

Aus der Medizinischen Klinik II
Chefarzt Prof. Dr. med. T. Meister
der Helios Albert-Schweitzer Klinik in Northeim

Einfluss des Erkennens einer präklinischen Sepsis durch den qSOFA-Score auf die intra-hospitale Mortalität und Morbidität

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Mario Ziegler

aus

Northeim

Göttingen 2021

Die vorliegende Dissertation wurde in Northeim im Zeitraum von 2017 bis 2021 in der Arbeitsgruppe unter der Betreuung von Prof. Dr. med T. Meister (aktuell als Chefarzt im Klinikum Ibbenbüren tätig) angefertigt.

Dekan: Prof. Dr. med. W. Brück

Betreuungsausschuss

Betreuer/in: Prof. Dr. med. T. Meister

Ko-Betreuer/in: Prof. Dr. med. A. Mansur

Prüfungskommission

Referent/in: Prof. Dr. med. T. Meister

Ko-Referent/in: PD Dr. med. M. Winkler

Drittreferent/in: Prof. Dr. hum. biol. M. Schön

Datum der mündlichen Prüfung: 15.03.2023

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Einfluss des Erkennens einer präklinischen Sepsis durch den qSOFA-Score auf die intrahospitale Mortalität und Morbidität" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den 15.02.2023

.....

(Unterschrift)

Die Daten, auf denen die vorliegende Arbeit basiert, wurden teilweise publiziert:

Floer M, Ziegler M, Lenkewitz B, Auer A, Meister T. (2021): Out-of-hospital sepsis recognition by paramedics improves the course of disease and mortality: A single center retrospective study. *Adv Clin Exp Med*. 2021

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	II
Tabellenverzeichnis	III
Abkürzungsverzeichnis.....	IV
1 Einleitung	1
1.1 Definition und Diagnose der Sepsis.....	2
1.2 Epidemiologische Daten.....	4
1.3 Pathogenese.....	4
1.4 Entwicklung der Diagnosekriterien.....	6
1.5 Leitlinie Sepsis.....	9
1.6 Regionale Gegebenheiten.....	10
2 Material und Methoden	12
2.1 Studiendesign	12
2.2 Patientenzahlen.....	12
2.3 Hypothesen und Studienziele.....	13
2.4 qSOFA-Score.....	14
2.5 Standard Operation Procedure (SOP) Rettungsdienst Northeim.....	14
2.6 Statistische Methoden.....	16
3 Ergebnisse.....	18
3.1 Demographische Daten.....	18
3.2 Nebenerkrankungen des Patientenkollektivs.....	18
3.3 Sepsisfokusse.....	19
3.4 Akute präklinische Vitalparameter.....	20
3.5 Rettungsdienstliche Daten	21
3.6 Akute innerklinische Vitalparameter	25
3.7 Laborchemische Untersuchungen	27
3.8 Blutkulturen.....	28
3.9 Krankenhausliegedauer.....	29
3.10 Statistische Ergebnisse.....	30
4 Diskussion.....	37
5 Zusammenfassung.....	46
6 Literaturverzeichnis	48

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Pathophysiologie Sepsis	6
Abbildung 2: SOP Sepsis für den Rettungsdienst Landkreis Northeim.....	15
Abbildung 3: präklinische Diagnose.....	22
Abbildung 4: Abweichende Erstdiagnosen	22
Abbildung 5: Einsatz Antibiotikum nach Zeit.....	23
Abbildung 6: Mortalität nach Diagnose.....	24
Abbildung 7: Rettungsmittel.....	25
Abbildung 8: ROC-Kurve qSOFA-Score.....	31
Abbildung 9: ROC-Kurve modifizierter qSOFA-Score.....	32
Abbildung 10: Box-Plots Mortalität	34
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve Sepsis.....	35

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: SOFA-Score Bestandteile	2
Tabelle 2: qSOFA-Score Bestandteile	3
Tabelle 3: SIRS-Kriterien	7
Tabelle 4: Tarragona-Strategie	8
Tabelle 5: One-Hour-Bundle.....	10
Tabelle 6: Ein- und Ausschlusskriterien	13
Tabelle 7: Demographische Daten der Patienten.....	18
Tabelle 8: Nebenerkrankungen	19
Tabelle 9: Sepsisfokuse	20
Tabelle 10: akute präklinische Parameter.....	21
Tabelle 11: akute innerklinische Parameter	26
Tabelle 12: laborchemische Daten.....	28
Tabelle 13: Blutkulturen	29
Tabelle 14: Krankenhausliegedauer gesamt.....	29
Tabelle 15: Liegedauer Intensivstation.....	30
Tabelle 16: Regressionsanalyse modifizierter qSOFA-Score.....	33
Tabelle 17: Log-Rank-Test qSOFA-Score.....	36
Tabelle 18: Null- und Alternativhypothese	37
Tabelle 19: Signifikante Parameter.....	45

Abkürzungsverzeichnis

AUROC	<i>Area Under Receiver Operating Characteristic</i>
APC	Aktiviertes Protein C
CI	Konfidenzintervall
CRP	C- reaktives Protein
DIC	Disseminierte intravasale Gerinnung
DRG	<i>Diagnosis Related Groups</i>
GCS	<i>Glasgow Coma Scale</i>
ICD	<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>
IQR	Interquartilenabstand
LPS	Lipopolysaccharid
MAD	Mittlerer arterieller Druck
MEDS	<i>Mortality in Emergency Department Sepsis</i>
MEWS	<i>Modified Early Warning Score</i>
MIF	<i>Macrophage Migration Inhibitory Factor</i>
MTS	<i>Manchester Triage System</i>
PCT	Procalcitonin
qSOFA	<i>Quick Sequential Organ Failure Assessment</i>
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
SIRS	<i>Systemic Inflammatory Response Syndrom</i>
SOFA	<i>Sequential Organ Failure Assessment</i>
SOP	<i>Standard Operation Procedure</i>
TIA	Transistorisch ischämische Attacke
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Einleitung

Die Sepsis stellt gegenwärtig weiterhin eine lebensbedrohliche Erkrankung mit einer hohen Mortalität dar (Rudd et al. 2020). An ihr versterben circa 10 % aller hospitalisierten Patienten und viele hiervon müssen intensivmedizinisch behandelt werden. Beim Vorliegen eines septischen Schocks erhöht sich die Mortalität auf über 40 % (Seymour et al. 2016). Auch die volkswirtschaftlichen Kosten im Rahmen der Behandlung sind immens. Die klinischen Behandlungskosten einer Sepsis liegen im Median bei 26.753 Euro (Arefian et al. 2017). Das größte Problem ihrer Behandlung liegt darin, dass die Sepsis häufig erst spät erkannt wird und damit die Gefahr der Entwicklung eines lebensbedrohlichen septischen Schocks steigt.

Die Implementierung des *quick Sequential Organ Failure Assessment Scores* (qSOFA-Score) als Bedside-Variante zur Einschätzung einer vorliegenden Sepsis eröffnete eine Möglichkeit, schnell und mit relativ einfachen apparativen Mitteln eine Sepsis zu detektieren (Seymour et al. 2016). Aber gerade die Einfachheit des Scores lässt Schwächen erkennen, die in den letzten Jahren in verschiedenen Veröffentlichungen immer wieder kritisiert wurden (Askim et al. 2017; Perman et al. 2020). Darüber hinaus existieren weitere Scoring-Systeme, wie der MEDS-Score, der MEWS-Score oder der CURB-65-Score, die für sich ebenfalls beanspruchen, eine Sepsis je nach Organsystem früh zu Tage fördern zu können (Beğenen et al. 2020). Dazu wenden viele klinisch tätige Ärzte bis heute die Kriterien für ein *Systemic Inflammatory Response Syndrom* (SIRS-Kriterien) an, die jedoch eine Blutuntersuchung oder mikrobiologische Kultur benötigen, um sie ganzheitlich benutzen zu können (Bone et al. 1992). Die Tatsache, dass die SIRS-Kriterien als routinemäßiges Screening-Tool gegenüber dem komplexeren *Sequential Organ Failure Assessment Score* (SOFA-Score) im innerklinischen Setting einfacher anzuwenden sind, lässt sie eher zum Einsatz kommen. Die Tatsache, dass zusätzlich zum SOFA-Score auch ein wesentlich einfacherer qSOFA-Score existiert, ist oftmals nicht bekannt. Durch die Nichtanwendung dieses Scores vergeht viel Zeit bis zur Entscheidung, eine antibiotische Therapie zu beginnen. Diese Verzögerung bedeutet oftmals ein schlechteres Outcome des Patienten (Gaieski et al. 2010).

Die diagnostische Lücke bis zur innerklinischen Diagnose könnte durch die präklinische Diagnostik im Rettungsdienst verkleinert werden. Die Patienten könnten frühzeitig auf eine vorliegende Sepsis untersucht, der Verdacht früher geäußert und auch in der Notaufnahme übergeben werden. In dieser Studienarbeit geht es um die Prüfung, inwieweit die präklinische Anwendung des qSOFA-Scores einen Einfluss auf die innerklinische Mortalität und Morbidität hat, um gegebenenfalls Modifikationen an diesem vorhandenen Scoring-System durchzuführen.

1.1 Definition und Diagnose der Sepsis

Die Sepsis stellt eine mögliche Folge einer Infektion dar. Hierbei gelangen Erreger verschiedener Entitäten (vor allem Bakterien, seltener Viren, Pilze oder Parasiten) von einem Infektionsfokus in das Gefäßsystem und erzeugen damit eine Blutstrominfektion. Nach neuester Definition ist die Sepsis eine „*akut lebensbedrohliche Organdysfunktion, hervorgerufen durch eine inadäquate Wirtsantwort auf eine Infektion*“ (Brunkhorst et al. 2020a).

Diese Definition rückt damit im Vergleich zu vorangegangenen Definitionen die Wichtigkeit der dysregulierten Immunantwort für die Diagnosestellung der Sepsis in den Vordergrund. Zur Diagnostik der Sepsis wird der SOFA-Score verwendet. Hierbei ist der Score positiv, wenn ein Anstieg um zwei oder mehr Punkte im Vergleich zu Vorwerten eingetreten ist (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: SOFA-Score Bestandteile; modifiziert nach Jones et al. (2009)

Organsystem	Messparameter	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte	4 Punkte
Lunge	PaO ² /FiO ² [mmHg]	< 400	< 300	< 200	< 100
Niere	Kreatinin [mg/dl]	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9	≥ 5
Leber	Bilirubin [mg/dl]	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	≥ 12
Kreislauf	MAD (± Katecholamine)	< 70	niedrige Katecholamindosis	mittlere Katecholamindosis	hohe Katecholamindosis
Blut	Thrombozytenabfall	< 150 /nl	< 100 /nl	< 50 /nl	< 20 /nl
ZNS	Glasgow Coma Scale	13-14 Punkte	10-12 Punkte	6-9 Punkte	< 6 Punkte

Darüber hinaus kann sich zusätzlich zu der eingetretenen Sepsis als Maximalvariante des Krankheitsbildes ein septischer Schock entwickeln. Dieser ist definiert als

„eine trotz adäquater Volumentherapie persistierende arterielle Hypotension mit der Notwendigkeit einer Therapie mit Vasopressoren, um einen mittleren arteriellen Blutdruck von ≥ 65 mmHg zu erreichen. Gleichzeitig muss der Laktatwert im Serum > 2 mmol/l betragen“ (Brunkhorst et al. 2020a).

Hierbei ist aufgrund der instabilen Kreislaufverhältnisse umgehend eine intensivmedizinische sowie eine kalkulierte antibiotische Therapie einzuleiten.

Die Diagnosestellung der Sepsis erfordert damit auch den Einsatz von laborchemischen Blutuntersuchungen. Diese Tatsache führt dazu, dass es durch die Blutentnahme, Transportwege und Auswertung des Blutes im Labor zu zeitlichen Verzögerungen der Diagnosestellung kommen kann.

