

Evaluation der prädiktiven Qualität von qSOFA-Score, SOFA-Score und SIRS-Kriterien bezüglich Infektionen und Mortalität bei Patienten auf einer chirurgischen Intensivstation im Vergleich zu einer Intermediate Care Station

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

Tobias Fischer

aus Sulz am Neckar

Gießen 2024

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen
Klinik für Anästhesiologie, operative Intensivmedizin und Schmerztherapie

Gutachter: Prof. Dr. Michael Sander

Gutachter: Prof. Dr. Andreas Hecker

Tag der Disputation: 10.06.2025

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	- 1 -
1.1	Einführung	- 1 -
1.2	Definitionen der Sepsis	- 4 -
1.2.1	Erste moderne Beschreibung von Sepsis	- 4 -
1.2.2	Klassische Definition der Sepsis nach Bone – Sepsis-1	- 4 -
1.2.3	Sepsis-2: Konsensuskonferenz 2001	- 6 -
1.2.4	2016er Definition der Sepsiskriterien: Sepsis-3	- 8 -
1.3	Stationäre Versorgungsstrukturen bei der Behandlung von Sepsis	- 11 -
1.3.1	Notaufnahme und Normalstation	- 11 -
1.3.2	Intermediate Care (IMC) Unit	- 11 -
1.4	Scoring-Systeme	- 13 -
1.4.1	Definition und Ziele von Scores	- 13 -
1.4.2	Prognostische- versus Schweregrad-Scores	- 14 -
1.4.3	Einzelwertbestimmung versus Verlaufsbeobachtung	- 14 -
1.4.4	Aussagekraft von Scores	- 15 -
1.5	Patient Data Management System	- 16 -
1.5.1	Aufgaben eines Patient Data Management System	- 16 -
1.5.2	Grundaufbau eines Patient Data Management System	- 17 -
1.5.3	Aufbau von ICUData	- 17 -
1.6	Computerkalkulierte Risikoscores	- 19 -
2	Zielsetzung der Arbeit und Fragestellung	- 20 -
3	Methodik	- 21 -
3.1	Studiendesign	- 21 -
3.2	Kollektiv	- 21 -
3.3	Zielparameter und Einflussfaktoren	- 21 -
3.3.1	Datenerhebung	- 21 -
3.3.2	Hauptzielparameter	- 22 -
3.3.3	Weitere Parameter zur Beschreibung des Kollektivs	- 23 -
3.4	Statistik	- 24 -
4	Ergebnisse	- 26 -
4.1	Charakterisierung des Patientenkollektivs	- 26 -
4.2	Wertigkeit der klinischen Scores bei IMC-Patienten	- 28 -
4.2.1	Prädiktion einer Infektion	- 28 -
4.2.2	Prädiktion der Mortalität	- 29 -
4.3	Aussagekraft der klinischen Scores bei ICU-Patienten	- 31 -
4.3.1	Prädiktion einer Infektion	- 31 -
4.3.2	Prädiktion der Mortalität	- 33 -
4.4	Aussagekraft der klinischen Scores bei IMC- und ICU-Patienten	- 35 -
4.4.1	Prädiktion einer Infektion	- 35 -
4.4.2	Prädiktion der Mortalität	- 37 -

5	<i>Diskussion</i>	- 40 -
5.1	Beurteilung der untersuchten Scoringsysteme hinsichtlich der Prädiktion einer Sepsis im Kontext der bestehenden Studien _____	- 41 -
	5.1.1 Prädiktion der Sepsis mit dem SOFA _____	- 41 -
	5.1.2 Prädiktion der Sepsis mit dem qSOFA _____	- 43 -
	5.1.3 Prädiktion der Sepsis mit den SIRS-Kriterien _____	- 45 -
5.2	Beurteilung der Prädiktion der Mortalität der untersuchten Scoringsysteme im Kontext der bestehenden Studien _____	- 45 -
	5.2.1 Prädiktion der Mortalität mit dem SOFA _____	- 45 -
	5.2.2 Prädiktion der Mortalität mit dem qSOFA _____	- 48 -
	5.2.3 Prädiktion der Mortalität mit den SIRS-Kriterien _____	- 49 -
5.3	Zusammenfassende Beurteilung der Ergebnisse _____	- 49 -
5.4	Limitationen _____	- 52 -
5.5	Ausblick _____	- 54 -
6	<i>Zusammenfassung</i>	- 55 -
7	<i>Summary</i>	- 57 -
8	<i>Abkürzungsverzeichnis</i>	- 58 -
9	<i>Tabellenverzeichnis</i>	- 60 -
10	<i>Abbildungsverzeichnis</i>	- 61 -
11	<i>Literaturverzeichnis</i>	- 64 -
12	<i>Erklärung zur Dissertation</i>	- 75 -
13	<i>Danksagung</i>	- 76 -
14	<i>Publikationsverzeichnis</i>	- 77 -
15	<i>Lebenslauf</i>	- 78 -

1 Einleitung

1.1 Einführung

Bei der Sepsis handelt es sich um ein häufiges Krankheitsbild, das mit einer hohen Morbidität und Mortalität assoziiert ist. Dabei handelt es sich um ein weltweites Problem, dessen Tragweite erst in den letzten Jahrzehnten zunehmende Bedeutung zugeschrieben wurde. Epidemiologische Untersuchungen zu diesem Krankheitssyndrom aus den USA sowie Neuseeland und Australien zeigten, dass es von 1979 bis 2000 zu einer jährlichen Steigerung der Fälle um 8,7 % kam, was für das Jahr 2000 240 Sepsisfälle pro 100.000 Einwohnern entsprach [1]. Im Jahr 2013 verursachte die Sepsis jeden 11. Todesfall in den USA und 2011 war die Erkrankung für die höchsten Behandlungskosten im Krankenhaus verantwortlich [2, 3].

In den letzten Jahren wurden auch in Europa zunehmend Studien zu dieser Fragestellung durchgeführt. In diesen Datenerhebungen zeigten sich jedoch bislang sehr heterogene Häufigkeiten und Mortalitätsraten bei septischen Patienten in den verschiedenen Ländern. So beschreiben Vincent et al. 2006 in der SOAP-Studie, in welcher 198 Intensivstationen in 24 europäischen Ländern untersucht wurden, insgesamt eine Sepsis-Häufigkeit von 37,4 % der Intensivpatienten. Für die Schweiz wurde eine Häufigkeit von 18 %, für Portugal bis zu 73 % und für Deutschland 31 % der Intensivpatienten als septisch beschrieben [4]. Im Jahre 2006 veröffentlichte das „deutsche Kompetenznetzwerk Sepsis (SepNet)“ in einer Punktprävalenzstudie Zahlen für Deutschland im Jahr 2003. Hiernach betrug die Prävalenz bei 3.877 untersuchten Intensivpatienten 12,4 % für Sepsis und 11,0 % für die schwere Sepsis. Berechnet auf die erwachsene deutsche Bevölkerung entspricht dies für die Sepsis einer Fallzahl von 85 - 116/100.000 Einwohnern (ca. 58.000 - 79.000 Fälle pro Jahr) und für die schwere Sepsis 76 - 110 Fälle/1000.000 Einwohner (ca. 52.000 - 76.000 Fälle pro Jahr). Die Krankenhausmortalität der schweren Sepsis betrug dabei 55,2 % [5]. In der deutschen prospektiven multizentrischen Insep-Studie von 2013 wurde bei den knapp 12.000 untersuchten Patienten die Prävalenz der schweren Sepsis mit 17,9 % publiziert. Die kalkulierte Inzidenz wurde in dieser Erhebung mit 11,6 % pro 1.000 Intensivstationstage ermittelt. Die Krankenhausmortalität von Patienten, die an einer Sepsis oder an einem septischen Schock erkrankten, betrug dabei 40,4 % [6]. Wird die Inzidenz anhand der DRG-relevanten ICD-10 codierten Sepsisdiagnosen ermittelt, erkrankten in Deutschland im Jahr 2013 279.530 Patienten an einem septischen Krankheitsbild. Dies entspricht 335 Sepsisfälle pro 100.000 Einwohner [7]. Im Vergleich zu 2007 handelt es sich hierbei um eine durchschnittliche jährliche Inzidenzsteigerung von 5,7 %. 115.000 Menschen

erlitten gemäß der bisher gültigen Definition eine schwere Sepsis, knapp 34.000 Patienten einen septischen Schock. Auch der Anteil an schwerer Sepsis ist im Zeitraum von 2007 bis 2009 von 27 % auf 41 % deutlich angestiegen. Die Krankenhaussterblichkeit zeigte sich im Beobachtungszeitraum um 2,7 % rückläufig. Dennoch betrug in Deutschland die Sterblichkeit bei Sepsis 24 %, für die schwere Sepsis 44 % und 59 % für den septischen Schock [7].

Demgegenüber zeigten neuere Untersuchungen für Deutschland eine 30-Tages-Sterblichkeit der Sepsis von 22,7 % und für den septischen Schock von 30,5 %. Die 90-Tages-Sterblichkeit für den septischen Schock lag hier bei 30,8 % [8]. Eine aktuellere systematische Metaanalyse zeigte zwar, dass es zwischen 2009 und 2011 zu einer Reduktion der Sepsissterblichkeit kam. Insgesamt ist die Mortalität des septischen Schocks aber weiterhin hoch und differiert regional. Während diese in Nordamerika bei 33,7 % liegt, ist sie in Europa bei 32,5 % und in Australien mit 26,4 % in geringem Maße niedriger. Dieselbe Studie stellte heraus, dass pro positiven SOFA-Punkt die Mortalität um 1,8 bis 3,3 % steigt [9].

Wie in den USA sind auch in Deutschland die sozioökonomischen Kosten erheblich. Schätzungsweise belaufen sich die jährlichen Behandlungskosten für die Sepsis auf zwischen 3,6 und 7,8 Milliarden Euro [10]. Als Ursachen für den Inzidenzanstieg von Sepsisfällen wird unter anderem der demographische Wandel gesehen [11]. Eine immer älter werdende Bevölkerung bedingt auch die Zunahme polymorbider Patienten. Begleiterkrankungen wie Diabetes, Malignome, chronische Leber-, Nieren-, oder Lungenerkrankungen gehen mit einem höheren Risiko für Infektionen bis hin zur Sepsis einher [12]. Auch die zunehmende Verbesserung der medizinischen Versorgung bedingt paradoxerweise einen Anstieg an Sepsisfällen. Die moderne Intensivmedizin trägt dazu bei, dass Erkrankungen wie beispielsweise Malignome oder schwere Verletzungen, die früher vorzeitig zum Tode geführt haben, primär überlebt werden. Dies gilt insbesondere für polytraumatisierte Patienten, deren Sterblichkeit auf Grund der verbesserten Therapie in den letzten Jahrzehnten deutlich gesunken ist. Ebenso führen die modernen onkologischen Therapieoptionen zu verbesserten Lebenserwartungen bei einer Vielzahl von Tumorerkrankungen [13, 14]. Allerdings stellt die Sepsis sowohl bei polytraumatisierten als auch bei onkologischen Patienten eine gefürchtete Komplikation dar, da beide Erkrankungsbilder häufig mit einer Immunsuppression einhergehen, was wiederum die Entstehung von Infektionserkrankungen begünstigt [15, 16]. In diesem Zusammenhang ist auch die Zunahme von Infektionen durch multiresistente Erreger ein relevanter Faktor. Capsoni et al. konnten in ihrer untersuchten Patientenpopulation zeigen, dass knapp ein Fünftel aller Patienten mit Sepsis eine Infektion mit einem

multiresistenten Erreger erlitten. Hierbei überwogen *Extended Spectrum Beta-Lactamase* (ESBL)-ABk-produzierende Enterobacteriaceae mit einem Anteil von 10 %, gefolgt von *Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus* (MRSA) mit 4 %. Entscheidend ist die Erkenntnis, dass der Nachweis eines multiresistenten Erregers im Rahmen einer Sepsis ein unabhängiger Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität darstellt [17]. Eine MRSA-Bakteriämie geht mit einer signifikanten Mortalitätssteigerung einher [18].

Auch medizinische Maßnahmen wie intravasale Katheter oder Langzeitbeatmung begünstigen die Entstehung einer Sepsis. So konnte Aydogdu et al. zeigen, dass 37 % der Patienten mit einer mikrobiologisch nachgewiesenen ventilatorassoziierten Pneumonie (VAP) einen septischen Schock entwickeln [19]. Vor allem in der Altersgruppe der Neugeborenen und älteren Menschen ist dieser Umstand besonders relevant. Dies gilt insbesondere für Patienten, welche an einer beatmungsassoziierten Pneumonie mit einem multiresistenten Keim (z.B. MRSA) leiden. So ist die 180-Tage-Mortalität bei dieser Patientengruppe 1.635-fach erhöht im Vergleich zu Patienten ohne VAP [20]. Ebenso stellen Blutstrominfektionen ein relevantes Problem bei septischen Patienten da. Während zwar der Nachweis einer Blutstrominfektion nicht per se die Mortalität steigert, führt aber eine inadäquate antibiotische Therapie und eine verzögerte Beseitigung der Infektionsquelle (z.B. zentralvenöser Katheter) zu einer deutlichen Steigerung der Mortalität [21]. Ein weiterer Grund für die Fallzahlsteigerung ist eine deutlich bessere und häufigere Erfassung der Erkrankung. Durch eine präzise Definition von Sepsis und der DRG-relevanten ICD-Sepsis-Codes wird mit einem deutlich größeren Bewusstsein die Erkrankungsentität auch aus wirtschaftlicher Sicht genauer erfasst [22, 23].

Um eine schnelle, zielgerichtete und protokollgestützte Therapie zu ermöglichen, ist eine frühzeitige Diagnosestellung bei der Behandlung septischer Patienten unerlässlich. So ist es ein wesentliches Ziel der *Surviving Sepsis Campaign* durch definierte Maßnahmenbündel die sepsisassoziierte Sterblichkeit zu reduzieren [24]. Richtungsweisende Studien diesbezüglich wurden von Rivers und Kumar publiziert. Sie konnten zeigen, dass durch frühe Interventionen, wie geeignete Antibiotikatherapie und hämodynamische Stabilisierung, das Outcome von Sepsispatienten deutlich verbessert wird [25, 26]. Wird die frühe Diagnose und die daraus resultierende, notwendige Therapie nicht konsequent umgesetzt, wird die Sepsisletalität weiterhin hoch bleiben [27]. Eine Möglichkeit frühzeitig Patienten mit Sepsis oder Risikokonstellationen für die Entwicklung einer Sepsis zu identifizieren ist die Anwendung von einfach anzuwendenden klinischen Scores als Screeningtool.

1.2 Definitionen der Sepsis

1.2.1 Erste moderne Beschreibung von Sepsis

Grundlage der ersten Sepsisdefinition waren die mikrobiologischen Pionierarbeiten von Ignatz Semmelweis und Louis Pasteur. Semmelweis postulierte, dass als Ursache der von ihm beobachteten Wochenbettseptikämien „organische Gegenstände“ in die Blutbahn gelangen [28]. Dies wurde schließlich durch Pasteur bestätigt, als er im Blut die Erreger als Mikroorganismen nachweisen konnte [29]. In der Folge formulierte der Hamburger Internist Hugo Schottmüller bereits im Jahre 1914 eine erste und im Wesentlichen in ihrem Inhalt auch bis vor kurzem noch gültige Definition der Sepsis. Er postulierte, dass eine Sepsis dann vorliegt, wenn ein Infektionsherd mit Streuung von pathogenen Bakterien in den Blutkreislauf vorliegt. Diese Invasion verursache letztendlich die klinischen Krankheitserscheinungen einer Sepsis [30, 31]. Allerdings war zu diesem Zeitpunkt noch nicht bekannt, dass es vor allem das körpereigene Immunsystem ist, welches durch eine fehlregulierte Abwehrreaktion gegen die Erreger (Bakterien, Pilze, Viren) die klinische Symptomatik verursacht. Dieser Umstand wurde erstmals 1972 von Lewis Thomas im „*The New England Journal of Medicine*“ beschrieben. Diese Überlegung der überschießenden Immunreaktion ist auf Beobachtungen zurückzuführen, bei welchen trotz klinischer Symptome einer Sepsis kein Hinweis für eine persistierende Infektion bestand [32].

1.2.2 Klassische Definition der Sepsis nach Bone – Sepsis-1

Da septische Krankheitsbilder sehr heterogen verlaufen war es erforderlich klare Definitionen für die Sepsis und deren verschiedenen Entitäten zu etablieren. Nur so ist es möglich, im Rahmen von kontrollierten Studien, valide Aussagen über epidemiologische Daten, wie auch über verschiedene diagnostische und therapeutische Strategien zu treffen. Diese Herausforderung wurde 1991 von der „*Consensus Conference*“ des *American College of Chest Physicians* und der *Society of Critical Care Medicine (ACCP/SCCM)* angenommen. Als Resultat wurde in Abhängigkeit von der Schwere der Erkrankung und der Genese zwischen den verschiedenen Entitäten „Systemisches Inflammatorisches Response-Syndrom“ (SIRS), Sepsis, schwerer Sepsis und dem septischen Schock unterschieden [33].

Beim SIRS handelt es sich um eine unspezifische Abwehrreaktion des Körpers auf unterschiedlichste Schädigungen, ohne dass eine Infektion vorliegt. Ursache eines SIRS können beispielsweise große operative Eingriffe, ein schweres Gewebetrauma, ein hämorrhagischer Schock oder eine Pankreatitis sein [34, 35].

Körpertemperatur	> 38°C oder < 36°C
Herzfrequenz	> 90 Schläge / Minute
Atemfrequenz	> 20 Atemzüge / Minute oder P _a CO ₂ < 32 mmHg
Leukozyten	> 12.000 / mm ³ oder < 4.000 / mm ³ oder > 10 % Stabkernige

Tabelle 1: Darstellung der SIRS-Kriterien. Bei mehr als zwei erfüllten Kriterien liegt ein SIRS vor.
Abkürzungen: P_aCO₂ = arterieller Partialdruck von Kohlenstoffdioxid.

Eine Sepsis liegt gemäß dieser Definition vor, wenn neben zwei erfüllten SIRS-Kriterien zusätzlich der Verdacht auf eine Infektion besteht oder eine Infektion durch mikrobiologische Diagnostik oder laborchemische Parameter nachgewiesen ist.

Kommt es im Rahmen einer Sepsis zu mindestens einem Organversagen spricht man gemäß der ursprünglichen Sepsisdefinition von einer schweren Sepsis.

Organdysfunktion	pathologischer Parameter
Enzephalopathie	Vigilanzveränderungen, Delir
Thrombozytopenie	< 100.000/ μ l oder Abfall von mehr als 30 % innerhalb von 24 Stunden)
Arterielle Hypoxämie	$P_aO_2 < 75$ mmHg
Nierenfunktionsstörung	Diurese < 0,5ml/KgKG/h oder Anstieg des Serumkreatininwertes auf das Doppelte des Referrenzwertes
Metabolische Azidose	pH < 7,3

Tabelle 2: Organdysfunktion als Definitionsgrundlage für eine schwere Sepsis. *Abkürzungen: P_aO_2 = arterieller Partialdruck von Sauerstoff.*

Der septische Schock war dabei weiterhin definiert als eine Hypotension trotz ausreichender Volumengabe, welche den Einsatz einer Vasopressorthherapie zur hämodynamischen Stabilisierung notwendig macht [36].

1.2.3 Sepsis-2: Konsensuskonferenz 2001

In den folgenden Jahren stellte sich jedoch heraus, dass die bisherige Sepsisdefinition allein auf Grundlage der SIRS-Kriterien nicht in dem Maße geeignet war wie bislang angenommen. So kam 2001 eine Konsensuskonferenz aus amerikanischen und europäischen Experten zu dem Ergebnis, dass die SIRS-Kriterien aus pathophysiologischer Sicht zwar eine hohe Sensitivität für die Diagnose einer Sepsis zeigten, jedoch auf Grund ihrer niedrigen Spezifität in der klinischen Routine sowie im Rahmen von wissenschaftlichen Studien wenig geeignet waren [37]. Klinische Studien konnten beispielsweise belegen, dass bei bis zu 80 % der auf einer chirurgischen Intensivstation behandelten Patienten 2 oder mehr SIRS-Kriterien positiv waren unabhängig von einer bestehenden Infektion [38]. Als problematisch ist auch der Umstand zu sehen, dass nicht jede Infektion in Verbindung mit positiven SIRS-Kriterien als eine Sepsis im Sinne einer fehlregulierten, überschießenden Immunreaktion zu

werten ist. Bei einer derartigen, durch Zytokine vermittelten dysbalancierten Wirtsreaktion handelt es sich durchaus auch um eine notwendige, natürliche Immunreaktion zur Beseitigung einer Infektion, welche daher nicht grundsätzlich als pathologisch zu werten ist [39].

Die Konsensuskonferenz aus dem Jahre 2001 versuchte deshalb, die bisherige Sepsisdefinition um weitere klinische und laborchemische Parameter zu erweitern, mit dem Ziel, das Ausmaß der Erkrankung zu klassifizieren und einen prognostischen Verlauf abschätzen zu können. Als Ergebnis wurde das „*Prädisposition, Infektion, Reaktion und Organversagen (PIRO)*“ - System zum Staging einer Sepsis vorgestellt [36]. Hiermit sollten Faktoren wie das individuelle Risiko durch z.B. Vorerkrankungen, genetische Faktoren usw. aber auch die Art der Infektion differenziert berücksichtigt werden. Auch die unterschiedlichen Reaktionen des Organismus auf die Infektion sollten unterschiedlich in ihrer Wertigkeit als Immunreaktion betrachtet werden und entsprechende Biomarker als Diagnostikum für Sepsis eingesetzt werden [40]. Und schlussendlich sollte die Organdysfunktion als zentrales Element im Rahmen einer Sepsis mehr in den Focus gelangen [41]. Diese Weiterentwicklung ermöglichte zwar die unterschiedlichen und individuellen klinischen Bilder der Sepsis besser zu erfassen und zu diskriminieren, ob der Krankheitsverlauf eine Folge der Infektion per se ist oder eher eine Folge der überschießenden Immunreaktion auf diese Infektion darstellt. Insgesamt fanden die Experten 2001 aber keine ausreichende Evidenz, diese theoretischen Überlegungen zu einer neuen Sepsisdefinition zu formulieren, sodass im Prinzip die bisher bestehende Definition weiter Gültigkeit behielt [42].

Aber dieser Umstand der Organdysfunktion im Rahmen einer septischen Infektion rückte im Laufe der folgenden Jahre immer weiter in den Vordergrund, was eine erneut angepasste Klassifizierung der Sepsisdiagnostik notwendig machte [43]. Bereits im Jahre 2010 wurden auf dem „Merinoff-Symposium“ der *Global Sepsis Alliance (GSA)* drei Ziele für eine neue Definition der Sepsis formuliert. Zum einen sollte Sepsis allgemeingültig als eine lebensbedrohliche Situation als Folge einer schädlichen Reaktion des Körpers gegen eigene Organe im Rahmen einer Infektion angesehen werden. Zum anderen sollte der molekulare Pathomechanismus dieser überschießenden Immunreaktion als Ursache für die klinische Symptomatik erkannt werden und Teil einer Definition sein. Und zuletzt sollte die Sepsis in ihrer Bedeutung als medizinischer Notfall mit der daraus notwendigen zeitkritischen Diagnosestellung und dem frühen Therapiebeginn als Ziel einer Sepsisdefinition an Stellenwert gewinnen [44].

1.2.4 2016er Definition der Sepsiskriterien: Sepsis-3

Im Jahr 2014 bildete sich eine Expertenkommission, welche nun erstmals mit Hilfe einer systematischen Literaturanalyse und Datenbankauswertung neue klinische Kriterien und Definitionsparameter für die Sepsis formulierte. Kernpunkt der 2016 veröffentlichten neuen Definition war die bereits 2010 erarbeitete Erkenntnis, dass es sich bei einer Sepsis um eine lebensbedrohliche Organdysfunktion handelt, die durch eine inadäquate Wirtsantwort auf eine Infektion entsteht [45].

Wie 2001 war weiterhin die Fokussierung auf die SIRS-Kriterien ein Hauptkritikpunkt der bisherigen Sepsisdefinition, denn die SIRS-Kriterien zeigten gerade bei der intensivmedizinischen Beurteilung der Sepsis eine hohe Sensitivität bei nur geringer Spezifität. Diese Problematik macht insbesondere die Differenzierung zwischen einer septischen und einer unkomplizierten Infektion schwierig [46-48]. Vor allem bei postoperativen Patienten nach großen chirurgischen Eingriffen kommt es zu physiologischen Alterationen. Diese beeinflussen das Immunsystems und die allgemeine Homöostase, was die Trennschärfe zwischen einer Sepsis und einem postoperativen Inflammationssyndrom massiv erschwert [49]. Ziel der neuen Sepsisdefinition war es daher, sich auf die Organdysfunktion zu fokussieren, welche mit einer hohen Prädiktion anhand von klinischen und laborchemischen Parametern identifizierbar sein sollte. Hierzu wurde zum einen dem schon lange bekannten *Sepsis-Related Organ Failure-Assessment* bzw. *Sequential Organ Failure-Assessment* (SOFA)-Score ein neuer Stellenwert innerhalb der Sepsisdiagnostik eingeräumt. Andererseits wurde mit dem *quick-Sepsis-Related Organ Failure-Assessment* (qSOFA) auch ein neuer Score zur leichteren und schnelleren Erstellung der Verdachtsdiagnose Sepsis etabliert [45]. Im Zusammenhang mit der Sepsis-3-Definition wurde zudem der Begriff der schweren Sepsis abgeschafft, da die hierfür definierten Organdysfunktionen ohnehin schon im SOFA-Score abgebildet waren. Dagegen wurde die Definition des septischen Schocks präzisiert. Dieser liegt vor, wenn trotz ausreichender Volumentherapie Serumlaktatwerte von über 2 mmol/l persistieren und eine Vasopressortherapie notwendig ist, um den mittleren arteriellen Blutdruck (Mean arterial Pressure, MAP) ≥ 65 mmHg zu halten.

