weitere Katecholamine als Noradrenalin Anwendung. Ebenfalls konnte ein starker Trend zu mehr Patienten mit Nierenersatzverfahren, längerer Krankenhausverweildauer und höherem APACHE-Score dargestellt werden. Wir konnten jedoch, am ehesten auf Grund der sehr überschaubaren Patientenzahlen, nur eine verhältnismäßig geringe Mortalität ohne signifikanten Unterschied im Vergleich der beiden Gruppen zeigen.

Zusammenfassend weisen Patienten mit einer Sepsis nach Sepsis-3 eine deutlich geringere Mortalität als Patienten im septischen Schock auf. Nichtsdestotrotz zeigen sie eine beträchtlichere Krankheitsschwere, als die Patienten mit schwerer Sepsis nach Sepsis-2, und müssen daher auch früh einer zielgerichteten Therapie zugeführt werden.

### **Unterscheiden sich die Serumspiegel gängiger inflammatorischer Biomarker zwischen nach Sepsis-2 und Sepsis-3 klassifizierter Patienten?**

Keine der etablierten Sepsis-Definitionen bedient sich der doch ubiquitär verbreiteten inflammatorischen Biomarkern wie Leukozyten, CRP, PCT oder dem IL-6. Wie bereits eingangs erwähnt, unterliegen diese multiplen Einschränkungen und Limitationen (siehe Kapitel 1.6) [49, 50]. Dennoch ist die aktuelle Literatur zu diesem Themenbereich nahezu unüberschaubar. Wir verglichen die Mediane dieser Inflammationsparameter differenziert nach den entsprechenden Schweregraden sowohl in der Definition nach Sepsis-2 und Sepsis-3, um relevante Unterschiede aufzuzeigen. Untersucht wurden jeweils die Werte zum Zeitpunkt der Diagnosestellung.

**Leukozyten:** Bei nahezu jedem Patienten, der sich mit dem Verdacht auf eine Infektion ärztlich vorstellt und bei dem die Indikation zur Blutentnahme gestellt wird, findet die Analyse eines „kleinen Blutbildes“ statt. Zur Diagnose oder zum Ausschluss einer infektiösen Erkrankung wird hierbei regelhaft die Leukozytenzahl herangezogen. Diese unterliegt jedoch mannigfachen Limitationen und bietet nur eine sehr geringe Aussagekraft bezüglich der Diagnose einer Sepsis [111, 112].

Im Vergleich unserer Studienpopulation können wir diese Einschränkungen vollumfänglich nachvollziehen. So finden sich statistisch signifikante Unterschiede nur im Vergleich der Patienten mit einem septischen Schock nach Sepsis-2 mit der Gruppe der lokalisierten Infektion (Sepsis-3) sowie zwischen den Kollektiven septischer Schock Sepsis-3 und einfache Sepsis (Sepsis-2). Allenfalls war ein Trend zu höheren Werten bei Patienten mit höherer Krankheitsschwere zu verzeichnen.

**CRP:** Beinahe ebenfalls so häufig wie die Leukozytenzahl wird bei Infektionsverdacht das CRP bestimmt. Der diagnostische Wert und die Limitationen dieses Biomarkers wurden bereits diskutiert. So breit die Studienlage in diesem Themenbereich ist, finden sich bezüglich der Unterschiede zwischen den unterschiedlich schwer Erkrankten und zwischen den unterschiedlichen Sepsis Definitionen kaum Daten. Lars Ljungström (L.J.) verglich in einem Kollektiv mit 1572 septischen Patienten, welche sowohl nach Sepsis-2 als auch nach Sepsis-3 klassifiziert wurden die diagnostische Güte von mehreren Biomarkern, unter anderem auch von CRP. Betrachtet man isoliert die Mediane des CRPs bei Diagnosestellung der Sepsis finden sich keine signifikanten Unterschiede (Sepsis-2: 109 (43–216) mg/l Sepsis-3: 126 (54–204) mg/l  $p=0,146$ ). Einschränkend muss man jedoch feststellen, dass jeweils Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock nach Sepsis-2 mit den Schweregraden Sepsis und septischer Schock nach Sepsis-3 zusammen gegenübergestellt wurden [55].

Nach unseren Daten können wir jedoch durchaus einen Mehrwert von CRP in der Diagnostik der Sepsis zeigen. So unterscheiden sich zwar die Serum-Spiegel im Vergleich der vier schweren Verlaufsformen nicht, jedoch weiter hoch-signifikant (jeweils  $p < 0,001$ ) im Vergleich mit denjenigen Patienten welche „nur“ eine einfache Sepsis oder lokalisierte Infektion aufweisen. Dabei stehen diese Resultate im Einklang mit einer prospektiven Untersuchung von Lobo et al. aus dem Jahre 2003. Dort konnte gezeigt werden, dass hohe

CRP-Werte (>10 mg/dl) im Vergleich mit niedrigen CRP-Werten (> 1mg/dl) zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation sowohl häufiger mit Organdysfunktionen (renal, pulmonal, Koagulopathie) als auch mit einer höheren Mortalität vergesellschaftet waren (36% vs. 21%) [65].

Bis zu welchem Grenzwert genau ein niedriges CRP einen vergleichsweise benignen Verlauf einer systemischen Infektion erwarten lässt, kann anhand der vorliegenden Daten nicht festgestellt werden. Jedoch erscheint die Ermittlung eines Solchen auch mit den ökonomischen und logistischen Vorteilen des CRPs im Hintergrund als ein potenziell lohnendes Unterfangen.

**PCT:** Procalcitonin hat sich im Laufe der letzten Jahre zu einer festen Größe im Bereich der infektiologischen Diagnostik und Therapiesteuerung der antiinfektiven Therapie entwickelt. So empfiehlt auch seit dem Jahre 2018 die entsprechende S-3 Leitlinie die antiinfektive Therapiesteuerung bei Sepsis im Rahmen einer nosokomialer Pneumonie mittels PCT (starke Empfehlung, Evidenzgrad B)[113].

Zu Zeiten der Definition nach Sepsis-2 errechnete die Arbeitsgruppe um Christina Wacker 2013 eine mäßige diagnostische Aussagekraft mit einer Sensitivität von 77% und einer Spezifität von 79% [70]. Normwerte für PCT im Serum liegen bei unter 0,05 ng/ml. Als mit einem signifikanten Risiko einer Sepsis oder einem septischen Schock verbunden sind nach Fan et. al. Werte über 2,0 ng/ml anzusehen. Während Werte unter 0,5 ng/ml mit einem niedrigen Risiko vergesellschaftet sind, gilt im Bereich zwischen 2,0 ng/ml und 0,5 ng/ml eine intermediäre Wahrscheinlichkeit eine Sepsis oder septischen Schock zu erleiden [59]. In einer der größten aktuellen Studien auf Boden von Sepsis-3 errechneten Kim et. al. 2018 bei 866 eingeschlossenen Patienten ähnliche Parameter. So lag der optimale Grenzwert zur Diagnose einer Sepsis bei 0,41 ng/mL (Sensitivität: 74,8%, Spezifität: 63,8%; AUC: 0,745) sowie zur Diagnose eines septischen Schockes bei 4,7 ng/ mL (Sensitivität 66,1%, Spezifität: 79,0%; AUC: 0,784) [114]. Eine etwas schlechtere diagnostische Güte (AUC 0,68 bezüglich Sepsis (septischer Schock) errechnete L.J., wobei verglichen mit CRP und dem Neutrophilen zu Lymphozyten-Verhältnis dies trotzdem noch der beste Parameter war [55].