Um diesen Prozess zu verkürzen, wurde auf Grundlage des SOFA-Scores der qSOFA-Score entwickelt. Dieser umfasst lediglich die Parameter Atemfrequenz, systolischer Blutdruck und Vigilanz und kann somit auch ohne aufwendige Laboranalyse oder invasive Technik den Verdacht einer Sepsis erhärten (siehe Tabelle 2). Hierbei geht man bei null Punkten davon aus, dass eine Sepsis unwahrscheinlich ist. Das Vorliegen von zwei oder mehr Punkten lässt den Verdacht auf eine Sepsis aufkommen und es muss mit einem erhöhten Auftreten von Komplikationen im Verlauf dieser Sepsis gerechnet werden (Seymour et al. 2016). Die Einschätzung mithilfe des qSOFA-Scores soll die Zeit bis zum Eintreffen der ersten hinweisenden Laborergebnisse oder dem Ergebnis mikrobiologischer Kultur verkürzen und die Entscheidung über eine frühzeitige antibiotische Therapie erleichtern.

Tabelle 2: qSOFA-Score Bestandteile; modifiziert nach Seymour et al. (2016)

	Ja (je 1 Punkt)	Nein (je 0 Punkte)
Atemfrequenz ≥ 22 /min		
systolischer Blutdruck ≤ 100 mmHg		
Glasgow Coma Scale < 15 Punkte		

1.2 Epidemiologische Daten

In Deutschland geht man von jährlich circa 279.000 Sepsisfällen aus (Rudd et al. 2020). Hierdurch entstehen dem Gesundheitssystem jährliche Kosten von circa 7,7 Milliarden Euro (Fleischmann et al. 2016), wobei man im Einzelfall von durchschnittlich circa 27.000 Euro Behandlungskosten ausgeht (Arefian et al. 2017; Fleischmann et al. 2016). Diese Daten werden auf Grundlage der *Diagnosis Related Groups* (DRG) Abrechnungs-Codes erhoben, was eine gewisse Unschärfe entstehen lässt, weil auch externe Faktoren mit einfließen können. So wird die Sepsis bei schlecht geführten DRG-Codes unterrepräsentiert, bei monetären Einflüssen im Rahmen der Abrechnung überrepräsentiert (Rhee et al. 2014). Aktuell geht man von einer weltweiten Inzidenz von circa 49 Millionen Sepsisfällen pro Jahr aus. Die Mortalität wird davon mit 11 Millionen Fällen angegeben (Rudd et al. 2020). Auch hier sind die Daten jedoch großteilig geschätzt, da viele Länder unterschiedliche Diagnosekriterien anwenden oder keine Sepsisfälle ausgewiesen werden (Rudd et al. 2018).

Die Gesamt-Mortalität in deutschen Krankenhäusern hat sich durchschnittlich im Zeitraum von 2003 bis 2015 von 55,2 % auf 41,7 % (- 13,5 %) reduziert (Engel et al. 2007; Rudd et al. 2020). Dies ist auf ein besseres Behandlungsregime in den Krankenhäusern zurückzuführen. Durch eine bessere Detektion, dem frühzeitigen Einsatz einer antibiotischen Initialtherapie und dem schnellen Beginn intensivmedizinischer Maßnahmen hat sich der innerklinische Versorgungspfad verbessert (Kumar 2010). Jedoch bleibt die Gesamt-Mortalität auch gegenwärtig noch sehr hoch, und circa ein Drittel bis die Hälfte aller Patienten versterben im Krankenhaus aufgrund einer Sepsis (Liu et al. 2014).

Im Gegensatz zur Entwicklung der Gesamt-Mortalität stieg die Sepsisinzidenz zwischen 2010 und 2015 um jährlich 7,9 % an (Rudd et al. 2020). Dies liegt vermutlich sowohl an dem steigenden Durchschnittsalter der Bevölkerung als auch der steigenden Anzahl an Komorbiditäten, die in der Folge auch einen stationären Krankenhausaufenthalt notwendig machen.

1.3 Pathogenese

Die Sepsis stellt eine dysregulierte Immunantwort auf eine Infektion dar. Hierbei kommt es zusätzlich zur vorliegenden Infektion auch zu einer Organdysfunktion (Seymour et al.

2016), die mittels SOFA-Score innerklinisch oder qSOFA-Score präklinisch detektiert werden kann. Der häufigste Auslöser für eine Sepsis sind Bakterien; jedoch können auch in selteneren Fällen Viren, Pilze oder Parasiten eine Sepsis auslösen.

Die Organdysfunktion ist im Wesentlichen auf eine Dysbalance zwischen einer proinflammatorischen (Komplementsystem, Interleukin 1, 6, 12 und 15, TNF- α und MIF-Signalweg) und einer antiinflammatorischen (Interleukin 10, APC) Komponente im Rahmen der Immunantwort zurückzuführen. Im Rahmen der Sepsis überwiegen die proinflammatorischen Substanzen deutlich. Dieser Prozess wird in der Spätphase auch als „Zytokin-Sturm“ bezeichnet. Bei einer funktionierenden Immunantwort halten sich diese beiden Systeme physiologisch die Waage und sorgen dafür, dass keine überschießende Immunreaktion stattfinden kann.

Die Pathomechanismen der Sepsis auf zellulärer Ebene fußen auf zwei wichtigen Säulen: Zum einen kommt es aufgrund der Auslösung einer Immunantwort selbst zu verschiedenen Störungen der Blutregulation; zum anderen können dazu weitere hämodynamische Mechanismen in der Spätphase zu einem Organversagen führen. Die Folgen der Immunantwort sind in erster Linie Funktionsbeeinträchtigungen des Gefäßendothels mit nachfolgendem Kapillarleck und Störungen der Blutgerinnung. Das Kapillarleck entsteht durch den Untergang von Endothelzellen. Als Konsequenz darauf kommt es zum Verlust der Barrierefunktion und damit zur Ödembildung.

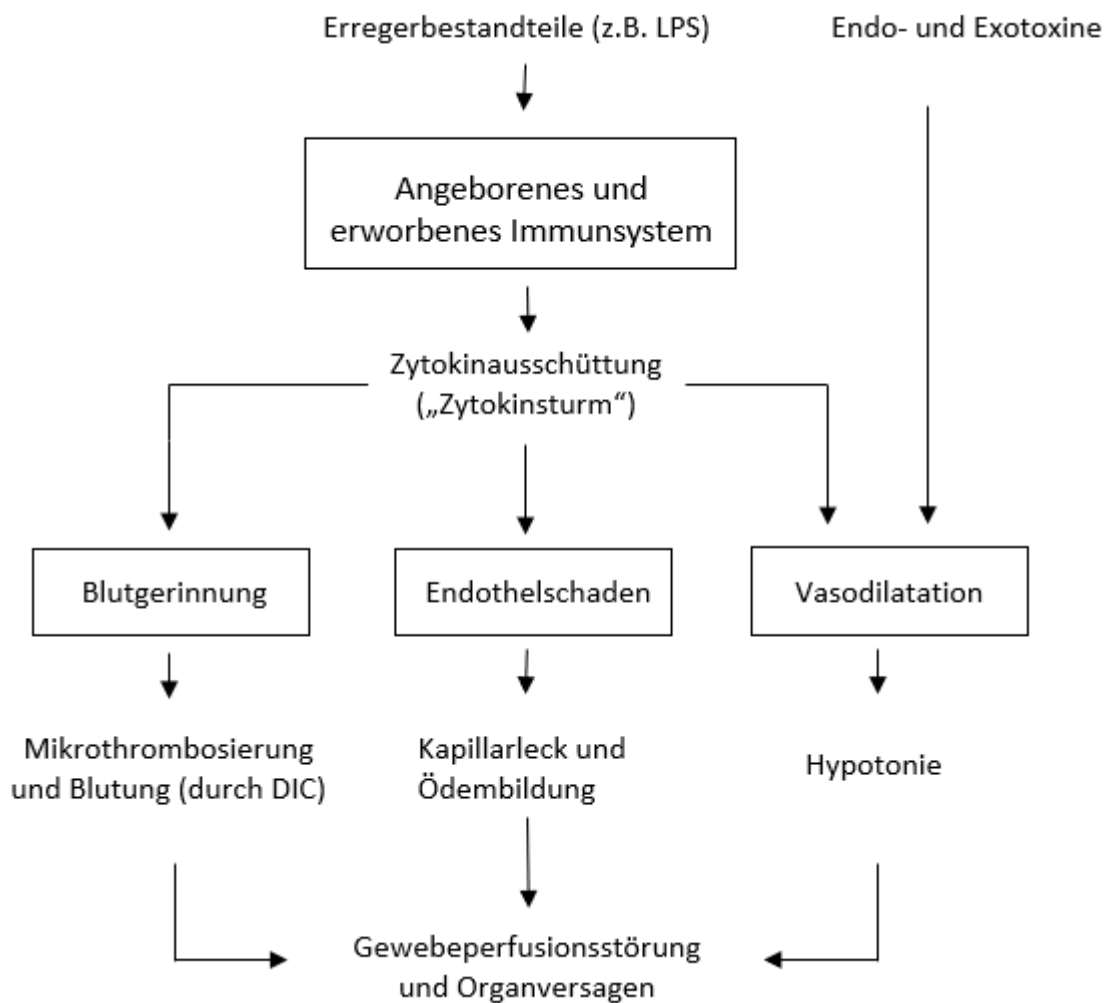
Die Blutgerinnungsstörung birgt als größte Gefahr das Entstehen einer Verbrauchskoagulopathie (DIC – disseminierte intravasale Gerinnung). Durch eine verstärkte Aktivierung von Gewebefaktoren (*tissue factor*) wird der extrinsische Weg der Gerinnung angesprochen. In dessen Folge kommt es zu Dysbalancen der Gerinnung durch eine erhöhte Bildung von Faktor II (Thrombin) sowie eine Überaktivität des Faktors V (Proakzelerin). Als Folge dieser Störungen entsteht ein Übergewicht prokoagulatorischer Einflüsse und damit die Gefahr einer Mikrothrombosierung des Blutes (Cohen 2002; 2021a)

Diese Mikrothrombosierung kann in Kombination mit dem intravasalen Flüssigkeitsverlust eine Oxygenierungsstörung zur Folge haben, die im ungünstigsten Fall in einem Organversagen enden kann (siehe Abbildung 1).

Die Tatsache, dass diese Prozesse meist systemisch und damit körperglobal in Gang gesetzt werden, bedeutet, dass Störungen damit auch an Orten entstehen können, die weit

entfernt vom eigentlichen Sepsisfokus liegen. Häufig betroffene Organe dieser Störungen sind vor allem Lunge, Niere, Leber und zentrales Nervensystem (2021a).

Abbildung 1: Pathophysiologie Sepsis; modifiziert nach Avoxa – Mediengruppe Deutscher Apotheker GmbH (2021); mit freundlicher Genehmigung der Avoxa-Mediengruppe



1.4 Entwicklung der Diagnosekriterien

Die erste Definition einer Sepsis wurde von Bone et al. (1992) formuliert und veröffentlicht. Diese Veröffentlichung definierte damit erstmalig Kriterien für ein *Systemic Inflammatory Response Syndrom* (SIRS). So wurde bei dem vorliegenden Verdacht oder dem bestätigten Nachweis einer Infektion sowie dem Vorliegen von zwei

oder mehr SIRS-Kriterien die Diagnose einer Sepsis gestellt. Die Kriterien des SIRS sind Tabelle 3 zu entnehmen.

Tabelle 3: SIRS-Kriterien; modifiziert nach Bone et al. (1992)

SIRS-Kriterien
Körpertemperatur > 38 °C oder < 36 °C
Herzfrequenz > 90 /min
Atemfrequenz > 20 /min oder $\text{paCO}_2 < 32$ mmHG
Leukozytose > 12.000 / μl oder Leukopenie < 4.000 / μl

In einer Weiterentwicklung dieser Kriterien wurden durch Levy et al. (2003) im Rahmen der „*International Sepsis Definitions Conference*“ die bestehenden SIRS-Kriterien um einige Parameter erweitert. Hierbei wurden sowohl hämodynamische Parameter als auch Veränderungen des Blutes und der Gerinnung herangezogen, um in Kombination mit den SIRS-Kriterien eine Sepsis diagnostizieren zu können. In Ergänzung zu unspezifischen Veränderungen der Gesamt-Leukozyten im Rahmen von Infektionen wurden auch Veränderungen des C-reaktiven Proteins (CRP) und als Marker für bakterielle Infektionen auch das Procalcitonin (PCT) miteingeschlossen. Des Weiteren beinhaltete diese Definition zusätzlich den Nachweis pathologischer Veränderungen hämodynamischer Parameter sowie allgemeiner Zeichen der Organdysfunktion und erniedrigter Gewebepfusion. Auch das Vorliegen von Vigilanzstörungen und signifikanten Ödemen fand erstmalig Erwähnung im Kontext dieser novellierten Sepsisdefinition. Die Diagnose Sepsis konnte mithilfe dieser neuen Definition klinisch dann gestellt werden, wenn weiterhin eine Infektion vermutet oder mikrobiologisch bestätigt werden konnte und zusätzlich zu den SIRS-Kriterien mindestens eine weitere pathologische Veränderung der vorgenannten Parameter vorlag.