1.2.4.1 SOFA-Score

Um die bei der Sepsis im Vordergrund stehende Organdysfunktion zu erfassen und zu quantifizieren, wurde anstelle der bisher gültigen SIRS-Kriterien der seit langem für Intensivpatienten validierte SOFA-Score als neues diagnostisches Instrument eingesetzt

[50]. Der Score wurde 1994 von der europäischen Gesellschaft für Intensivmedizin speziell für die Erfassung septischer Patienten entwickelt. Anhand der sechs Parameter Atemfunktion, Herz-Kreislauffunktion, Bewusstseinszustand, Nierenfunktion, Leberfunktion und Blutgerinnung wird eine Beeinträchtigung der wesentlichen Organfunktionen ermittelt. Für jedes der Organsysteme werden nach klar definierten Labor- und Funktionsparametern zwischen null und vier Punkten vergeben, wobei 0 einer normalen Organfunktion entspricht. Je höher die ermittelten Werte, desto schlechter ist die jeweilige Organfunktion. Der Score wird einmal in 24 Stunden erfasst, wobei der jeweils schlechteste erhobene Wert zur Scorekalkulation herangezogen wird [51]. Mittlerweile konnte in mehreren Studien die prognostische Validität dieses Scores für septische Patienten bestätigt werden indem der Nachweis gelang, dass hohe SOFA-Werte mit einer erhöhten Mortalität einhergehen [52]. Allerdings wurde auch bereits der Nachweis erbracht, dass der Score nicht nur für septische Patienten eine gute prognostische Aussagekraft besitzt, so dass der Begriff „Sepsis-Related Organ Failure-Assessment“ in „Sequential Organ Failure-Assessment“ umgewandelt wurde [53, 54].

Seymour et al. validierten in ihrer Studie diesen Score an insgesamt 148.907 retrospektiv erfassten Patienten mit einer bekannten Infektion. Bei diesem Kollektiv wiesen sie nach, dass der SOFA-Score, im Vergleich mit den SIRS-Kriterien, eine höhere Vorhersagbarkeit der Krankenhausmortalität und einer Infektion während des intensivstationären Aufenthaltes aufwies [55]. Die Vorhersagbarkeit außerhalb einer Intensivstation war in dieser Analyse für den SOFA-Score jedoch sehr ähnlich der Vorhersagbarkeit durch die SIRS-Kriterien.

Die Validität des SOFA-Scores führte dazu, dass in der Sepsisdefinition von 2016 eine Veränderung des SOFA-Scores um zwei Punkte als Ausdruck der sepsisassoziierten Organdysfunktion gewertet wird und somit einen entscheidenden, jedoch nicht alleinigen diagnostischen Schritt bei der Feststellung einer Sepsis von intensivstationären Patienten beschreibt [55].

Der Nachteil des SOFA-Scores ist jedoch die Tatsache, dass die hierfür erforderlichen Parameter nur bei intensivmedizinisch behandelten Patienten regelhaft erfasst werden und deren Erfassung mit einem hohen Aufwand verbunden ist [51]. Folglich genügt auch dieser Score allein nicht dem Anspruch und der Notwendigkeit, einen einfachen und praktikablen Score zur schnellen Detektion kritischer Patienten zur Verfügung zu haben. Ziel der aktuellen Neudefinition der Sepsis sollte es aber gerade sein, dass Ärzte sowohl im Bereich der präklinischen Notfallmedizin, innerklinisch in Notaufnahmen und auf Normalstationen, aber natürlich auch auf Intensivstationen die Sepsis als solche schneller erkennen und entsprechend indizierte, rasche und spezifische Therapien

einleiten können. Demzufolge wurden durch eine Subgruppenanalyse aus dem SOFA-Score die 3 Parameter extrahiert, die mit der Notwendigkeit für eine intensivmedizinische Therapie und auch einer erhöhten Mortalität korrelierten. Hieraus entstand der quick-SOFA-Score (qSOFA) [55].

1.2.4.2 qSOFA-Score

Um noch frühzeitiger den Verdacht auf eine Sepsis zu lenken, wurde nun das diagnostische Instrument qSOFA neu definiert. Hierbei soll durch die drei rein klinischen und einfach zu erhebenden Parameter Atemfrequenz, Blutdruck und Bewusstseinszustand eine potenzielle Sepsis früher erkannt und weitere gezielte diagnostische Maßnahmen ergriffen werden [55].

Bewusstsein	GCS < 15	1 Punkt
Atemfrequenz	> 22/min	1 Punkt
Blutdruck	systolisch < 100mmHg	1 Punkt

Tabelle 3: Definition des qSOFA Scores. Ab zwei Punkten muss an eine Sepsis gedacht werden.
Abkürzung: GCS = Glasgow Coma Scale.

Die Validierung der qSOFA-Definition erfolgte zunächst an 148.907 Patienten und wurde in einer zweiten Analyse an 706.399 Patienten an 165 Krankenhäusern weltweit bestätigt. Als Gütekriterium wurde die prädiktive Validität herangezogen [55]. Mit diesem statistischen Instrument versuchte die Sepsis-3-Task-Force die Risikofaktoren zu identifizieren, die eine prognostische Abschätzung des Outcomes in Bezug auf die Krankenhaussterblichkeit als Endpunkt bei Sepsis ermöglichten. Bei Intensivpatienten zeigt der qSOFA eine bessere statistische Vorhersagbarkeit der Krankenhaussterblichkeit im Vergleich zu den SIRS-Kriterien, aber eine geringere im Vergleich zum SOFA. Bei Patienten außerhalb von Intensivstationen zeigte der angewandte qSOFA eine hohe diagnostische Treffsicherheit für Krankenhaussterblichkeit mit einer AUCROC von 0,81 gegenüber einer AUCROC von 0,76 für die SIRS-Kriterien [56, 57]. Aufgrund dieser Ergebnisse empfahl die

Expertengruppe den qSOFA als Instrument für die Diagnose einer möglichen Sepsis bei Patienten außerhalb einer Intensivstation anzuwenden [45].

1.3 Stationäre Versorgungsstrukturen bei der Behandlung von Sepsis

Die Sepsis ist nicht nur eine Erkrankung, die Patienten auf einer Intensivstation betrifft. Ein erheblicher Anteil von Patienten, die ein septisches Krankheitsbild entwickeln, wird zuvor in einer Notaufnahme aufgenommen oder ist zunächst auf einer peripheren Normalstation, wo sich eine Sepsis als eventuelle Folge einer bestehenden Erkrankung entwickelt. Insgesamt erfordert die stationäre Versorgung von Patienten mit Sepsis gut strukturierte Abläufe und spezialisierte Versorgungsstrukturen, um eine zeitnahe und effektive Behandlung zu gewährleisten. Da die Sepsis ein dynamisches Krankheitsbild ist, kommt es häufig vor, dass ein und derselbe Patient abhängig von der Erkrankungsschwere zwischen Notaufnahme, Normalstation, Intermediate Care- oder Intensivstation verlegt werden muss.

1.3.1 Notaufnahme und Normalstation

Die kürzlich veröffentlichte EpiSEP-Studie zeigt, dass ein erheblicher Anteil der Patienten einer deutschen Notaufnahme aufgrund einer Infektion, Sepsis oder septischen Schocks dort behandelt wird [58]. Die frühe Diagnose der Sepsis und die entsprechende Behandlung sind elementar für die Prognose der Erkrankung [59]. Ebenso ist es von einer frühen Diagnose und richtigen Einschätzung der Erkrankungsschwere abhängig, ob der Patient auf eine Intensivstation, Intermediate Care-Station oder Normalstation verlegt werden kann [58, 60]. Gleiches gilt für septische Patienten auf einer Normalstation. Wird die Sepsis hier spät erkannt und nicht zielgerecht behandelt, steigt die Mortalität deutlich an [61, 62].

1.3.2 Intermediate Care (IMC) Unit

Aufgrund der steigenden Anzahl von Patienten mit komplexen Erkrankungen oder spezifischen medizinischen Problemen werden auch zunehmend spezielle Behandlungs- und Überwachungseinrichtungen benötigt. In diesem Kontext entwickeln sich zunehmend sogenannte *Intermediate Care (IMC) Units* für das Patientenkollektiv, welches für eine normale Krankenstation zu kritisch ist. Jedoch ist der klinische Zustand des Patienten noch so stabil, dass zur sicheren Versorgung und Überwachung nicht die hochspezialisierte technische und personelle Ausstattung einer Intensivstation (ICU)

erforderlich ist. Somit stellt eine IMC eine Brücke zwischen der Intensivstation und einer Normalstation dar [63]. Eine genaue Definition, wie eine Intermediate Care-Station hinsichtlich personeller Qualifikation und technischer Ausstattung und der damit verbundenen Behandlungsmöglichkeiten kritisch kranker Patienten strukturiert sein soll, existiert bislang nicht [64]. Die meisten Intermediate Care-Stationen ermöglichen eine dauerhafte Monitorüberwachung der Vitalparameter und eine einfache kreislaufunterstützende, medikamentöse Therapie durch niedrig dosierte, kontinuierliche Gabe von Katecholaminen [65]. Dieser Umstand ermöglicht selbst die effektive Behandlung von Patienten im septischen Schock auf einer IMC [65]. Komplexere intensivmedizinische Therapieoptionen wie z. B. maschinelle Beatmung, Nierenersatztherapie, differenzierte Katecholamintherapie oder „*extracorporeal membrane oxygenation*“ (ECMO) bei kardiorespiratorischer Dekompensation sind auf einer IMC in der Regel nicht verfügbar [66]. Diese Behandlungseinschränkungen erklären auch, warum in der Regel die Krankheitsschwere der IMC-Patienten geringer ausgeprägt ist als die von „klassischen Intensivpatienten“ [67]. Diese Art der intensivmedizinischen Behandlungseinheit ermöglicht es, Patienten frühzeitiger, unter Voraussetzung eines bestimmten Gesundheitszustandes, von der Intensivstation zu verlegen und die Ressource „Intensivbett“ schnellstmöglich wieder anderen Patienten zur Verfügung stellen zu können [68]. Hierdurch ist die Gefahr geringer, dass Patienten von einer Intensivstation in noch reduziertem klinischem Zustand aufgrund des ökonomischen Druckes frühzeitig auf eine periphere Station verlegt werden. Hier dient die IMC-Station als wichtiger Puffer bis zur vollständigen Stabilisierung vor Verlegung in eine niedrigere Versorgungsstufe [69]. Dadurch lassen sich auch signifikant die Kosten der Intensivtherapie einsparen [70].

Durch Etablierung einer IMC lässt sich aber auch global die Krankenhausmortalität chirurgischer Patienten vermindern [71]. Patienten können beispielsweise nach operativen Eingriffen direkt im OP-Saal extubiert werden, wodurch somit nicht zwangsweise eine postoperative Behandlung auf einer Intensivstation erforderlich ist. Auch bei erhöhtem individuellem oder operationsspezifischem Risikoprofil ist häufig eine weitere Überwachung, in der Regel für etwa 24 Stunden, erforderlich. Hierdurch lassen sich eventuell auftretende postoperative Komplikationen im Vergleich zu einer unmittelbaren postoperativen Verlegung auf eine Normalstation schneller erkennen [72]. Gerade Infektionen treten auch bei postoperativen Patienten häufig auf [71]. Die frühzeitige Erkennung dieser Problematik unterstreicht den Nutzen einer erweiterten Überwachung auf einer IMC-Unit im Vergleich zu einer normalen Pflegestation. Um adäquat beurteilen zu können, ob es sich tatsächlich um eine erregerbedingte Infektion

handelt oder um eine inflammatorische Reaktion als Folge der chirurgischen Gewebetraumatisierung, sind eine engmaschige Risikostratifizierung und Überwachung essenziell. Hier spielen sowohl klinische Parameter, die sich im Rahmen der pathophysiologischen Prozesse in der Sepsis verändern, eine wichtige Rolle, als auch Biomarker, die Hinweise auf ein infektiöses Geschehen liefern [73]. Diese Befunde wiederum sind Bestandteile von auch auf einer IMC erfassten Scores wie SOFA, qSOFA oder SIRS, mit denen die Wahrscheinlichkeit einer Sepsis erfasst werden soll [74]. Welcher dieser Scores für Patienten auf einer IMC den besten prädiktiven Wert zur frühzeitigen Diagnose einer Sepsis und auch zur Vorhersagbarkeit einer drohenden Sterblichkeit bietet, ist bislang jedoch unklar.

1.4 Scoring-Systeme

1.4.1 Definition und Ziele von Scores

Scoring-Systeme stellen in der Medizin ein Tool zur standardisierten und objektiven Erfassung verschiedenster Parameter dar, wodurch ein komplexer klinischer Zustand im Krankheitsgeschehen vereinfacht, beispielsweise als eindimensionaler Punktwert dargestellt wird [75]. Je nachdem, welcher klinische Aspekt durch einen Score repräsentiert werden soll, werden im Rahmen der Score-Entwicklung verschiedene Parameter, die nach Expertenmeinung oder anhand statistischer Daten als relevante Faktoren für den zu beschreibenden Zustand des Patienten angesehen werden, im Score erhoben und mit Punkten bewertet. Allen Scores gemeinsam ist, dass den verschiedenen, für den Score fest definierten Parametern, abhängig vom Ausmaß ihrer Abweichung vom Normwert, ein Punktwert zugeordnet wird. Diese Punkte werden entsprechend der jeweiligen Score-Architektur verrechnet, um anschließend anhand meist tabellarisch festgelegter Intervallbereiche Aussagen z.B. zur Erkrankungsschwere, zur Prognose oder zum Behandlungsaufwand treffen zu können [76].

Vor allem für den Bereich der Intensivmedizin stehen mittlerweile eine Vielzahl von Scoring-Systemen zur Verfügung. In Abhängigkeit von der Fragestellung lassen sich Scores in verschiedene Modelle gliedern. Die ersten Score-Modelle zielten vor allem darauf ab, eine Prognose der Erkrankung anhand verschiedener biochemischer, physiologischer und pathologischer Parameter vorauszusagen [77]. Auch die möglichst objektive Klassifizierung des Schweregrades einer Erkrankung oder Verletzung stellt ein Aussageziel für einen Score dar. Neben diesen Prognostischen- und Schweregradklassifikations-Scores haben sich seit den 1980er Jahren weitere Score-Systeme entwickelt. Mit Hilfe von „Aufwand-Scores“, wie dem *Therapeutic Intervention*

Scoring System (TISS), können im Rahmen der immer komplexer werdenden intensivmedizinischen, diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen z.B. Berechnungen des Personalaufwandes oder der Abrechnung im DRG-System erfolgen [78].

1.4.2 Prognostische- versus Schweregrad-Scores

Durch die Punktzuweisung, in Abhängigkeit von der Abweichung der Norm eines im Score definierten Parameters, lässt sich eine objektive Quantifizierung für den Parameter festlegen. Dies ermöglicht für das Krankheitsbild, welches durch den entsprechenden Score repräsentiert werden soll, einen Schweregrad zu erheben. Je schwerer eine Krankheit verläuft, desto schlechter ist auch die weitere Prognose [79]. So konnte z. B. für den *Simplified Acute Physiology Score* (SAPS) II eine deutliche Korrelation zwischen Scorewert und Prognose definiert werden, sodass sich auch aus dem Score eine direkte Überlebenschance ableiten lässt [80].

1.4.3 Einzelwertbestimmung versus Verlaufsbeobachtung

Neben dieser Differenzierung der Scores ist auch entscheidend, wann und wie oft ein Score erhoben wird. In Abhängigkeit von den im Score definierten Zielkriterien wird dieser entweder nur einmalig oder im Verlauf des stationären Aufenthaltes täglich erfasst. Zum Beispiel wird der SAPS III innerhalb einer Stunde nach Aufnahme auf einer Intensivstation dokumentiert [81]. In der Intensivmedizin werden aber vor allem täglich zu erhebende Scores verwendet. Hierdurch kann der aktuelle Zustand des Patienten durch einen Summenscore ermittelt und eventuelle Verbesserungen oder auch Verschlechterungen des Zustandes frühzeitig erkannt werden. In der Regel wird hierzu in einem Zeitintervall von 24 Stunden der schlechteste ermittelte Wert für die Punktzuweisung herangezogen. Der in diesem Zusammenhang aussagekräftigste Score ist der SOFA-Score, mit dem eine objektive Beschreibung des Grades einer Organdysfunktion beschrieben werden soll. Der Vorteil des SOFA-Score besteht weiterhin in der Tatsache, dass er für viele Bereiche der Medizin wie traumatologische, herzchirurgische und internistische Patienten sowie auch für Kinder anwendbar ist [52, 82, 83]. Als weit verbreiteter und anerkannter Score zur Bestimmung des Mortalitätsrisikos bei Intensivpatienten dient ebenfalls der *Acute Physiology And Chronic Health Evaluation* (APACHE) II-Score, auch wenn die ursprünglich prognostizierte Letalität von 100 % bei einem Punktwert über 35 nicht bestätigt werden konnte [84, 85].

1.4.4 Aussagekraft von Scores

Für die klinische Etablierung eines Scores wird eine hohe prädiktive Aussagekraft für die Detektion der Pathologie in Bezug auf das Patientenkollektiv gefordert. So sind beispielsweise beim SAPS II Patienten mit akutem Koronarsyndrom, kardiochirurgische Patienten, Verbrennungspatienten und Patienten unter 18 Jahren in der Originalstudie ausgeschlossen und somit ist der Score für dieses Kollektiv nicht validiert [80].

1.4.4.1 Reliabilität

Mit Hilfe der Reliabilität wird geprüft, wie genau und zuverlässig das Messergebnis eines Scores ist. Das bedeutet, dass reproduzierbar, unter gleichen Voraussetzungen, die gleichen Ergebnisse erzielt werden sollen. Man kann jedoch daraus nicht schließen, dass der Score auch das erfasst, was man im Rahmen der klinischen Situation auch tatsächlich messen möchte [86]. Ein Score mit hoher Reliabilität kann sehr zuverlässig auch das falsche Merkmal messen. Voraussetzung für eine hohe Reliabilität sind klar definierte Parameter, definierte Erfassungszeitpunkte sowie einfach zu erhebende Parameter [87]. Auch muss definiert werden, wie mit fehlenden Parametern umgegangen werden muss. Beispielsweise wird für unterschiedliche Scoring-Systeme in einem solchen Fall der letzte erhobene Wert erneut verwendet, der schlechteste mögliche verwendet oder ein Mittelwert eines definierten vorausgegangenen Zeitintervalls zur Kalkulation herangezogen [88]. Dies alles muss bei der Scoreentwicklung genau festgelegt sein.

1.4.4.2 Validität

Die Validität eines Scores drückt aus, ob dieser auch tatsächlich das repräsentiert, was man mit seiner Anwendung erfassen möchte. Die Validität steht somit für die inhaltliche Qualität des Scores [89]. Beispielsweise wird bei steigender Erkrankungsschwere oder höherer Letalitätsrate auch der Score einen höheren Scorewert annehmen, wie dies z.B. beim bereits beschriebenen SAPS II-Score gezeigt wurde [80].

Mittels Kalibration soll der Grad der Übereinstimmung zwischen geschätzter Wahrscheinlichkeit für ein Ereignis, welches durch ein prognostisches Modell kalkuliert wird, und der tatsächlich beobachteten Inzidenz erfasst werden. Bei einem Test mit guter Kalibration soll zwischen beobachteten und erwarteten Häufigkeiten kein Unterschied bestehen [90].

1.4.4.3 Receiver Operating Characteristic-Kurve

Mittels *Receiver Operating Characteristic* (ROC)-Kurven kann man die Aussagekraft von Tests vergleichen und somit Scores qualitativ beurteilen. Diese Kurve basiert auf den geschätzten Wahrscheinlichkeiten für das Eintreten eines Ereignisses in Form von Sensitivität (Richtig-Positiv-Rate) und Spezifität (Falsch-Positiv-Rate). Die im Test ermittelten Wahrscheinlichkeiten werden in einem Diagramm eingetragen und ergeben die ROC-Kurve, indem auf der X-Achse die Spezifität und auf der Y-Achse die Sensitivität aufgetragen werden [91]. Während die linke obere Ecke im Diagramm einem idealen Test entsprechen würde, bedeutet eine Diagonale vom Nullpunkt aus nach rechts oben, dass die Vorraussagewahrscheinlichkeit der „Ratewahrscheinlichkeit“ entspricht.

Die diskriminative Stärke eines Tests, d. h. die Fähigkeit zwischen Patienten mit oder ohne einem eingetretenen Ereignis zu unterscheiden, wird mit der Fläche unter der ROC-Kurve ermittelt (*area under the curve*, AUC). Liegt die AUC nahe bei 0,5, dann ist das Modell nicht wesentlich besser als der Zufall. Für brauchbare prognostische Modelle sollte die AUC größer als 0,7 sein [92 - 94]. Je höher dieser Wert ist, desto besser ist die Diskriminierungsfähigkeit.

1.5 Patient Data Management System

1.5.1 Aufgaben eines Patient Data Management System

Bei einem *Patient Data Management System* (PDMS) handelt es sich um ein spezielles EDV-System im Krankenhaus, welches sich in seiner Funktion von einem vorwiegend auf peripheren Stationen verwendeten Krankenhausinformationssystem (KIS) unterscheidet [95]. Es dient der Erfassung, Dokumentation und Archivierung der in der Intensivmedizin im klinischen Alltag anfallenden enormen Mengen von Daten und Informationen in entsprechenden Datenbanksystemen [96, 97]. Neben der Datenerfassungsfunktion bieten moderne EDV-Systeme die Möglichkeit, die gesammelten Daten aufzuarbeiten und zur Beantwortung klinischer oder wissenschaftlicher Fragestellungen auszuwerten [95]. So können beispielsweise mit Hilfe eines PDMS automatisiert standardmäßig erhobene Rohparameter zur Generierung eines Risiko-Scores aus der Datenbank extrahiert und der Score dadurch kalkuliert werden [98].

1.5.2 Grundaufbau eines Patient Data Management System

Ein modernes PDMS setzt sich in der Regel aus verschiedenen Systemkomponenten zusammen, welche durch ein Netzwerk miteinander verknüpft sind und hierdurch einen Datenaustausch ermöglichen. Für die lokale Datenerfassung kommt ein Computer am jeweiligen Patientenbett zur Anwendung. Die Datenerfassung erfolgt sowohl durch manuelle Eingabe entsprechender Parameter durch das anwendende Personal, wie aber auch durch eine automatisierte Datenübertragung von beispielsweise Überwachungsmonitoren mittels spezieller Schnittstellen [99]. Die Funktion der Archivierung und die Bereitstellung gespeicherter Daten wird durch einen zentralen Server übernommen, der mit allen dezentralen Rechnern vernetzt ist. Die Funktionsweise eines derart aufgebauten EDV-Systems wird auch als modulares „Client-Server-System“ bezeichnet [100]. Seit Januar 1999 wird auf der operativen Intensivstation des Universitätsklinikums Gießen die gesamte klinisch-administrative Dokumentation patientenbezogen mit dem Client-Server-PDMS „*ICUData*“ der Firma Imeso GmbH (Gießen, Deutschland) durchgeführt [101].

1.5.3 Aufbau von ICUData

1.5.3.1 Hardwarestruktur

ICUData ist ein modulares Client-Server-System, welches auf allen Intensiv- und Intermediate-Care-Stationen des Universitätsklinikums Gießen und Marburg, Standort Gießen, eingesetzt wird. Alle 16 Bettplätze der operativen Intensivstation und die 14 Bettplätze der Intermediatecare-Station sind mit einem bettplatzbezogenen Rechner (Client) ausgestattet. Hier erfolgt bettseitig die zeitnahe manuelle Dokumentation aller erhobenen Parameter, Maßnahmen und Untersuchungsergebnisse durch Ärzte und Pflegekräfte. Des Weiteren werden auch automatisiert die erfassten Werte des Überwachungsmonitors und des Beatmungsgerätes mittels eines speziellen, auf den Bettplatz-Computern installierten Softwaremoduls (*Medical Device Interface System MDIP*) als *Health-Level-7* (HL7)-codierte Nachrichten übermittelt. Sowohl die bettseitigen Arbeitsplatzrechner wie auch der zentrale Server sind über ein Netzwerk für den Datenaustausch miteinander verknüpft. Vorteil dieser clientenzentrierten Struktur ist, dass jeder Arbeitsplatz autonom und temporär unabhängig vom Server die nahezu volle Funktionalität des PDMS bietet. Der Client fungiert hierfür nicht nur als Datenempfangsmodul, sondern er kann diese Daten auch selbständig verarbeiten. Diese verarbeiteten Daten werden dann zur Archivierung an den Server übermittelt, von wo sie dann auch von anderen Arbeitsplätzen abgerufen werden können [102].