Die verglichen gute Performance von PCT können wir weitgehend nachvollziehen. Im Vergleich der unterschiedlichen Schweregrade und Klassifikationen gelingt nur die Unterscheidung von schwerer Sepsis und Sepsis nicht statistisch signifikant. Der Vergleich zwischen den beiden Klassifikationen im septischen Schock fällt zwar noch nicht statistisch signifikant aus, jedoch zeigt sich ein starker Trend zu höheren Werten in der Gruppe der kränkeren Patienten. Die Patienten mit einfacher Sepsis und lokalisierter Infektion werden wiederum zuverlässig von den anderen vier Schweregraden unterschieden (siehe Tab. 14). Neben der diagnostischen Güte lassen sich somit auch die oben beschriebenen Grenzwerte nachvollziehen. Einschränkend muss jedoch erwähnt werden, dass nicht von allen eingeschlossenen Patienten mit einfacher Sepsis/lokalisierter Infektion Daten zum PCT vorlagen.

Seit der Einführung von Sepsis-3 wurden laut PubMed bereits 68 Veröffentlichungen zu „Procalcitonin“ und „Sepsis-3“ registriert. Trotz aller Limitationen und Einschränkungen scheint PCT aktuell ein wichtiger Marker zur Diagnose und Therapiesteuerung im klinischen Alltag zu sein. Unter den Bedingungen von Sepsis-3 scheinen schwerer erkrankte Patienten höhere PCT-Spiegel zu erreichen, was eine eventuelle Anpassung von Grenzwerten erfordert.

**IL-6:** Interleukin-6 vereint eine Reihe an theoretischen Eigenschaften auf sich, welche es potenziell zu einem sehr geeigneten Biomarker im Rahmen der Diagnose eines septischen Krankheitsbildes macht [63]. Allerdings kommt die aktuelle Datenlage zu einem zwiespältigen Ergebnis. Johannes Ehler et. al. folgerten in einer sehr aktuellen Übersichtsarbeit aus dem Jahre 2022: „Im Vergleich zum PCT [ist] die Diagnose einer Infektion oder Sepsis durch IL-6 unterlegen“ [53].

In einer 2019 publiziertem Cochrane-Review, welche jedoch nur Studien unter Sepsis-1 und Sepsis-2 einschloss, kamen die Autoren ebenfalls zu dem Schluss, dass die aktuelle Evidenz bezüglich der Diagnose einer Sepsis mittels IL-6 bei kritisch kranken Patienten mehrerer Limitationen unterliege. Die Einführung von Sepsis-3 war mit der Hoffnung verbunden, dass durch diese modernere Definition die Aussagekraft der damit verbunden Studien präzisiert werden könnte [115].

In einer nach Sepsis-3 durchgeführten Studie aus Korea mit 113 Patienten konnten Song et. al. feststellen, dass IL-6 gut zwischen septischen Patienten und den Kontrollen diskriminierte.

Ebenfalls konnte ein signifikanter Unterschied zwischen dem Kollektiv mit einer Sepsis und einem septischen Schock gemessen werden [116]. Aus derselben Arbeitsgruppe stammt eine Arbeit in der die IL-6 Serumspiegel signifikant mit der 28-Tage Mortalität der untersuchten 160 Patienten mit einer Sepsis bzw. einem septischen Schock korrelierte. Der errechnete optimale Cutoff-Wert zwischen Sepsis und septischem Schock lag hierbei bei 269.47 pg/mL (Sensitivität 76,2%, Spezifität 57,7%) [117].

Die heterogene Studienlage spiegelt sich in unseren Daten weitgehend wieder. So zeigt sich zwar in dem Kollektiv der Patienten mit einer schweren Sepsis nach Sepsis-2 durchwegs niedrigere Serumspiegel verglichen mit den Gruppen der Sepsis nach Sepsis-3 und dem septischen Schock nach Sepsis-2 und Sepsis-3. Die nur geringe Anzahl an Patienten mit schwerer Sepsis muss hierbei als Limitation beachtet werden. Weder im Vergleich der Kohorten mit einem septischen Schock nach Sepsis-2 und Sepsis-3 oder der Kohorten mit einem septischen Schock nach Sepsis-2 und der Sepsis finden sich hingegen statistisch relevante Unterschiede. Die Gruppe der einfachen Sepsis und lokalisierten Infektion mussten auf Grund der nur sehr unvollständigen Datenerhebung ausgeklammert werden.

Somit legen diese Ergebnisse nahe, dass mit Einführung von Sepsis-3 die vermeintlich schwerer Erkrankten im septischen Schock nicht unbedingt höhere IL-6-Serumspiegel erreichen als ihrer Vergleichsgruppe nach Sepsis-2. Ob dies für die weitere Anwendung von IL-6 ein gewichtiger Nachteil ist, muss in größeren Untersuchungen validiert werden. Dass hohe IL-6 Werte trotzdem mit einer signifikanten Mortalität verbunden sind, lässt sich an der Nähe der Werte in den Gruppen mit einem septischen Schock (Sepsis-2: 276 pg/ml vs. Sepsis-3: 272 pg/ml) zu dem von Song berechneten Cutoff-Wert von 269.47 pg/mL für die 28-Tage Mortalität ablesen.

## **Wie ist die Einführung von Laktat als diagnostischer Marker für den septischen Schock zu bewerten?**

Mit der erstmaligen Einführung eines Biomarkers als diagnostisches Kriterium für den septischen Schock betritt Sepsis-3 Neuland. Die Bestimmung von Laktat ist sowohl bettseitig verfügbar, schnell und kostengünstig und die Menge an verfügbarer Literatur dazu ist groß.

Der septische Schock ist regelhaft durch Störungen der Mikro- und Makrozirkulation, arterielle Hypotension und ein Ungleichgewicht zwischen Sauerstoffangebot und Nachfrage in peripheren Geweben gekennzeichnet. Diese Störungen führen demnach zu Gewebshypoxämie und konsekutiv zu anaeroben Metabolismus mit Laktat als Endprodukt. Bereits in dem Update der Leitlinie nach Sepsis-2 im Jahre 2012 wird Laktat an mehreren Stellen als wichtiger Parameter genannt. So war ein Laktatwert über 1 mmol/l ein mögliches Kriterium als Organdysfunktion zur Diagnose einer schweren Sepsis. Die Autoren empfahlen eine protokollbasierte Volumentherapie zur Behandlung der Sepsis-induzierten Gewebshypoperfusion bei einem Laktat von > 4 mmol/l nach einem initialen Volumenbolus [33]. Seit der Adaptation von Sepsis-3 fließt Laktat auch in die Definition des septischen Schockes mit ein, wobei dafür zwingend Werte > 2mmol/l zu erreichen sind [45].

Die Entscheidung 2 mmol/l als Grenzwert einzuführen ist nicht unumstritten. Nach einer Analyse von über 25.000 Patienten aus der Surviving-Sepsis Datenbank folgerten Casserly et.al. 2015, dass zwar erhöhte Laktatwerte generell mit einer erhöhten Mortalität assoziiert sind, jedoch nur bei Werten größer 4 mmol/l ein signifikanter Zusammenhang besteht [40]. Rob Driessen konnte 2018 eine signifikant erhöhte Sterblichkeit im Rahmen der Intensivtherapie nur bei Werten > 6 mmol/l zeigen [100].