In einer Publikation von Bodí et al. (2001) wurde die „Tarragona-Strategie“ für die Behandlung einer Respirator-assoziierten Pneumonie veröffentlicht. In dieser Veröffentlichung wurden Thesen genannt, die im Rahmen der antibiotischen Ersttherapie eine Verbesserung der Mortalität zeigen würden. Die darin formulierten Thesen bezogen sich in erster Linie auf eine frühzeitige antibiotische Therapie mit einem Breitspektrum-Antibiotikum („*Hit Hard and Early*“) sowie die Wichtigkeit der Fokussuche („*Focus, Focus, Focus*“). Auch die Prüfung einer Fokussanierung mit interventionellen oder

chirurgischen Mitteln wurde dabei erwähnt. Dazu sollte der Patienten-Status jederzeit reevaluiert und die antibiotische Therapie gegebenenfalls eskaliert oder deeskaliert werden („*Get to the Point*“). Wegen der guten Anwendbarkeit dieser fünf Thesen (siehe Tabelle 4) auf das Vorgehen im Rahmen der Sepsisbehandlung gelten sie seitdem als Orientierungshilfe.

Tabelle 4: Tarragona-Strategie; modifiziert nach Engelmann und Schmitt (2014)

Tarragona-Strategie	
„Look at your Patient“	Berücksichtigen von Vorerkrankungen, Risikofaktoren und dem möglichen Erregerspektrum
„Listen to your Hospital“	Berücksichtigen einer generellen regionalen Resistenzlage und einer etwaigen Reiseanamnese
„Hit hard“	Beginn einer frühen, kalkulierten antibiotischen Mono- oder Kombinationstherapie in hoher Dosierung
„Get to the Point“	Bedenken der Gewebegängigkeit der eingesetzten Antibiotika und Kontrolle der antibiotischen Wirkspiegel
„Focus, Focus, Focus“	Einleitung einer Fokussuche nach klinischem Verdacht oder Routine-Screening der häufigsten Infektionsfokusse

Durch zunehmende Kritik, dass die SIRS-Kriterien zu sensitiv wären und dafür jedoch nicht spezifisch genug (Vincent et al. 2013), und die Tatsache, dass sie in Teilen nicht in der präklinischen oder innerklinischen Situation ohne erweitertes Monitoring anzuwenden wären, wurde die Sepsis auf dem „*Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)*“ durch Seymour et al. (2016) ein weiteres Mal neu definiert.

Hierbei wurden die Empfehlungen zur Anwendung der SIRS-Kriterien verlassen und der SOFA-Score zur klinischen Diagnosestellung der Sepsis implementiert (siehe Tabelle 1). Diese Definition der Sepsis und des septischen Schocks haben bis heute Aktualität. Der neue Score stellte die Wichtigkeit in den Vordergrund, die Sepsis als Multisystemerkrankung anzusehen und einzelne Organfunktionen durch regelmäßige klinische Einschätzung und laborchemische Untersuchungen zu prüfen. Ein positiver SOFA-Score lag vor, wenn der erhobene Punktwert um zwei oder mehr Punkte im Vergleich zur Voruntersuchung angestiegen war und eine vermutete oder nachgewiesene Infektion vorlag. Im Rahmen der ersten Erhebung des SOFA-Scores ging man als Vorwert von null Punkten aus.

Da der SOFA-Score jedoch eine Vielzahl von Parametern umfasste, die nur mittels laborchemischer Blutuntersuchung erhoben werden konnten, eignete er sich nicht, im präklinischen Rettungsdienst eine Sepsis zuverlässig zu detektieren. Für diesen und jeden anderen innerklinischen Fall, in dem kein schneller Zugang zu einem Labor oder einer Intensivstation vorhanden war, wurde zur schnellen Einschätzung dieser Patienten der qSOFA-Score etabliert. Dieser Score beinhaltet nur die Erhebung der Atemfrequenz, des systolischen Blutdrucks und der Vigilanz mittels *Glasgow Coma Scale* (GCS) (siehe Tabelle 2). Somit war er auch mit einfachsten klinischen und apparativen Mitteln zu erheben und für den Einsatz im Rettungsdienst technisch geeignet.

Mit dieser Novellierung in der Diagnosestellung der Sepsis wurden auch die Empfehlungen zur präklinischen Behandlung einer Sepsis im „Eckpunktepapier zur Notfallmedizinischen Versorgung der Bevölkerung“ durch Fischer et al. (2016) angepasst. Hierbei wurde vor allem die Wichtigkeit der schnellen Versorgung bis zur Übergabe (< 60 Minuten) in einem geeigneten Krankenhaus erwähnt. Das Zielkrankenhaus sollte demnach über eine durchgehend besetzte Notaufnahme verfügen, die Anschluss an eine Intensivstation hat, ein Labor besitzt und dazu die Möglichkeit zur Durchführung einer computertomographischen Suche nach dem Infektionsfokus verfügt.

1.5 Leitlinie Sepsis

Die aktuell gültige nationale S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie einer Sepsis (Sepsis-3) wurde durch Brunkhorst et al. (2020a) veröffentlicht. Obwohl die Gültigkeit der vorangegangenen Leitlinie bereits seit mehreren Jahren abgelaufen war, blieb sie trotzdem weiterhin in Kraft.

Die Kernaussagen der aktuellen Sepsis-Leitlinie vor allem in Hinblick auf Diagnostik und Therapie innerhalb der Frühphase der Sepsis-Behandlung decken sich größtenteils mit dem „*One-Hour-Bundle*“ von Levy et al. (2018). Darin wurde ein Maßnahmenpaket definiert, das innerhalb der ersten Stunde der innerklinischen Behandlung abgearbeitet werden soll, um einen septischen Schock zu verhindern und weiterführende diagnostische Maßnahmen einzuleiten (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: One-Hour-Bundle; modifiziert nach Levy et al. (2018)

One-Hour-Bundle
Laktat-Messung (wenn das erste Laktat > 2 mmol/l, wiederholte Messungen bis Normalwert wieder erreicht wurde)
Abnahme von Blutkulturen (vor dem Beginn einer antibiotischen Therapie)
Kalkulierter Beginn einer antibiotischen Therapie mit Breitspektrum-Antibiotikum
Volumensubstitution bei Hypotension oder Laktat > 4 mmol/l (kristalloide Infusionslösung mit Zielwert circa 30 ml/kg Körpergewicht)
Einsatz von Vasopressoren (bei persistierender Hypotension oder MAP < 65 mmHG)

Nach Eingang der mikrobiologischen Ergebnisse sollte die antibiotische Therapie reevaluiert werden. Dabei muss, sofern keine wichtigen Gründe dagegensprechen, die antibiotische Breitspektrumtherapie beendet und ein Wechsel auf ein spezifischeres Präparat durchgeführt werden. Eine Eskalation oder Deeskalation der antibiotischen Therapie nach aktuellem Patientenzustand sollte wiederholt erwogen werden.

Auch die Anwendung des qSOFA-Scores zur Detektion von septischen Patienten im Krankenhaus außerhalb der Intensivstation wird in der aktuellen Leitlinie als Empfehlung ausgesprochen. Auf der Intensivstation soll jedoch aufgrund der weitergehenden technischen Möglichkeiten der SOFA-Score verwendet werden.

1.6 Regionale Gegebenheiten

Im Rahmen dieser Studienarbeit müssen auch die medizinischen Möglichkeiten der jeweiligen Gesundheitsdienstleister sowie die regionale Struktur, in dem das Patientenkollektiv lebt, genauer beleuchtet werden.

Der Landkreis Northeim ist eher ländlich geprägt und liegt im Süden Niedersachsens. Seine Einwohnerzahl liegt bei 131.894 Einwohnern (2021d). Für die medizinische Versorgung der Einwohner stehen drei Krankenhäuser zur Verfügung. Davon ist das größte Krankenhaus der Region mit einer Bettenanzahl von 210 Betten das Krankenhaus in Northeim (2021). Das Krankenhaus Northeim verfügt über eine Zentrale Notaufnahme sowie eine interdisziplinäre Intensivstation mit insgesamt 15 Intensivbettplätzen.

Darüber hinaus gibt es im Landkreis Northeim fünf Rettungswachen mit insgesamt elf Rettungswagen, vier Notarztstützpunkte und mehrere Krankentransportwagen. Durch die ländliche Struktur des Landkreises entstehen oftmals längere Bindungszeiten der Fahrzeuge und damit auch ein größeres präklinisches Intervall, das durch die Patientenversorgung des Rettungsdienstes zu füllen ist.

Das nächste Krankenhaus mit der Möglichkeit einer Maximalversorgung ist das Universitätsklinikum in Göttingen mit einer Entfernung von durchschnittlich 20 Kilometern.

Seit 2016 existiert im Landkreis Northeim eine *Standard Operation Procedure* (SOP) zum Thema Sepsis (siehe Abbildung 2), die in den darauffolgenden Jahren kontinuierlich überarbeitet wurde. Die erste Version ist als Folge auf das „Eckpunktepapier zur notfallmedizinischen Versorgung“ von Fischer et al. (2016) entstanden.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

In dieser Studienarbeit wurde eine retrospektive unizentrische klinische Datenerhebung an der HELIOS Albert-Schweitzer Klinik Northeim durchgeführt.

In Vorbereitung auf die Datenerhebung wurde ein Studienprotokoll erstellt und der zuständigen Ethik-Kommission der Universitätsmedizin Göttingen unter der Antragsnummer 4/8/17 vorgelegt. Nach positivem Votum wurde mit der Datenerhebung begonnen.

Alle ethischen Grundsätze sind in dieser Studienarbeit gemäß der Deklaration von Helsinki in der gültigen Fassung (2021b) eingehalten worden.

2.2 Patientenzahlen

Im Rahmen meiner Datenanalyse sind die Datensätze von 362 Patienten betrachtet worden, die in der Zeit von Dezember 2012 bis Dezember 2017 in der HELIOS-Albert-Schweitzer Klinik Northeim stationär behandelt wurden. Bei 263 Patienten trafen die Einschlusskriterien zu, sodass deren Datensätze in die Auswertung einbezogen wurden.

Alle Patienten wurden in der Haupt- oder Nebendiagnose mit SIRS oder Sepsis mit Organschäden (ICD-10: R65. und A41.) geführt und sind im Rahmen der Hospitalisierung durch ein Rettungsmittel des Landkreises Northeim präklinisch versorgt und transportiert worden.

Die Auswertung der präklinischen Daten erfolgte anhand digitaler Rettungsdienstprotokolle des Landkreises Northeim. Dazu wurden krankenhausinterne digitale Aufnahmedokumente der Zentralen Notaufnahme sowie Verlaufskurven der Allgemein- oder Intensivstationen zum weiteren klinischen Verlauf ausgewertet.

Die Einverständniserklärung der Patienten ergab sich aus der unterschriebenen Patienteneinwilligung im Rahmen der stationären Aufnahme. Hierin wurde einer wissenschaftlichen Auswertung der erhobenen Befunde in pseudonymisierter Form zugestimmt (Formular zum Datenschutz der Helios Albert-Schweitzer Klinik Northeim).