1.5.3.2 Softwarestruktur

Um eine Kommunikation der Software mit dem bereits existierenden Krankenhausinformationssystem einerseits und den Datenaustausch mit den Überwachungsmonitoren, Beatmungsgeräten und Blutgasanalysatoren zu ermöglichen, wird die mittlerweile als Standard geltende und frei verfügbare Datenschnittstelle HL7 verwendet [103]. ICUData selbst ist für verschiedene Funktionen in Module gegliedert. Diese Module für Datenerfassung und Datendarstellung befinden sich auf den Client-Rechnern. Eines dieser Client-Datenerfassungsmodul ist das MDIP-Modul, welches die automatische Übernahme von Parametern aus dem Beatmungsgerät und dem Vitaldatenmonitoringsystem als HL7-codierten Nachrichten in das PDMS übermittelt. Auch werden beispielsweise Daten von Blutgasanalysegeräten mittels zusätzlich installierter Rechner in das PDMS automatisiert übertragen. Für den intermodularen Datenaustausch der HL7-codierten Informationen zwischen den Client-Rechnern oder der Client-Server-Kommunikation ist ein spezielles „Kommunikations-Modul“ erforderlich. Diese Funktion übernimmt bei ICUData das Modul ICUMaster, welches auf allen Clients installiert ist. Zur Nachrichtenübermittlung an den Server und der dortigen Speicherung kommuniziert ICUMaster mit dem als Schnittstelle fungierenden Applikationsmodul des Servers. Der Applikationsserver transformiert die vom ICUMaster ankommenden HL7-Nachrichten in die Datenbankabfragesprache Structured Query Language (SQL) und speichert die Informationen in diesem Format ab. Entsprechend umgekehrt erfolgt die Datentransformation bei einer Abfrage der Clients des zugeordneten Servers. Hierbei werden die abzufragenden Daten mit SQL aus der Datenbank ausgelesen, in HL7-Formate übersetzt und an den Client geschickt. Um die Daten strukturiert in der Datenbank zu speichern, werden diese in drei Säulen mit je eigenem Applikationsserver geteilt, nämlich eine Datenbank für administrative Daten (ADMSRV), für Patientenadministration (ADTSRV) und für klinische Patientendaten (LABSRV) [104].

1.6 Computerkalkulierte Risikoscores

Wie bereits beschrieben, wurde der SOFA-Score zur Erfassung der Erkrankungsschwere anhand von Organfunktionsstörungen entwickelt und validiert. Da sich der Score aber aus 6 verschiedenen Parametern zur Erfassung verschiedener Organfunktionen zusammensetzt, ist es ein zeitaufwändiges Verfahren, diesen Score manuell zu berechnen. Um dieses Verfahren zu beschleunigen, lässt sich mit Hilfe moderner EDV-Systeme die Score-Berechnung automatisiert durchführen. 2002 beschrieben Junger et al. ein SQL-basiertes automatisiertes Kalkulationsverfahren des SOFA-Score aus Daten des PDMS als geeignete Methode zur Scoreerhebung [105]. Es konnte ebenfalls gezeigt werden, dass die automatische Scoreberechnung auch genauer war, verglichen mit der manuellen Kalkulation durch einen erfahrenen Intensivmediziner [106]. Durch eine vollautomatisierte Berechnung nach Etablierung und Validierung der Abfrageprogrammierung konnte der Score auch mit geringerem Zeitaufwand ermittelt werden [107]. Da der SOFA-Score unter anderem für die Abrechnung der intensivmedizinischen Behandlung benötigt wird, kann ICUData durch die genutzte automatische Kalkulation diesbezüglich eine hohe Datenqualität anbieten. Die zur Berechnung des qSOFA und der SIRS-Kriterien benötigten Parameter werden ebenso automatisiert erfasst. Allerdings besteht in der täglichen Routineanwendung des Systems keine regelhafte Risikostratifizierung der Mortalität durch Kalkulation der Scores. Auch zur frühzeitigen Sepsisdetektion werden die Scores nicht regelhaft berechnet. Insbesondere wird in diesem Zusammenhang einer möglichen scorebasierten Sepsisdetektion und Mortalitätskalkulation auch nicht zwischen den verschiedenen stationären Versorgungsstrukturen einer IMC- und Intensivstation unterschieden. Diese Möglichkeit der frühzeitigen automatisierten scorekalkulierten Mortalitätsstratifizierung könnte sich prognostisch positiv auf den Krankheitsverlauf einer Sepsis auswirken.

2 Zielsetzung der Arbeit und Fragestellung

Die Sepsis ist trotz aller Bemühungen der letzten Jahre nach wie vor ein schweres Krankheitsbild mit einer hohen Letalität. Entscheidend für die Prognose ist eine frühe Diagnosestellung. Im Rahmen der aktualisierten Sepsis-3-Definition von 2016 wird empfohlen, anstatt der bisher als Standard geltenden SIRS-Kriterien, den SOFA-Score als diagnostisches Kriterium für Patienten einer Intensivstation, beziehungsweise den qSOFA-Score für Patienten außerhalb einer Intensivstation zu verwenden [45]. Inwieweit diese Empfehlungen der Scoreanwendung auch auf das spezielle Patientenkollektiv einer chirurgischen IMC, welches weder dem Kollektiv einer Intensivstation noch dem einer Notaufnahme oder Normalstation entspricht, übertragbar sind wurde bisher nicht differenziert untersucht.

Auf Grundlage dieser Neuerungen und Überlegungen ergaben sich für die hier vorliegende Studie folgende Fragestellungen.

Fragestellung 1: Welche Sensitivität und Spezifität zeigen der qSOFA- und der SOFA-Score für die frühzeitige Detektion einer Sepsis und für die Prädiktion der Mortalität bei chirurgischen, intensivmedizinisch behandelten Patienten, verglichen mit den bisher als Goldstandard geltenden SIRS-Kriterien?

Fragestellung 2: Welcher Score weist die höhere Prädiktion für die Diagnose einer Sepsis und Mortalität bei Patienten einer operativen Intermediate Care Station auf?

Da die Erhebung aller patientenbezogenen Daten rein retrospektiv anhand der klinischen intensivmedizinischen Dokumentation erfolgte, ergibt sich aus deren Aufarbeitung kein unmittelbarer Nutzen für den einzelnen, in der Studie betrachteten Patienten. Jedoch soll mit den Ergebnissen der Arbeit und durch den zu erwartenden Erkenntnisgewinn aus der Studie die peri- und postoperative Versorgung des künftigen operativ-intensivstationären Patientenkollektivs hinsichtlich früher Erkennung einer drohenden Infektion oder gar Mortalität verbessert werden.

3 Methodik

3.1 Studiendesign

Für die Bearbeitung der Fragestellung wurde eine retrospektive Datenanalyse durchgeführt. Da es sich um eine retrospektive Untersuchung handelt, wurden keine Abbruchkriterien definiert. Ein positives Votum der Ethikkommission des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Durchführung dieser Untersuchung wurde mit dem Aktenzeichen 240/16 im Dezember 2016 erteilt.

3.2 Kollektiv

Für die vorliegende Arbeit wurden die Daten aller chirurgischen Patienten erfasst, welche im Zeitraum vom 01.01.2012 bis zum 30.09.2018 auf der Operativen Intensivstation oder der Operativen IMC-Station behandelt wurden. Insgesamt konnten so 13.780 Patienten in die Studie eingeschlossen werden.

Hierfür wurden folgende Einschlusskriterien definiert:

- Die stationäre Liegedauer auf einer der beiden Stationen musste mindestens 24 Stunden betragen.
- Die Patienten mussten mindestens 18 Jahre alt sein.

3.3 Zielparameter und Einflussfaktoren

3.3.1 Datenerhebung

Die Vitalparameter, Laborwerte und biometrischen Parameter wurden retrospektiv aus der elektronischen Patientenakte des Patientendatenmanagementsystems *ICU-Data (IMESO® GmbH, Gießen, Germany)* exportiert. Dies erfolgte automatisiert durch Programmierung spezifischer Abfragealgorithmen mit Hilfe von SQL/PL-SQL-basierten Skripten. Es handelt sich hierbei um die regulär zur klinischen Dokumentation erfassten Vitalparameter, die automatisch vom PDMS erfasst wurden, sowie um Laborwerte, die im Rahmen der routinemäßigen Blutentnahmen bestimmt wurden. Auch manuell im PDMS dokumentierte Befunde aus der regulären klinischen Beurteilung und Untersuchung durch Ärzte und Fachpflegepersonal im Hinblick auf den Bewusstseinszustand wurden für die Datenerfassung herangezogen.

3.3.2 Hauptzielparameter

Die verwendeten Hauptzielparameter zur Bearbeitung der genannten Fragestellung sind der qSOFA-Score, der SOFA-Score sowie die SIRS-Kriterien. Mit Hilfe dieser Scores sollten die weiteren Hauptzielparameter „Mortalitätsprädiktion“ und „Vorliegen einer Infektion“ ermittelt werden.

3.3.2.1 qSOFA-Score

Zur Kalkulation des qSOFA-Score wurden zunächst, durch eine automatisierte SQL-Abfrage aus ICU-Data, die Rohdaten von Atemfrequenz, arteriellem Blutdruck und des mentalen Status extrahiert. Diese Rohdaten werden regelhaft automatisch alle 15 Minuten in ICU-Data von der Monitoreinheit übertragen und gespeichert. Um Ausreißer dieser Rohdaten durch z. B. Fehlmessungen, wie bei einer falschen Positionierung des Druckdomes für die invasiv-arterielle Blutdruckmessung, möglichst zu erfassen und zu eliminieren, war eine Medianberechnung über jeweils 3 Zeitintervalle notwendig. Das heißt beispielsweise für Zeitpunkt x wurde der Medianwert aus -1, x, +1 gebildet. Für die nächste Messung wurde der Media dann berechnet aus x, +1, +2 usw. Es wurden bewusst keine absoluten Grenzwerte für Parameter definiert, da auch plötzlich auftretende Extremwerte für Atemfrequenz, Blutdruck und Herzfrequenz, sowohl erhöht wie auch erniedrigt, bei Intensivpatienten auftreten können. Der qSOFA wurde als positiv gewertet, wenn entsprechend seiner Definition mindestens zwei Parameter aus Atemfrequenz $> 22/\text{min}$, arteriellem Blutdruck $< 100 \text{ mmHg}$ oder Verwirrtheit mit *Richmond Agitation Sedation Scale* (RASS) ungleich 0 für eine Zeitperiode von mindestens 30 Minuten durch die Kalkulation erfasst wurden.

3.3.2.2 SOFA-Score

Der SOFA-Score wurde in der klinischen Routinedokumentation alle 24 Stunden in ICU-Data in einem speziell dafür vorkonfigurierten Abfragefenster manuell erfasst, in welchem die einzelnen Parameter Horowitz-Index ($\text{paO}_2/\text{FiO}_2$), MAP bzw. Vasopressoreinsatz, GCS, Bilirubin, Thrombozyten und Kreatinin ausgefüllt wurden. Wurde der GCS innerhalb der vergangenen 24 Stunden nicht explizit dokumentiert, diente alternativ der täglich bei der körperlich-klinischen Untersuchung erfasste RASS. Ein RASS $\neq 0$ wurde als Ausdruck einer veränderten Bewusstseinslage gewertet und einem GCS < 15 gleichgesetzt. Diese standardisierte Datenerfassung diente als Grundlage für die hier durchgeführte Auswertung.

3.3.2.3 SIRS

Analog zur Erhebung des qSOFA-Scores mussten auch die SIRS-Kriterien retrospektiv aus dem PDMS ermittelt werden. Dabei wurde dasselbe bereits beschriebene Verfahren wie zur Berechnung des arteriellen Blutdrucks angewendet, um die zugrundeliegende Atemfrequenz und die Herzfrequenz zu bestimmen. Im Detail wurde dabei jeweils der Median aus drei Einzelwerten berechnet. Für einen Medianwert > 90 Schläge / Minute wurde das SIRS-Kriterium Herzfrequenz als positiv registriert. Für eine positive Bewertung des SIRS-Kriteriums Tachypnoe war eine Medianwertberechnung der Atemfrequenz > 20 Atemzüge/Minute erforderlich. Die Temperatur wurde ebenfalls durch Medianberechnung ermittelt, wobei sich aber der Medianwert nicht aus drei Rohwerten, sondern aus 17 Werten errechnete, um stark abweichende Einzelwerte zum Beispiel durch Dislokation der Temperatursonde zu eliminieren. Messwerte < 31°C wurden per se ausgeschlossen, da hier von einer Fehllage der Sonde außerhalb des Körpers auszugehen war. Wurde bei der Medianberechnung eine Temperatur < 36°C oder > 38°C berechnet, galt das SIRS-Kriterium Temperatur als positiv. Zur Beurteilung der Leukozyten als SIRS-Kriterium erfolgte die Datenabfrage aus dem täglichen Routinelabor. Bei Werten > 12.000/ μ L oder < 4.000/ μ L wurde der Parameter Leukozyten als positiv gewertet.

3.3.2.4 Vorliegen einer Infektion

Das Vorliegen einer Infektion wurde während der Behandlung der Patienten nicht strukturiert in der Patientenakte dokumentiert. Aus diesem Grund wurde die Anwendung eines Breitspektrumantibiotikums als Surrogatparameter für ein relevantes infektiöses Geschehen definiert. Hierzu zählen die Substanzklassen der Carbapeneme, Glycopeptidantibiotika, Chinolone, Piperazillin/Tazobactam, die Cefalosporine Cefazidim und Cefepim, Linezolid, Tigecyclin, Daptomycin und Fosfomycin. Der Einsatz anderer Antibiotika wie z. B. Cefazolin, Cefuroxim und Ampicillin fand bei der Erfassung keine Berücksichtigung, da diese häufig als perioperative Singelshot-Behandlung noch für wenige Tage postoperativ prophylaktisch fortgeführt wurden.

3.3.3 Weitere Parameter zur Beschreibung des Kollektivs

Zur näheren Beschreibung des Patientenkollektivs, der Erkrankungsschwere und des klinischen Verlaufes sowie der Verteilung der Patienten auf der ICU, der IMC oder beiden Stationen wurden folgende Parameter erhoben:

- Patientenalter in Jahren
- Körpergewicht in Kg und Body Mass Index BMI in Kg/m²
- APACHE II-Score
- Notwendigkeit einer invasiven Beatmung
- Notwendigkeit einer Katecholamintherapie
- Stationärer Krankenhausaufenthalt in Tagen
- Krankenhaussterblichkeit
- Auftreten einer Infektion während des stationären Aufenthaltes
- Zuordnung zu einer chirurgischen Fachdisziplin

3.4 Statistik

Die Verarbeitung der Daten erfolgte nach Import aus dem PDMS in einer Studiendatenbank (Microsoft Excel). Alle Datensätze wurden durch eine Zufallszahl (Schlüssel) pseudonymisiert. In Abhängigkeit ihres stationären Aufenthaltes wurden die Patienten des Studienkollektives in drei Subgruppen eingeteilt, nämlich nur IMC, nur ICU oder beides (IMC und ICU). Die Verteilung der Daten wurde mittels Shapiro-Wilk-Test untersucht. Bei normalverteilten Parametern wurde die deskriptive Analyse der Ergebnisse als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. Bei nicht normalverteilten Ergebnissen wurden diese als Median mit *Interquartilsabstand* [IQR] beschrieben. Zur Berechnung der prädiktiven Güte der SIRS-Kriterien, des qSOFA-Scores wie auch des SOFA-Scores kamen ROC-Analysen zur Anwendung. Zur Ermittlung einer vermuteten Infektion und zur Vorhersagbarkeit der Mortalität wurde die Fläche unter der ROC-Kurve (AUCROC) ermittelt. Hierfür mussten jeweils die Sensitivität und Spezifität für die Zielparameter Infektion und Mortalität für die einzelnen Scores berechnet werden. Werte für die AUCROC-Analyse von 0,51 - 0,69 wurden als unzureichend betrachtet, Werte zwischen 0,7 - 0,79 als genügend, zwischen 0,8 - 0,89 als suffizient und als exzellent ab 0,9 gewertet. Die AUCROC-Analyse wurde jeweils mit einem 95 %-Konfidenzintervall angegeben. Zur Beschreibung der statistischen Signifikanz der Ergebnisse kam der Chi-Quadrat-Test oder der exakte Fisher-Test zur Anwendung. Eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ wurde als statistisch signifikant betrachtet. Zur statistischen Auswertung wurde die Open-Free-Software „R“ in der Version 3.5.1

verwendet (R Core Team, 2022). *R: A language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, URL <https://www.R-project.org/>).

4 Ergebnisse

4.1 Charakterisierung des Patientenkollektivs

Das Patientenkollektiv umfasste alle volljährigen chirurgischen Patienten, welche im Zeitraum vom 01.01.2012 bis zum 30.09.2018 auf der Operativen Intensivstation oder der Operativen IMC-Station des Universitätsklinikums Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen, behandelt wurden. Insgesamt konnten so 13.780 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Abbildung 1 zeigt die Verteilung der eingeschlossenen Patienten auf die unterschiedlichen operativen Fachdisziplinen.

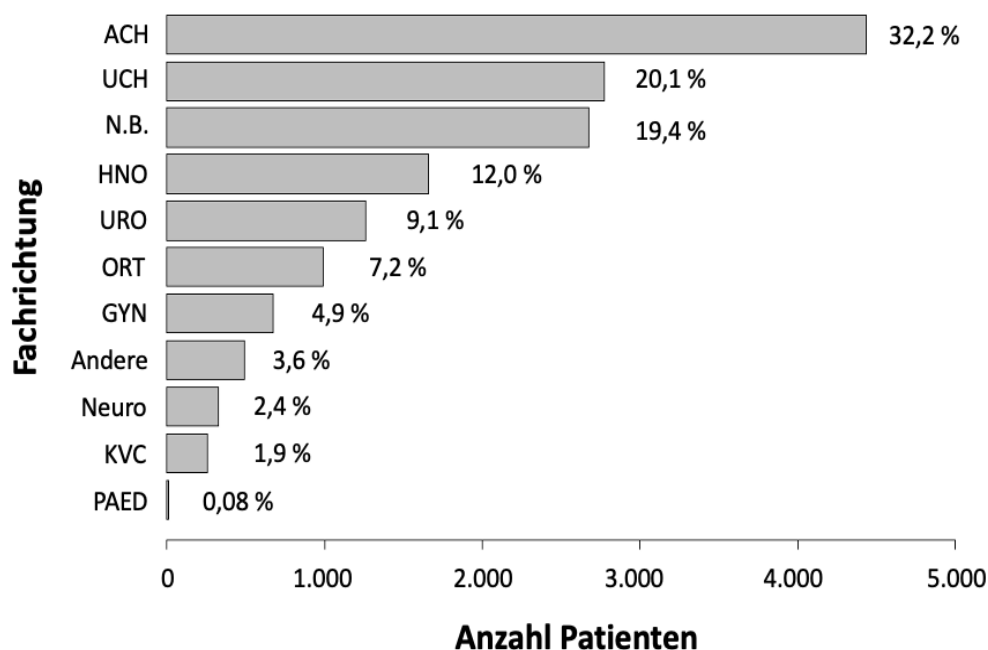


Abbildung 1: Balkendiagramm, welches die Verteilung der eingeschlossenen Patienten anhand der Fachrichtung darstellt. *Abk.: ACH = Allgemein- und Viszeralchirurgie; Gyn = Gynäkologie und Geburtshilfe; HNO = Hals-Nasen-Ohrenheilkunde; KVC = Kardiovaskulärchirurgie; N.B. = nicht bekannt oder nicht definitiv zuordenbar; Neuro = Neurologie; ORT = Orthopädie; PAED = Pädiatrie; UCH = Unfallchirurgie; URO = Urologie.*

Die Aufnahmeindikation konnte sowohl elektiv wie auch ungeplant nach einem operativen Eingriff erfolgen, aber auch aus medizinischen Gründen als direkte Übernahme von einer peripheren Normalstation bzw. aus der Notaufnahme. Von den 13.780 Patienten des Untersuchungskollektivs beider Stationen wurden 7.133 (51,8 %) auf der IMC-Station behandelt und 3.850 (27,9 %) Patienten wurden auf die

Intensivstation aufgenommen. Die Anzahl der Patienten, die sowohl auf der IMC-Station wie auch auf der Intensivstation versorgt wurden, beträgt 2.797 (20,3 %) (siehe Abbildung 2).

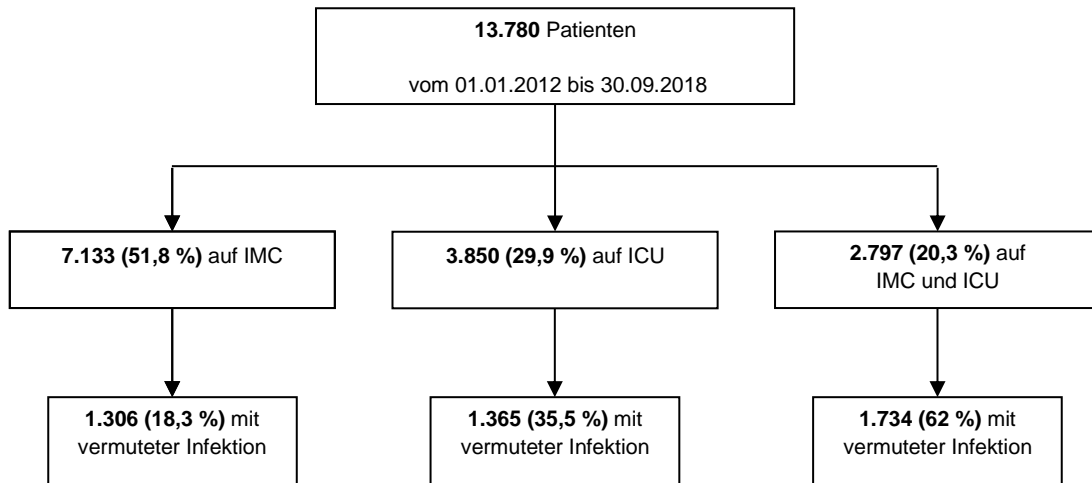


Abbildung 2: Flussdiagramm, welches die Verteilung der Studienkollektive darstellt. *Abk.: ICU = Intensive Care Unit; IMC = Intermediate Care Station.*

Tabelle 4 gibt einen Überblick über die erfassten Basischarakteristika des untersuchten Studienkollektivs.

<i>Parameter</i>	<i>IMC</i>	<i>ICU</i>	<i>IMC + ICU</i>	<i>Gesamt</i>
<i>Alter (Jahre)</i>	61 [41 – 76]	64 [52 – 75]	69 [57 – 78]	64 [49 – 76]
<i>BMI (kg/m²)</i>	26.8 [23.9 – 31.0]	26.2 [23.4 – 29.8]	26.7 [23.9 – 30.9]	26.6 [23.7 – 30.7]
<i>APACHE II</i>	4 [0 – 12]	12 [0 – 19]	18 [14 – 23]	10 [0 – 17]
<i>Invasive Beatmung</i>	1.9 %	52.3 %	67.0 %	29.2 %
<i>Katecholamintherapie</i>	4.3 %	38.0 %	57.1 %	24.4 %
<i>KH-Aufenthalt (Tage)</i>	3.12 ± 11.91	4.80 ± 12.34	23.11 ± 33.79	7.65 ± 20.22
<i>KH-Sterblichkeit</i>	0.6 %	6.5 %	5.8 %	3.3 %
<i>Infektion</i>	18.3 %	35.5 %	62.0 %	32.0 %

Tabelle 4: Basisdaten des Patientenkollektivs und Nebenzielparame-ter. Die Daten werden dargestellt als Medianwerte mit Interquartilenbereich, Prozentwerte oder sofern eine Normalverteilung besteht als Mittelwert mit Standardabweichung. *Abk.: APACHE = Acute Physiology And Chronic Health Evaluation, BMI = Body mass index, KH = Krankenhaus, IMC = Intermediatecare, ICU = Intensivcare-Unit*

4.2 Wertigkeit der klinischen Scores bei IMC-Patienten

4.2.1 Prädiktion einer Infektion

Von den 7.133 auf der IMC behandelten Patienten wurde bei 1.306 Patienten (18,3 %) eine mindestens dreitägige Therapie mit einem Breitspektrumantibiotikum durchgeführt. Bei diesem Kollektiv gehen wir somit davon aus, dass eine schwere Infektion vorlag. Von diesen, mutmaßlich von einer Infektion betroffenen Patienten, hatten 1.023 (78,3 %) mindestens zwei positive SIRS-Kriterien erfüllt. Bei 65 (5 %) Patienten ist ein Anstieg des SOFA um mindestens zwei Punkte zu verzeichnen. Der qSOFA war bei 735 (56,3 %) positiv, d.h. mindestens zwei der drei Kriterien waren erfüllt. Insgesamt war der positive prädiktive Wert aller drei Scores im Hinblick auf den Endpunkt Infektion als gering zu werten. In unserem Kollektiv zeigten die SIRS-Kriterien die höchste Sensitivität bezüglich der Detektion einer vermuteten septischen Infektion (Sensitivität 0,78) bei einer allerdings geringen Spezifität (0,48). Die höchste Spezifität zeigte in diesem Zusammenhang der SOFA-Score (0,99) bei gleichzeitig sehr geringer Sensitivität (0,05). Der qSOFA zeigte bei IMC-Patienten eine Sensitivität von 0,56 und eine Spezifität von 0,7 (siehe Abbildung 3).