Betrachten wir in unserer untersuchten Kohorte zunächst die Gruppe der schweren Sepsis und Sepsis: Vergleicht man die medianen Laktatwerte bei Diagnosestellung zeigt sich praktisch kein Unterschied zwischen beiden Gruppen. Wie bereits zuvor erörtert, unterscheiden sich diese zwei Gruppen zwar in einer Reihe von klinischen Parametern, jedoch nicht in der Mortalität. Daraus lässt sich die Hypothese ableiten, dass die Notwendigkeit einer Katecholamintherapie, wie sie zur Diagnose des septischen Schockes nach Sepsis-2 ausreichte,

ohne Laktatämie nicht signifikant zur Mortalität von Patienten mit einem septischen Krankheitsbild beiträgt.

Im Vergleich mit dem septischen Schock nach Sepsis-2 weisen Patienten mit einer Sepsis nach Sepsis-3 signifikant geringere Laktatwerte auf. Da ein Laktat  $< 2 \text{ mmol/l}$  als Selektionskriterium für diejenigen Patienten gilt, welche vom septischen Schock in die Sepsis umklassifiziert werden, ist ein direkter Vergleich im Sinne eines Bias problembehaftet.

Von derselben Problematik betroffen ist auch der Blick auf die beiden Klassifikationen des septischen Schockes. Die medianen Laktat-Serumspiegel differieren hoch signifikant in Richtung höherer Werte in der Gruppe nach Sepsis-3. Bezieht man die klinischen Daten der beiden Gruppen in die Diskussion ein, lassen sich trotz des Bias Rückschlüsse ziehen. So trägt schon der Einschluss von Patienten über einem Grenzwert von nur  $2 \text{ mmol/l}$  zu einem deutlichen Anstieg der Krankheitsschwere im septischen Schock nach Sepsis-3 bei. Wie bereits erörtert zeigt sich ein stabiler Trend in Richtung höherer Mortalität und mehr Organdysfunktionen in dieser Gruppe.

Damit lässt sich die These untermauern, dass die Einführung eines Laktatgrenzwert  $> 2 \text{ mmol/l}$  zur Diagnose eines septischen Schockes die Selektion einer Kohorte von kränkeren und mit einer höheren Mortalität bedrohten Patienten unterstützt. Gleichzeitig scheinen die somit zur Sepsis „herabgestuften“ Patienten zwar im Trend mehr Organdysfunktionen aufzuweisen als Patienten mit einer schweren Sepsis, sie unterscheiden sich jedoch nicht signifikant in ihrer Mortalität.

Im Grundsatz scheint die Einführung des Laktats zur Diagnose des septischen Schockes eine Reihe von praktischen Vorteilen zu bieten. Dabei werden schnell, unkompliziert sowie preiswert genau jene Patienten mit einem septischen Geschehen identifiziert, die besonders rasche und zielgerichtete Therapie zum Überleben benötigen [45, 118].

Einschränkend sind jedoch die (zumindest global gesehen) nicht ubiquitäre Verfügbarkeit einer schnellen Laktatbestimmung sowie Unklarheiten bezüglich des besten Grenzwertes zu nennen. Außerdem ist Laktat kein geeigneter Parameter zu Früherkennung einer bedrohlichen Infektion, da es erst im Rahmen der Organdysfunktion gebildet wird [41, 42]. Weitere Untersuchungen sind zur Klärung dieser Fragestellungen notwendig.

## 4.2. Limitationen

Unsere Studie unterliegt einer Reihe Limitationen: So ist im Vergleich mit ähnlich konzipierten Studien die Fallzahl klein, was bekanntermaßen zu geringerer Reliabilität der Ergebnisse führt [100-102]. Dabei reduziert die Betrachtung aller Schweregrade der Sepsis weiter die Größe der jeweiligen Verlaufsform.

Für die Bearbeitung der Fragestellung war es unerlässlich, dasselbe Patientenkollektiv klassifiziert nach den Definitionen Sepsis-2 und Sepsis-3 zu betrachten. Bei der Re-Klassifikation entsteht unausweichlich ein statistischer Bias, dem im Verlauf der Ergebnisinterpretation Rechnung getragen werden muss.

Der Großteil der Daten wurde primär für die unmittelbare Patientenversorgung erhoben und erst retrospektiv für die wissenschaftliche Verwendung ausgewertet. Der lange Zeitraum der Datenerhebung von 5 Jahren und schließlich das Fehlen einer direkten Vergleichsgruppe gilt es ebenfalls zu berücksichtigen.

## 4.3. Methodische Aspekte dieser Arbeit

Das untersuchte Patientenkollektiv bildet sowohl die gesamte Breite der Verlaufsformen der Sepsis als auch das weite Spektrum an ursächlichen Infektionsherden gut ab. Als günstig bewerten wir auch den duozentrischen Aufbau der PROGRANULIN-Validierungstudie, welcher das Patientengut einer universitären Klinik mit dem eines städtischen Maximalversorgers zusammenführt.

Da zum Zeitpunkt des Studienbeginns Sepsis-2 die etablierte Definition war, erfolgte bei den vor 2017 eingeschlossenen Patienten retrospektiv die Re-Klassifikation nach Sepsis-3. Mit den nach 2017 bereits initial gemäß Sepsis-3 Klassifizierten wurde analog verfahren.

Die Beschränkung auf die untersuchten Biomarker erfolgte im Hinblick auf die aktuelle klinische Relevanz und demnach auch auf die mögliche Anwendbarkeit unserer Ergebnisse in der alltäglichen Praxis.

Unser Ziel war, das untersuchte Kollektiv mit ihren Veränderungen durch die Einführung von Sepsis-3 auch in Hinblick auf klinische Parameter zu untersuchen. Daher unterblieb eine weiterführende, statistisch komplexe Analyse der Prognosegüte der Biomarker bezüglich



Organversagen oder Mortalität. Die geringe Patientenzahl stellt bei einem solchen Unterfangen jedoch ein besonders limitierenden Faktor dar.

## 5. Ausblick

In dieser Arbeit wurde gezeigt, dass die Einführung von Sepsis-3 und die Implementierung neuer Parameter wie dem SOFA-Score oder dem Serumlaktat zur Diagnose des septischen Schockes vielschichtige Einflüsse im klinischen Alltag nimmt.

So werden gezielt diejenigen Patienten, welche die höchste Mortalität und die schwersten Organdysfunktionen aufweisen, als septischer Schock definiert. Weitere Untersuchungen müssen jedoch zeigen, ob der Grenzwert für das Serumlaktat von 2 mmol/l zu niedrig ist, um eine ausreichende Trennschärfe zu gewährleisten.

Auch wenn manche etablierte Biomarker dem Behandler wertvolle Informationen bieten, scheint ein Verzicht in Sepsis-3 gerechtfertigt. So sagen die etablierten Parameter nur begrenzt den klinischen Verlauf der septischen Patienten vorher. Ob neue Biomarker oder die Kombination von bereits etablierten Laborparametern zu einer Verbesserung der diagnostischen Fähigkeiten führen werden, bleibt abzuwarten.

Im Anbetracht der sowohl für den Patienten desaströsen, individuellen Folgen als auch auf die gesellschaftlichen Auswirkungen, muss der frühen Erkennung einer Sepsis und daraus entstehender Komplikationen mit der größtmöglichen Anstrengung Vorschub geleistet werden.