Im Rahmen des Studienprotokolls wurden Ein- und Ausschlusskriterien definiert (siehe

Tabelle 6). Als Einschlusskriterien galten alle Patienten mit einer Sepsis, die im Rahmen der Erkrankung stationär behandelt wurden und einer wissenschaftlichen Auswertung der erhobenen Befunde zugestimmt haben. Als Ausschlusskriterien galten alle Patienten unter 18 Jahren, sowie Patienten mit unvollständigen Datensätzen. Als einzige Ausnahme davon wurden Patienten, bei denen vereinzelt fehlenden Daten aus dem Rettungsdienst durch Daten aus der Notaufnahme ergänzt werden konnten, ebenfalls eingeschlossen

Tabelle 6: Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Patienten mit Sepsis \geq 18 Jahre	Patienten $<$ 18 Jahre
Patienteneinwilligung im Rahmen der stationären Aufnahme, dass alle Befunde wissenschaftlich ausgewertet werden dürfen (Erklärung zum Datenschutz)	Unvollständige Datensätze ¹
¹ bei vereinzelt fehlenden Daten aus dem Rettungsdienst wurden Daten aus der Notaufnahme ergänzt	

2.3 Hypothesen und Studienziele

In Vorbereitung auf die Datenerhebung und Auswertung wurden wissenschaftliche Hypothesen definiert. Als Nullhypothese galt, dass es keinen Zusammenhang zwischen der präklinischen Erhebung des qSOFA-Scores und dem innerklinischen Versterben im Rahmen einer Sepsis gab. Die Alternativhypothese sah diesen Zusammenhang vor.

Als primäres Studienziel sollte die Wichtigkeit des frühen Erkennens einer Sepsis bereits in der präklinischen Phase nachgewiesen werden. Hier bestand die Vermutung, dass man daraus etwaige Auswirkungen auf die intrahospitale Mortalität und Morbidität erwarten könnte.

Des Weiteren sollten als sekundäres Studienziel weitere Parameter erfasst werden, die ebenfalls einen Einfluss auf Mortalität und Morbidität haben könnten.

Nach Abschluss der Datenerhebung wurden eine uni- und multivariate statistische Analyse durchgeführt und die Ergebnisse tabellarisch und graphisch zusammengetragen.

Diese Datenerhebung sollte die Grundlage bilden, die Ergebnisse in einer zukünftigen prospektiven multizentrischen Studie zu validieren.

2.4 qSOFA-Score

Als Grundlage zur Auswertung wurde mit dem qSOFA-Score gearbeitet (Seymour et al. 2016). Dieser beinhaltet die Vitalparameter Atemfrequenz, Vigilanzstörung sowie den systolischen Blutdruck (siehe Tabelle 3).

Für jede Kategorie wird bei Unter- oder Überschreiten des Grenzwertes je ein Punkt vergeben. Minimal sind so null Punkte und maximal drei Punkte möglich. Ab einer Punktzahl ≥ 2 Punkten wird von einer Organdysfunktion ausgegangen und damit ein schwerer Verlauf der Sepsis erwartet.

Als einfach anwendbares Hilfsmittel im Rahmen eines Sepsis-Screenings hat sich der qSOFA-Score als Weiterentwicklung aus dem SOFA-Score in den Bereichen etabliert, in denen kein schneller Zugriff auf intensivmedizinische Maßnahmen oder laborchemische Messungen möglich ist.

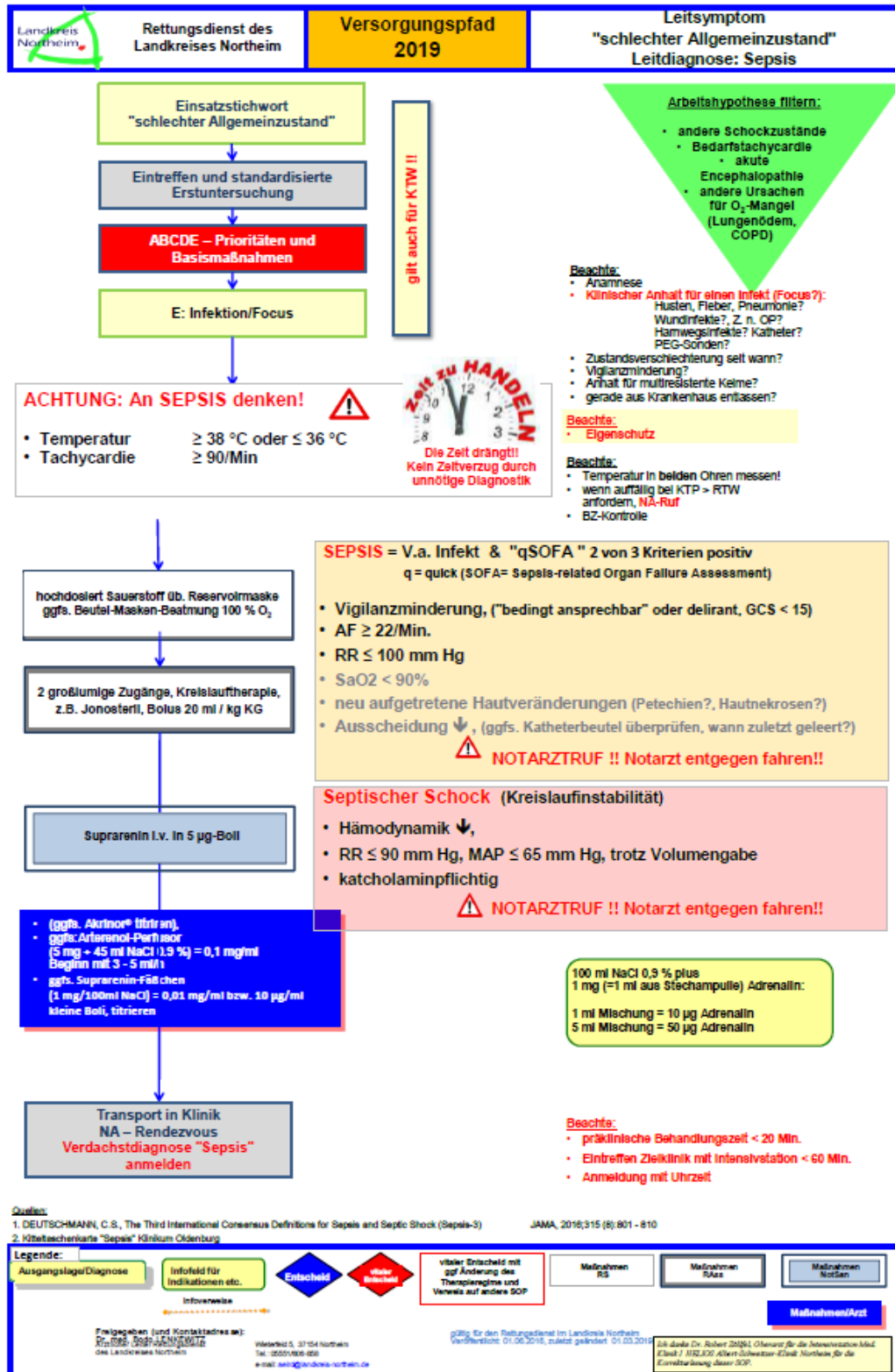
Damit ist eine schnelle Einschätzung des Patienten mithilfe von einfachen apparativen Hilfsmitteln möglich. Die Atemfrequenz kann ohne weitere Hilfsmittel ausgezählt, die Vigilanz mithilfe der *Glasgow Coma Scale* erhoben und der Blutdruck mithilfe einer manuellen oder oszillometrischen Blutdruckmanschette gemessen werden.

2.5 *Standard Operation Procedure (SOP) Rettungsdienst Northeim*

Im Rahmen der notfallmedizinischen Erstversorgung wurden Versorgungspfade als SOP durch den Träger des Rettungsdienstes entwickelt und herausgegeben. Die Leitlinie Sepsis wurde erstmalig 2016 von Lenkewitz (2019) entwickelt und als Handlungsanweisung herausgegeben (siehe Abbildung 2). Hierbei sieht der Träger des Rettungsdienstes eine standardisierte Patientenversorgung nach dieser SOP vor.

Diese SOP ist bindend für alle Rettungssanitäter, Rettungsassistenten, Notfallsanitäter und Notärzte, die im Rettungsdienst des Landkreises Northeim tätig sind. Die Kenntnis der Inhalte wird im Rahmen der Patientenversorgung vorausgesetzt.

Abbildung 2: SOP Sepsis für den Rettungsdienst Landkreis Northeim; modifiziert nach Lenkewitz (2019), mit freundlicher Genehmigung von Dr. med Bodo Lenkewitz



2.6 Statistische Methoden

Die Datenerhebung wurde mittels Excel-Tabellen durchgeführt. In Vorbereitung darauf wurde eine biomathematische Beratung im Institut für medizinische Statistik der Universitätsmedizin Göttingen in Anspruch genommen. Das Studienprotokoll wurde hierzu vorgelegt und im Anschluss angepasst. Die Patientendaten wurden durch eine Code-Liste anonymisiert. Diese wurde nach Abschluss der Datenerhebung vernichtet. Die generierten Daten wurden im Anschluss mittels Statistik- und Analyseprogramm SPSS Version 17 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) ausgewertet.

Die Auswertung erfolgte sowohl als univariate als auch als multivariate Datenanalyse. Die Ergebnisse dieser Analyse wurden dann in MS Excel-Tabellen und Grafiken in MS Word zusammengefasst.

Der p-Wert gibt in den Ergebnissen an, ob bei den untersuchten Parametern statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen derjenigen Patienten, die eine Sepsis überlebten, und den Patienten, die an der Sepsis verstarben, vorlag. Bei einem $p < 0,05$ wurde ein statistisch signifikanter Zusammenhang angenommen.

Im Rahmen des sekundären Studienziels wurde nach möglichen Parametern gesucht, die auf eine erhöhte Mortalität schließen lassen. Mithilfe der detektierten Parameter Alter, präklinische Atemfrequenz, präklinisch systolischer Blutdruck und Vorliegen einer Immundefizienz wurde dann ein modifizierter qSOFA-Score entwickelt.

Zur graphischen Darstellung wurden die Parameter des originären qSOFA-Scores und des modifizierten qSOFA-Scores in einer ROC-Kurven-Analyse aufgetragen und gegeneinander hinsichtlich Sensitivität und 1-Spezifität verglichen. Diese Analyse sollte Hinweise auf eine mögliche Überlegenheit des modifizierten qSOFA-Scores gegenüber dem originären Score im Hinblick auf die intrahospitale Mortalität liefern.

Zur weiteren Veranschaulichung wurden Box-Plots verwendet, in der die vorhergesagte der tatsächlichen Mortalität gegenübergestellt wurden. Die Patienten wurden nach ihrer individuellen Mortalitätswahrscheinlichkeit in Quartile eingruppiert. Die Box-Plots dienten hierbei zur Darstellung des Interquartilenabstands (25-75 % aller Werte).

Darüber hinaus wurden die Sterbefallzahlen in einer Kaplan-Meier Kurve dargestellt und für zwei qSOFA-Subgruppen (qSOFA-Score mit null Punkten und einem Punkt) verglichen. Auf die Auswertung der qSOFA-Subgruppen mit jeweils zwei und drei

Punkten wurde aufgrund geringer statistischer Aussagekraft bei zu kleiner Stichprobe verzichtet.

3 Ergebnisse

3.1 Demographische Daten

In der Auswertung wurde das Gesamtkollektiv ($n = 263$) hinsichtlich statistischer Unterschiede der demographischen Daten (siehe Tabelle 7) untersucht. Verglichen wurden dabei eine Gruppe der Patienten, die eine Sepsis überlebten ($n = 202$), mit einer weiteren Gruppe, die an der Sepsis verstorben sind ($n = 61$).

Hierbei zeigte sich statistisch signifikant ($p = 0,03$), dass das mediane Alter in der Gruppe der an der Sepsis Verstorbenen um 5,5 Jahre höher lag als in der Vergleichsgruppe.

Bei der Auswertung des Geschlechts zeigte sich keine statistisch signifikante Korrelation ($p = 0,45$) mit der Mortalität einer Sepsis.

Tabelle 7: Demographische Daten der Patienten

Demographische Daten	Verstorbene	Überlebende	p-Wert
Alter, Median (IQR)	86 (76-91)	81,5 (75,25-88)	0,03
Geschlecht (m/w), n	28/33	104/98	0,45

3.2 Nebenerkrankungen des Patientenkollektivs

Des Weiteren wurden Nebenerkrankungen der Patienten erhoben und dabei auf mögliche statistisch signifikante Parameter hinsichtlich einer erhöhten Mortalität untersucht.