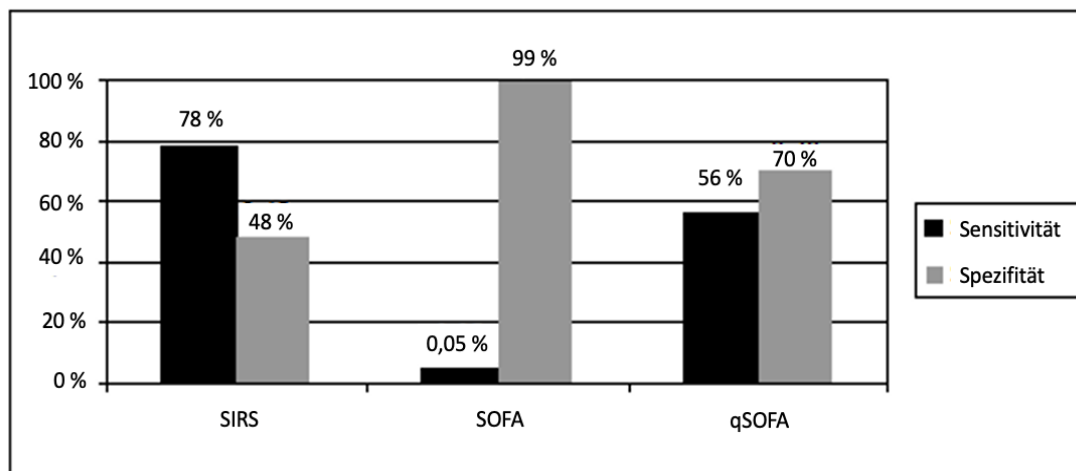


Abbildung 3: Balkendiagramm, welches die Sensitivität und Spezifität der SIRS-Kriterien, des SOFA- und qSOFA-Scores bezüglich einer Infektion bei IMC-Patienten darstellt. *Abk.: SIRS = Systemic Inflammatory Response Syndrome; SOFA = Sequential Organ Failure Assessment; qSOFA = quick Sequential Organ Failure Assessment.*

Wie in Abbildung 4 dargestellt, zeigten die SIRS-Kriterien zusammen mit dem qSOFA die höchste prädiktive Vorhersagekraft einer Infektion unter dem Kollektiv mit je einem AUCROC = 0,63 [0,62 - 0,65], im Vergleich zum SOFA-Score: AUCROC = 0,52 [0,51 - 0,53]. Das Signifikanzniveau beträgt SIRS vs. SOFA: $p < 0,001$; qSOFA vs. SOFA: $p < 0,001$; SIRS vs. qSOFA: $p = 0,833$.

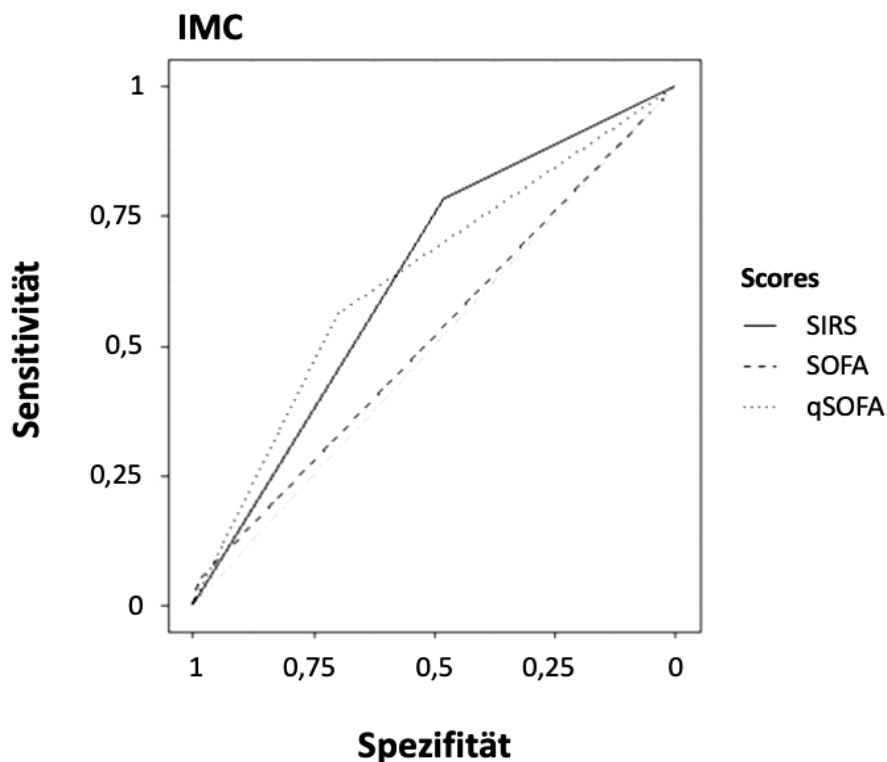


Abbildung 4: ROC-Kurven der SIRS-Kriterien, des SOFA- und qSOFA-Scores welche die prädiktive Vorhersagekraft bezüglich einer Infektion bei IMC-Patienten darstellen. *Abk.: IMC = Intermediate Care Station, ROC = Receiver Operating Characteristic, SIRS = Systemic Inflammatory Response Syndrome; SOFA = Sequential Organ Failure Assessment; qSOFA = quick Sequential Organ Failure Assessment.*

4.2.2 Prädiktion der Mortalität

Von den 1.306 Patienten mit einer Infektion während des IMC-Aufenthaltes sind 45 (3,4 %) Patienten verstorben. Alle 45 Verstorbenen zeigen mindestens zwei positive SIRS-Kriterien (100 %). Eine Veränderung des SOFA-Scores um mindestens zwei Punkte ist hingegen lediglich bei 12 (26,7 %) Patienten aufgetreten. Vergleichbar zu diesen Daten zeigten sich auch der qSOFA bei 44 (97,8 %) der 45 Verstorbenen positiv. Sowohl für die SIRS-Kriterien wie auch für den qSOFA-Score ergeben sich je eine hohe Sensitivität (SIRS 1,0; qSOFA 0,98) bei gleichzeitig geringer Spezifität (SIRS 0,44; qSOFA 0,65). Im Gegensatz hierzu verhält es sich beim SOFA konträr mit einer geringen Sensitivität (0,27), bei hoher Spezifität (0,98) (siehe Abbildung 5).

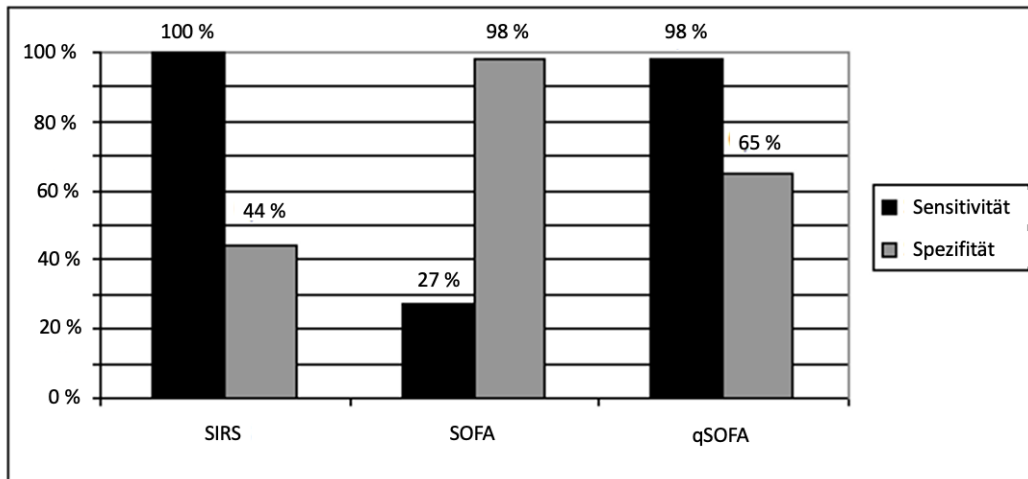


Abbildung 5: Balkendiagramm, welches die Sensitivität und Spezifität der SIRS-Kriterien, des SOFA- und qSOFA-Scores bezüglich Mortalität bei IMC-Patienten darstellt. *Abk.: SIRS = Systemic Inflammatory Response Syndrome; SOFA = Sequential Organ Failure Assessment; qSOFA = quick Sequential Organ Failure Assessment.*

Wie in Abbildung 6 zu sehen ist, errechnete sich aus diesen Daten die höchste prädiktive Vorhersagbarkeit für Mortalität bei IMC-Patienten durch den qSOFA-Score (AUCROC = 0,82 [0,79 - 0,84]). Für SIRS liegt die prädiktive Vorhersagbarkeit bei einer AUCROC von 0,72 [0,71 - 0,72]. Der AUROC-Wert für den SOFA-Score beträgt 0,63 [0,56 - 0,69].

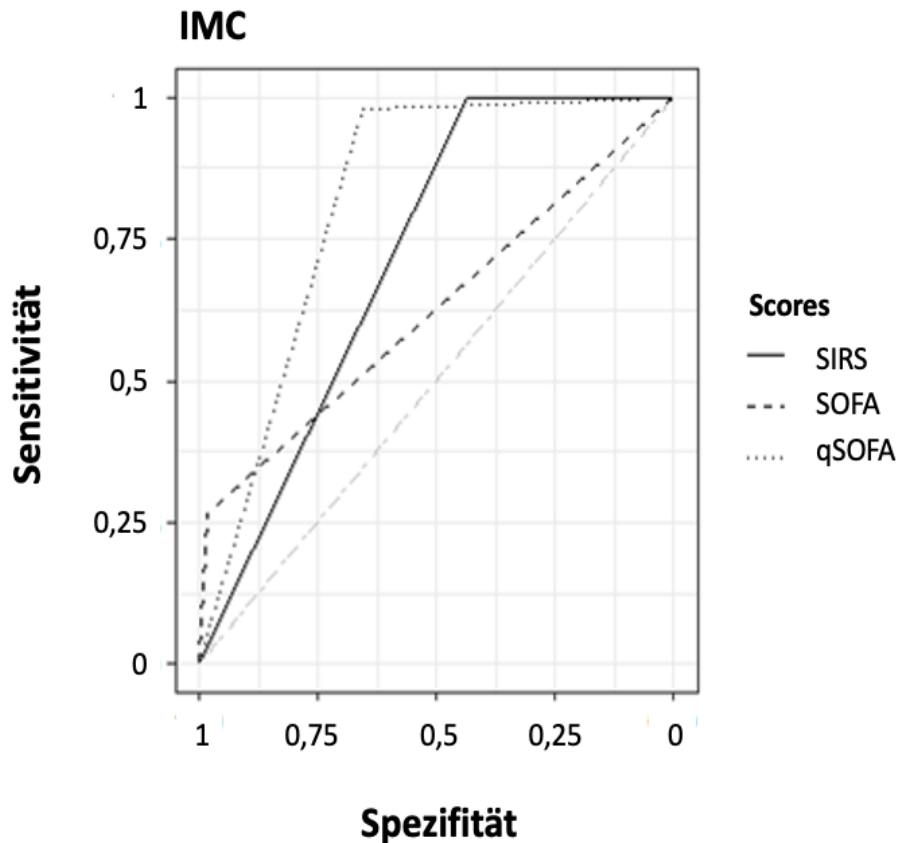


Abbildung 6: ROC-Kurven der SIRS-Kriterien, des SOFA- und qSOFA-Scores welche die prädiktive Vorhersagekraft bezüglich Mortalität bei IMC-Patienten darstellen. *Abk.: IMC = Intermediate Care Station, ROC = Receiver Operating Characteristic, SIRS = Systemic Inflammatory Response Syndrome; SOFA = Sequential Organ Failure Assessment; qSOFA = quick Sequential Organ Failure Assessment*

4.3 Aussagekraft der klinischen Scores bei ICU-Patienten

4.3.1 Prädiktion einer Infektion

Während des Erhebungszeitraums wurden auf der ICU 3.850 Patienten behandelt. 1.365 Patienten (35,5 %) hatten eine vermutete Infektion, die eine Breitbandantibiotikatherapie erforderlich machte. In dieser Subgruppe war ein Anstieg des SOFA-Scores bei 446 (32,7 %) zu verzeichnen, während der qSOFA bei 1.111 (81,4 %) positiv war. Die SIRS-Kriterien waren bei 1.276 (93,5 %) Patienten erfüllt. Aus diesen Daten lässt sich für die SIRS-Kriterien und für den qSOFA-Score eine hohe Sensitivität für die Detektion einer vermuteten Sepsis errechnen (SIRS 0,93; qSOFA 0,81). Gleichzeitig zeigten beide Scores mit 0,32 für SIRS beziehungsweise 0,51 für qSOFA eine geringe Spezifität. Entgegengesetzt verhielt es sich mit dem SOFA-Score. Dieser zeigte eine geringe Sensitivität (0,33) bei gleichzeitig hoher Spezifität (0,97), wie in Abbildung 7 gezeigt wird.

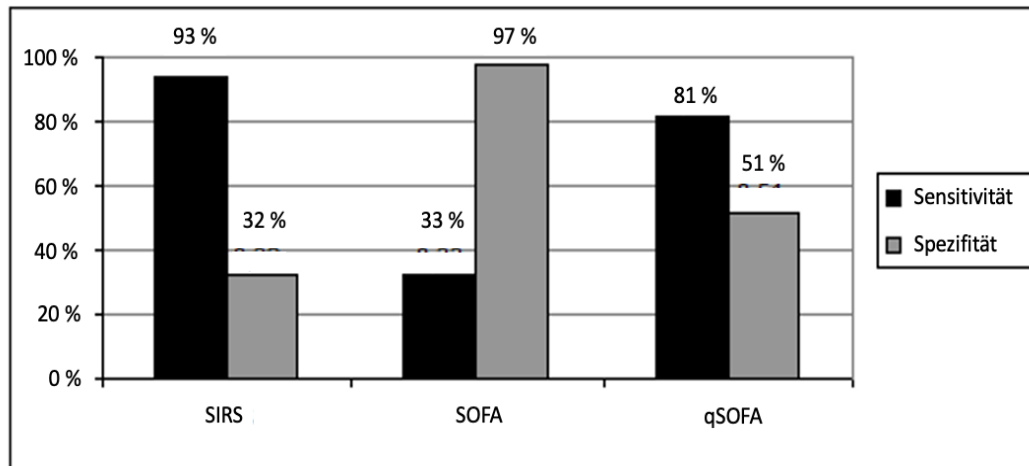


Abbildung 7: Balkendiagramm, welches die Sensitivität und Spezifität der SIRS-Kriterien, des SOFA- und qSOFA-Scores bezüglich einer Infektion bei ICU-Patienten darstellt. *Abk.: SIRS = Systemic Inflammatory Response Syndrome; SOFA = Sequential Organ Failure Assessment; qSOFA = quick Sequential Organ Failure Assessment.*

Die Prädiktion für die Identifikation von Infektionen war bei Intensivpatienten insgesamt gering. Wie Abbildung 8 zeigt, betrug für SIRS die mittels AUCROC ermittelte Prädiktion 0,63 [0,62 - 0,64], für den SOFA-Score 0,65 [0,64 - 0,66] und für den qSOFA lag die AUCROC bei 0,66 [0,65 - 0,68]. Dabei zeigt sich ein signifikanter Unterschied der Vorhersagewahrscheinlichkeit der SIRS-Kriterien im Vergleich zum SOFA ($p = 0,008$). Auch im Vergleich zum qSOFA ist die Vorhersagewahrscheinlichkeit der SIRS-Kriterien für den Parameter „Infektion“ geringer ($p < 0,001$). Zwischen qSOFA und SOFA besteht hierbei kein signifikanter Unterschied ($p = 0,098$).

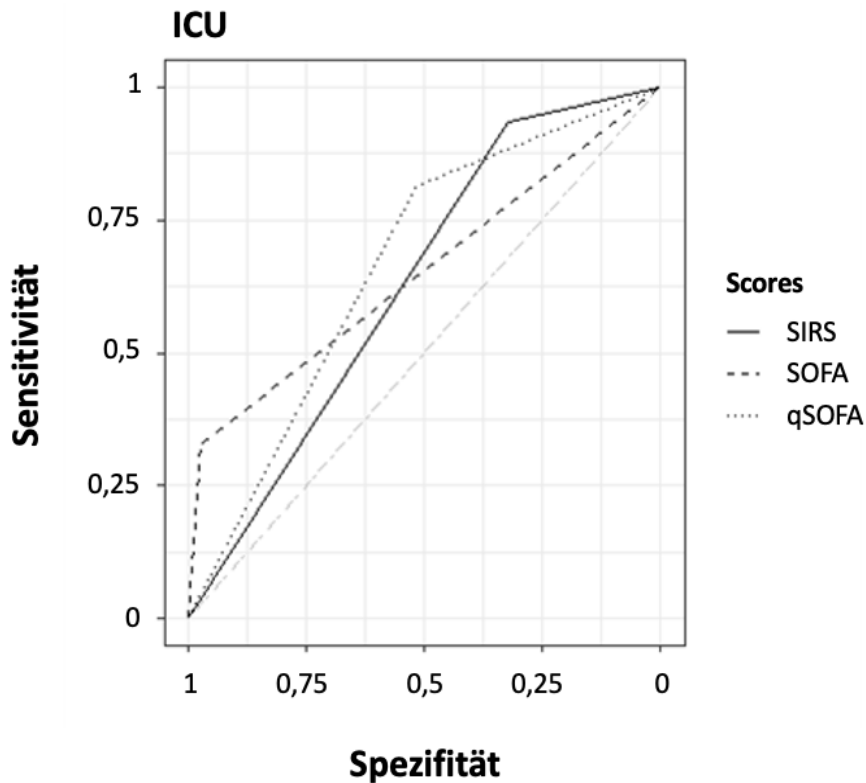


Abbildung 8: ROC-Kurven der SIRS-Kriterien, des SOFA- und qSOFA-Scores welche die prädiktive Vorhersagekraft bezüglich einer Infektion bei ICU-Patienten darstellen. *Abk.: ICU = Intensivecare Unit, ROC = Receiver Operating Characteristic, SIRS = Systemic Inflammatory Response Syndrome; SOFA = Sequential Organ Failure Assessment; qSOFA = quick Sequential Organ Failure Assessment.*

4.3.2 Prädiktion der Mortalität

Im Kollektiv der ICU-Patienten mit einer vermuteten Infektion sind insgesamt 250 Patienten (15,3 %) verstorben. Der Großteil dieser verstorbenen Patienten wies sowohl mindestens zwei positive SIRS-Kriterien auf ($n = 241$; 96,4 %), wie auch einen positiven qSOFA ($n = 240$; 96,0 %). Ein positiver SOFA bestand hingegen nur bei 122 Patienten (48,8 %). Betrachtet man im Hinblick auf die Mortalitätsprädiktion die Sensitivität von SIRS-Kriterien und qSOFA, so erreichten diese beiden Scores jeweils hohe Werte von je 0,96, mit jedoch geringer Spezifität (SIRS 0,24; qSOFA 0,42). Der SOFA-Score zeigte sich in dieser Hinsicht entgegengesetzt mit einer hohen Spezifität von 0,89 bei einer niedrigen Sensitivität von lediglich 0,49 (siehe Abbildung 9).

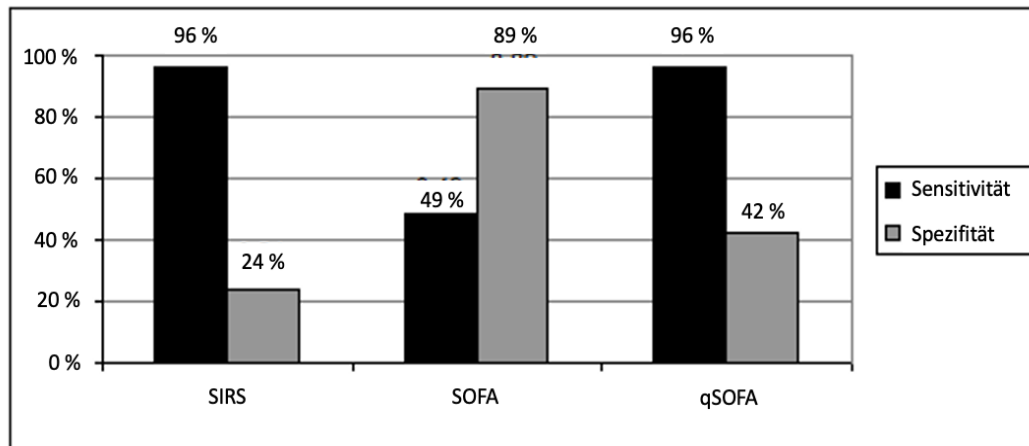


Abbildung 9: Balkendiagramm, welches die Sensitivität und Spezifität der SIRS-Kriterien, des SOFA- und qSOFA-Scores bezüglich Mortalität bei ICU-Patienten darstellt. *Abk.: SIRS = Systemic Inflammatory Response Syndrome; SOFA = Sequential Organ Failure Assessment; qSOFA = quick Sequential Organ Failure Assessment.*

Bei insgesamt niedriger Prädiktion aller Scores waren der SOFA- und qSOFA-Score den SIRS-Kriterien jeweils signifikant überlegen ($p < 0,001$). Die AUCROC des SOFA betrug 0,69 [0,66 - 0,72], für qSOFA ebenfalls 0,69 [0,68 - 0,71] und für SIRS 0,60 [0,59 - 0,62]. Somit war die Prädiktion für SOFA und qSOFA im Vergleich zu SIRS signifikant überlegen ($p < 0,001$). Zwischen qSOFA und SOFA gab es keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,92$) (siehe Abbildung 10).

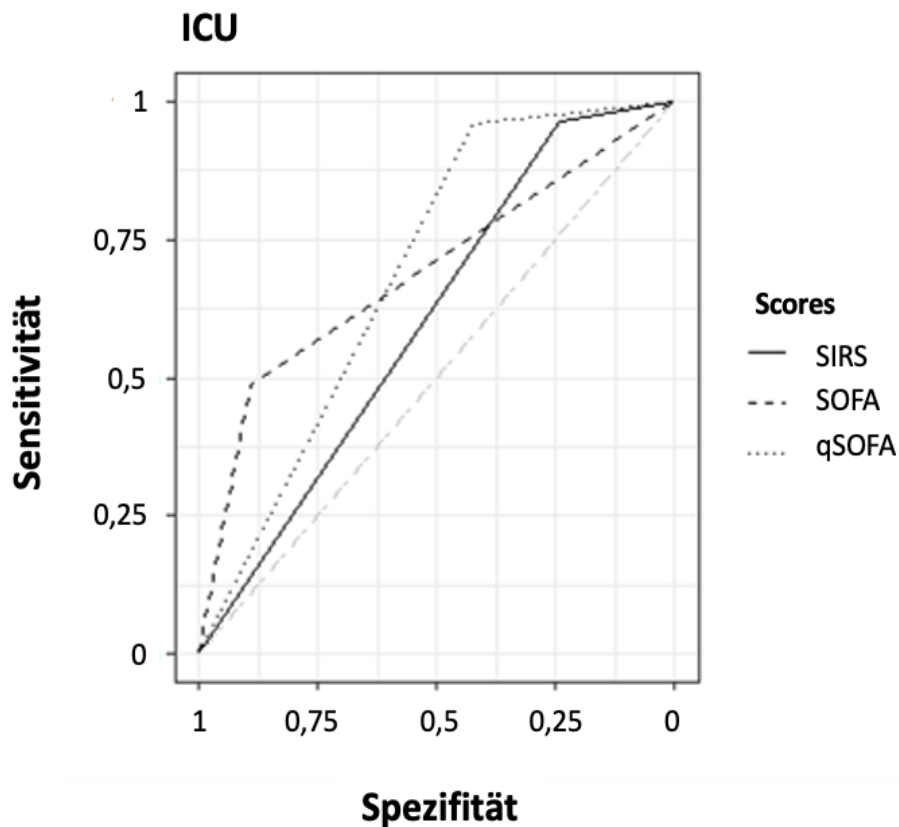


Abbildung 10: ROC-Kurven der SIRS-Kriterien, des SOFA- und qSOFA-Scores welche die prädiktive Vorhersagekraft bezüglich Mortalität bei ICU-Patienten darstellen. *Abk.: ICU = Intensive Care Unit, ROC = Receiver Operating Characteristic, SIRS = Systemic Inflammatory Response Syndrome; SOFA = Sequential Organ Failure Assessment; qSOFA = quick Sequential Organ Failure Assessment*

4.4 Aussagekraft der klinischen Scores bei IMC- und ICU-Patienten

4.4.1 Prädiktion einer Infektion

Bei 1.734 Patienten (62 %) von den insgesamt 2.797 Patienten, die im Beobachtungszeitraum sowohl auf der ICU wie auch auf der IMC-Station behandelt wurden, zeigte sich eine vermutete Infektion. Von diesem Kollektiv wiesen 1.676 Patienten (96,7 %) mindestens zwei positive SIRS-Kriterien auf. Der SOFA-Score war bei 721 Personen (41,6 %) positiv und der qSOFA bei 1.607 Patienten (92,7 %). Die Sensitivität der SIRS- und qSOFA-Kriterien war mit 0,97 bzw. 0,93 insgesamt hoch, bei geringer Spezifität von 0,13 für SIRS und 0,30 für qSOFA. Gegenteilige Werte ergaben sich bei der Betrachtung des SOFA-Scores. Dieser hatte eine hohe Spezifität (0,92) bei gleichzeitig geringer Sensitivität (0,42) (Abbildung 11).