## 6. Zusammenfassung

Die Sepsis ist einer der häufigsten Erkrankungen weltweit. Die Mortalität derer, die daran erkranken, ist andauernd hoch. Die korrekte Identifizierung septischer Patienten mit dem höchsten Risiko für Organversagen und der höchsten Mortalität sind zentrale Punkte, um den Gesamtbehandlungserfolg der Sepsis zu verbessern.

Mit genau dieser Zielsetzung wurde 2017 die aktuelle und weltweit angewandten Definition nach Sepsis-3 veröffentlicht. Das aktuelle pathophysiologische Verständnis und moderne Scores zur Erkennung von Organdysfunktionen wurden hierbei implementiert. Erstmals fand mit Laktat ein Biomarker im erweiterten Sinne Anwendung in der Definition des septischen Schockes. Ziel dieser Arbeit war es, den Einfluss der Definition nach Sepsis-3 sowohl auf relevante klinische Parameter als auch die Serumspiegel gängiger Inflammationsparameter zu zeigen. Zwar verändert die neue Definition nicht den Parameter als solchen, möglicherweise jedoch die Einstufung der Patienten in die entsprechenden Schweregrade der Sepsis.

Es erfolgte eine umfassende Charakterisierung von 195 Patienten. Diese wurden sowohl nach Sepsis-2 in die Schweregrade einfache Sepsis, schwere Sepsis und septischem Schock als auch gemäß Sepsis-3 in die Schweregrade lokalisierte Infektion, Sepsis und septischer Schock klassifiziert. Es erfolgte eine Auswertung bezüglich Unterschiede und Gemeinsamkeiten in den korrespondierenden Schweregraden. Dabei wurden sowohl klinische und infektiologische Parameter als auch die inflammatorischen Biomarker Leukozyten, CRP, PCT, IL-6 und das Laktat verglichen.

Im untersuchten Kollektiv nahm die Häufigkeit der Diagnosestellung des septischen Schockes gemäß der Definition nach Sepsis-3 gegenüber Sepsis-2 ab. Kausal hierfür ist jedoch nicht eine rückläufige Häufigkeit des septischen Schockes per se, sondern die strengeren Diagnosekriterien nach Sepsis-3. Dies führt zur Selektion einer Patientengruppe, die von einer besonders hohen Mortalität bedroht ist und einen besonders hohen Grad an Organversagen aufweist. Der neu etablierte Schweregrad der Sepsis wächst im Vergleich mit der

korrespondierenden schweren Sepsis quantitativ deutlich an und ist ebenfalls von erheblicher Morbidität und Mortalität geprägt.

In keiner der beiden Definitionen der Sepsis fanden Inflammationsparameter Anwendung zur Diagnose oder Einteilung des Schweregrades. In dem untersuchten Kollektiv unterschieden sich weder die Leukozytenzahl noch die Serumspiegel des CRP relevant im Vergleich der vier Verlaufsformen „schwere Sepsis“ nach Sepsis-2, „Sepsis“ nach Sepsis-3 und dem „septischen Schock“ nach Sepsis-2 oder Sepsis-3. Das PCT hingegen zeigt die höchsten Spiegel in der Gruppe der Patienten mit einem septischen Schock nach Sepsis-3 und unterscheidet sich klar, wenn auch noch nicht statistisch signifikant, zum septischen Schock nach Sepsis-2. Keinerlei stabilen Trend konnten wir für das IL-6 zeigen.

Durch die Hinzunahme des Biomarkers Laktat in die Definition des septischen Schockes nach Sepsis-3, muss bei dessen Interpretation in der vorgelegten Arbeit ein besonderer Bias berücksichtigt werden. Jedoch scheint das Laktat ein geeigneter Parameter zu sein, mit dem septischen Schock nach Sepsis-3 eine Patientengruppe zu definieren, die durch eine besonders hohe Mortalität und einen besonders hohen Grad an Organversagen charakterisiert ist.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die Einführung der Definition Sepsis-3 vielschichtige Veränderungen in der Arbeit mit septischen Patienten mit sich brachte. Das Ziel besonders schwer Erkrankte rasch zu identifizieren, scheint besser erreicht zu werden. Hilfreich ist dabei der Einsatz des Biomarkers Laktat. Etablierte Parameter wie Leukozyten, CRP, PCT und IL-6 bringen aktuell allein nur bedingten Nutzen. Ansätze diese in Kombination zu nutzen, könnten hilfreich und sinnvoll zur Risikostratifizierung in der Sepsis sein.

Untersuchungen an größeren Patientenkollektiven würden die hier präsentierten Ergebnisse festigen und möglicherweise zu einer Verbesserung der Prognose septischer Patienten beitragen. Dies wäre nicht nur aus der Perspektive des Behandelnden, sondern letztlich auch aus sozioökonomischer Sicht bedeutsam.

## 7. Anhang

### 7.1. Tabellen

*Tabelle 20: Definition der Sepsis, Schwere Sepsis und Septischer Schock und Organdysfunktionen nach Sepsis-1 und -2, wie sie in der Studie zur Anwendung kommt. [3]*

<p><b>I. Nachweis der Infektion</b> Diagnose einer Infektion über den mikrobiologischen Nachweis oder durch klinische Kriterien</p>
<p><b>II. Systemic inflammatory host response (SIRS) (mind. 2 Kriterien)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Fieber (<math>\geq 38^{\circ}\text{C}</math>) oder Hypothermie (<math>\leq 36^{\circ}\text{C}</math>) bestätigt durch eine rektale oder intravasale oder –vesikale Messung</li> <li>▪ Tachykardie: Herzfrequenz <math>\geq 90</math> /min</li> <li>▪ Tachypnoe (Frequenz <math>\geq 20</math>/min) o. Hyperventilation (<math>\text{PaCO}_2 \leq 4.3</math> kPa/ <math>\leq 33</math> mmHg)</li> <li>▪ Leukozytose (<math>\geq 12000/\text{mm}^3</math>) oder Leukopenie (<math>\leq 4000/\text{mm}^3</math>) oder <math>\geq 10\%</math> unreife Neutrophile im Differentialblutbild</li> </ul>
<p><b>III. Akute Organdysfunktion (mind. 1 Kriterium)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Akute Enzephalopathie: eingeschränkte Vigilanz, Desorientiertheit, Unruhe, Delirium.</li> <li>▪ Relative oder absolute Thrombozytopenie: Abfall der Thrombozyten um mehr als 30% innerhalb von 24 Stunden oder Thrombozytenzahl <math>\leq 100.000/\text{mm}^3</math>. Eine Thrombozytopenie durch akute Blutung oder immunologische Ursachen muss ausgeschlossen sein.</li> <li>▪ Arterielle Hypoxämie: <math>\text{PaO}_2 \leq 10</math> kPa (<math>\leq 75</math> mmHg) unter Raumluft oder ein <math>\text{PaO}_2/\text{FiO}_2</math>-Verhältnis von <math>\leq 33</math> kPa (<math>\leq 250</math> mmHg) unter Sauerstoffapplikation. Eine manifeste Herz- oder Lungenerkrankung muss als Ursache der Hypoxämie ausgeschlossen sein.</li> <li>▪ Renale Dysfunktion: Eine Diurese von <math>\leq 0.5</math> ml/kg/h für wenigstens 2 Stunden trotz ausreichender Volumensubstitution und/oder ein Anstieg des Serumkreatinins <math>&gt; 2\times</math> oberhalb des lokal üblichen Referenzbereiches.</li> <li>▪ Metabolische Azidose: Base Excess <math>\leq -5</math> mmol/l oder eine Laktatkonzentration <math>&gt; 1,5\times</math> oberhalb des lokal üblichen Referenzbereiches.</li> </ul>
<p><b>Sepsis:</b> Kriterien I und II,  <b>Schwere Sepsis:</b> Kriterien I, II und III  <b>Septischer Schock:</b> Kriterien I und II sowie für wenigstens 1 Stunde ein systolischer arterieller Blutdruck <math>\leq 90</math> mmHg bzw. ein mittlerer arterieller Blutdruck <math>\leq 65</math> mmHg oder notwendiger Vasopressoreinsatz, um den systolischen arteriellen Blutdruck <math>\geq 90</math> mmHg oder den arteriellen Mitteldruck <math>\geq 65</math> mmHg zu halten. Die Hypotonie besteht trotz adäquater Volumengabe und ist nicht durch andere Ursachen zu erklären.</p>