Im Vergleich beider Gruppen der Patienten konnte beim Vorliegen von Vorerkrankungen, wie einem arteriellen Hypertonus ($p = 0,68$), einem Diabetes mellitus ($p = 0,85$) oder einer koronaren Herzkrankheit ($p = 0,25$) kein signifikanter Parameter detektiert werden, der auf eine erhöhte Mortalität hinwies. Des Weiteren wurden die Parameter chronische Niereninsuffizienz ($p = 0,38$), Vorliegen einer Demenz ($p = 0,23$), Dialysepflichtigkeit ($p = 0,89$), Leberzirrhose ($p = 0,38$), Leben in einer Einrichtung mit stationärer Pflege ($p = 0,32$) und ein aktives Tumorleiden ($p = 0,21$) ausgewertet. Daraus resultierte, dass keiner der betrachteten Parameter bei dem Vergleich beider Gruppen eine statistisch signifikante Korrelation bezüglich einer erhöhten Mortalität zeigen konnte.

Als statistisch signifikant ($p = 0,04$) zeigte sich, dass Patienten, die sich zum Zeitpunkt der Hospitalisierung im akuten Nierenversagen befanden, häufiger an der Sepsis verstarben.

Bei 75,4 % ($n = 46$) aller Verstorbenen lag zum Zeitpunkt der Hospitalisierung ein akutes Nierenversagen vor. In der Gruppe der Überlebenden konnte das Phänomen nur in 61,9 % ($n = 125$) der Fälle beobachtet werden. Der Parameter Immundefizienz ($p = 0,08$) zeigte sich in der Auswertung als nicht signifikant. Durch seine Nähe zum Grenzwert einer signifikanten Korrelation könnte jedoch eine Tendenz erkennbar sein.

Bei beiden Gruppen rangierten als Nebenerkrankungen oder Begleitfaktoren am häufigsten der arterielle Hypertonus gefolgt vom akuten Nierenversagen und der chronischen Niereninsuffizienz.

Tabelle 8: Nebenerkrankungen

Nebenerkrankungen	Verstorbene	Überlebende	p-Wert
Akutes Nierenversagen, n (%)	46 (75,4)	125 (61,9)	0,04
Arterieller Hypertonus, n (%)	45 (73,8)	146 (72,3)	0,68
Chronische Niereninsuffizienz, n (%)	28 (45,9)	80 (39,6)	0,38
Demenz, n (%)	17 (27,9)	42 (20,8)	0,23
Diabetes, n (%)	21 (34,4)	68 (33,7)	0,85
Dialysepflichtigkeit, n (%)	6 (9,8)	19 (9,5)	0,89
Immundefizienz, n (%) ¹	7 (11,5)	44 (21,8)	0,08
Koronare Herzkrankheit, n (%)	21 (34,4)	55 (27,2)	0,25
Leberzirrhose, n (%)	8 (13,1)	19 (9,5)	0,38
Stationäre Pflege, n (%)	24 (39,3)	64 (32)	0,32
Tumorleiden, n (%) ²	13 (21,3)	31 (15,3)	0,21

¹ alle Patienten unter laufender Chemotherapie, Immunsuppression, angeborenen oder erworbenen Immunschwächen
² alle Tumorerkrankungen, die zum Zeitpunkt der Erhebung beim Patienten vorlagen

3.3 Sepsisfokusse

Im Rahmen der Auswertung von Sepsisfokussen konnte bei beiden Gruppen der Harnwegsinfekt als häufigste Ursache für die Sepsis detektiert werden (Verstorbene 45,9 % versus Überlebende 60,9 %).

In der Gruppe der Verstorbenen zeigte sich als nächsthäufige Ursache die Pneumonie (29,5 %). Ein intraabdomineller Focus konnte in 23 % der Fälle nachgewiesen werden, wobei der häufigste Vertreter dieser Gruppe hier die Cholangiosepsis darstellte. Die Gruppe sonstige Sepsisfokusse trat mit einer Häufigkeit von 6,6 % auf und setzte sich

maßgeblich durch Infektionen intravenöser und intraarterieller Verweilkatheter zusammen.

In der Gruppe der Überlebenden war als zweithäufigster Auslöser einer Sepsis ein intraabdomineller Fokus (21,8 %), gefolgt von der Pneumonie (16,3 %) und der Gruppe sonstige Sepsisfokuse (6,4 %) zu finden.

Die Pneumonie zeigte sich hierbei signifikant korrelierend mit einer erhöhten Mortalität ($p = 0,015$). Der Harnwegsinfekt zeigte sich in der Auswertung als statistisch nicht signifikant ($p = 0,07$). Seine Nähe zum Grenzwert könnte aber als Tendenz gewertet werden.

Die nachfolgende Tabelle veranschaulicht die vorgenannten Ergebnisse.

Tabelle 9: Sepsisfokuse

Sepsisfokuse	Verstorbene	Überlebende	p-Wert
Harnwegsinfekt, n (%)	28 (45,9)	123 (60,9)	0,07
intraabdominell, n (%) ¹	14 (23)	44 (21,8)	0,76
Pneumonie, n (%)	18 (29,5)	33 (16,3)	0,015
sonstige, n (%) ²	4 (6,6)	13 (6,4)	0,93
¹ am häufigsten durch Cholangiosepsis ausgelöst			
² vor allem intraarterielle und intravenöse Katheter sowie weitere Eintrittspforten durch größere Hautdefekte			

3.4 Akute präklinische Vitalparameter

Die Auswertung der Datensätze umfasste auch die Betrachtung der akuten präklinischen Parameter, die durch den Rettungsdienst erhoben wurden (siehe Tabelle 10).

Dabei zeigte sich der mit präklinisch erhobenen Vitalparametern erhobene qSOFA-Score als signifikanter Parameter ($p = 0,001$) gegenüber der innerklinischen Mortalität. Bei Patienten aus der Gruppe der Verstorbenen zeigte sich ein qSOFA-Score im Median von 2 (IQR 1-2), während er in der Gruppe der Überlebenden bei einem Median von 1 lag (IQR 0-2). Auf eine Auswertung der qSOFA-Subgruppen wurde aufgrund geringer Aussagekraft bei zu kleiner Stichprobe verzichtet.

Des Weiteren ist der Auswertung zu entnehmen, dass Patienten aus der Gruppe der Verstorbenen häufiger eine Hypotonie aufwiesen. Im Median lag der Blutdruck bei der Gruppe der Verstorbenen um 23 mmHg niedriger (Median Verstorbene 97 mmHG versus

Überlebende 120 mmHG) gegenüber der Vergleichsgruppe. Dieser Zusammenhang stellte sich als statistisch hochsignifikant ($p < 0,0001$) dar.

Auch bei der präklinisch erhobenen Temperatur ($p < 0,0001$), bei der Patienten aus der Gruppe der Verstorbenen im Median eine um 1,2 °C niedrigere Temperatur gegenüber der Gruppe der Überlebenden zeigten (Median Verstorbene 36,4 °C versus Überlebende 37,6 °C), konnte eine hochsignifikante Korrelation ausgewertet werden. Somit zeigten die in der Folge an der Sepsis verstorbenen Patienten weniger häufig erhöhte Temperaturen und Fieber, sondern tendenziell eher eine Untertemperatur.

Der arterielle Mitteldruck zeigte sich in der Auswertung als signifikant ($p = 0,005$) und lag in der Gruppe der Verstorbenen (Median 77 mmHG; IQR 61,5–91 mmHG) im Median um 10 mmHG niedriger als in der Vergleichsgruppe der Überlebenden (Median 87 mmHG; IQR 73-100 mmHG)

Des Weiteren konnte die Vigilanz, die präklinisch mittels *Glasgow Coma Scale* erhoben wurde, als signifikanter Parameter ($p = 0,03$) identifiziert werden. Hierbei traten in der Gruppe der Verstorbenen häufiger Vigilanzstörungen auf. Im Median lag dort die *Glasgow Coma Scale* einen Zähler niedriger (Median 14; IQR 12-15) als bei der Gruppe der Überlebenden (Median 15; IQR 13-15).

Als weitere präklinische Parameter wurden die Atemfrequenz ($p = 0,32$), die Herzfrequenz ($p = 0,17$) und die Sauerstoffsättigung SpO_2 ($p = 0,57$) ausgewertet. Hier konnten keine weiteren signifikanten Parameter detektiert werden.

Tabelle 10: akute präklinische Parameter

präklinische Vitalparameter	Verstorbene	Überlebende	p-Wert
Arterieller Mitteldruck [mmHG], Median (IQR)	77 (61,5-91) n = 53	87 (73-100) n = 187	0,005
Atemfrequenz [pro Minute], Median (IQR)	18 (15-22,5) n = 45	17 (14-21) n = 165	0,32
Blutdruck systolisch [mmHG], Median (IQR)	97 (85-130) n = 59	120 (100-143,75) n = 198	< 0,0001
Herzfrequenz [bpm], Median (IQR)	87 (72,5-110) n = 58	94 (80-110) n = 197	0,17
qSOFA Score, Median (IQR)	2 (1-2) n = 59	1 (0-2) n = 200	0,001
Sauerstoffsättigung SO_2 [%], Median (IQR)	95 (90-96) n = 56	94 (92-96) n = 197	0,57
Temperatur [°C], Median (IQR)	36,4 (35,8-37,2) n = 59	37,6 (36,3-38,7) n = 195	< 0,0001
Vigilanz [GCS Score], Median (IQR)	14 (12-15) n = 57	15 (13-15) n = 197	0,03

3.5 Rettungsdienstliche Daten

Bei Betrachtung der Erst- oder Verdachtsdiagnosen fiel auf, dass die Diagnose Sepsis lediglich in 25 Fällen (9,5 %) korrekt präklinisch diagnostiziert wurde (siehe Abbildung 3).

Als meistgenannte abweichende Initialdiagnosen wurde am häufigsten der schlechte Allgemeinzustand ($n = 36$) gefolgt von Infekt ($n = 32$), Exsikkose ($n = 18$), Apoplex inclusive TIA und unklarem neurologischen Defizit ($n = 15$), Pneumonie ($n = 12$) und dem unklaren Abdomen ($n = 11$) auf den Protokollen als Diagnose vermerkt (siehe Abbildung 4). Alle abweichenden Diagnosen $n < 10$ wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht erwähnt.