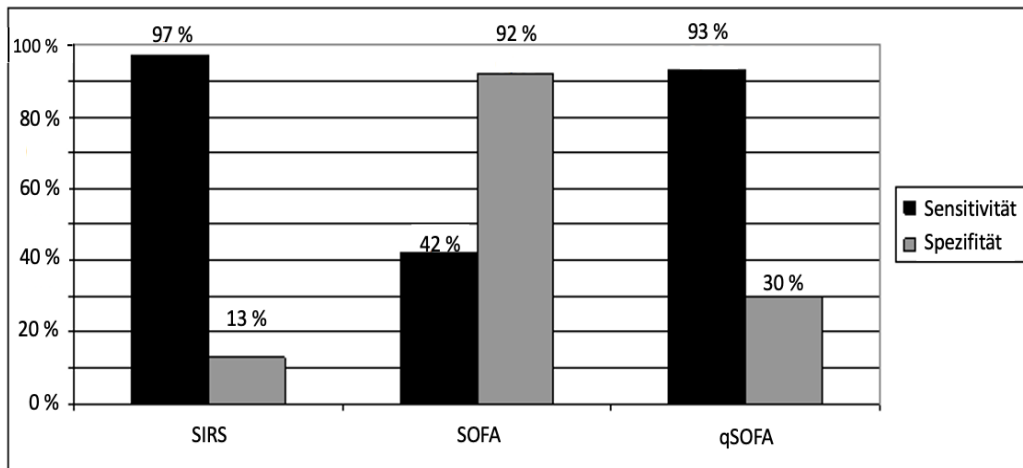


Abbildung 11: Balkendiagramm, welches die Sensitivität und Spezifität der SIRS-Kriterien, des SOFA- und qSOFA-Scores bezüglich einer Infektion bei IMC- und ICU-Patienten darstellt. *Abk.: SIRS = Systemic Inflammatory Response Syndrome; SOFA = Sequential Organ Failure Assessment; qSOFA = quick Sequential Organ Failure Assessment.*

Insgesamt zeigte sich für alle untersuchten Scores eine geringe Qualität für die Prädiktion einer Sepsis. Für SIRS betrug die AUCROC = 0,55 [0,54 - 0,56], für SOFA AUCROC = 0,67 [0,65 - 0,68] und für qSOFA AUCROC = 0,61 [0,60 - 0,63]. Es zeigte sich jedoch eine signifikant bessere Vorhersagewahrscheinlichkeit des SOFA-Scores im Vergleich zu SIRS und qSOFA bei einem Signifikanzniveau von jeweils $p < 0,001$. Auch qSOFA war in diesem Parameter den SIRS-Kriterien signifikant überlegen ($p < 0,001$) (Abbildung 12).

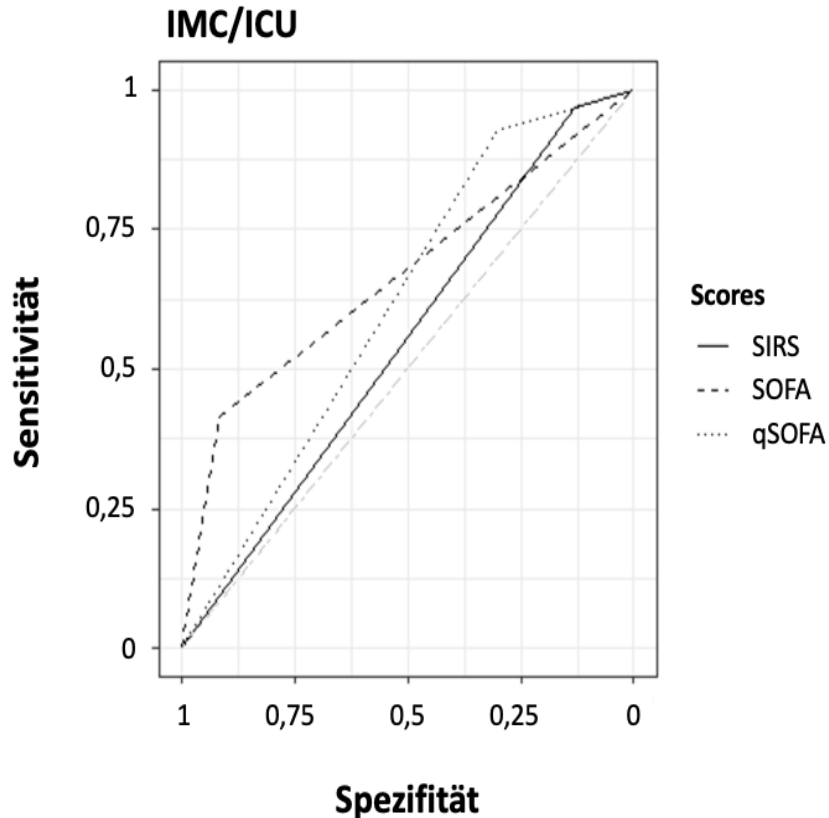


Abbildung 12: ROC-Kurven der SIRS-Kriterien, des SOFA- und qSOFA welche die prädiktive Vorhersagekraft bezüglich einer Infektion bei IMC- und ICU-Patienten darstellen. *Abk.: IMC = Intermediate Care Station, ICU = Intensive Care Unit, ROC = Receiver Operating Characteristic, SIRS = Systemic Inflammatory Response Syndrome; SOFA = Sequential Organ Failure Assessment; qSOFA = quick Sequential Organ Failure Assessment.*

4.4.2 Prädiktion der Mortalität

In der Gruppe der IMC- und ICU-Patienten mit vermuteter Infektion zeigten sich insgesamt 163 (9,4 %) Todesfälle. Jeder dieser 163 (100 %) Patienten zeigte einen positiven qSOFA und erfüllte mindestens zwei SIRS-Kriterien. Hingegen war der SOFA-Score bei lediglich 119 (73 %) der Patienten positiv. In dieser Patientenkohorte erreichten sowohl die SIRS-Kriterien wie auch der qSOFA eine hohe Sensitivität mit jeweils 1,00. Allerdings zeigte sich nur eine geringe Spezifität mit 0,07 für SIRS bzw. 0,17 für qSOFA. Bei der Betrachtung des SOFA zeigte sich eine Sensitivität von 0,73 und eine Spezifität von 0,74 (siehe Abbildung 13).

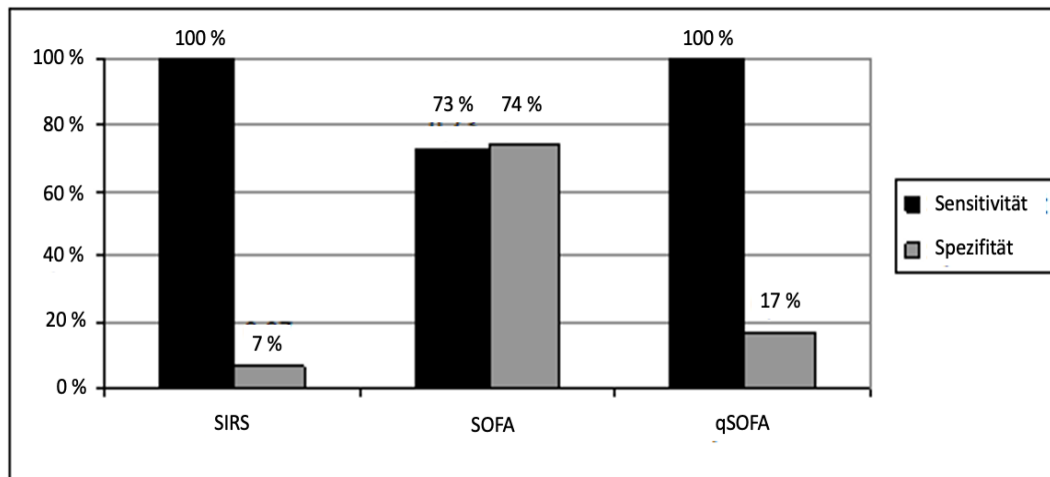


Abbildung 13: Balkendiagramm, welches die Sensitivität und Spezifität der SIRS-Kriterien, des SOFA- und qSOFA bezüglich Mortalität bei IMC- und ICU-Patienten darstellt. *Abk.: SIRS = Systemic Inflammatory Response Syndrome; SOFA = Sequential Organ Failure Assessment; qSOFA = quick Sequential Organ Failure Assessment.*

In der Untersuchung zur Qualität der Vorhersagbarkeit für den Endpunkt Mortalität in diesem Kollektiv zeigten sowohl die SIRS-Kriterien wie auch der qSOFA eine geringe Vorhersagbarkeit (AUCROC SIRS = 0,54 [0,53 - 0,54]; AUCROC qSOFA = 0,59 [0,58 - 0,59]). Der SOFA-Score ergab für dieses Patientenkollektiv eine deutlich höhere Prädiktion für die Sterblichkeit dieser Patienten (AUCROC SOFA = 0,73 [0,70 - 0,77]). Somit war der SOFA-Score den SIRS-Kriterien und qSOFA in Bezug auf die Mortalitätsprädiktion signifikant überlegen ($p < 0,001$). Im Vergleich zwischen qSOFA und SIRS zeigte sich der qSOFA signifikant überlegen ($p < 0,001$) (siehe Abbildung 14).

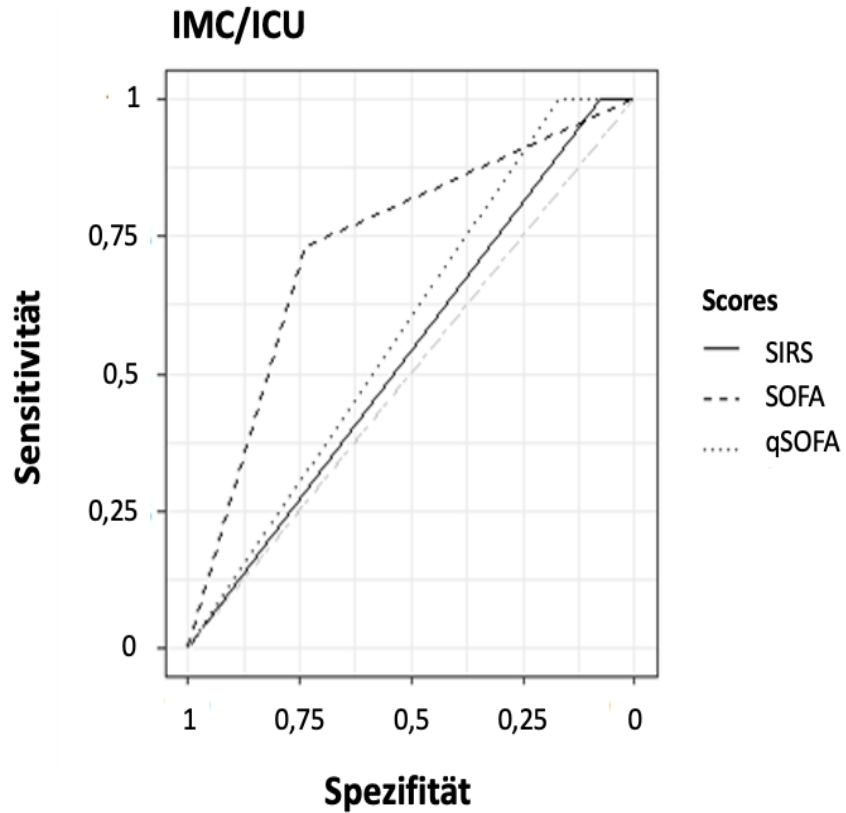


Abbildung 14: ROC-Kurven der SIRS-Kriterien, des SOFA- und qSOFA-Scores, welche die prädiktive Vorhersagekraft bezüglich Mortalität bei IMC- und ICU-Patienten darstellen. *Abk.: IMC = Intermediate Care Station, ICU = Intensive Care Unit, ROC = Receiver Operating Characteristic, SIRS = Systemic Inflammatory Response Syndrome; SOFA = Sequential Organ Failure Assessment; qSOFA = quick Sequential Organ Failure Assessment*

5 Diskussion

In der vorliegenden Studie wurde die prädiktive Wertigkeit des qSOFA-Scores, des SOFA-Scores und der SIRS-Kriterien bezüglich des Vorliegens einer Sepsis und Mortalität bei chirurgischen Intensivpatienten im Vergleich zu chirurgischen Intermediate Care-Patienten untersucht. Die Ergebnisse dieser retrospektiven Studie zeigen, dass weder der qSOFA noch der SOFA oder die SIRS-Kriterien eine valide Prädiktion für eine schwere Infektion bei Patienten einer operativen Intensiv- und Intermediate Care-Station ermöglichen. In Bezug auf die Prädiktion der Mortalität scheint der qSOFA bei IMC-Patienten und der SOFA bei Patienten, die kombiniert auf einer Intensiv- und IMC-Station behandelt wurden, ein geeignetes Hilfsmittel zu sein. Im Folgenden sollen diese Ergebnisse differenziert interpretiert und diskutiert werden.

Die Sepsis weist trotz enormer wissenschaftlicher und klinischer Anstrengungen in den letzten drei Jahrzehnten eine nach wie vor hohe Letalität auf [108]. Eine Grundvoraussetzung zur erfolgreichen Behandlung der Sepsis stellt die frühzeitige Erkennung einer septischen Infektion dar. Ein wesentlicher Schritt zur Erreichung dieses Ziels war die Neufassung der Sepsisdefinition im Jahr 2016 [45]. Basierend auf dieser Sepsis-3-Definition empfiehlt die Surviving Sepsis Campaign, den bereits schon lange existierenden SOFA-Score zur Ermittlung und Risikostratifizierung kritisch kranker Patienten auf der Intensivstation nun auch speziell als diagnostisches Mittel zur Erkennung einer Sepsis zu verwenden. Weiterhin wurde als neues diagnostisches Tool der qSOFA-Score implementiert, um septische Patienten mittels dieses einfach anzuwendenden Hilfsmittels auch außerhalb einer Intensivstation frühzeitig identifizieren zu können [45]. Seymour et al. entwickelten hierfür den qSOFA an einem nicht selektionierten Kollektiv von 148.907 Patienten mit einer vermuteten Infektion. Die anschließende Validierung erfolgte dann an 7.932 intensivmedizinisch behandelten Patienten und an 66.522 Patienten, die außerhalb einer Intensivstation, d.h. in einer Notaufnahme oder Normalstation, behandelt wurden [55]. Das Patientenkollektiv einer Intermediate Care-Station fand bei dieser Untersuchung allerdings keine explizite und differenzierte Betrachtung. Dieser Aspekt ist aber insbesondere für die Prädiktion der Sepsis in Deutschland von hoher Relevanz, da die Versorgung auf der IMC-Station zunimmt. Dies gilt vor allem auch für chirurgische Patienten, bei welchen die Diagnosefindung einer Sepsis zusätzlich erschwert ist. Dies ist damit begründet, dass die physiologischen Reaktionen auf eine Operation, wie z.B. eine erhöhte Herzfrequenz oder Temperatur, die Entwicklung einer Sepsis verschleiern können.

In der vorliegenden Arbeit wurde nun erstmals an insgesamt 13.780 Patienten gezielt die prädiktive Wertigkeit des SOFA-Scores und des qSOFA-Scores hinsichtlich der Identifikation einer Sepsis und der Abschätzung der Mortalität differenziert für das jeweilige Patientenkollektiv einer operativen Intermediate Care-Station im Vergleich zu Patienten einer operativen Intensivstation untersucht. Ebenso erfolgte ein Vergleich der beiden in der neuen Sepsis-3-Definition empfohlenen Scores mit den bisher als Goldstandard geltenden SIRS-Kriterien.

5.1 Beurteilung der untersuchten Scoringssysteme hinsichtlich der Prädiktion einer Sepsis im Kontext der bestehenden Studien

5.1.1 Prädiktion der Sepsis mit dem SOFA

Bei 4.405 von insgesamt 13.780 Patienten, welche auf der ICU, der IMC oder beiden Stationen behandelt wurden, wurde eine Sepsis vermutet. Ein wesentliches Ergebnis der Untersuchung zeigt, dass unabhängig vom untersuchten Kollektiv der SOFA eine ausreichend hohe Vorhersagbarkeit für das Auftreten einer schweren Infektion bei allen diesen Patientenkohorten bot (IMC: AUCROC = 0,52 [0,5 - 0,053, ICU: AUCROC = 0,65 [0,64 - 0,66], IMC und ICU: AUCROC = 0,67 [0,65 - 0,68]). Interessanterweise zeigten die SIRS-Kriterien bei IMC-Patienten eine höhere prädiktive Wertigkeit bezüglich des Auftretens einer schweren Infektion im Vergleich zum SOFA, auch wenn diese gemäß der Sepsis-3-Definition nicht mehr zur Diagnostik angewendet werden sollen [45]. Auf den ersten Blick erscheinen die Untersuchungsergebnisse überraschend. Jedoch sind sie vor allem in Bezug auf die Prädiktion einer Infektion mittels qSOFA und SIRS bei einem großen intensivmedizinischen Kollektiv (148.907 Patienten, 6.347 [4 %] Verstorbene) der Validierungsstudie, welche für die neue Sepsisdefinition herangezogen wurden, in Einklang zu bringen [55]. Sie zeigten sowohl für die SIRS-Kriterien (AUROC = 0,64; 95 %-Konfidenzintervall: 0,62 - 0,66) als auch für den qSOFA (AUROC = 0,66; 95 %-Konfidenzintervall: 0,64 - 0,68) nur eine schwache Prädiktion für die Mortalität, während der SOFA auch nur eine moderate Vorhersagekraft aufwies (AUROC = 0,74; 95 %-Konfidenzintervall: 0,73 - 0,76). Berücksichtigt werden muss bei der Beurteilung der Studie von Seymour et al. allerdings, dass die Scorevalidierung von SOFA und qSOFA ursprünglich zur Prädiktion der Mortalität verwendet wurde. Bei der Sepsis-3-Definition wurde dann aufgrund der Vorhersagbarkeit der Scores bezüglich Mortalität postuliert, dass diese Scores auch zur Risikostratifizierung einer Sepsis herangezogen werden könnten [55]. Dies ist von hoher Bedeutung, wenn es zur Beurteilung der prädiktiven Wertigkeit des SOFA zur Identifikation einer Sepsis führt. Die Berechnung

des SOFA ist integraler Bestandteil zur Diagnosestellung und zahlreiche Studien belegen eine ausreichende Prädiktion der Sepsis [109, 110]. Allerdings zeigten sich mit einer zunehmenden Anzahl von Studien, so wie auch mit der hier vorgestellten Analyse, dass der SOFA nicht bei allen Patientenkollektiven eine ausreichende Prädiktion der Sepsis erzielt. So ergab eine große retrospektive Studie an hämatonkologischen Patienten, welche einem Hochrisikokollektiv für die Entwicklung einer Sepsis entsprechen, dass der SOFA nur eine Sensitivität von 64 % und eine AUCROC für die Prädiktion der Sepsis von 0,69 [95%-Koinzidenzintervall: 0,64 - 0,73] aufweist, welches den Ergebnissen unserer Studie beim Kollektiv der Intensivpatienten ähnlich ist (AUCROC 0,65 [95 %-Konfidenzintervall:0,64 - 0,66]) [111]. Dabei weisen hämatonkologische Patienten dieselben Probleme hinsichtlich der Identifikation der Sepsis auf wie chirurgische Patienten einer operativen Intensivstation. Durch die pathophysiologischen Veränderungen, die durch hämatologische Erkrankungen bzw. eine Operation verursacht werden, werden die diagnostischen Kriterien auch ohne eine Sepsis erfüllt, sodass die Sensitivität des SOFA deutlich reduziert ist. Dieser Problematik folgend untersuchten Lu et al. verschiedene Scores nach der Suche eines besseren Scores zur Detektion der Sepsis bei Traumapatienten. Auch in dieser Studie wurde eine vergleichbare AUCROC von 0,698 (95 %-Konfidenzintervall: 0,651 - 0,742) mit einer geringen Sensitivität (59,2 %) und moderater Spezifität (95 %-Koinzidenzintervall: 75,5 %) des SOFA dargestellt [112]. Auch bei Patienten, welche mit Infektionen in ein Krankenhaus eingeliefert werden, erreichte der SOFA keine ausreichende Prädiktion [113]. Aus diesen Gründen entwickelte sich in den letzten Jahren die Initiative, dass der 1996 implementierte SOFA überarbeitet werden sollte. Zum einen berücksichtigt er nicht die Grunderkrankungen, die seine Prädiktion beeinflussen können, und zum anderen hat sich die Intensivmedizin in den letzten 30 Jahren sehr weiterentwickelt. So werden weder das Geschlecht noch neuere Biomarker oder der Einsatz der extrakorporalen Membranoxygenierung im SOFA bisher berücksichtigt [114-116].

Die Problematik einer ungenauen Prädiktion von septischen Patienten verschärft sich, wenn der SOFA außerhalb der Intensivstation angewendet wird. Zum einen stehen häufig nicht alle notwendigen Parameter zu seiner Berechnung zur Verfügung, zum anderen weist er limitierte Sensitivität und Spezifität auf. In dieser Studie stellt sich daher die Frage, ob der SOFA bei Patienten, welche auf einer IMC versorgt werden, sich als reliabel darstellt. Dieses Kollektiv eignete sich zur Klärung dieser Fragestellung gut, da die Datenqualität in Bezug auf die notwendigen Parameter hoch war, aber IMC-Patienten nicht zwangsläufig intensivpflichtigen Patienten entsprechen. In der vorliegenden Studie konnte er keine ausreichende Prädiktion (AUCROC = 0,52 [0,51 -0,53]) zur Identifikation

einer Sepsis erreichen. Da der SOFA in der Regel für die Vorhersage der Mortalität verwendet wird und IMC-Stationen national wie international kaum vergleichbar sind, gibt es kaum Vergleichskollektive. Insbesondere chirurgische IMC-Patienten wurden bisher nicht untersucht. Zum Vergleich könnten Patienten aus einer Notaufnahme herangezogen werden, da diese zumindest ebenso mit einem höheren Personalschlüssel versorgt werden und in der Regel mit einem Monitoring überwacht werden. Allerdings handelt es sich bei Notaufnahmepatienten meist um ein heterogenes Studienkollektiv, bestehend aus internistischen und chirurgischen Patienten. Hierdurch ist auch zu erklären, dass die prädiktive Wertigkeit des SOFA zur Vorhersage einer Sepsis in der Notaufnahme variiert [113]. Toker et al. zeigten in diesem Zusammenhang eine hohe Prädiktion in Abhängigkeit von der Höhe des SOFA. Je höher er war, desto höher war die Prädiktion der Sepsis (Cut-off SOFA >11: AUC 0,89) [117]. Eine aktuelle retrospektive Kohortenanalyse an 60.507 Patienten, welche mit dem Verdacht einer Sepsis in US-amerikanische Krankenhäuser eingewiesen wurden, zeigte allerdings nur eine geringe Vorhersagewahrscheinlichkeit für die Sepsis (0,45 [0,44 - 0,45]). Diese war wie auch in der vorliegenden Studie mit einer geringen Spezifität begründet (0,43 [0,43 - 0,44]; Sensitivität 0,97 [0,97 - 0,98]) [118]. Dies bedeutet, dass der SOFA in der Lage ist, septische Patienten zu erkennen, aber nur ein geringer Anteil der gesunden Patienten auch als gesund erkannt wird. Dieses Problem dürfte sich bei chirurgischen Patienten mit physiologischen Reaktionen auf die Operation noch verschärfen und könnte daher auch bei den IMC-Patienten die schlechte Prädiktion des SOFA erklären.

Zusammenfassend wies der SOFA keine ausreichende Prädiktion von septischen Patienten auf, sodass bei dessen Bewertung zumindest bei chirurgischen Patienten die auch ohne Infektion alterierten Vitalparameter und Organfunktionen berücksichtigt werden sollten.