Tabelle 21: Infektiologische Charakteristika der Patienten im septischen Schock

Parameter	Sepsis-2 $\Sigma$ 130	Sepsis-3 $\Sigma$ 81	p-Wert
<b>Infektionsfokus</b>			
Pneumonie (n, %)	66 (50,8)	39 (48,1)	n.s. (,830)
gastrointestinal (n, %)	27 (20,8)	18 (22,2)	n.s. (,840)
intra-abdominell (n, %)	11 (8,5)	7 (8,6)	n.s. (,967)
Chirurgische Wundinfektion (n, %)	1 (0,8)	1 (1,2)	n.s. (,737)
Kardiovaskulär (n, %)	3 (2,3)	1 (1,2)	n.s. (,585)
Urogenital (n, %)	6 (4,6)	4 (4,9)	n.s. (,918)
Knochen/Weichteilgewebe (n, %)	4 (3,1)	2 (2,5)	n.s. (,802)
Sonstige (ZNS, thorakal etc.) (n, %)	4 (3,1)	3 (3,7)	n.s. (,811)
Respirationstrakt (sonstige) (n, %)	5 (3,8)	3 (3,7)	n.s. (,960)
Primäre Bakteriämie (n, %)	1 (0,8)	1 (1,2)	n.s. (,737)
Unbekannt	2 (1,5)	2 (2,5)	n.s. (,637)
<b>Ursprung des Patienten</b>			
Ambulant (n, %)	57 (43,8)	32 (39,5)	n.s. (,691)
Normalstation (n, %)	19 (14,6)	11 (13,6)	n.s. (,856)
Intensivstation (n, %)	29 (22,3)	20 (24,7)	n.s. (,753)
OP (n, %)	18 (13,8)	14 (17,3)	n.s. (,562)
Unbekannt (n, %)	7 (5,4)	4 (4,9)	n.s. (,893)
<b>Erregerspektrum</b>			
grampositiv (n, %)	30 (23,1)	24 (29,6)	n.s. (,417)
gramnegativ (n, %)	35 (27,0)	25 (30,9)	n.s. (,646)
gramnegativ und -positiv	2 (1,5)	2 (2,5)	n.s. (,637)
Pilze (n, %)	3 (2,3)	2 (2,5)	n.s. (,942)
Sonstige Bakterien (u.a. Anaerobier) (n, %)	5 (3,8)	4 (4,9)	n.s. (,715)
Viren (n, %)	29 (22,3)	11 (13,6)	n.s. (,190)
Davon SARS-CoV2	22	7	
Unbekannt oder kein Erregernachweis (n, %)	26 (20,0)	13 (16,0)	n.s. (,549)

Tabelle 22: Infektiologische Charakteristika der Patienten mit septischen Schock nach Sepsis-2, jedoch nicht nach Sepsis-3

Parameter	Σ 49
<b>Infektionsfokus</b>	
Pneumonie (n, %)	27 (55,1)
gastrointestinal (n, %)	9 (18,4)
intra-abdominell (n, %)	4 (8,2)
Chirurgische Wundinfektion (n, %)	-
Kardiovaskulär (n, %)	2 (4,1)
Urogenital (n, %)	2 (4,1)
Knochen/Weichteilgewebe (n, %)	2 (4,1)
Sonstige (ZNS, thorakal etc.) (n, %)	1 (2,0)
Respirationstrakt (sonstige) (n, %)	2 (4,1)
Primäre Bakteriämie (n, %)	-
Unbekannt	-
<b>Ursprung des Patienten</b>	
Ambulant (n, %)	25 (51,0)
Normalstation (n, %)	8 (16,3)
Intensivstation (n, %)	9 (18,4)
OP (n, %)	4 (8,2)
Unbekannt (n, %)	3 (6,1)
<b>Erregerspektrum</b>	
grampositiv (n, %)	6 (12,2)
gramnegativ (n, %)	10 (20,4)
gramnegativ und -positiv	-
Pilze (n, %)	1 (2,0)
Sonstige Bakterien (u.a. Anaerobier) (n, %)	1 (2,0)
Viren (n, %)	18 (36,7)
Davon SARS-CoV2	15
Unbekannt oder kein Erregernachweis (n, %)	13 (26,5)

Tabelle 23: Infektiologische Charakteristika der Patienten mit schwerer Sepsis bzw. Sepsis

Parameter	Sepsis-2 $\Sigma$ 16	Sepsis-3 $\Sigma$ 65	p-Wert
<b>Infektionsfokus</b>			
Pneumonie (n, %)	8 (50,0)	35 (53,8)	n.s. (,878)
gastrointestinal (n, %)	4 (25)	13 (20,0)	n.s. (,725)
intra-abdominell (n, %)	-	4 (6,2)	
Chirurgische Wundinfektion (n, %)	-	-	
Kardiovaskulär (n, %)	-	2 (3,1)	
Urogenital (n, %)	-	2 (3,1)	
Knochen/Weichteilgewebe (n, %)	2 (12,5)	4 (6,1)	n.s. (,428)
Sonstige (ZNS, thorakal etc.) (n, %)	2 (12,5)	3 (4,6)	n.s. (,280)
Respirationstrakt (sonstige) (n, %)	-	2 (3,1)	
Primäre Bakteriämie (n, %)	-	-	
Unbekannt	-	-	
<b>Ursprung des Patienten</b>			
Ambulant (n, %)	10 (62,5)	35 (53,8)	n.s. (,743)
Normalstation (n, %)	3 (18,8)	11 (16,9)	n.s. (,885)
Intensivstation (n, %)	2 (12,5)	11 (16,9)	n.s. (,710)
OP (n, %)	1 (6,3)	5 (7,7)	n.s. (,854)
Unbekannt (n, %)	0 (0)	3 (4,6)	n.s. (,392)
<b>Erregerspektrum</b>			
grampositiv (n, %)	2 (12,5)	8 (12,3)	n.s. (,985)
gramnegativ (n, %)	3 (18,8)	12 (18,5)	n.s. (,982)
gramnegativ und -positiv	-	1 (1,5)	
Pilze (n, %)	-	1 (1,5)	
Sonstige Bakterien (u.a. Anaerobier) (n, %)	-	1 (1,5)	
Viren (n, %)	3 (18,8)	22 (33,8)	n.s. (,377)
Davon SARS-CoV2	0	15 (23,1)	
Unbekannt oder kein Erregernachweis (n, %)	8 (50,0)	20 (30,8)	n.s. (,332)



## 7.2. Lebenslauf

**Nicht Teil der elektronischen Veröffentlichung**

### 7.3. Danksagung

Zuletzt möchte ich mich ganz herzlich bei all jenen bedanken, deren Unterstützung ich in meinem Studium, meiner klinischen Ausbildung und bei der Anfertigung dieser Dissertation erfahren durfte.