Abbildung 3: präklinische Diagnose

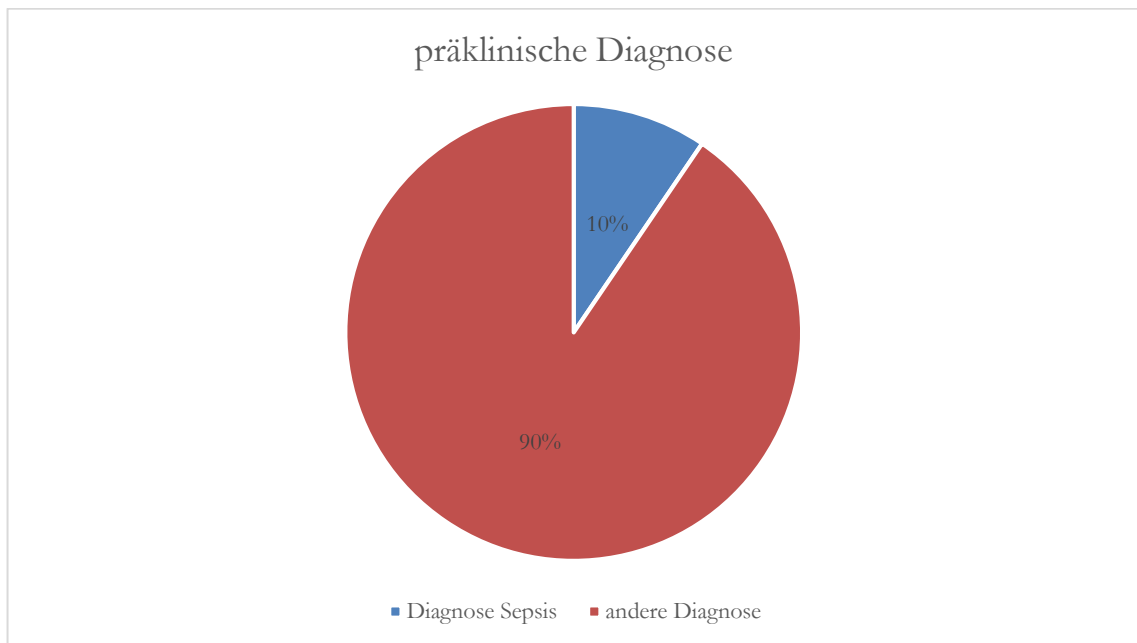
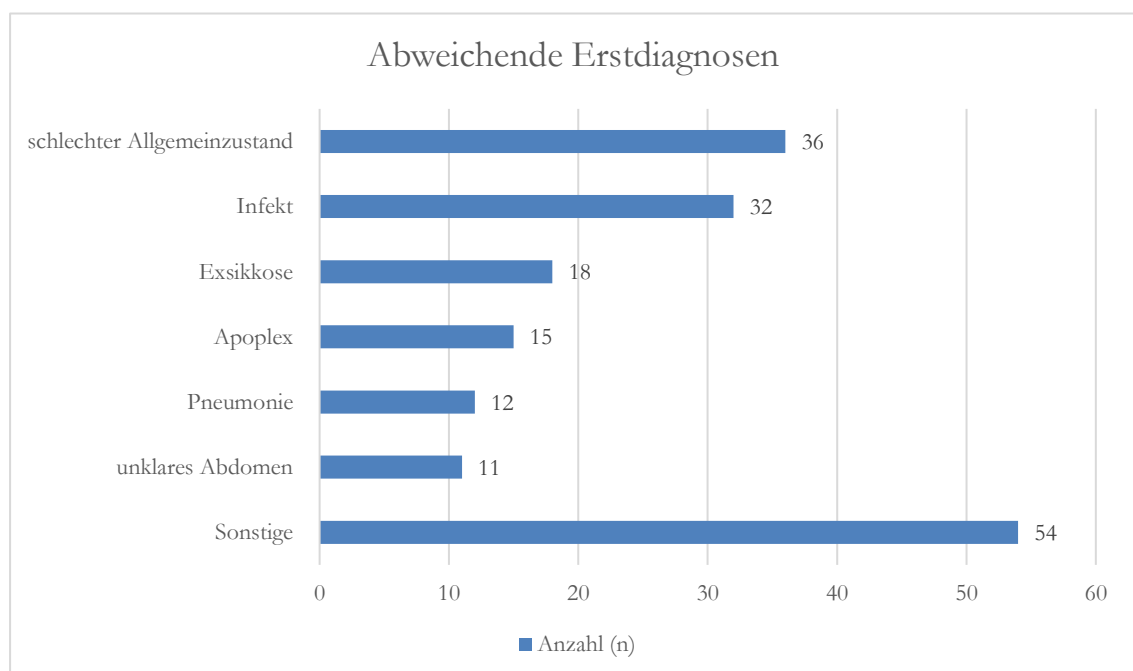


Abbildung 4: Abweichende Erstdiagnosen



Als unmittelbare Folge zeigte sich, dass Patienten, die mit der Diagnose Sepsis in die Zentrale Notaufnahme gebracht wurden, durchschnittlich 70 Minuten früher eine antibiotische Ersttherapie erhielten (siehe Abbildung 5). Die genannten Zeiten beziehen sich auf die Zeitspanne zwischen dem Erstkontakt mit einem Rettungsmittel und dem erstmaligen innerklinischen Einsatz eines Antibiotikums.

Darüber hinaus verstarben in der Gruppe, in der die Sepsis korrekt diagnostiziert wurde, 8 % aller Patienten ($n = 2$). In der Gruppe ohne korrekte Diagnose verstarben hingegen 24,8 % ($n = 59$) (siehe Abbildung 6).

Abbildung 5: Einsatz Antibiotikum nach Zeit

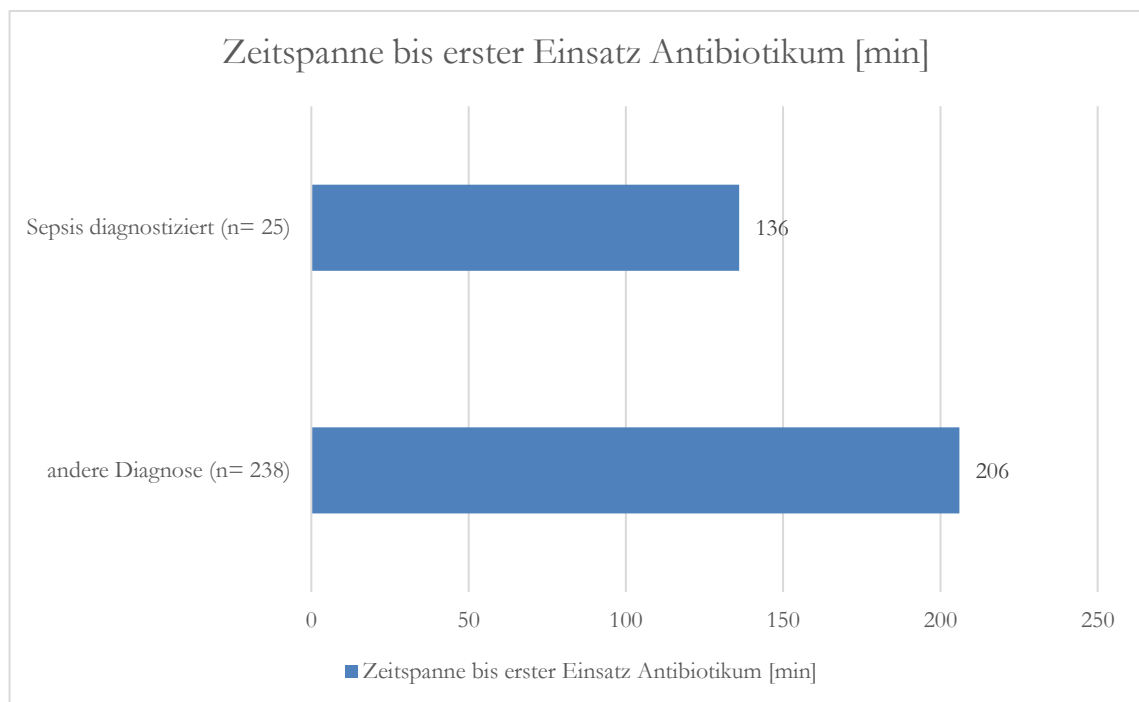
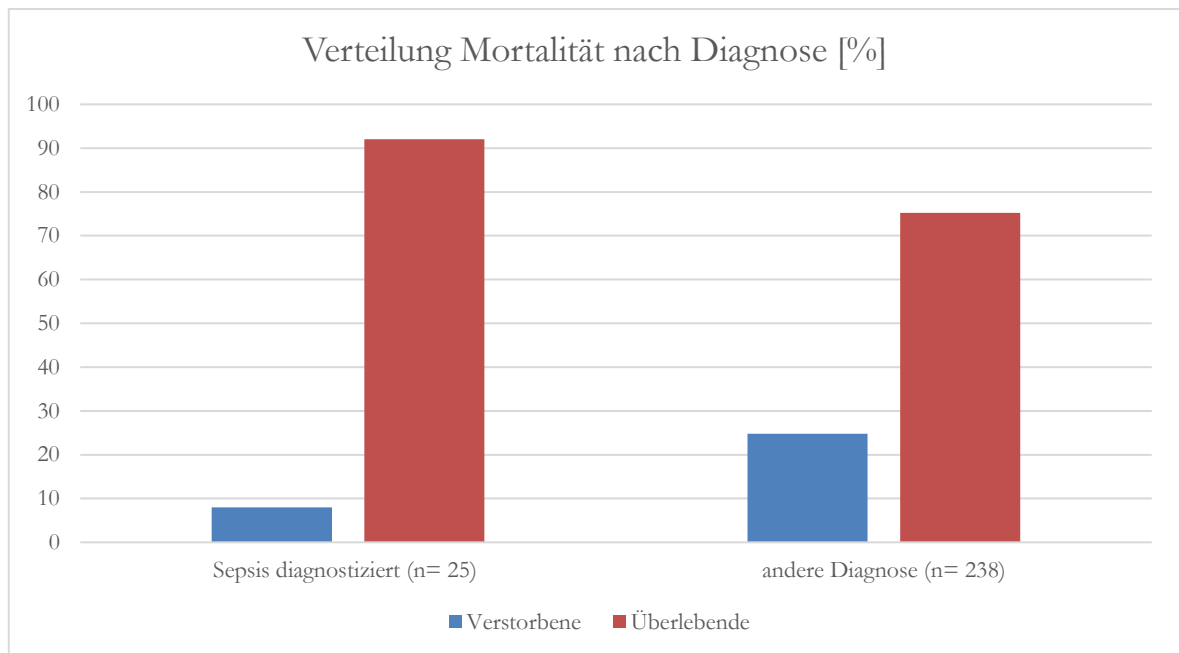
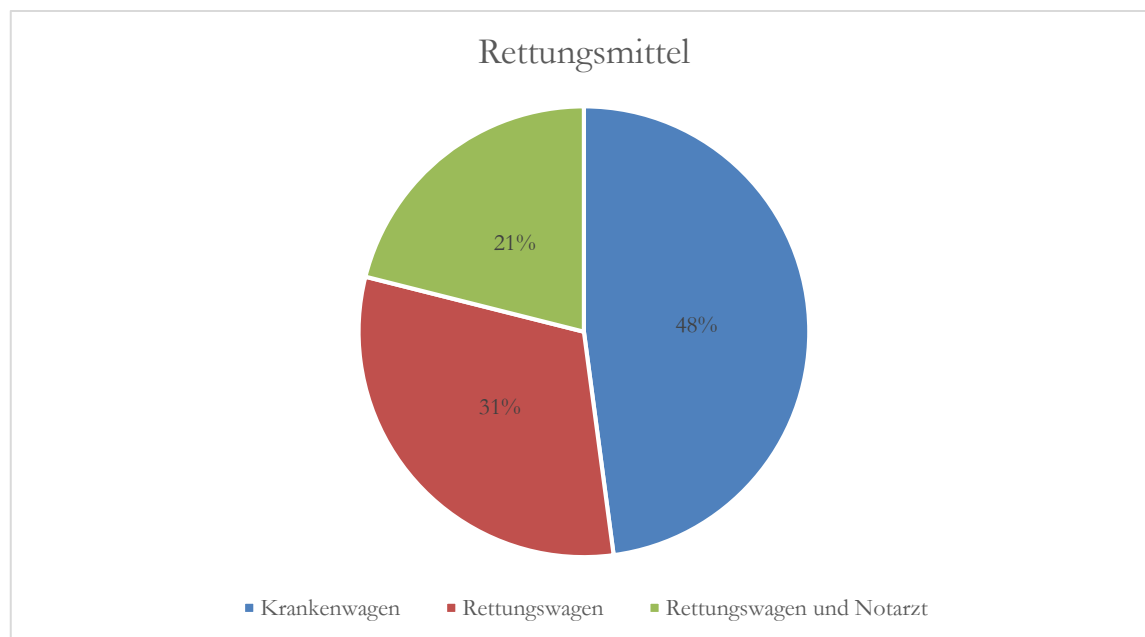


Abbildung 6: Mortalität nach Diagnose



Bei der Auswertung der eingesetzten Rettungsmittel stellte sich heraus, dass in 48 % (n = 125) der Fälle die Patienten durch einen Krankentransportwagen zur stationären Aufnahme transportiert wurden. Damit wurde in diesen Fällen der Patient als Nicht-Notfallpatient kategorisiert. In 31 % (n = 81) wurde der Patient durch einen Rettungstransportwagen der Notfallrettung versorgt und transportiert, in 21 % (n = 55) der Fälle auch zusätzlich durch einen Notarzt (siehe Abbildung 7).

Abbildung 7: Rettungsmittel



3.6 Akute innerklinische Vitalparameter

Im Rahmen der Auswertung zeigte sich auch bei den innerklinischen Vitalparametern, dass bei den Patienten, die in der Folge der Behandlung im Krankenhaus verstorben sind, schon bei der Aufnahme ein höherer qSOFA-Score zu erheben war (Verstorbene Median 2; IQR 1-2 versus Überlebende Median 1; IQR 0-1). Hierbei korrelierte der qSOFA-Score ebenfalls hochsignifikant ($p < 0,0001$) mit der Mortalität. Auf eine Auswertung der qSOFA-Subgruppen wurde aufgrund geringer Aussagekraft bei zu kleiner Stichprobe verzichtet.

Ebenso lag bei diesen Patienten trotz präklinischer Behandlung häufiger eine Hypotonie vor (Median Verstorbene 102 mmHG, IQR 87-133 mmHG versus Überlebende 126 mmHG; IQR 106-150 mmHG). Dieser Zusammenhang zeigte sich in Korrelation mit der Mortalität hochsignifikant ($p < 0,0001$).