5.1.2 Prädiktion der Sepsis mit dem qSOFA

Der qSOFA stellt einen einfach zu erhebenden Score dar, welcher die Früherkennung der Sepsis außerhalb der Intensivstation ermöglichen sollte. Er wies bei allen Patienten, unabhängig von dem Studienkollektiv nur eine geringe Prädiktion für die Identifikation von septischen Patienten auf (IMC: AUCROC = 0,63 [0,62 - 0,65], ICU: AUCROC = 0,66 [0,65 - 0,68], IMC und ICU AUCROC = 0,61 [0,60 - 0,63]). Dies war mit einer niedrigen Sensitivität begründet und entspricht den Ergebnissen anderer Analysen. Relevante Studien zu diesem Bereich wurden entsprechend des Zweckes des qSOFA in Notaufnahmen oder Normalstationen erstellt. Im Gegensatz zur Originalarbeit zur

Einführung des qSOFA im Jahr 2017 konnten mehrere Studien die Vorhersagekraft des qSOFA nicht bestätigen [45]. Bauer et al. wiesen beispielsweise in einer deutschen Notaufnahme nur eine AUCROC von 0,77 mit einer Spezifität von 83 %, aber nur einer geringen Sensitivität von 57 % nach [119]. Eine prospektive Studie aus einer norwegischen Notaufnahme zeigte ebenso nur eine sehr niedrige Sensitivität von 32 % bei einer hohen Spezifität von 98 % [120]. Gando et al. konnten im Rahmen einer retrospektiven Datenanalyse von 1.045 Notaufnahmepatienten sogar darstellen, dass die SIRS-Kriterien eine bessere Prädiktion zum Erkennen einer schweren Infektion aufwiesen als der qSOFA (AUCROC 0,647 vs. 0,582). Allerdings lagen beide AUCROC nicht im relevanten Bereich für einen klinischen Test [121]. Zu ähnlichen Ergebnissen kam eine weitere Studie, welche den qSOFA auf das Alter von >65 Jahren adaptierte, welches allerdings die Prädiktion nicht wesentlich erhöhte (AUCROC 0,68 bzw. 0,63) [122].

Da der qSOFA außerhalb der Intensivstation angewendet werden sollte, war er insbesondere für die IMC relevant. Interessanterweise existieren weiterhin keine vergleichbaren Daten zum qSOFA bei IMC-Patienten. Dies könnte damit begründet sein, dass IMC-Patienten trotz der genannten Unterschiede im Vergleich zu intensivpflichtigen Patienten als solche bewertet und sie daher konsequenterweise auch mit dem SOFA bzw. den SIRS-Kriterien beurteilt werden. Im klinischen Alltag spielt der qSOFA nur noch eine untergeordnete Rolle, da er seit dem Update der *Surviving Sepsis Campaign* Leitlinien im Jahr 2021 nicht mehr empfohlen wird. Begründet wurde dies mit den o.g. Studien, welche eine zu geringe Prädiktion der Sepsis nachwiesen und somit der qSOFA seiner Funktion nicht gerecht wurde [123]. So zeigte sich, dass bei Patienten einer Notaufnahme vor allem der qSOFA eine geringere prädiktive Wertigkeit bezüglich einer Infektion im Vergleich zu den SIRS-Kriterien aufwies [121]. Zu ähnlichen Ergebnissen kommen auch Tugul et al., die in einer retrospektiven Datenanalyse zeigen konnten, dass sowohl qSOFA wie auch die SIRS-Kriterien eine geringe Vorhersagesensitivität zur Identifikation septischer Patienten besitzen. Diese Erkenntnis trifft sowohl im prähospitalen Setting wie auch in einer Notaufnahme zu [113].

Zusammenfassend zeigte der qSOFA keine ausreichende Prädiktion einer Sepsis auf, sodass die vorliegende Arbeit die aktuellen Empfehlungen der *Surviving Sepsis Campaign* dahingehend unterstützt, den qSOFA nicht mehr für diesen Zweck einzusetzen [123].

5.1.3 Prädiktion der Sepsis mit den SIRS-Kriterien

Die SIRS-Kriterien zeigten in keinem der untersuchten Kollektive eine ausreichende Prädiktion einer Infektion (IMC: AUCROC = 0,63 [0,62 - 0,65]; ICU 0,63 [0,62 - 0,64]; IMC und ICU AUCROC = 0,55 [0,54 - 0,56]). Diese war in allen Fällen mit einer sehr geringen Spezifität (bis zu 0,13 bei dem kombinierten Kollektiv von IMC und Intensivpatienten) bei guter Sensitivität (bis 0,93 bei Intensivpatienten) verbunden. Dieser Umstand bedeutet, dass die SIRS-Kriterien in der Lage waren, septische Patienten als solche zu erkennen, aber auf Kosten einer hohen falsch-positiven Rate. Die geringe Spezifität ist auch der Grund, warum die SIRS-Kriterien mit dem Einzug der Sepsis-3-Definition verlassen wurden [45]. Die SIRS-Kriterien spiegeln Symptome einer Inflammationsreaktion dar, ohne auf die Ursache Bezug zu nehmen [124]. Dies führt insbesondere bei chirurgischen Patienten, welche unabhängig von dem Ort ihrer Versorgung (IMC oder ICU) eine postoperative- oder traumainduzierte Inflammationsreaktion aufweisen, zu der geringen Spezifität. Organschäden werden anders als beim SOFA-Score nicht berücksichtigt, was aber insbesondere für die intensivmedizinischen Patienten von hoher Bedeutung ist. Dieses Resultat entspricht auch Ergebnissen anderer Studien. So wies zum Beispiel eine ältere, aber bedeutsame, Studie an 734 prospektiven Patienten nach, dass zwei oder mehr SIRS-Kriterien eine Sepsis mit einer nicht ausreichenden Prädiktion nachweisen konnten [125].

Zusammenfassend bestätigen die Ergebnisse der SIRS-Kriterien die Entscheidung der Autoren der Sepsis-Leitlinien, die SIRS-Kriterien nicht mehr für die Diagnostik der Sepsis zu verwenden [45, 123].

5.2 Beurteilung der Prädiktion der Mortalität der untersuchten Scoringssysteme im Kontext der bestehenden Studien

5.2.1 Prädiktion der Mortalität mit dem SOFA

Ursprünglich wurde der SOFA entwickelt, um den Schweregrad von Organversagen bei kritisch kranken Patienten abzuschätzen. Im Verlauf wurde er auch für die Prädiktion der Mortalität bei septischen Patienten validiert und in die Versorgungsleitlinie aufgenommen [45]. Somit war die Ausgangshypothese der vorliegenden Studie, dass der SOFA bei den eingeschlossenen Intensivpatienten eine gute Prädiktion der Sepsis-assoziierten Mortalität zeigt. Überraschenderweise konnte allerdings lediglich für das Kollektiv der Patienten, welche sowohl auf der IMC- als auch auf der Intensivstation behandelt wurden, eine ausreichende Prognose der Mortalität durch den SOFA mit einer

AUCROC von 0,73 [0,70 - 0,77] nachgewiesen werden. Bei Intensivpatienten verpasste der SOFA mit einer AUCROC von 0,69 [0,66 - 0,72] knapp ein akzeptables Prädiktionsniveau, was in erster Linie auf eine geringe Sensitivität von 0,49 zurückzuführen war. Diese war bei IMC-Patienten noch niedriger (0,27), sodass die AUCROC (0,63 [0,56 - 0,69] entsprechend nicht ausreichend für eine Mortalitätsprädiktion war.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die geringe Sensitivität des SOFA bei allen Kollektiven zu einer Verschlechterung der Vorhersage der Mortalität geführt hat. Dies lässt sich weniger durch die Art der stationären Versorgung erklären, sondern vielmehr durch die Art der Patienten. Chirurgische Patienten weisen wie o.g. häufig Veränderungen ihrer Vital- und Organfunktionen auf, sodass sie zu falsch positiven Score-Ergebnissen führen und somit die Sensitivität reduzieren. Obwohl der SOFA vielfach untersucht wurde, wurde er nur in einer geringen Anzahl von Studien bei chirurgischen Patienten analysiert [126]. Die Datenlage bzgl. seiner prädiktiven Wertigkeit ist heterogen. Ein zu unserer Studie vergleichbares Kollektiv untersuchten Basile-Filho et al., welche anhand von 765 chirurgischen Patienten retrospektiv eine AUCROC von 0,791 [0,762 - 0,818] für die Prädiktion der Mortalität nachwiesen [127]. Hier könnte die unterschiedliche Erkrankungsschwere eine Erklärung darstellen, welche in der vorliegenden Studie niedriger war (APACHE II: 12 vs. 19). Dies ist damit begründet, dass in der Studie von Basile-Filho bestätigte septische Patienten eingeschlossen wurden. Dagegen wurde in der vorliegenden Arbeit die Sepsis anhand einer Breitbandantibiose identifiziert, d.h. dass auch Patienten eingeschlossen werden konnten, welche nicht septisch waren und aus anderen Gründen eine Breitbandantibiose erhielten. Weiterhin beschrieben Kovach et al. für die Mortalitätsprädiktion eine AUCROC von 0,9 für den SOFA-Score. Im Gegensatz dazu zeigte der qSOFA diesbezüglich eine AUCROC von 0,84 und SIRS von 0,79 [128]. Auch Zhang et al. fanden für die Prädiktion der Sterblichkeit bei herzchirurgischen Intensivpatienten mit vermuteter Infektion eine AUCROC von 0,96 für einen SOFA-Score-Anstieg. Allerdings waren in seinem Vergleich auch der qSOFA und die SIRS-Kriterien nahezu identisch in ihrer prädiktiven Wertigkeit bezüglich Mortalität mit einer AUCROC von je 0,95 [129]. Bei der Bewertung der voran genannten Studien im Vergleich zu den in dieser Arbeit dargestellten Daten gilt es jedoch zu bedenken, dass beispielsweise Kovach et al. bei der Kalkulation der Scores das zugrundeliegende Patientenkollektiv nach einem bestimmten Risikoprofil der Sterblichkeit adjustiert haben. Dieses Vorgehen führte letztlich zu einem Anstieg der AUCROC des SOFA-Scores im Vergleich zum Gesamtkollektiv [128]. Zhangs Studienkollektiv ist auf rein kardiochirurgische Patienten

limitiert [129]. Dies ist mit dem eigenen Kollektiv nicht direkt vergleichbar, da diese Patienten aufgrund der Invasivität der erfolgten Operationen mit Einsatz der Herz-Lungen-Maschine und einem Reperfusionsschaden ein erhöhtes inflammatorisches Potential aufwiesen. Dieser Umstand vermag somit zu einer verstärkten Veränderung des SOFA-Scores geführt haben [130]. Somit könnte eine mögliche Erklärung dieser unterschiedlichen Ergebnisse zwischen den Studien an der Auswahl der jeweils untersuchten Studienpopulation liegen. Das Patientenkollektiv für die hier durchgeführte Studie setzte sich ausschließlich aus chirurgischen Patienten ohne Patienten aus der Kardiochirurgie zusammen. Im Gegensatz dazu wurde in den oben vergleichenden Studien ein gemischtes Kollektiv sowohl aus internistisch-medizinischen wie auch aus operativ-chirurgischen Patienten in die Datenanalyse rekrutiert. Gerade dieser Aspekt der Unterscheidung zwischen chirurgischen und nicht chirurgischen Patienten jedoch mag einen wesentlichen Einfluss auf die Wertigkeit der Scores haben. Im Rahmen des operativen Eingriffes oder durch traumatische Gewebeschädigung kommt es zur Freisetzung zellulärer Moleküle (DAMPs) aus körpereigenen Zellen, welche eine Immunreaktion durch Freisetzung verschiedener Zytokine stimulieren und somit auch eine Organdysfunktion unabhängig einer Infektion verursachen können [131]. Aber auch unter Beachtung dieses Umstandes variiert die prädiktive Aussagekraft der Scores in Bezug auf die Sterblichkeit. Falco et al. zeigten eine gute prädiktive Wertigkeit des SOFA-Scores mit einer AUCROC von 0,74 bei operativen Intensivpatienten [132]. Zu einem vergleichbaren Ergebnis kommen auch Basile-Filho et al. Sie zeigten bei 847 operativen Intensivpatienten für die Mortalitätsprädiktion des SOFA-Scores eine AUCROC von 0,79 [127]. Im Gegensatz hierzu gibt es aber auch Hinweise, dass der SOFA-Score zur Mortalitätsvorhersage nicht geeignet ist. Dies zeigte die Studie von Mungan et al., die bei Patienten einer operativen Intensivstation nach gastrointestinaler Operation die Mortalitätsprognose mit einer AUCROC für SOFA von lediglich 0,63 nachweisen konnten [133]. Auch Meyer et al. stellten dar, dass ein Anstieg des SOFA nicht mit dem Auftreten von chirurgischen Komplikationen assoziiert war [126]. Somit ist es letztendlich, insbesondere im klinischen Alltag, schwierig, je nach Patientenkollektiv zu unterscheiden, ob die Veränderung der Screening-Scores durch eine pathologische Immunantwort auf eine Infektion zustande kommt oder Folge einer physiologischen Reaktion des Immunsystems auf ein Gewebetrauma mit resultierenden Veränderungen der Labor- und Vitalparameter ist.

5.2.2 Prädiktion der Mortalität mit dem qSOFA

Der qSOFA wurde insbesondere für Patienten außerhalb der Intensivstation als Screening-Tool konzipiert, mit dem Ziel, Patienten mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko frühzeitig zu identifizieren [45]. Somit ist weniger die Betrachtung der intensivpflichtigen Patienten von Interesse, sondern die der IMC-Patienten. Hier zeigte er die höchste Prädiktion der Mortalität mit einer AUCROC von 0,82 [0,79 - 0,84]. Bemerkenswert war hier die hohe Sensitivität (0,98). Unterstützt wurden diese Ergebnisse von der Analyse der Patienten, die auf der IMC- und der ICU behandelt wurden. Hier erreichte der qSOFA eine Sensitivität von 1,00, bei einer sehr geringen Spezifität von 0,17. Insgesamt waren die Ergebnisse der vorliegenden Studie vergleichbar mit denen vorhandener Studien. So konnte beispielsweise in einer Untersuchung von Lo et al. bei knapp 381.000 intensivstationären Patienten für die Vorhersagbarkeit der Krankenhaussterblichkeit durch qSOFA eine AUCROC von 0,68 berechnet werden [134]. Dies ist vergleichbar mit den Ergebnissen der Patienten, die in dieser Studie auf der ICU oder IMC behandelt wurden. In einer weiteren Metaanalyse mit 229.480 Patienten verglichen Serafim et al. den qSOFA mit den SIRS-Kriterien in Bezug auf die Vorhersagbarkeit der Krankenhaussterblichkeit. Die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigten, dass der qSOFA die Mortalität besser vorherzusagen vermag, wohingegen die SIRS-Kriterien dem qSOFA signifikant bei der Diagnose einer Sepsis überlegen waren [135]. Somit werden die Daten der hier dargestellten Untersuchung durch diese Studie untermauert. Anstatt des Sepsisrisikos, wie eigentlich von der Sepsis-3-Definition postuliert wird, ermöglicht der qSOFA-Score allerdings bei dem Kollektiv der untersuchten IMC-Patienten, das Mortalitätsrisiko in hinreichender Qualität vorherzusagen. Dies entspricht der Untersuchung von Finkelsztejn et al., die bei Patienten einer Notaufnahme mit vermuteter Infektion vor Verlegung auf eine Intensivstation für den qSOFA eine bessere Vorhersagbarkeit der Mortalität nachweisen konnten als es für die SIRS-Kriterien der Fall war [136].

Zusammenfassend konnte der qSOFA als Screening-Tool für die Prädiktion von Risikopatienten auf einer IMC-Station erfolgreich verwendet werden. Limitiert wurde er durch eine geringe Spezifität, welche am ehesten ein Resultat der geringen Anzahl und der Art der Score-Parameter ist. Da die Vitalparameter häufig bei chirurgischen Patienten alteriert sind, führt bereits ein veränderter Vitalparameter dazu, dass bei nur drei erfassten Werten mit höherer Wahrscheinlichkeit der Score nicht mehr in der Lage ist, gesunde Patienten korrekt als gesund zuordnen zu können.

5.2.3 Prädiktion der Mortalität mit den SIRS-Kriterien

Die Verwendung der SIRS-Kriterien wurde für die Diagnostik einer Sepsis seit der Einführung der Sepsis-3-Definition abgeschafft, dennoch ist ihre prädiktive Wertigkeit insbesondere bei Patienten außerhalb der Intensivstation nicht der des SOFA unterlegen. In dieser Studie lag die Prädiktion der Mortalität bei IMC-Patienten bei 0,72 [0,71 - 0,72], während sie bei intensivpflichtigen Patienten (0,60 [0,59 - 0,62]) bzw. bei der Mischkohorte deutlich niedriger lag (AUCROC von 0,54 [0,53 - 0,54]). Zugrunde lag erneut eine geringe Spezifität (IMC 0,44, ICU 0,24, IMC und ICU 0,07), was ebenso wie bei dem qSOFA auf Grund der alterierten Vitalparameter zu erklären ist.

Diese Ergebnisse unterstreichen die Datenlage, die dazu führte, dass die SIRS-Kriterien nicht mehr zur Mortalitätsprädiktion bei Intensivpatienten eingesetzt werden sollten [123]. Da es an vergleichbaren Studien mit IMC-Patienten mangelt, stellen Notaufnahmen aus Sicht der Überwachungsmöglichkeiten und des Personals die am ehesten vergleichbaren Einrichtungen dar. An solch einem Kollektiv konnten Stephenson et al. darstellen, dass die Anzahl der positiven SIRS-Kriterien mit der Notwendigkeit einer operativen Intervention korrelierte. Zwar wurde keine ROC-Analyse durchgeführt, dennoch wiesen verstorbene Patienten eine signifikant höhere Anzahl an SIRS-Kriterien auf [137]. In einer weiteren retrospektiven Studie an 3.305 chirurgischen Notfallpatienten konnte nachgewiesen werden, dass Patienten, welche bereits präoperativ zwei oder mehr positive SIRS-Kriterien aufwiesen, ein signifikant erhöhtes Risiko (Hazard Ratio 1,9) hatten, zu versterben [138].

Zusammenfassend kann mit den SIRS-Kriterien bei intensivpflichtigen Patienten keine ausreichende Prädiktion der Mortalität erreicht werden, während bei IMC-Patienten eine valide Vorhersagewahrscheinlichkeit möglich ist. Allerdings muss die geringe Spezifität berücksichtigt werden.

5.3 Zusammenfassende Beurteilung der Ergebnisse

Auf den ersten Blick erscheinen diese Untersuchungsergebnisse überraschend und widersprüchlich zu den Erkenntnissen von Seymour et al., deren Ergebnisse als Grundlage für die neue Sepsisdefinition herangezogen wurden [55]. Mittlerweile kann jedoch, wie unter 5.2 beschrieben, durch zahlreiche Studien nachgewiesen werden, dass diese originären Ergebnisse von Seymour in Bezug auf die Scores SOFA und qSOFA und deren Vorhersagbarkeit von Sepsis und Mortalität in ihrer Aussagekraft variieren und nicht uneingeschränkt gelten.

Diese Ergebnisse sind von besonderer klinischer Relevanz, da sowohl der SOFA als auch der qSOFA als Standardinstrumente zur Erkennung einer Sepsis anerkannt und akzeptiert sind [45]. Dieses Potential, die Scores zur Diagnosefindung einer Sepsis zu verwenden, lässt sich in der vorliegenden Arbeit zumindest für chirurgische Patienten nicht bestätigen. Weder für den SOFA noch für den qSOFA konnte in unseren Patientengruppen die verlässliche Vorhersagbarkeit einer Infektion bestätigt werden. Diese Ergebnisse werden untermauert von der Studie von Krebs et al. Diese Gruppe evaluierte den SOFA-Score, den qSOFA-Score und die SIRS-Kriterien in einer prospektiven Untersuchung an traumatologisch-operativen Intensivpatienten. Letztendlich konnte auch in dieser Untersuchung keiner der Tests das Auftreten einer septischen Infektion nach operativen Eingriffen vorhersagen [74]. Zur Ursache dieser Ergebnisse könnten verschiedene Faktoren Einfluss gehabt haben, welche im Folgenden erläutert werden.

Neben dem für eine Studie ausgewählten Patientenkollektiv beeinflusst auch das zugrundeliegende Studiendesign die Ergebnisse der prädiktiven Wertigkeit der einzelnen Scores in erheblichem Maße. Hier ist beispielsweise die unterschiedliche Definition einer vermuteten Infektion zu nennen. Während Seymour et al. für ihre Studie eine vermutete Infektion durch Kombination einer positiven Erregerkultur und den gleichzeitigen Einsatz von Antibiotika definierten, nutzten wir bei der Datenakquirierung lediglich die Anordnung einer Breitspektrum-Antibiotikatherapie während des Behandlungsaufenthaltes als Surrogatparameter einer vermuteten Infektion [55]. Dieser Umstand könnte ein Einflussfaktor für die geringere Spezifität der von uns untersuchten Scores sein. Denn Untersuchungen zeigen, dass die Durchführung einer Antibiotikatherapie bei chirurgischen Patienten im Vergleich zu internistischen Patienten sowohl häufiger, als auch länger erfolgt sowie liberaler eine Eskalation zu einem Breitspektrumantibiotikum stattfindet [139]. Dieser Umstand scheint unter anderem darin begründet, dass chirurgische Patienten eine besondere Herausforderung bei der Detektion einer Infektion darstellen, unter Berücksichtigung und Abgrenzung des durch den operativen Eingriff verursachten Inflammationssyndroms [140]. Verschiedene Faktoren beeinflussen in diesem Zusammenhang die Anwendung einer Antibiotikatherapie. Hierzu zählt beispielsweise die Sorge, einen negativen Krankheitsverlauf durch Unterlassen einer Antibiotikatherapie zu provozieren [141]. Insgesamt scheint bei der Gütebewertung der Scores in Hinsicht auf Mortalität und Detektion einer Sepsis ein entscheidender Faktor das untersuchte Patientenkollektiv darzustellen. Hierbei gilt es auch bei operativ klassifizierten Patienten die Art des Eingriffs und das damit einhergehende Infektionsrisiko zu berücksichtigen. Denn die

Mehrzahl der operierten Patienten, welche postoperativ auf einer Überwachungsstation versorgt werden, zeigt regelmäßig klinische Zeichen einer systemischen Inflammation wie Tachykardie, Fieber oder Tachypnoe [142, 143]. Diese Parameter, die z.T. für die Kalkulation der Scores herangezogen werden, sind aber nicht zwangsweise Ausdruck einer Infektion, sondern können auch als physiologische Reaktion des Organismus auf den operativen Stress gewertet werden. Dieser Umstand der erschwerten Diskriminierung zwischen Infektion und steriler inflammatorischer Reaktion ist eine eventuelle Erklärung für das Auftreten von falsch positiven Scores wie qSOFA und SIRS. Da diese Scores einfach zu erfassende klinische Parameter zur Kalkulation beinhalten und diese Werte sich häufig, wie oben aufgeführt, physiologisch nach einer Operation entsprechend verändern, ist die Wahrscheinlichkeit aber durchaus hoch, dass sie richtig positiv sind und damit eine hohe Sensitivität erlangen. Gleichzeitig kann aber die Problematik einer geringeren Spezifität aufgrund einer geringen Rate richtig negativer Scores bestehen. Der SOFA-Score beruht auf deutlich mehr und präziseren intensivmedizinischen Variablen für die Berechnung im Vergleich zu qSOFA und SIRS. Hierdurch erreicht er eine höhere Spezifität gegenüber den beiden anderen Scores, wohingegen die Sensitivität gering bleibt. Bei dieser Überlegung sollte auch berücksichtigt werden, dass die intensivmedizinische Therapie sich seit der Entwicklung des SOFA-Score enorm weiterentwickelt hat. Somit ist es denkbar, dass die herangezogenen Variablen für den Score nicht mehr vollumfänglich den heutigen Therapiestrategien entsprechen. Dementsprechend ist eventuell auch eine Anpassung des SOFA-Scores an die modernere werdende Intensivmedizin notwendig, um die Aussagekraft des Scores an die heutige Zeit anzupassen [110]. Ebenso zeigt der qSOFA seit seiner Implementierung im Jahr 2016 in der klinischen Verbreitung und Anwendung ein kontroverses Bild in deutschen Universitätskliniken [144]. Auch wenn die Sepsis-3-Definition in deutschen Krankenhäusern mittlerweile weitgehend als Grundlage für die Sepsisdiagnostik herangezogen wird, bestehen bei der ursprünglichen Empfehlung zur Anwendung des qSOFA-Score als Screeningtool für Sepsis deutliche Bedenken [145]. Die Erkenntnis aus verschiedenen Untersuchungen der letzten Jahre über die geringe Sensitivität des qSOFA spiegelt sich nun auch in der aktuellsten Empfehlung der *Surviving sepsis campaign* aus dem Jahr 2021 wider [135, 146]. Diese Fachgesellschaft empfiehlt klar, den qSOFA-Score nicht als alleiniges Tool anzuwenden, um Patienten frühzeitig bezüglich einer septischen Infektion zu screenen. Diese Argumentation entspricht der Aussage, dass weder SOFA, noch SIRS oder qSOFA in ausreichendem Maße geeignet dazu sind, das Auftreten einer Sepsis bei Patienten einer chirurgischen Intensivstation oder einer Notaufnahme valide vorherzusagen. Dies gilt insbesondere für IMC-Patienten, da weiterhin ungeklärt bleibt, mit welchem Scoring-Tool sie am besten

untersucht werden sollten. Die vorliegende Studie konnte zeigen, dass das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko von IMC-Patienten nicht ohne Weiteres mit Intensivpatienten verglichen werden kann. So scheinen Patienten, welche in beiden Bereichen, also Intermediate-Care- und Intensivstation behandelt wurden, sogar auch ein eigenes Risikoprofil aufzuweisen. Dies könnte mit der längeren Behandlungsdauer, aber auch mit der Wiederaufnahmerate assoziiert sein. Ein wesentliches Problem stellt dabei auch die fehlende Normierung und damit verbunden die fehlende Vergleichbarkeit der IMC-Stationen innerhalb Deutschlands, aber auch international dar [147]. Weder für die personelle Versorgung noch für die technisch-apparative Ausstattung gibt es Vorgaben. Dies führt letztendlich dazu, dass je nach Klinik ein sehr heterogenes Patienten Klientel auf einer IMC-Station versorgt werden kann [148].