In erster Linie gilt mein aufrichtiger Dank Frau PD Dr. Ines Kaufmann, die mir das Thema dieser Dissertation überlassen hat und ohne deren immer andauernde Unterstützung die Fertigstellung dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Des Weiteren möchte ich Herrn Prof. Dr. Gustav Schelling für seine vielen Ratschläge und die gute Betreuung über viele Jahre hinweg einen großen Dank aussprechen.

Herr Prof. Dr. Matthias Feuerecker, PD Dr. Dr. Patrick Scheiermann und PD Dr. Thomas Weig (Klinik für Anästhesiologie des LMU Klinikums) sind nicht nur meine herausragenden klinischen Lehrer, sondern standen mir zu entscheidender Zeit mit Rat und Tat zur Seite und ermöglichten mir die Fertigstellung dieser Arbeit während des beruflichen Alltages.

Ein besonderes Dankeschön gilt meiner Familie und meiner Partnerin. Lediglich mit ihrer andauernden Motivation und ihrem großartigen Beistand über die Jahre konnte ich meine klinische Ausbildung und den Abschluss dieser Dissertation bewältigen.

Darüber hinaus möchte ich mich für die gute Kooperation bei all denjenigen bedanken, die auf den beteiligten Intensivstation oder im Labor die Datenerhebung und Laboranalysen dieser Arbeit ermöglicht haben.

## 8. Literaturverzeichnis

1. Brunkhorst, F.M., et al., [S3 guideline sepsis-prevention, diagnosis, treatment, and aftercare : Summary of the strong recommendations]. *Med Klin Intensivmed Notfmed*, 2020. **115**(3): p. 178-188.
2. Schottmüller, H. and K. Bingold, *Die septischen Erkrankungen*, in *Infektionskrankheiten: Zweiter Teil*, K. Bingold, et al., Editors. 1925, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 776-954.
3. 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.
4. Levy, M.M., et al., *2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference*. *Crit Care Med*, 2003. **31**(4): p. 1250-6.
5. Shankar-Hari, M., et al., *Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)*. *Jama*, 2016. **315**(8): p. 775-87.
6. Schmidt, K., et al., *Langzeitüberleben nach Sepsis*. *Dtsch Arztebl International*, 2020. **117**(46): p. 775-782.
7. Rudd, K.E., et al., *Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study*. *Lancet*, 2020. **395**(10219): p. 200-211.
8. Fleischmann-Struzek, C., D. Schwarzkopf, and K. Reinhart, [Sepsis incidence in Germany and worldwide : Current knowledge and limitations of research using health claims data]. *Med Klin Intensivmed Notfmed*, 2021: p. 1-5.
9. Fleischmann-Struzek, C., et al., *Challenges in assessing the burden of sepsis and understanding the inequalities of sepsis outcomes between National Health Systems: secular trends in sepsis and infection incidence and mortality in Germany*. *Intensive Care Med*, 2018. **44**(11): p. 1826-1835.
10. Fleischmann, C., et al., *Hospital Incidence and Mortality Rates of Sepsis*. *Dtsch Arztebl Int*, 2016. **113**(10): p. 159-66.
11. Marshall, J.C., *The PIRO (predisposition, insult, response, organ dysfunction) model: toward a staging system for acute illness*. *Virulence*, 2014. **5**(1): p. 27-35.
12. Matzinger, P., *Tolerance, danger, and the extended family*. *Annu Rev Immunol*, 1994. **12**: p. 991-1045.
13. Bianchi, M.E., *DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger*. *J Leukoc Biol*, 2007. **81**(1): p. 1-5.
14. Chan, J.K., et al., *Alarmins: awaiting a clinical response*. *J Clin Invest*, 2012. **122**(8): p. 2711-9.
15. Takeuchi, O. and S. Akira, *Pattern recognition receptors and inflammation*. *Cell*, 2010. **140**(6): p. 805-20.
16. Binkowska, A.M., G. Michalak, and R. Słotwiński, *Current views on the mechanisms of immune responses to trauma and infection*. *Cent Eur J Immunol*, 2015. **40**(2): p. 206-16.
17. Cinel, I. and S.M. Opal, *Molecular biology of inflammation and sepsis: a primer*. *Crit Care Med*, 2009. **37**(1): p. 291-304.

18. Fourrier, F., *Severe sepsis, coagulation, and fibrinolysis: dead end or one way?* Crit Care Med, 2012. **40**(9): p. 2704-8.
19. Warren, B.L., et al., *Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial.* Jama, 2001. **286**(15): p. 1869-78.
20. Ranieri, V.M., et al., *Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock.* N Engl J Med, 2012. **366**(22): p. 2055-64.
21. Ertmer, C. and S. Rehberg, *Pathophysiologie der Sepsis.* Intensivmedizin up2date, 2014. **10**(03): p. 217-232.
22. Schouten, M., et al., *Inflammation, endothelium, and coagulation in sepsis.* J Leukoc Biol, 2008. **83**(3): p. 536-45.
23. Klijn, E., et al., *The heterogeneity of the microcirculation in critical illness.* Clin Chest Med, 2008. **29**(4): p. 643-54, viii.
24. Hotchkiss, R.S., et al., *Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock, and multiple organ dysfunction.* Crit Care Med, 1999. **27**(7): p. 1230-51.
25. Fink, M., *Cytopathic hypoxia in sepsis.* Acta Anaesthesiol Scand Suppl, 1997. **110**: p. 87-95.
26. Fink, M.P., *Cytopathic hypoxia in sepsis: a true problem?* Minerva Anesthesiol, 2001. **67**(4): p. 290-1.
27. Levy, B., et al., *Increased aerobic glycolysis through beta2 stimulation is a common mechanism involved in lactate formation during shock states.* Shock, 2008. **30**(4): p. 417-21.
28. Nicholls, P., et al., *Sulfide inhibition of and metabolism by cytochrome c oxidase.* Biochem Soc Trans, 2013. **41**(5): p. 1312-6.
29. Frost, M.T., et al., *Hypoxia accelerates nitric oxide-dependent inhibition of mitochondrial complex I in activated macrophages.* Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2005. **288**(2): p. R394-400.
30. Singer, M., *Cellular dysfunction in sepsis.* Clin Chest Med, 2008. **29**(4): p. 655-60, viii-ix.
31. Ertmer, C. and S. Rehberg, *Pathophysiologie der Sepsis.* Dtsch Med Wochenschr, 2016. **141**(15): p. 1067-1073.
32. Levy, M.M., et al., *2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference.* Intensive Care Med, 2003. **29**(4): p. 530-8.
33. Dellinger, R.P., et al., *Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012.* Intensive Care Med, 2013. **39**(2): p. 165-228.
34. Weis, S., et al., *Sepsis 2017: Eine neue Definition führt zu neuen Konzepten.* Dtsch Arztebl International, 2017. **114**(29-30): p. 1424-.
35. Langley, R.J., et al., *An integrated clinico-metabolomic model improves prediction of death in sepsis.* Sci Transl Med, 2013. **5**(195): p. 195ra95.
36. Larsen, R., et al., *A central role for free heme in the pathogenesis of severe sepsis.* Sci Transl Med, 2010. **2**(51): p. 51ra71.
37. Vincent, J.L., et al., *Sepsis definitions: time for change.* Lancet, 2013. **381**(9868): p. 774-5.
38. Kaukonen, K.M., et al., *Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis.* N Engl J Med, 2015. **372**(17): p. 1629-38.
39. Seymour, C.W., et al., *Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3).* Jama, 2016. **315**(8): p. 762-74.