Als hochsignifikant gegenüber der Mortalität zeigte sich auch der arterielle Mitteldruck ($p < 0,0001$), der bei der Gruppe der Verstorbenen (Median 73 mmHG, IQR 62-91 mmHG) im Median um 16 mmHG niedriger lag als in der Gruppe der Überlebenden (Median 89 mmHG, IQR 70-102 mmHG). Auch die Temperatur konnte als hochsignifikanter Parameter ($p < 0,0001$) identifiziert werden. Auch hier lag der Median

in der Gruppe der Verstorbenen (Median 36,4 °C; IQR 35,7-37,0 °C) um 1,1 °C niedriger als in der Vergleichsgruppe der Überlebenden (Median 37,5 °C; 36,3-38,6 °C), wodurch sich äquivalent zu den präklinischen Parametern in der Gruppe der Verstorbenen häufiger eine Untertemperatur und kein Fieber zeigte.

Die Vigilanz konnte in dieser Auswertung ebenfalls als signifikanter Parameter identifiziert werden ($p = 0,004$). Es konnte beobachtet werden, dass in der Gruppe der Verstorbenen (Median 13; IQR 11,8–15) die Vigilanz auf der *Glasgow Coma Scale* um zwei Punkte niedriger lag als in der Vergleichsgruppe der Überlebenden (Median 15; IQR 13-15). Dadurch waren auch bei Aufnahme weiterhin häufiger Störungen der Wachheit zu beobachten.

Die Atemfrequenz zeigte sich in der Auswertung nicht signifikant ($p = 0,051$). Die Nähe zum Grenzwert könnte jedoch eine Tendenz darstellen. Hier zeigte sich bei Patienten, die in der Folge an der Sepsis verstarben, eine um einen Atemzug erhöhte Atemfrequenz (Median 18/min; IQR 16-23/min) gegenüber der Vergleichsgruppe (Median 17/min; IQR 14–20/min).

Des Weiteren wurden als Parameter die Herzfrequenz ($p = 0,83$) und die Sauerstoffsättigung SpO_2 ($p = 0,38$) ausgewertet. Hierbei konnte keine signifikante Korrelation mit einer erhöhten Mortalität gezeigt werden.

Die folgende Tabelle fasst alle vorgenannten Parameter im Detail zusammen.

Tabelle 11: akute innerklinische Parameter

innerklinische Vitalparameter	Verstorbene	Überlebende	p-Wert
Arterieller Mitteldruck [mmHG], Median (IQR)	73 (62-91), n = 59	89 (75-102) n = 190	< 0,0001
Atemfrequenz [pro Minute], Median (IQR)	18 (16-23) n = 46	17 (14-20) n = 162	0,051
Blutdruck [mmHG], Median (IQR)	102 (87-133), n = 59	126 (106-150) n = 196	< 0,0001
Herzfrequenz [bpm], Median (IQR)	93 (75-115) n = 58	93,5 (78-111) n = 193	0,83
qSOFA Score, Median (IQR)	2 (1-2) n = 59	1 (0-1) n = 198	< 0,0001
Sauerstoffsättigung SO_2 [%], Median (IQR)	96 (94-97,5) n = 56	95 (93-97) n = 191	0,38
Temperatur [°C], Median (IQR)	36,4 (35,7-37) n = 58	37,5 (36,3-38,6) n = 195	< 0,0001
Vigilanz [GCS Score], Median (IQR)	13 (11,8-15) n = 56	15 (13-15) n = 195	0,004

3.7 Laborchemische Untersuchungen

Im Rahmen der stationären Aufnahme wurden laborchemische Ergebnisse bei Patienten in der Zentralen Notaufnahme ausgewertet. Alle Laborwerte mit $n < 10$ wurden bei fehlender statistischer Aussagekraft nicht in der Tabelle erfasst.

Hier ergab sich vor allem bei der Messung des Laktat-Wertes eine signifikante Korrelation ($p = 0,001$) mit der Mortalität. Man konnte beobachten, dass in der Gruppe der Verstorbenen (Median 2,7 mmol/l; IQR 1,4-4,2 mmol/l) ein im Median 1,3 mmol/l höheres Laktat vorlag als in der Vergleichsgruppe der Überlebenden (Median 1,4 mmol/l; IQR 0,8-2,5). Betrachtet wurde hier jeweils das erste innerklinisch gemessene Laktat, sofern diese Messung spätestens noch am Aufnahmetag erfolgte.

Darüber hinaus zeigten sich bezüglich der Leukozyten in der Gruppe der Verstorbenen (Median $18,62 \times 10^9$ Zellen/l; IQR $12,95\text{--}24,1 \times 10^9$ Zellen/l) eine stärkere Leukozytose als in der Gruppe der Überlebenden (Median $16,5 \times 10^9$ Zellen/l; IQR $10,88\text{--}20,64 \times 10^9$ Zellen/l). Dieser Zusammenhang zeigt sich als statistisch signifikant ($p = 0,042$).

Ebenso signifikant ($p = 0,024$) konnte als Parameter das Kreatinin detektiert werden. Hier zeigte sich ein im Median um 0,74 mg/dl höheres Kreatinin in der Gruppe der Verstorbenen (Median 2,7 mg/dl; IQR 1,8-4,38 mg/dl) gegenüber der Vergleichsgruppe (Median 1,96 mg/dl; IQR 1,24–3,39 mg/dl).

Als weitere Parameter wurden das Gesamt-Bilirubin ($p = 0,76$), das CRP ($p = 0,95$) und die Thrombozyten ($p = 0,11$), ausgewertet. Hierbei ergaben sich keine signifikanten Korrelationen mit der intrahospitalen Mortalität.

Auch das Procalcitonin wurde erhoben und ausgewertet. Bedingt durch einen Wechsel der laborchemischen Auswertung inmitten des Beobachtungszeitraums wurden sowohl Werte in der Einheit ng/l ($p = 0,42$) als auch als Procalcitonin quantitativ in der Einheit ng/ml ($p = 0,57$) erhoben und einzeln ausgewiesen. Beide zeigten jedoch keine signifikante Korrelation mit der Mortalität.

Die folgende Tabelle dokumentiert die ausgewerteten Messwerte im Detail.

Tabelle 12: laborchemische Daten

Laborwerte	Verstorbene	Überlebende	p-Wert
Bilirubin, gesamt [mg/dl], Median (IQR)	0,9 (0,48-1,75) n = 43	0,76 (0,5-1,31) n = 137	0,76
CRP [mg/l], Median (IQR)	127,9 (55,3-209) n = 59	123,65 (53,55-201,75) n = 202	0,95
Kreatinin [mg/dl], Median (IQR)	2,7 (1,8-4,38) n = 61	1,96 (1,24-3,39) n = 202	0,024
Laktat [mmol/l], Median (IQR) ¹	2,7 (1,4-4,2) n = 33	1,4 (0,8-2,5) n = 77	0,001
Leukozyten [Az/ml], Median (IQR)	18,62 (12,95-24,1) n = 61	16,5 (10,88-20,64) n = 202	0,042
Procalcitonin [ng/l], Median (IQR)	0,91 (0,48-2,63) n = 14	1,65 (0,48-17,56) n = 56	0,42
Procalcitonin quantitativ [ng/ml], Median (IQR)	0,56 (0,31-3,79) n = 28	1,47 (0,33-11,32) n = 82	0,57
Thrombozyten [T/mm ³], Median (IQR)	240 (174-373) n = 61	213,5 (158-294,75) n = 202	0,11

¹ erhoben wurde jeweils das erste innerklinisch gemessene Laktat

3.8 Blutkulturen

Im Rahmen des stationären Aufenthalts sind bei allen Patienten Blutkulturen abgenommen worden, um einen Erregernachweis im Hinblick auf eine Anpassung der antibiotischen Therapie durchzuführen (siehe Tabelle 13).

Hierbei zeigte sich, dass von 263 abgenommenen Blutkulturen in weniger als der Hälfte (n = 114) ein Sepsis-auslösender Erreger nachgewiesen werden konnte. Die Mehrzahl (n = 149) der abgenommenen Blutkulturen lieferte keinen Erregernachweis.

Am häufigsten wurde in den Blutkulturen *Escherichia coli* (n = 46) gefolgt von *Staphylococcus aureus* (n = 13) und *Staphylococcus epidermidis* (n = 10) nachgewiesen. Des Weiteren kam es zum Nachweis von *Klebsiella spp.* (n = 10), *Proteus mirabilis* (n = 9) und *Enterococcus faecalis* (n = 3).

Sonstige Erreger, die als Gruppe zusammengefasst vorwiegend aus dem gramnegativen Formenkreis entsprangen, konnten in 23 Fällen nachgewiesen werden.

Tabelle 13: Blutkulturen

Blutkulturen	Anzahl (n)
positiv	114
E.Coli	46
Staphylococcus aureus	13
Staphylococcus epidermidis	10
Klebsiella spp.	10
Proteus mirabilis	9
Enterococcus faecalis	3
sonstige (vorwiegend aus dem gramnegativen Spektrum)	23
negativ	149

3.9 Krankenhausliegedauer

Alle Datensätze wurden auch bezüglich der Krankenhausliegedauer betrachtet und ausgewertet. Hierbei zeigten sich diesbezüglich statistisch hochsignifikante Unterschiede ($p = 0,0001$) zwischen den beiden betrachteten Gruppen (siehe Tabelle 14). So konnte herausgestellt werden, dass die mediane Krankenhausliegedauer in der Gruppe der Überlebenden sechs Tage länger betrug als in der Vergleichsgruppe der Verstorbenen.

Bei Mitbetrachtung der qSOFA-Subgruppen setzte sich dieser Trend fort. Bei Patienten, die präklinisch einen eher niedrigeren qSOFA-Score (0-1 Punkte) aufwiesen, lag die mediane Differenz der Liegezeiten beider Gruppen bei 3 Tagen. Bei Patienten mit einem eher höheren qSOFA-Score (2-3 Punkte) lag die Differenz bei 7 Tagen.

Tabelle 14: Krankenhausliegedauer gesamt

Liegedauer	Verstorbene	Überlebende	p-Wert
Krankenhausliegedauer [d], Median (IQR)	5 (3-9) n = 61	11 (8-13,5) n = 199	0,0001
Krankenhausliegedauer [d] qSOFA 0-1, Median (IQR) [‡]	7 (4-10) n = 29	10 (8-13) n = 141	
Krankenhausliegedauer [d] qSOFA 2-3, Median (IQR) [‡]	4 (2-7,5) n = 30	11 (8-15) n = 56	
[‡] qSOFA Score wurde präklinisch erhoben			

Bei Betrachtung der Liegezeiten im Rahmen einer intensivmedizinischen Behandlung konnte kein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,11$) festgestellt werden. Ähnlich der allgemeinen Krankenhausliegedauer lagen Patienten aus der Gruppe der Verstorbenen im Median 1,5 Tage kürzer auf einer Intensivstation als in der Kontrollgruppe. Dieses Phänomen ließ sich auch unter Einbeziehung des qSOFA-Scores und seiner Subgruppen erkennen (siehe Tabelle 15).