5.4 Limitationen

Eine wesentliche Stärke dieser Studie ist neben der Kohortengröße von 13.780 Patienten die hohe Datenqualität, da sie auf einer automatisierten Datenübernahme aus dem klinischen PDMS beruhte. Durch diese Methode konnte auch retrospektiv eine adäquate Analyse der Risikoprädiktion mit Hilfe der verschiedenen Scores erfolgen. Dennoch unterliegt diese Arbeit einigen Limitationen, die bei der Interpretation der Resultate berücksichtigt werden müssen.

Erstens handelt sich um eine monozentrische Studie mit retrospektiver Datenerhebung, so dass bei systematischen Fehlern keine Vergleichbarkeit zu anderen Datensystematiken hergestellt werden konnte.

Zweitens wurden die zur Kalkulation der Scores benötigten klinischen Parameter durch eine automatisierte, programmierte Datenabfrage generiert. Da einige verwendete Daten, wie der GCS, durch manuelle Dokumentation in der Krankenakte erfasst wurden, kann es hierbei zu einem anwenderbedingten Bias durch unterschiedliche individuelle Einschätzung des GCS kommen. Dies kann bei der Scorekalkulation zu Variationen der Ergebnisse führen. Ein nicht dokumentierter GCS-Wert wurde durch den RASS-Wert ersetzt. Dieser bringt zwar den veränderten Bewusstseinsstatus, der Teil des qSOFA ist, zum Ausdruck, ist für den qSOFA-Score aber nicht validiert. Dementsprechend kann auch dieser Umstand zu einer Verzerrung der Ergebnisse beitragen.

Drittens stellt sich die Frage, ob der Therapiebeginn einer Breitspektrumantibiose als Surrogatparameter ausreichend ist, um von einem Verdacht auf beginnende Sepsis zu sprechen. Des Weiteren wurde nicht erfasst, um welche Art von Sepsis es sich handeln

könnte. Ein Abgleich der Patienten mit vermutetem Infektionsverdacht aufgrund der begonnenen Antibiotikatherapie mit mikrobiologischen oder radiologischen Befunden dieser Patienten hinsichtlich des Nachweises einer Infektion hätte eine exaktere Erfassung der Patienten mit Sepsisverdacht ermöglicht. Dieses Matching zwischen Antibiotikatherapie und mikrobiologischen Befunden wäre mit dem hier angewendeten Studiendesign einer automatisierten Datenabfrage aus dem PDMS jedoch nicht möglich gewesen, sondern hätte nur durch einen aufwendigen manuellen Datenabgleich erreicht werden können. Dies wäre jedoch wiederum nur mit einer deutlich geringeren Fallzahl einhergegangen.

Viertens trägt die Tatsache, dass Patienten von der IMC- auf die ICU-Station verlegt wurden dazu bei, dass bei Aufnahme auf der ICU häufig bereits eine Therapie in Form einer Antibiotikagabe oder eine hämodynamische Stabilisierung aufgrund einer Zustandsverschlechterung des Patienten begonnen wurde. Diese therapeutischen Maßnahmen können die Berechnung der Scores bei Aufnahme auf die Intensivstation entsprechend beeinflusst haben.

Zuletzt wurde für das untersuchte Patientenkollektiv zwar erfasst, welchen chirurgischen Disziplinen die Patienten zugeordnet sind, die Scoreberechnung wurde jedoch weder differenziert nach den einzelnen operativen Fachgebieten kalkuliert noch nach den erfolgten Operationen. Eine solche differenzierte Betrachtung erscheint aber durchaus sinnvoll, da in Abhängigkeit vom chirurgischen Eingriff und Gewebetrauma die Wahrscheinlichkeit von septischen Infektionen und nichtinfektiösen inflammatorischen Reaktionen sich enorm unterscheiden kann. Dies führt dann zu einer entsprechend unterschiedlichen Aussagekraft der Scores. Ein großer viszeralchirurgischer Eingriff lässt eine stärkere Alteration der Scores im postoperativen Verlauf erwarten als beispielsweise ein isolierter orthopädischer Extremitäteneingriff.

5.5 Ausblick

Die Ergebnisse dieser Studie legen nahe, dass die gängigen Scores wie SOFA, qSOFA und SIRS zur Vorhersage von vermuteten Infektionen bei chirurgischen Patienten, welche auf einer IMC oder Intensivstation behandelt werden, nicht zuverlässig genug sind. Dies unterstreicht die Notwendigkeit, alternative Ansätze zur Infektionserkennung zu erforschen, insbesondere in intermediären Pflegeeinheiten wie der IMC, die als wichtige Schnittstelle zwischen Normal- und Intensivstationen dienen.

Zukünftige Studien sollten sich darauf konzentrieren, prädiktive Modelle zu entwickeln, die spezifisch auf die Besonderheiten der IMC-Patienten abgestimmt sind. Dazu könnten maschinelles Lernen und andere fortschrittliche Analyseverfahren eingesetzt werden, um individuelle Risikoprofile zu erstellen und die Erkennung von Infektionen zu verbessern. Ebenso könnte die Integration von Biomarkern und bildgebenden Verfahren zu präziseren Vorhersagen führen. Erste Studien zeigen insbesondere für die Anwendung von maschinellem Lernen für die Detektion der Sepsis hoffnungsvolle Ergebnisse, die den analysierten Score-Systemen bereits jetzt schon überlegen sind [149]. Dagegen gelang es bislang nicht, einen sepsis-spezifischen Biomarker zu identifizieren, der zwischen einer postoperativen oder posttraumatischen Inflammationsreaktion und einer Sepsis unterscheiden kann [115]. Modernere Ansätze sehen daher Vorteile in der Anwendung von individualisierten Multipanel-Ansätzen, die auch epigenetische Veränderungen berücksichtigen [150-152]. Auch die individuelle Analyse des gastrointestinalen Mikrobioms könnte hier einfließen [153].

Zudem sollte untersucht werden, ob eine Modifikation der bestehenden Scores oder die Entwicklung neuer Kriterien, die gezielt für chirurgische IMC- und Intensivpatienten entworfen wurden, die Vorhersagegenauigkeit erhöhen können. Eine größere Berücksichtigung von dynamischen Patientendaten, wie etwa der Krankheitsverlauf und das Ansprechen auf therapeutische Maßnahmen, könnte hier wertvolle Einsichten bieten [154]. Hierzu ist entscheidend, die Versorgung auf chirurgischen IMC-Stationen zumindest in Deutschland, aber besser auch international vergleichbar zu machen und die Auswirkung dieser Versorgungsstrukturen auf das Outcome der Patienten zu erheben [155]. Nur mittels multizentrischer Studien mit einer hohen Zahl von prospektiv rekrutierten Patienten kann die Generalisierbarkeit und Anwendbarkeit der verschiedenen Scores weiter validiert werden. Hieraus könnten sich dann möglicherweise neue Standards für die Überwachung von IMC-Patienten etablieren.

6 Zusammenfassung

Für das Überleben einer Sepsis ist die schnelle Identifikation von elementarer Bedeutung, damit frühzeitig eine angemessene Behandlung eingeleitet werden kann. Dementsprechend werden der Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) und der quick-SOFA (qSOFA) verwendet, um Patienten auf der Intensivstation (ICU) bzw. außerhalb der Intensivstation diesbezüglich zu bewerten. Da die Nachfrage nach Intensivbetten steigt, gewinnt die Intermediate Care Unit (IMC) als Brücke zwischen der Intensivstation und der Normalstation an Bedeutung. Diese Studie hatte zum Ziel, die Fähigkeit von SOFA- und qSOFA-Scores zur Vorhersage vermuteter Infektionen und der Sterblichkeit bei IMC-Patienten zu untersuchen.

Diese retrospektive Datenanalyse umfasste 13.780 chirurgische Patienten, welche zwischen dem 1. Januar 2012 und dem 30. September 2018 auf der IMC, der ICU oder auf beiden Stationen behandelt wurden. Die Patienten wurden hinsichtlich einer vermuteten Infektion, definiert durch den Beginn einer Behandlung mit Breitbandantibiotika, untersucht und anschließend anhand des SOFA-Scores, des qSOFA-Scores und der Kriterien des Systemischen Inflammatorischen Response-Syndroms (SIRS) bewertet.

Vermutete Infektionen wurden bei 1.306 (18,3 %) IMC-Patienten, bei 1.365 (35,5 %) ICU-Patienten und 1.734 (62,0 %) IMC/ICU-Fällen festgestellt. Insgesamt starben 458 (3,3 %) der Patienten (IMC 45 [0,6 %]; ICU 250 [6,5 %]; IMC/ICU 163 [5,8 %]). Keiner der untersuchten Scores konnte eine vermutete Infektion unabhängig von der analysierten Untergruppe vorhersagen. In Bezug auf die Sterblichkeit schnitt der qSOFA in der IMC-Kohorte ausreichend gut ab (AUCROC SIRS 0,72 [0,71 - 0,72], SOFA 0,52 [0,51 - 0,53]; qSOFA 0,82 [0,79 - 0,84]) während der SOFA bei den Patienten der IMC/ICU-Kohorte ausreichend prädiktiv war (AUCROC SIRS 0,54 [0,53 - 0,54]; SOFA 0,73 [0,70 - 0,77]; qSOFA 0,59 [0,58 - 0,59]).

Die Untersuchung zeigt, dass keiner der bewerteten Scores eine ausreichende Prädiktion für eine vermutete Infektion bei chirurgischen ICU- oder IMC-Patienten vorherzusagen in der Lage ist. Während der qSOFA für die Vorhersage der Sterblichkeit bei IMC-Patienten geeignet ist, ist die Vorhersagequalität des SOFA bei kritisch kranken Patienten, die auf der IMC- und ICU behandelt wurden, geeignet.

Zusammenfassend scheinen somit die mit der Sepsis-3-Definition in den Vordergrund gerückten Scores SOFA und qSOFA für die Früherkennung einer Sepsis bei Patienten

einer chirurgischen Intermediatecare-Station und einer operativen Intensivstation nur von begrenztem Nutzen zu sein.

7 Summary

It is crucial to rapidly identify sepsis so that adequate treatment may be initiated. Accordingly, the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) and the quick SOFA (qSOFA) scores are used to evaluate intensive care unit (ICU) and non-ICU patients, respectively. As demand for ICU beds rises, the intermediate care unit (IMC) carries greater importance as a bridge between the ICU and the regular ward. This study aimed to examine the ability of SOFA and qSOFA scores to predict suspected infection and mortality in IMC patients.

This retrospective data analysis included 13,780 surgical patients treated at the IMC, ICU, or both between January 01, 2012, and September 30, 2018. Patients were screened for suspected infection, defined with the commencement of broad-spectrum antibiotics, and then evaluated for the SOFA score, qSOFA score, and the 1992 defined systemic inflammatory response syndrome (SIRS) criteria.

Suspected infection was detected in 1,306 (18.3 %) of IMC, 1365 (35.5 %) of ICU, and 1734 (62.0 %) of IMC/ ICU encounters. Overall, 458 (3.3 %) patients died (IMC 45 [0.6 %]; ICU 250 [6.5 %]; IMC/ICU 163 [5.8 %]). All investigated scores failed to predict suspected infection independently of the analyzed subgroup. Regarding mortality prediction, the qSOFA score performed sufficiently within the IMC cohort (AUCROC SIRS 0.72 [0.71 - 0.72]; SOFA 0.52 [0.51 - 0.53]; qSOFA 0.82 [0.79 - 0.84]), while the SOFA score was predictive in patients of the IMC/ICU cohort (AUCROC SIRS 0.54 [0.53 - 0.54]; SOFA 0.73 [0.70 - 0.77]; qSOFA 0.59 [0.58 - 0.59]).

The study shows that none of the assessed scores was sufficiently able to predict suspected infection in surgical ICU or IMC patients. While the qSOFA score is appropriate for mortality prediction in IMC patients, SOFA score prediction quality is increased in critically ill IMC-/ICU-treated patients.

In summary, the SOFA and qSOFA scores, emphasized by the Sepsis 3 definition, appear to be of limited use for the early detection of sepsis in patients in a surgical intermediate care unit and a surgical intensive care unit.

8 Abkürzungsverzeichnis

ACCP	American College of Chest Physicians
APACHE	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation
AUCROC	Area under the receiver operating characteristic
BMI	Body Mass Index
DAMP	Damage-associated Molecular Pattern
DRG	Diagnosis Related Group
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
ESBL	Extended Spectrum Beta-Lactamase
FiO ₂	inspiratorische Sauerstoffkonzentration
GSA	Global Sepsis Alliance
GCS	Glasgow Coma Scale
HL-7	Health-Level-7
ICU	Intensive Care Unit
IMC	Intermediate Care Unit
IMESO®	Innovative Medizinische Software
IQR	Interquartilsabstand
MAP	mittlerer arterieller Blutdruck
MDIP	Medical device interface process
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
OIMC	Operative Intermediate Care Station
P _a CO ₂	arterieller Partialdruck von Kohlenstoffdioxid
P _a O ₂	arterieller Partialdruck von Sauerstoff
PDMS	Patient Data Management System
PIRO	Predisposition, Infection (or insult), Response Organ dysfunction
qSOFA	quick- Sepsis-Related Organ Failure-Assessment
RAAS	Richmond Agitation Sedation Scale
ROC	Receiver Operating Characteristic

SAPS	Simplified Acute Physiology Score
SCCM	Society of Critical Care Medicine
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
SOFA	Sepsis-Related Organ Failure-Assessment bzw. Sequential Organ Failure-Assessment
SQL	Structured Query Language
TISS	Therapeutic Intervention Scoring System
VAP	Ventilator-assoziierte Pneumonie

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Darstellung der SIRS-Kriterien. Bei mehr als zwei erfüllten Kriterien liegt ein SIRS vor. Abkürzungen: P_aCO_2 = arterieller Partialdruck von Kohlenstoffdioxid. ___ - 5 -

Tabelle 2: Organdysfunktion als Definitionsgrundlage für eine schwere Sepsis. Abkürzungen: P_aO_2 = arterieller Partialdruck von Sauerstoff. _____ - 6 -

Tabelle 3: Definition des qSOFA Scores. Ab zwei Punkten muss an eine Sepsis gedacht werden. Abkürzung: GCS = Glasgow Coma Scale. _____ - 10 -

Tabelle 4: Basisdaten des Patientenkollektivs und Nebenzielparameter. Die Daten werden dargestellt als Medianwerte mit Interquartilenbereich, Prozentwerte oder sofern eine Normalverteilung besteht als Mittelwert mit Standardabweichung. Abk.: APACHE = Acute Physiology And Chronic Health Evaluation, BMI = Body mass index, KH = Krankenhaus, IMC = Intermediatecare, ICU = Intensivcare-Unit _____ - 27 -

10 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Balkendiagramm, welches die Verteilung der eingeschlossenen Patienten anhand der Fachrichtung darstellt. Abk.: ACH = Allgemein- und Viszeralchirurgie; Gyn = Gynäkologie und Geburtshilfe; HNO = Hals-Nasen-Ohrenheilkunde; KVC = Kardiovaskulärchirurgie; N.B. = nicht bekannt oder nicht definitiv zuordenbar; Neuro = Neurologie; ORT = Orthopädie; PAED = Pädiatrie; UCH = Unfallchirurgie; URO = Urologie. _____ - 26 -

Abbildung 2: Flussdiagramm, welches die Verteilung der Studienkollektive darstellt. Abk.: ICU = Intensive Care Unit; IMC = Intermediate Care Station. _____ - 27 -

Abbildung 3: Balkendiagramm, welches die Sensitivität und Spezifität der SIRS-Kriterien, des SOFA- und qSOFA-Scores bezüglich einer Infektion bei IMC-Patienten darstellt. Abk.: SIRS = Systemic Inflammatory Response Syndrome; SOFA = Sequential Organ Failure Assessment; qSOFA = quick Sequential Organ Failure Assessment. _____ - 28 -

Abbildung 4: ROC-Kurven der SIRS-Kriterien, des SOFA- und qSOFA-Scores welche die prädiktive Vorhersagekraft bezüglich einer Infektion bei IMC-Patienten darstellen. Abk.: IMC = Intermediate Care Station, ROC = Receiver Operating Characteristic, SIRS = Systemic Inflammatory Response Syndrome; SOFA = Sequential Organ Failure Assessment; qSOFA = quick Sequential Organ Failure Assessment. _____ - 29 -

Abbildung 5: Balkendiagramm, welches die Sensitivität und Spezifität der SIRS-Kriterien, des SOFA- und qSOFA-Scores bezüglich Mortalität bei IMC-Patienten darstellt. Abk.: SIRS = Systemic Inflammatory Response Syndrome; SOFA = Sequential Organ Failure Assessment; qSOFA = quick Sequential Organ Failure Assessment.- 30 -

Abbildung 6: ROC-Kurven der SIRS-Kriterien, des SOFA- und qSOFA-Scores welche die prädiktive Vorhersagekraft bezüglich Mortalität bei IMC-Patienten darstellen. Abk.: IMC = Intermediate Care Station, ROC = Receiver Operating Characteristic, SIRS =

Systemic Inflammatory Response Syndrome; SOFA = Sequential Organ Failure Assessment; qSOFA = quick Sequential Organ Failure Assessment _____ - 31 -

Abbildung 7: Balkendiagramm, welches die Sensitivität und Spezifität der SIRS-Kriterien, des SOFA- und qSOFA-Scores bezüglich einer Infektion bei ICU-Patienten darstellt. Abk.: SIRS = Systemic Inflammatory Response Syndrome; SOFA = Sequential Organ Failure Assessment; qSOFA = quick Sequential Organ Failure Assessment.- 32 -

Abbildung 8: ROC-Kurven der SIRS-Kriterien, des SOFA- und qSOFA-Scores welche die prädiktive Vorhersagekraft bezüglich einer Infektion bei ICU-Patienten darstellen. Abk.: ICU = Intensivecare Unit, ROC = Receiver Operating Characteristic, SIRS = Systemic Inflammatory Response Syndrome; SOFA = Sequential Organ Failure Assessment; qSOFA = quick Sequential Organ Failure Assessment. _____ - 33 -

Abbildung 9: Balkendiagramm, welches die Sensitivität und Spezifität der SIRS-Kriterien, des SOFA- und qSOFA-Scores bezüglich Mortalität bei ICU-Patienten darstellt. Abk.: SIRS = Systemic Inflammatory Response Syndrome; SOFA = Sequential Organ Failure Assessment; qSOFA = quick Sequential Organ Failure Assessment.- 34 -

Abbildung 10: ROC-Kurven der SIRS-Kriterien, des SOFA- und qSOFA-Scores welche die prädiktive Vorhersagekraft bezüglich Mortalität bei ICU-Patienten darstellen. Abk.: ICU = Intensive Care Unit, ROC = Receiver Operating Characteristic, SIRS = Systemic Inflammatory Response Syndrome; SOFA = Sequential Organ Failure Assessment; qSOFA = quick Sequential Organ Failure Assessment _____ - 35 -

Abbildung 11: Balkendiagramm, welches die Sensitivität und Spezifität der SIRS-Kriterien, des SOFA- und qSOFA-Scores bezüglich einer Infektion bei IMC- und ICU-Patienten darstellt. Abk.: SIRS = Systemic Inflammatory Response Syndrome; SOFA = Sequential Organ Failure Assessment; qSOFA = quick Sequential Organ Failure Assessment. _____ - 36 -

Abbildung 12: ROC-Kurven der SIRS-Kriterien, des SOFA- und qSOFA welche die prädiktive Vorhersagekraft bezüglich einer Infektion bei IMC- und ICU-Patienten darstellen. Abk.: IMC = Intermediate Care Station, ICU = Intensive Care Unit, ROC = Receiver Operating Characteristic, SIRS = Systemic Inflammatory Response Syndrome; SOFA = Sequential Organ Failure Assessment; qSOFA = quick Sequential Organ Failure Assessment. _____ - 37 -

Abbildung 13: Balkendiagramm, welches die Sensitivität und Spezifität der SIRS-Kriterien, des SOFA- und qSOFA bezüglich Mortalität bei IMC- und ICU-Patienten darstellt. Abk.: SIRS = Systemic Inflammatory Response Syndrome; SOFA = Sequential Organ Failure Assessment; qSOFA = quick Sequential Organ Failure Assessment.- 38

Abbildung 14: ROC-Kurven der SIRS-Kriterien, des SOFA- und qSOFA-Scores, welche die prädiktive Vorhersagekraft bezüglich Mortalität bei IMC- und ICU-Patienten darstellen. Abk.: IMC = Intermediate Care Station, ICU = Intensive Care Unit, ROC = Receiver Operating Characteristic, SIRS = Systemic Inflammatory Response Syndrome; SOFA = Sequential Organ Failure Assessment; qSOFA = quick Sequential Organ Failure Assessment _____ - 39 -

11 Literaturverzeichnis

1. Martin, G.S., et al., *The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000*. N Engl J Med, 2003. **348**(16): p. 1546-54.
2. Kochanek, K.D., et al., *Mortality in the United States, 2013*. NCHS Data Brief, 2014(178): p. 1-8.
3. Torio, C.M. and B.J. Moore, *National Inpatient Hospital Costs: The Most Expensive Conditions by Payer, 2013: Statistical Brief #204*. 2006.
4. Vincent, J.L., et al., *Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study*. Crit Care Med, 2006. **34**(2): p. 344-53.
5. Engel, C., et al., *Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study*. Intensive Care Med, 2007. **33**(4): p. 606-18.
6. SepNet, *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.
7. Fleischmann, C., et al., *Hospital Incidence and Mortality Rates of Sepsis*. Dtsch Arztebl Int, 2013. **113**(10): p. 159-66.
8. Bauer, M., et al., *[Mortality in sepsis and septic shock in Germany. Results of a systematic review and meta-analysis]*. Anaesthesist, 2021. **70**(8): p. 673-680.
9. Bauer, M., et al., *Mortality in sepsis and septic shock in Europe, North America and Australia between 2009 and 2019- results from a systematic review and meta-analysis*. Crit Care, 2020. **24**(1): p. 239.
10. Moerer, O. and H. Burchardi, *[The cost of sepsis]*. Anaesthesist, 2006. **55 Suppl 1**: p. 36-42.
11. Stenberg, H., et al., *The effects of sociodemographic factors and comorbidities on sepsis: A nationwide Swedish cohort study*. Prev Med Rep, 2023. **35**: p. 102326.
12. Liu, M.A., et al., *Temporal Trends in Sepsis Incidence and Mortality in Patients With Cancer in the US Population*. Am J Crit Care, 2021. **30**(4): p. e71-e79.
13. van Breugel, J.M.M., et al., *Global changes in mortality rates in polytrauma patients admitted to the ICU-a systematic review*. World J Emerg Surg, 2020. **15**(1): p. 55.
14. Dyba, T., et al., *The European cancer burden in 2020: Incidence and mortality estimates for 40 countries and 25 major cancers*. Eur J Cancer, 2021. **157**: p. 308-347.