40. Casserly, B., et al., *Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion: results from the Surviving Sepsis Campaign database*. Crit Care Med, 2015. **43**(3): p. 567-73.
41. Verdonk, F., A. Blet, and A. Mebazaa, *The new sepsis definition: limitations and contribution to research and diagnosis of sepsis*. Curr Opin Anaesthesiol, 2017. **30**(2): p. 200-204.
42. Schmoch, T., et al., *[New Sepsis-3 definition : Do we have to treat sepsis before we can diagnose it from now on?]*. Anaesthesist, 2017. **66**(8): p. 614-621.
43. 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.
44. 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.
45. Singer, M., et al., *The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)*. Jama, 2016. **315**(8): p. 801-10.
46. Fernando, S.M., et al., *Prognostic Accuracy of the Quick Sequential Organ Failure Assessment for Mortality in Patients With Suspected Infection: A Systematic Review and Meta-analysis*. Ann Intern Med, 2018. **168**(4): p. 266-275.
47. Cutler, N.S., *Diagnosing Sepsis: qSOFA is Not the Tool We're Looking For*. Am J Med, 2020. **133**(3): p. 265-266.
48. Herwanto, V., et al., *Accuracy of Quick Sequential Organ Failure Assessment Score to Predict Sepsis Mortality in 121 Studies Including 1,716,017 Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Crit Care Explor, 2019. **1**(9): p. e0043.
49. Parlato, M., et al., *Circulating biomarkers may be unable to detect infection at the early phase of sepsis in ICU patients: the CAPTAIN prospective multicenter cohort study*. Intensive Care Med, 2018. **44**(7): p. 1061-1070.
50. Lichtenstern, C., et al., *Predictors of survival in sepsis: what is the best inflammatory marker to measure?* Curr Opin Infect Dis, 2012. **25**(3): p. 328-36.
51. Siegler, B.H., et al., *[Use of biomarkers in sepsis. Update and perspectives]*. Anaesthesist, 2014. **63**(8-9): p. 678-90.
52. Richter, D.C., et al., *Diagnostik der Sepsis – Teil 1: allgemeine Diagnostik und Fokussuche-/sanierung*. Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther, 2019. **54**(01): p. 22-36.
53. Ehler, J., C. Busjahn, and T. Schürholz, *[Which biomarkers for diagnosis and guidance of anti-infection treatment in sepsis?]*. Anaesthesist, 2022. **71**(1): p. 3-11.
54. Ljungström, L.L., et al., *Neutrophil to lymphocyte count ratio performs better than procalcitonin as a biomarker for bacteremia and severe sepsis in the emergency department*. Critical Care, 2015. **19**(1): p. P66.
55. Ljungström, L., et al., *Diagnostic accuracy of procalcitonin, neutrophil-lymphocyte count ratio, C-reactive protein, and lactate in patients with suspected bacterial sepsis*. PLoS One, 2017. **12**(7): p. e0181704.
56. de Jager, C.P., et al., *Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit*. Crit Care, 2010. **14**(5): p. R192.

57. Shankar-Hari, M., et al., *Early PREDiction of sepsis using leukocyte surface biomarkers: the EXPRES-sepsis cohort study*. Intensive Care Med, 2018. **44**(11): p. 1836-1848.
58. Tillett, W.S. and T. Francis, *Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus*. J Exp Med, 1930. **52**(4): p. 561-71.
59. Fan, S.L., et al., *Diagnosing sepsis - The role of laboratory medicine*. Clin Chim Acta, 2016. **460**: p. 203-10.
60. Mitaka, C., *Clinical laboratory differentiation of infectious versus non-infectious systemic inflammatory response syndrome*. Clin Chim Acta, 2005. **351**(1-2): p. 17-29.
61. Gabay, C. and I. Kushner, *Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation*. N Engl J Med, 1999. **340**(6): p. 448-54.
62. Pepys, M.B. and G.M. Hirschfield, *C-reactive protein: a critical update*. J Clin Invest, 2003. **111**(12): p. 1805-12.
63. Bloos, F. and K. Reinhart, *Rapid diagnosis of sepsis*. Virulence, 2014. **5**(1): p. 154-60.
64. Tsalik, E.L., et al., *Discriminative value of inflammatory biomarkers for suspected sepsis*. J Emerg Med, 2012. **43**(1): p. 97-106.
65. Lobo, S.M., et al., *C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients*. Chest, 2003. **123**(6): p. 2043-9.
66. Schmit, X. and J.L. Vincent, *The time course of blood C-reactive protein concentrations in relation to the response to initial antimicrobial therapy in patients with sepsis*. Infection, 2008. **36**(3): p. 213-9.
67. Welsch, T., et al., *Persisting elevation of C-reactive protein after pancreatic resections can indicate developing inflammatory complications*. Surgery, 2008. **143**(1): p. 20-8.
68. Dandona, P., et al., *Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects*. J Clin Endocrinol Metab, 1994. **79**(6): p. 1605-8.
69. Brunkhorst, F.M., U. Heinz, and Z.F. Forycki, *Kinetics of procalcitonin in iatrogenic sepsis*. Intensive Care Med, 1998. **24**(8): p. 888-9.
70. Wacker, C., et al., *Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis*. Lancet Infect Dis, 2013. **13**(5): p. 426-35.
71. Uzzan, B., et al., *Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis*. Crit Care Med, 2006. **34**(7): p. 1996-2003.
72. Harbarth, S., et al., *Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis*. Am J Respir Crit Care Med, 2001. **164**(3): p. 396-402.
73. Dong, Z., et al., *[Procalcitonin for the differential diagnosis of infectious and non-infectious systemic inflammatory response syndrome after cardiac operation]*. Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue, 2014. **26**(7): p. 478-9.
74. Tang, B.M., et al., *Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis*. Lancet Infect Dis, 2007. **7**(3): p. 210-7.
75. Bloos, F., et al., *Multinational, observational study of procalcitonin in ICU patients with pneumonia requiring mechanical ventilation: a multicenter observational study*. Crit Care, 2011. **15**(2): p. R88.
76. Schuetz, P., et al., *Procalcitonin to guide initiation and duration of antibiotic treatment in acute respiratory infections: an individual patient data meta-analysis*. Clin Infect Dis, 2012. **55**(5): p. 651-62.
77. Schuetz, P., et al., *Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections*. Evid Based Child Health, 2013. **8**(4): p. 1297-371.

78. Matthaïou, D.K., et al., *An ESICM systematic review and meta-analysis of procalcitonin-guided antibiotic therapy algorithms in adult critically ill patients*. Intensive Care Med, 2012. **38**(6): p. 940-9.
79. Hohn, A., et al., *Adherence to a procalcitonin-guided antibiotic treatment protocol in patients with severe sepsis and septic shock*. Ann Intensive Care, 2018. **8**(1): p. 68.
80. de Jong, E., et al., *Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial*. Lancet Infect Dis, 2016. **16**(7): p. 819-827.
81. Prkno, A., et al., *Procalcitonin-guided therapy in intensive care unit patients with severe sepsis and septic shock--a systematic review and meta-analysis*. Crit Care, 2013. **17**(6): p. R291.
82. Bloos, F., et al., *Effect of Sodium Selenite Administration and Procalcitonin-Guided Therapy on Mortality in Patients With Severe Sepsis or Septic Shock: A Randomized Clinical Trial*. JAMA Intern Med, 2016. **176**(9): p. 1266-76.
83. Andriolo, B.N., et al., *Effectiveness and safety of procalcitonin evaluation for reducing mortality in adults with sepsis, severe sepsis or septic shock*. Cochrane Database Syst Rev, 2017. **1**(1): p. Cd010959.
84. Heinrich, P.C., et al., *Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation*. Biochem J, 2003. **374**(Pt 1): p. 1-20.
85. Kellum, J.A., et al., *Understanding the inflammatory cytokine response in pneumonia and sepsis: results of the Genetic and Inflammatory Markers of Sepsis (GenIMS) Study*. Arch Intern Med, 2007. **167**(15): p. 1655-63.
86. Schlüter, B., et al., *Interleukin 6--a potential mediator of lethal sepsis after major thermal trauma: evidence for increased IL-6 production by peripheral blood mononuclear cells*. J Trauma, 1991. **31**(12): p. 1663-70.
87. Oberhoffer, M., et al., *Discriminative power of inflammatory markers for prediction of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in ICU patients with systemic inflammatory response syndrome (SIRS) or sepsis at arbitrary time points*. Intensive Care Med, 2000. **26 Suppl 2**: p. S170-4.
88. Liu, Y., et al., *Biomarkers for diagnosis of sepsis in patients with systemic inflammatory response syndrome: a systematic review and meta-analysis*. Springerplus, 2016. **5**(1): p. 2091.
89. Ma, L., et al., *Role of interleukin-6 to differentiate sepsis from non-infectious systemic inflammatory response syndrome*. Cytokine, 2016. **88**: p. 126-135.
90. Nguyen, H.B., et al., *Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock*. Crit Care Med, 2004. **32**(8): p. 1637-42.
91. Gu, W.J., Z. Zhang, and J. Bakker, *Early lactate clearance-guided therapy in patients with sepsis: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials*. Intensive Care Med, 2015. **41**(10): p. 1862-3.
92. Henriquez-Camacho, C. and J. Losa, *Biomarkers for sepsis*. Biomed Res Int, 2014. **2014**: p. 547818.
93. Andaluz-Ojeda, D., et al., *A combined score of pro- and anti-inflammatory interleukins improves mortality prediction in severe sepsis*. Cytokine, 2012. **57**(3): p. 332-6.
94. Marx, G. and M. Weigand, *Sepsis-3: Zweifel an der  $\langle$ berlegenheit der neuen Definition*. Dtsch Arztebl International, 2017. **114**(29-30): p. 1429.
95. Keppler, U., et al., *Implementation of the Sepsis-3 definition in German university intensive care units : A survey*. Anaesthesist, 2018. **67**(9): p. 647-653.

96. Brandes, F., et al., *Progranulin signaling in sepsis, community-acquired bacterial pneumonia and COVID-19: a comparative, observational study*. Intensive Care Med Exp, 2021. **9**(1): p. 43.
97. 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.
98. Knaus, W.A., et al., *APACHE II: a severity of disease classification system*. Crit Care Med, 1985. **13**(10): p. 818-29.
99. Abe, T., et al., *Epidemiology of sepsis and septic shock in intensive care units between sepsis-2 and sepsis-3 populations: sepsis prognostication in intensive care unit and emergency room (SPICE-ICU)*. J Intensive Care, 2020. **8**: p. 44.
100. Driessen, R.G.H., et al., *The influence of a change in septic shock definitions on intensive care epidemiology and outcome: comparison of sepsis-2 and sepsis-3 definitions*. Infect Dis (Lond), 2018. **50**(3): p. 207-213.
101. Sterling, S.A., et al., *The Impact of the Sepsis-3 Septic Shock Definition on Previously Defined Septic Shock Patients*. Crit Care Med, 2017. **45**(9): p. 1436-1442.
102. Takauji, S., M. Hayakawa, and S. Fujita, *A Nationwide Comparison Between Sepsis-2 and Sepsis-3 Definition in Japan*. J Intensive Care Med, 2020. **35**(12): p. 1389-1395.
103. Raith, E.P., et al., *Prognostic Accuracy of the SOFA Score, SIRS Criteria, and qSOFA Score for In-Hospital Mortality Among Adults With Suspected Infection Admitted to the Intensive Care Unit*. Jama, 2017. **317**(3): p. 290-300.
104. Tabah, A., et al., *Characteristics and determinants of outcome of hospital-acquired bloodstream infections in intensive care units: the EUROBACT International Cohort Study*. Intensive Care Med, 2012. **38**(12): p. 1930-45.
105. Rhodes, A., et al., *Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016*. Intensive Care Med, 2017. **43**(3): p. 304-377.
106. Vincent, J.L., et al., *International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units*. Jama, 2009. **302**(21): p. 2323-9.
107. *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.
108. *ICD-10 GM Version 2023*. Available from: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2023/>.
109. Huang, D.T., et al., *Harmonizing international trials of early goal-directed resuscitation for severe sepsis and septic shock: methodology of ProCESS, ARISE, and ProMiSe*. Intensive Care Med, 2013. **39**(10): p. 1760-75.
110. Vermassen, J., et al., *Characteristics of Sepsis-2 septic shock patients failing to satisfy the Sepsis-3 septic shock definition: an analysis of real-time collected data*. Ann Intensive Care, 2021. **11**(1): p. 154.
111. Farkas, J.D., *The complete blood count to diagnose septic shock*. J Thorac Dis, 2020. **12**(Suppl 1): p. S16-s21.
112. Seigel, T.A., et al., *Inadequacy of temperature and white blood cell count in predicting bacteremia in patients with suspected infection*. J Emerg Med, 2012. **42**(3): p. 254-9.
113. Dalhoff, K., et al., *Epidemiologie, Diagnostik und Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie—Update 2017*. Pneumologie, 2018. **72**(01): p. 15-63.



114. Kim, S.J., et al., *Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis/septic shock in the emergency department; a study based on Sepsis-3 definition*. Am J Emerg Med, 2019. **37**(2): p. 272-276.
115. Molano Franco, D., et al., *Plasma interleukin-6 concentration for the diagnosis of sepsis in critically ill adults*. Cochrane Database Syst Rev, 2019. **4**(4): p. Cd011811.
116. Song, J., et al., *Diagnostic and prognostic value of interleukin-6, pentraxin 3, and procalcitonin levels among sepsis and septic shock patients: a prospective controlled study according to the Sepsis-3 definitions*. BMC Infect Dis, 2019. **19**(1): p. 968.
117. Song, J., et al., *Biomarker combination and SOFA score for the prediction of mortality in sepsis and septic shock: A prospective observational study according to the Sepsis-3 definitions*. Medicine, 2020. **99**(22): p. e20495.
118. Levy, M.M., et al., *Surviving Sepsis Campaign: association between performance metrics and outcomes in a 7.5-year study*. Crit Care Med, 2015. **43**(1): p. 3-12.

## 9. Eidesstattliche Versicherung

### Eidesstattliche Versicherung

Sebastian Gestrich

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

**„Vergleich von Inflammationsparametern bei Patienten mit Sepsis als Funktion der Definitionen nach Sepsis-2 und Sepsis-3“**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 11.06.2024

Sebastian Gestrich

---

Ort, Datum

---

Unterschrift Doktorand