15. Eriksson, J., et al., *Postinjury Sepsis-Associations With Risk Factors, Impact on Clinical Course, and Mortality: A Retrospective Observational Study*. Crit Care Explor, 2021. **3**(8): p. e0495.
16. Mas-Celis, F., J. Olea-Lopez, and J.A. Parroquin-Maldonado, *Sepsis in Trauma: A Deadly Complication*. Arch Med Res, 2021. **52**(8): p. 808-816.
17. Capsoni, N., et al., *Prevalence, risk factors and outcomes of patients coming from the community with sepsis due to multidrug resistant bacteria*. Multidiscip Respir Med, 2019. **14**: p. 23.
18. Cosgrove, S.E., et al., *Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible Staphylococcus aureus bacteremia: a meta-analysis*. Clin Infect Dis, 2003. **36**(1): p. 53-9.
19. Aydogdu, M. and G. Gursel, *Predictive factors for septic shock in patients with ventilator-associated pneumonia*. South Med J, 2008. **101**(12): p. 1222-6.
20. Luo, W., R. Xing, and C. Wang, *The effect of ventilator-associated pneumonia on the prognosis of intensive care unit patients within 90 days and 180 days*. BMC Infect Dis, 2021. **21**(1): p. 684.
21. Lee, S.Y., et al., *Polymicrobial bloodstream infections per se do not increase mortality compared to monomicrobial bloodstream infections in sepsis patients: a Korean nationwide sepsis cohort study*. BMC Infect Dis, 2024. **24**(1): p. 285.
22. Gohil, S.K., et al., *Impact of Policies on the Rise in Sepsis Incidence, 2000-2010*. Clin Infect Dis, 2016. **62**(6): p. 695-703.
23. Rhee, C., et al., *Improving documentation and coding for acute organ dysfunction biases estimates of changing sepsis severity and burden: a retrospective study*. Crit Care, 2015. **19**: p. 338.
24. 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.
25. Rivers, E., et al., *Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock*. N Engl J Med, 2001. **345**(19): p. 1368-77.
26. Kumar, A., et al., *Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock*. Crit Care Med, 2006. **34**(6): p. 1589-96.
27. Pruinelli, L., et al., *Delay Within the 3-Hour Surviving Sepsis Campaign Guideline on Mortality for Patients With Severe Sepsis and Septic Shock*. Crit Care Med, 2018. **46**(4): p. 500-505.
28. Loudon, I., *Ignaz Phillip Semmelweis' studies of death in childbirth*. J R Soc Med, 2013. **106**(11): p. 461-3.
29. Cavaillon, J.M. and F. Chretien, *From septicemia to sepsis 3.0-from Ignaz Semmelweis to Louis Pasteur*. Genes Immun, 2019. **20**(5): p. 371-382.

30. Kern, W., *Sepsis, schwere Sepsis, septischer Schock* 10.1007/978-3-662-48678-8_111, in *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*, T.F. Schulz, Editor. 2016, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 807-812.
31. Lepper, P.M. and M. Treutmann, *Sepsis in Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. Springer-Lehrbuch. Springer, Berlin, Heidelberg.*, in *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*, H. Hahn, et al., Editors. 2009, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 780-786.
32. Thomas, L., *Germes*. N Engl J Med, 1972. **287**(11): p. 553-5.
33. 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.
34. Balk, R.A., *Systemic inflammatory response syndrome (SIRS): where did it come from and is it still relevant today?* Virulence, 2014. **5**(1): p. 20-6.
35. Faist, *Immunologie bei Schwerverletzten*. Der Chirurg, 1997. **68**(11): p. 1066-1070.
36. Levy, M.M., et al., *2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference*. Intensive Care Med, 2003. **29**(4): p. 530-8.
37. Gyawali, B., K. Ramakrishna, and A.S. Dhamoon, *Sepsis: The evolution in definition, pathophysiology, and management*. SAGE Open Med, 2019. **7**: p. 2050312119835043.
38. Brun-Buisson, C., *The epidemiology of the systemic inflammatory response*. Intensive Care Med, 2000. **26 Suppl 1**(Suppl 1): p. S64-74.
39. Bone, R.C., *Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: what we do and do not know about cytokine regulation*. Crit Care Med, 1996. **24**(1): p. 163-72.
40. Rubulotta, F., et al., *Predisposition, insult/infection, response, and organ dysfunction: A new model for staging severe sepsis*. Crit Care Med, 2009. **37**(4): p. 1329-35.
41. Brunkhorst, F.M., W. Karzai, and K. Reinhart, *[Diagnostic approach to sepsis - state of the art]*. Zentralbl Chir, 2002. **127**(3): p. 165-73.
42. Gul, F., et al., *Changing Definitions of Sepsis*. Turk J Anaesthesiol Reanim, 2017. **45**(3): p. 129-138.
43. Vincent, J.L., et al., *Sepsis definitions: time for change*. Lancet, 2013. **381**(9868): p. 774-5.
44. Czura, C.J., *"Merinoff symposium 2010: sepsis"-speaking with one voice*. Mol Med, 2010. **17**(1-2): p. 2-3.

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. Vincent, J.L., *Dear SIRS, I'm sorry to say that I don't like you*. *Crit Care Med*, 1997. **25**(2): p. 372-4.
47. Opal, S.M., *The uncertain value of the definition for SIRS. Systemic inflammatory response syndrome*. *Chest*, 1998. **113**(6): p. 1442-3.
48. Kaukonen, K.M., et al., *Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis*. *N Engl J Med*, 2015. **372**(17): p. 1629-38.
49. Marik, P.E. and M. Flemmer, *The immune response to surgery and trauma: Implications for treatment*. *J Trauma Acute Care Surg*, 2012. **73**(4): p. 801-8.
50. 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.
51. Lambden, S., et al., *The SOFA score-development, utility and challenges of accurate assessment in clinical trials*. *Crit Care*, 2019. **23**(1): p. 374.
52. Ferreira, F.L., et al., *Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients*. *Jama*, 2001. **286**(14): p. 1754-8.
53. Vincent, J.L., F. Ferreira, and R. Moreno, *Scoring systems for assessing organ dysfunction and survival*. *Crit Care Clin*, 2000. **16**(2): p. 353-66.
54. Minne, L., A. Abu-Hanna, and E. de Jonge, *Evaluation of SOFA-based models for predicting mortality in the ICU: A systematic review*. *Crit Care*, 2008. **12**(6): p. R161.
55. 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.
56. Singer, M., et al., *The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)*. *Jama*. **315**(8): p. 801-10.
57. 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*. **315**(8): p. 762-74.
58. Wolfertz, N., et al., *Epidemiology, management, and outcome of infection, sepsis, and septic shock in a German emergency department (EpiSEP study)*. *Front Med (Lausanne)*, 2022. **9**: p. 997992.
59. Kim, H.I. and S. Park, *Sepsis: Early Recognition and Optimized Treatment*. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*, 2019. **82**(1): p. 6-14.

60. Yealy, D.M., et al., *Early Care of Adults With Suspected Sepsis in the Emergency Department and Out-of-Hospital Environment: A Consensus-Based Task Force Report*. Ann Emerg Med, 2021. **78**(1): p. 1-19.
61. Lundberg, J.S., et al., *Septic shock: an analysis of outcomes for patients with onset on hospital wards versus intensive care units*. Crit Care Med, 1998. **26**(6): p. 1020-4.
62. Esteban, A., et al., *Sepsis incidence and outcome: contrasting the intensive care unit with the hospital ward*. Crit Care Med, 2007. **35**(5): p. 1284-9.
63. Waydhas, C., et al., *Intermediate care units : Recommendations on facilities and structure*. Med Klin Intensivmed Notfmed, 2018. **113**(1): p. 33-44.
64. Wendlandt, B., et al., *Intermediate Care Units: A Survey of Organization Practices Across the United States*. J Intensive Care Med, 2020. **35**(5): p. 468-471.
65. Meaudre, E., et al., *Management of septic shock in intermediate care unit*. Anaesth Crit Care Pain Med, 2018. **37**(2): p. 121-127.
66. Plate, J.D.J., et al., *Utilisation of Intermediate Care Units: A Systematic Review*. Crit Care Res Pract. **2017**: p. 8038460.
67. Plate, J.D.J., et al., *Assessment of the intermediate care unit triage system*. Trauma Surg Acute Care Open, 2018. **3**(1): p. e000178.
68. Nasraway, S.A., et al., *Guidelines on admission and discharge for adult intermediate care units*. American College of Critical Care Medicine of the Society of Critical Care Medicine. Crit Care Med, 1998. **26**(3): p. 607-10.
69. Ranzani, O.T., et al., *The effects of discharge to an intermediate care unit after a critical illness: a 5-year cohort study*. J Crit Care, 2014. **29**(2): p. 230-5.
70. Plate, J.D.J., et al., *The intermediate care unit as a cost-reducing critical care facility in tertiary referral hospitals: a single-centre observational study*. BMJ Open. **9**(6): p. e026359.
71. Capuzzo, M., et al., *Hospital mortality of adults admitted to Intensive Care Units in hospitals with and without Intermediate Care Units: a multicentre European cohort study*. Crit Care, 2014. **18**(5): p. 551.
72. Fujii, T., S. Uchino, and M. Takinami, *Life-threatening complications after postoperative intermediate care unit discharge: A retrospective, observational study*. Eur J Anaesthesiol, 2016. **33**(1): p. 22-7.
73. Vincent, J.L., *The Clinical Challenge of Sepsis Identification and Monitoring*. PLoS Med. **13**(5): p. e1002022.
74. Krebs, E.D., et al., *Non-utility of sepsis scores for identifying infection in surgical intensive care unit patients*. Am J Surg, 2019. **218**(2): p. 243-247.

75. Gunning, K. and K. Rowan, *ABC of intensive care: outcome data and scoring systems*. *Bmj*, 1999. **319**(7204): p. 241-4.
76. Brenck, F., et al., [*Scoring systems for daily assessment in intensive care medicine. Overview, current possibilities and demands on new developments*]. *Anaesthesist*, 2008. **57**(2): p. 189-95.
77. Strand, K. and H. Flaatten, *Severity scoring in the ICU: a review*. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2008. **52**(4): p. 467-78.
78. Lefering, R., M. Zart, and E. Neugebauer, [*Effective costs of intensive care: TISS and TISS-28 for the evaluation of an intensive care unit*]. *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd*, 1997. **114**: p. 1393-5.
79. Ridley, S., *Severity of illness scoring systems and performance appraisal*. *Anaesthesia*, 1998. **53**(12): p. 1185-94.
80. 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.
81. Metnitz, P.G., et al., *SAPS 3--From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 1: Objectives, methods and cohort description*. *Intensive Care Med*, 2005. **31**(10): p. 1336-44.
82. Janssens, U., et al., *Evaluation of the SOFA score: a single-center experience of a medical intensive care unit in 303 consecutive patients with predominantly cardiovascular disorders. Sequential Organ Failure Assessment*. *Intensive Care Med*, 2000. **26**(8): p. 1037-45.
83. de Mendonca, A., et al., *Acute renal failure in the ICU: risk factors and outcome evaluated by the SOFA score*. *Intensive Care Med*, 2000. **26**(7): p. 915-21.
84. Knaus, W.A., et al., *APACHE II: a severity of disease classification system*. *Crit Care Med*, 1985. **13**(10): p. 818-29.
85. Rogers, J. and H.D. Fuller, *Use of daily Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II scores to predict individual patient survival rate*. *Crit Care Med*, 1994. **22**(9): p. 1402-5.
86. Drost, E., *Validity and Reliability in Social Science Research*. *Education Research and Perspectives*, 2011. **38**: p. 105-124.
87. Moosbrugger, H. and A. Kelava, *Qualitätsanforderungen an Tests und Fragebogen („Gütekriterien“)* 10.1007/978-3-662-61532-4_2, in *Testtheorie und Fragebogenkonstruktion*, H. Moosbrugger and A. Kelava, Editors. 2020, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 13-38.
88. Little, R.J., et al., *The prevention and treatment of missing data in clinical trials*. *N Engl J Med*, 2012. **367**(14): p. 1355-60.

89. Himme, A., *Gütekriterien der Messung: Reliabilität, Validität und Generalisierbarkeit Methodik der empirischen Forschung*, S. Albers, et al., Editors. 2007, Gabler: Wiesbaden. p. 375-390.
90. Alba, A.C., et al., *Discrimination and Calibration of Clinical Prediction Models: Users' Guides to the Medical Literature* 10.1001/jama.2017.12126. JAMA, 2017. **318**(14): p. 1377-1384.
91. Hajian-Tilaki, K., *Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve Analysis for Medical Diagnostic Test Evaluation*. Caspian J Intern Med, 2013. **4**(2): p. 627-35.
92. Junger, A., et al., *[Risk predictors, scoring systems and prognostic models in anesthesia and intensive care. Part I: anesthesia]*. Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther, 2002. **37**(9): p. 520-7.
93. Drobatz, K.J., *Measures of accuracy and performance of diagnostic tests*. J Vet Cardiol, 2009. **11 Suppl 1**: p. S33-40.
94. Tripepi, G., et al., *Diagnostic methods 2: receiver operating characteristic (ROC) curves*. Kidney Int, 2009. **76**(3): p. 252-6.
95. Heinrichs, W., *[Patient data management in intensive care therapy--pro]*. Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther, 1998. **33**(10): p. 676-8.
96. Metnitz, P.G. and K. Lenz, *Patient data management systems in intensive care--the situation in Europe*. Intensive Care Med, 1995. **21**(9): p. 703-15.
97. Imhoff, M., *Acquisition of ICU data: concepts and demands*. Int J Clin Monit Comput, 1992. **9**(4): p. 229-37.
98. Bosman, R.J., H.M. Oudemane van Straaten, and D.F. Zandstra, *The use of intensive care information systems alters outcome prediction*. Intensive Care Med, 1998. **24**(9): p. 953-8.
99. Haas, P., *Medizinische Informationssysteme und Elektronische Krankenakten*, in *SpringerLink : Bücher*. 2005, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. Online-Ressource (XVI, 756 S. 297 Abb., 22 Tab. und 53 Merktafeln, digital).
100. Bauch, R., *Netzwerke: Grundlagen / [Autoren: Roland Bauch ; Thomas Beer]*. ... 2003: Herdt.
101. Benson, M.J., A.; Quinzio, L.; Michel, A.; Marquardt, K.; Hempelmann, G., *Erfahrungsbericht über drei Jahre Routinebetrieb eines Anästhesie-Informationssystem-Management-Systems (AIMS) am Universitätsklinikum Gießen*. AINS - Anästhesiologie · Intensivmedizin · Notfallmedizin · Schmerztherapie, 1999. **34**(01): p. 17-23.
102. Michel, A., et al., *Design principles of a clinical information system for intensive care units (ICUData)*. Stud Health Technol Inform, 2000. **77**: p. 921-4.
103. *Health Level Seven. "Health Level Seven, Inc. The Standard for Electronic Data Exchange in Health Care, Version 2.2 ©. 2000, 3300 Washtenaw Ave., Sweet 227, Ann Arbor, MI 48104-4250, USA."*

104. A. Michel, M.B., A. Junger, G. Sciuk, G. Hempelmann, J. Dudeck, K. Marquardt, *Design Principles of a Clinical Information System for Intensive Care Units (ICUData)*, in *Volume 77: Medical Infobahn for Europe*. 2000. p. 921 - 924.
105. Junger, A., et al., *Discriminative power on mortality of a modified Sequential Organ Failure Assessment score for complete automatic computation in an operative intensive care unit*. Crit Care Med, 2002. **30**(2): p. 338-42.
106. Harrison, A.M., et al., *Validation of computerized automatic calculation of the sequential organ failure assessment score*. Crit Care Res Pract, 2013. **2013**: p. 975672.
107. Thomas, M., et al., *Validation of a computerised system to calculate the sequential organ failure assessment score*. Intensive Care Med, 2011. **37**(3): p. 557.
108. 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.
109. Vincent, J.L. and R. Moreno, *Clinical review: scoring systems in the critically ill*. Crit Care, 2010. **14**(2): p. 207.
110. Moreno, R., et al., *The Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Score: has the time come for an update?* Crit Care, 2023. **27**(1): p. 15.
111. Probst, L., et al., *Prognostic accuracy of SOFA, qSOFA and SIRS criteria in hematological cancer patients: a retrospective multicenter study*. J Intensive Care, 2019. **7**: p. 41.
112. Lu, H.X., et al., *Development and validation of a novel predictive score for sepsis risk among trauma patients*. World J Emerg Surg, 2019. **14**: p. 11.
113. Tusgul, S., et al., *Low sensitivity of qSOFA, SIRS criteria and sepsis definition to identify infected patients at risk of complication in the prehospital setting and at the emergency department triage*. Scand J Trauma Resusc Emerg Med, 2017. **25**(1): p. 108.
114. Zimmermann, T., et al., *Sex differences in the SOFA score of ICU patients with sepsis or septic shock: a nationwide analysis*. Crit Care, 2024. **28**(1): p. 209.
115. Pierrakos, C., et al., *Biomarkers of sepsis: time for a reappraisal*. Crit Care, 2020. **24**(1): p. 287.
116. Karagiannidis, C., T. Bein, and S. Weber-Carstens, *[Indications and limitations of ECMO therapy : Considerations on evidence, treatment decisions and ethical challenges]*. Med Klin Intensivmed Notfmed, 2019. **114**(3): p. 207-213.
117. Kilinc Toker, A., S. Kose, and M. Turken, *Comparison of SOFA Score, SIRS, qSOFA, and qSOFA + L Criteria in the Diagnosis and Prognosis of Sepsis*. Eurasian J Med, 2021. **53**(1): p. 40-47.

118. Schertz, A.R., et al., *Sepsis Prediction Model for Determining Sepsis vs SIRS, qSOFA, and SOFA*. JAMA Netw Open, 2023. **6**(8): p. e2329729.
119. Bauer, W., et al., *Screening auf Sepsis in der Notfallmedizin - qSOFA ist uns nicht genug*. Notfall + Rettungsmedizin, 2023.
120. Askim, A., et al., *Poor performance of quick-SOFA (qSOFA) score in predicting severe sepsis and mortality - a prospective study of patients admitted with infection to the emergency department*. Scand J Trauma Resusc Emerg Med, 2017. **25**(1): p. 56.
121. Gando, S., et al., *The SIRS criteria have better performance for predicting infection than qSOFA scores in the emergency department*. Sci Rep, 2020. **10**(1): p. 8095.
122. Lee, J. and J.U. Song, *Performance of a quick sofa-65 score as a rapid sepsis screening tool during initial emergency department assessment: A propensity score matching study*. J Crit Care, 2020. **55**: p. 1-8.
123. Evans, L., et al., *Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021*. Crit Care Med, 2021. **49**(11): p. e1063-e1143.
124. Chakraborty RK, B.B., *Systemic Inflammatory Response Syndrome*. StatPearls [Internet]. Vol. Treasure Island (FL). 2023.
125. Jaimes, F., et al., *The systemic inflammatory response syndrome (SIRS) to identify infected patients in the emergency room*. Intensive Care Med, 2003. **29**(8): p. 1368-71.
126. Meyer, Z.C., et al., *Searching for predictors of surgical complications in critically ill surgery patients in the intensive care unit: a review*. Surg Today, 2015. **45**(9): p. 1091-101.
127. Basile-Filho, A., et al., *The use of APACHE II, SOFA, SAPS 3, C-reactive protein/albumin ratio, and lactate to predict mortality of surgical critically ill patients: A retrospective cohort study*. Medicine (Baltimore), 2019. **98**(26): p. e16204.
128. Kovach, C.P., et al., *Comparative prognostic accuracy of sepsis scores for hospital mortality in adults with suspected infection in non-ICU and ICU at an academic public hospital*. PLoS One, 2019. **14**(9): p. e0222563.
129. Zhang, Y., et al., *Validation of prognostic accuracy of the SOFA score, SIRS criteria, and qSOFA score for in-hospital mortality among cardiac-, thoracic-, and vascular-surgery patients admitted to a cardiothoracic intensive care unit*. J Card Surg, 2020. **35**(1): p. 118-127.
130. Millar, J.E., et al., *The inflammatory response to extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): a review of the pathophysiology*. Crit Care, 2016. **20**(1): p. 387.

131. Vourc'h, M., A. Roquilly, and K. Asehnoune, *Trauma-Induced Damage-Associated Molecular Patterns-Mediated Remote Organ Injury and Immunosuppression in the Acutely Ill Patient*. *Front Immunol*, 2018. **9**: p. 1330.
132. Falcao, A.L.E., et al., *The prognostic accuracy evaluation of SAPS 3, SOFA and APACHE II scores for mortality prediction in the surgical ICU: an external validation study and decision-making analysis*. *Ann Intensive Care*, 2019. **9**(1): p. 18.
133. Mungan, I., et al., *The predictive power of SAPS-3 and SOFA scores and their relations with patient outcomes in the Surgical Intensive Care Unit*. *Turk J Surg*, 2019. **35**(2): p. 124-130.
134. Lo, R.S.L., et al., *qSOFA is a Poor Predictor of Short-Term Mortality in All Patients: A Systematic Review of 410,000 Patients*. *J Clin Med*, 2019. **8**(1).
135. Serafim, R., et al., *A Comparison of the Quick-SOFA and Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria for the Diagnosis of Sepsis and Prediction of Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis*. *Chest*, 2018. **153**(3): p. 646-655.
136. Finkelsztejn, E.J., et al., *Comparison of qSOFA and SIRS for predicting adverse outcomes of patients with suspicion of sepsis outside the intensive care unit*. *Crit Care*, 2017. **21**(1): p. 73.
137. Stephenson, J.A., et al., *The Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS)--number and type of positive criteria predict interventions and outcomes in acute surgical admissions*. *World J Surg*, 2010. **34**(11): p. 2757-64.
138. Becher, R.D., et al., *Systemic inflammation worsens outcomes in emergency surgical patients*. *J Trauma Acute Care Surg*, 2012. **72**(5): p. 1140-9.
139. Charani, E., et al., *Antibiotic prescribing in general medical and surgical specialties: a prospective cohort study*. *Antimicrob Resist Infect Control*, 2019. **8**: p. 151.
140. Schena, C.A., et al., *Antimicrobial Challenge in Acute Care Surgery*. *Antibiotics (Basel)*, 2022. **11**(10).
141. Warreman, E.B., et al., *Determinants of in-hospital antibiotic prescription behaviour: a systematic review and formation of a comprehensive framework*. *Clin Microbiol Infect*, 2019. **25**(5): p. 538-545.
142. Haahr-Raunkjaer, C., et al., *Continuous monitoring of vital sign abnormalities; association to clinical complications in 500 postoperative patients*. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2022. **66**(5): p. 552-562.
143. Duus, C.L., et al., *Continuous vital sign monitoring after major abdominal surgery-Quantification of micro events*. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2018. **62**(9): p. 1200-1208.
144. 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.

145. Schmoch, T., et al., *[SEPSIS-3.0-Is intensive care medicine ready for ICD-11?]*. *Anaesthesist*, 2022. **71**(2): p. 104-109.
146. 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.
147. Ridley, S., et al., *Heterogeneity in intensive care units: fact or fiction?* *Anaesthesia*, 1997. **52**(6): p. 531-7.
148. Bause, H., et al., *Intermediate care: Development, definition, provision and possible solutions*. *Anesthesiologie und Intensivmedizin*, 2002. **43**: p. 536-541.
149. Islam, M.M., et al., *Prediction of sepsis patients using machine learning approach: A meta-analysis*. *Comput Methods Programs Biomed*, 2019. **170**: p. 1-9.
150. Viktorsson, S.A. and I.R. Turnbull, *Sepsis in surgical patients: Personalized medicine in the future treatment of sepsis*. *Surgery*, 2024. **176**(2): p. 544-546.
151. Drury, S.K., et al., *Current updates in precision and personalized medicine in sepsis and trauma*. *Surgery*, 2024. **176**(2): p. 541-543.
152. Fatima, H.I., et al., *The Role of Epigenetic Alterations Involved in Sepsis: An Overview*, in *Current Pharmaceutical Design*. 2018. p. 2862-2869.
153. Sun, S., et al., *Altered intestinal microbiome and metabolome correspond to the clinical outcome of sepsis*. *Crit Care*, 2023. **27**(1): p. 127.
154. Chu, Y.C., et al., *Four Assessment Tools for Predicting Mortality and Adverse Events in Surgical Patients With Sepsis and Septic Shock: A Comparative Study*. *J Nurs Res*, 2023. **31**(5): p. e296.
155. Lopez-Jardon, P., et al., *Utility of Intermediate Care Units: A Systematic Review Study*. *Healthcare (Basel)*, 2024. **12**(3).

12 Erklärung zur Dissertation

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Gießen, 03.12.2024

Ort, Datum

Unterschrift

13 Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt allen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

An erster Stelle möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Michael Sander für die freundliche Überlassung des Themas und die Möglichkeit der Durchführung bedanken.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Christian Koch für seine zuverlässige Betreuung, seine Unterstützung bei Fragen und Problemen sowie seine wertschätzende, kritische Durchsicht meiner Arbeit.

In diesem Zusammenhang gilt mein Dank ebenso PD Dr. Emmanuel Schneck, der mit viel Engagement und durch viele Ratschläge und Hilfestellungen zur Vollendung der Arbeit beigetragen hat.

Danken möchte ich weiterhin Dr. Christian Katzer für die Unterstützung bei der EDV-gestützten Datenerhebung sowie Frau Dr. Melanie Markmann für die Hilfe bei der statistischen Datenauswertung.

Von Herzen möchte ich mich aber vor allem bei meiner Frau und bei meinen beiden Töchtern bedanken. Sie haben mir in vielen schweren Phasen, die es für mich während der Erstellung der Arbeit gab, stets den Rücken freigehalten und mich immer wieder motiviert, nicht aufzugeben.

14 Publikationsverzeichnis

Originalarbeit

Koch C, Edinger F, **Fischer T**, Brenck F, Hecker A, Katzer C, Markmann M, Sander M, Schneck E. **Comparison of qSOFA score, SOFA score, and SIRS criteria for the prediction of infection and mortality among surgical intermediate and intensive care patients.** World J Emerg Surg. 2020 Nov 25;15(1):63. doi: 10.1186/s13017-020-00343-y.

15 Lebenslauf

Dieser Inhalt wurde aus Datenschutzgründen entfernt.