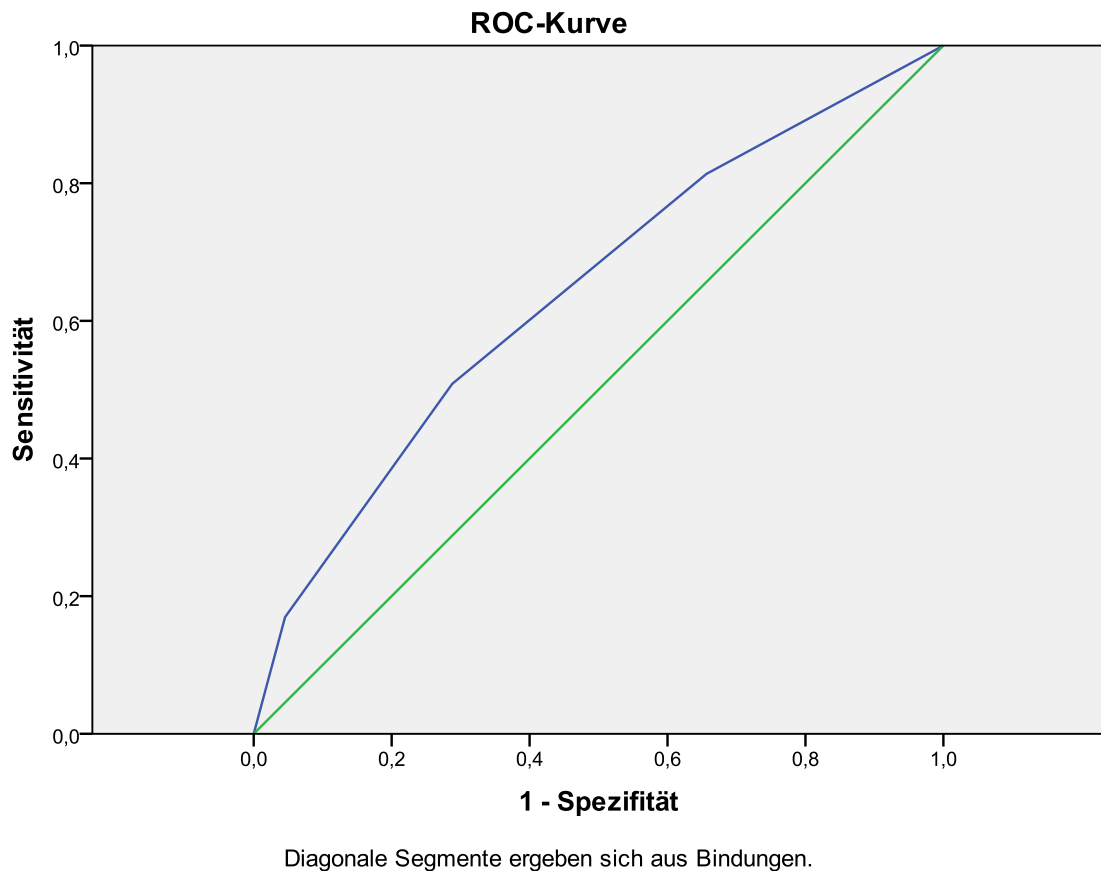
Tabelle 15: Liegedauer Intensivstation

Liegedauer	Verstorbene	Überlebende	p-Wert
Liegedauer [d], Median (IQR)	3,5 (2-6,25) n = 48	5 (3-6) n = 107	0,109
Liegedauer [d] qSOFA 0-1, Median (IQR) ¹	3 (2-7) n = 25	4 (3-6) n = 75	
Liegedauer [d] qSOFA 2-3, Median (IQR) ¹	4 (2-6) n = 21	5 (4-8) n = 32	
¹ qSOFA Score wurde präklinisch erhoben			

3.10 Statistische Ergebnisse

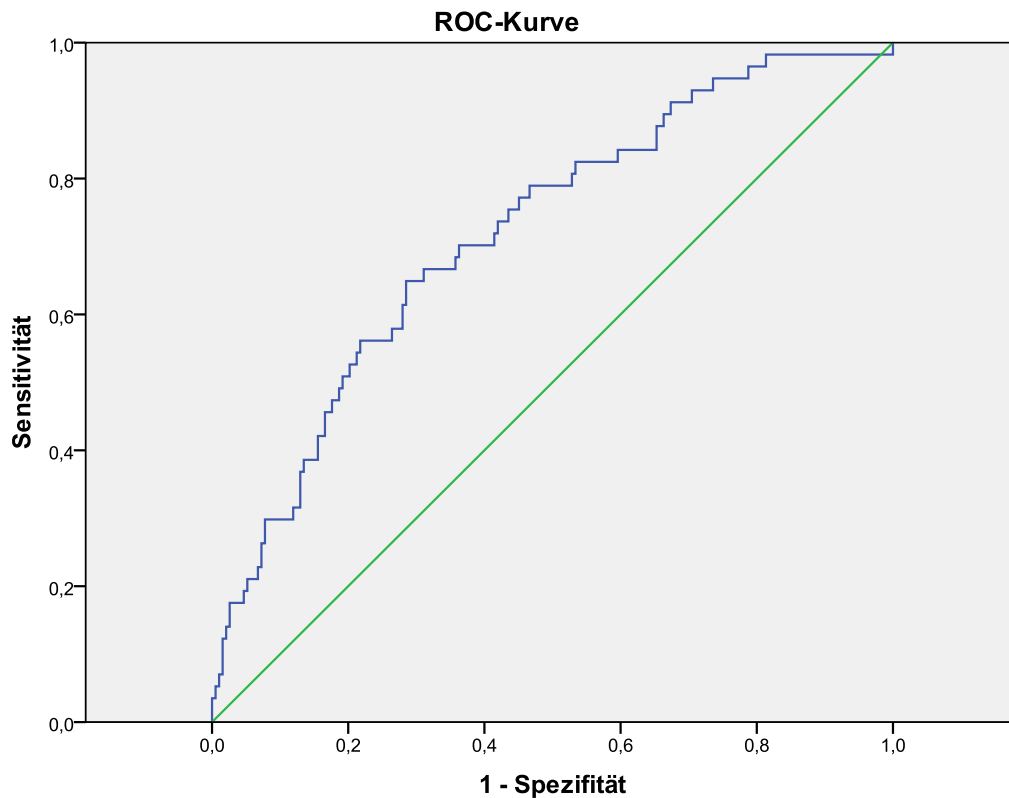
Im Anschluss an die Datenerhebung und -auswertung wurden die vorgenannten Ergebnisse weiter statistisch analysiert. Mit den Parametern des originären qSOFA-Scores wurde dabei eine ROC-Kurven-Analyse durchgeführt (siehe Abbildung 8). Hierbei wurden die vorgenannten Daten graphisch gegen die Sensitivität und 1-Spezifität aufgetragen. Als Ergebnis zeigte sich hierbei eine Korrelation auf Grundlage der erhobenen Daten zwischen dem qSOFA-Score und der Sterblichkeit, gemessen als *Area Under ROC* (AUROC) von 0,64 [95 % CI 0,559-0,723], $p < 0,001$.

Abbildung 8: ROC-Kurve qSOFA-Score



Im Vergleich dazu wurden statistisch signifikante Parameter der vorherigen Auswertung herangezogen, um einen Score zu entwickeln, der eine noch bessere Korrelation mit der Sterblichkeit zeigen sollte. Hierbei wurden die Parameter Alter ($p = 0,03$), präklinische Vigilanz ($p = 0,03$), präklinisch systolischer Blutdruck ($p < 0,0001$) und Immundefizienz ($p = 0,08$) verwendet und ebenfalls im Rahmen einer ROC-Kurven-Analyse ausgewertet. Es zeigte sich mit einer AUROC von 0,71 [95 % CI 0,644-0,794], $p < 0,001$ eine bessere Korrelation zwischen dem neuen Score und der Sterblichkeit gegenüber dem originären qSOFA-Score (siehe Abbildung 9: ROC-Kurve modifizierter qSOFA-Score).

Abbildung 9: ROC-Kurve modifizierter qSOFA-Score



Als Berechnungsgrundlage (siehe Tabelle 16) diente die Formel aus der multivariaten Regressionsanalyse mit den Variablen: Alter, präklinischer GCS, präklinischer systolischer Blutdruck und Immundefizienz.

$$X = 0,024 * [\text{Alter}] - 0,086 * [\text{präklinischer GCS}] - 0,021 * [\text{präklinisch systolischer Blutdruck}] - 0,521 * [\text{Immundefizienz}] + 0,458.$$

Alle Platzhalter sind mit den erhobenen präklinischen Werten auszufüllen. Die einzige Ausnahme davon bildet die Immundefizienz, bei deren Vorliegen eine „1“, bei Nichtvorliegen eine „0“ einzusetzen ist.

Das errechnete „x“ kann im Anschluss in die Formel:

$$p(\text{Versterben}) = \frac{1}{1+e^{-x}}$$

eingesetzt werden. Hieraus ergibt sich als prozentuales Ergebnis die Wahrscheinlichkeit für das Eintreten des Ereignisses „Versterben“.

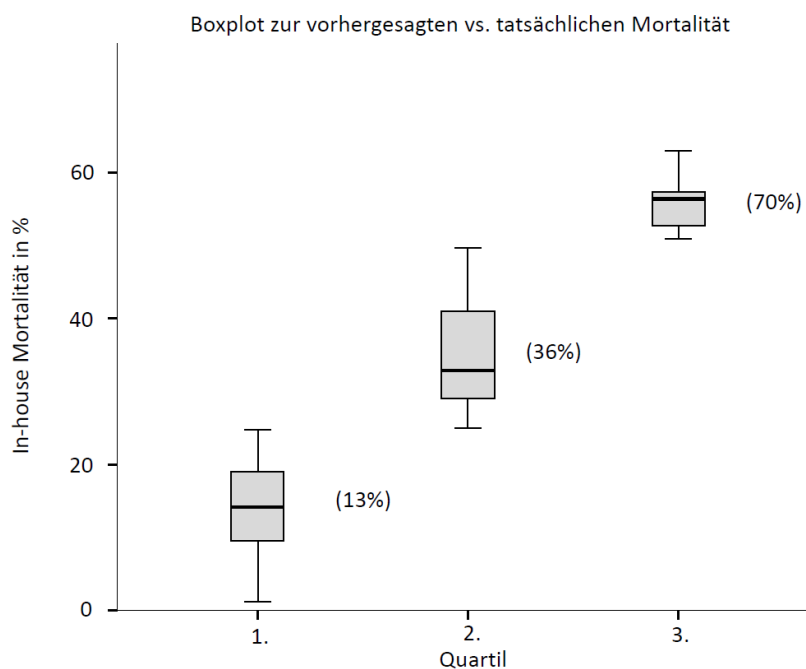
Tabelle 16: Regressionsanalyse modifizierter qSOFA-Score

		Variablen in der Gleichung						95% Konfidenzintervall für	
		RegressionskoeffizientB	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	EXP(B)	
								Unterer Wert	Oberer Wert
Schritt 1*	Alter	,024	,015	2,487	1	,115	1,024	,994	1,055
	GCSpre	-,088	,070	1,534	1	,216	,917	,801	1,051
	Sys.BPpre	-,021	,006	13,081	1	,000	,979	,989	,991
	Immundefizienzja1Nein0	-,521	,466	1,246	1	,264	,594	,238	1,482
	Konstante	,458	1,697	,073	1	,787	1,581		

a. In Schritt 1 eingegebene Variablen: Alter, GCSpre, Sys.BPpre, Immundefizienzja1Nein0.

Ebenso wurden Box-Plots erstellt, die die vorhergesagte Mortalität gegen die tatsächliche Mortalität graphisch darstellen (siehe Abbildung 10). Hierbei folgte die Einteilung der Patienten in Quartile nach ihrer jeweils errechneten Mortalitätswahrscheinlichkeit. Die Box-Plots stellen hier den Interquartilenabstand (25-75 % aller Werte) der jeweils dazugehörigen Box dar. In Klammern neben der Box befindet sich jeweils die tatsächliche Mortalitätsrate des jeweiligen Quartils. Im vierten Quartil (75-100 %) befinden sich keine Patienten, sodass hier keine Daten abgebildet werden konnten.

Abbildung 10: Box-Plots Mortalität



Mittels einer Kaplan-Meier-Kurve wurden in der folgenden Grafik (siehe Abbildung 11) die Sterbefallzahlen der Gruppe mit einem präklinischen qSOFA-Score von null Punkten neben der Gruppe aufgetragen, die einen präklinischen qSOFA-Score von einem Punkt erzielte.

Hierbei zeigte sich, dass der Graph der Gruppe, die einen qSOFA-Score von null Punkten besaß, dauerhaft über der Gruppe lag, die einen qSOFA-Score von einem Punkt erzielte. Somit lag das kumulierte Überleben bei einem niedrigeren Score höher. Auf die graphische Darstellung weiterer qSOFA-Subgruppen wurde mangels statistischer Aussagekraft bei zu kleiner Stichprobe verzichtet.

Um die Überlebenszeiten vergleichen zu können, wurde ein Log-Rank-Test durchgeführt (siehe Tabelle 17). Auch hier konnte man bei einem 95 % Konfidenzintervall einen signifikanten ($p = 0,005$) Unterschied hinsichtlich des Ereignisses „Versterben“ zwischen den beiden graphisch dargestellten Gruppen beobachten.

Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve Sepsis

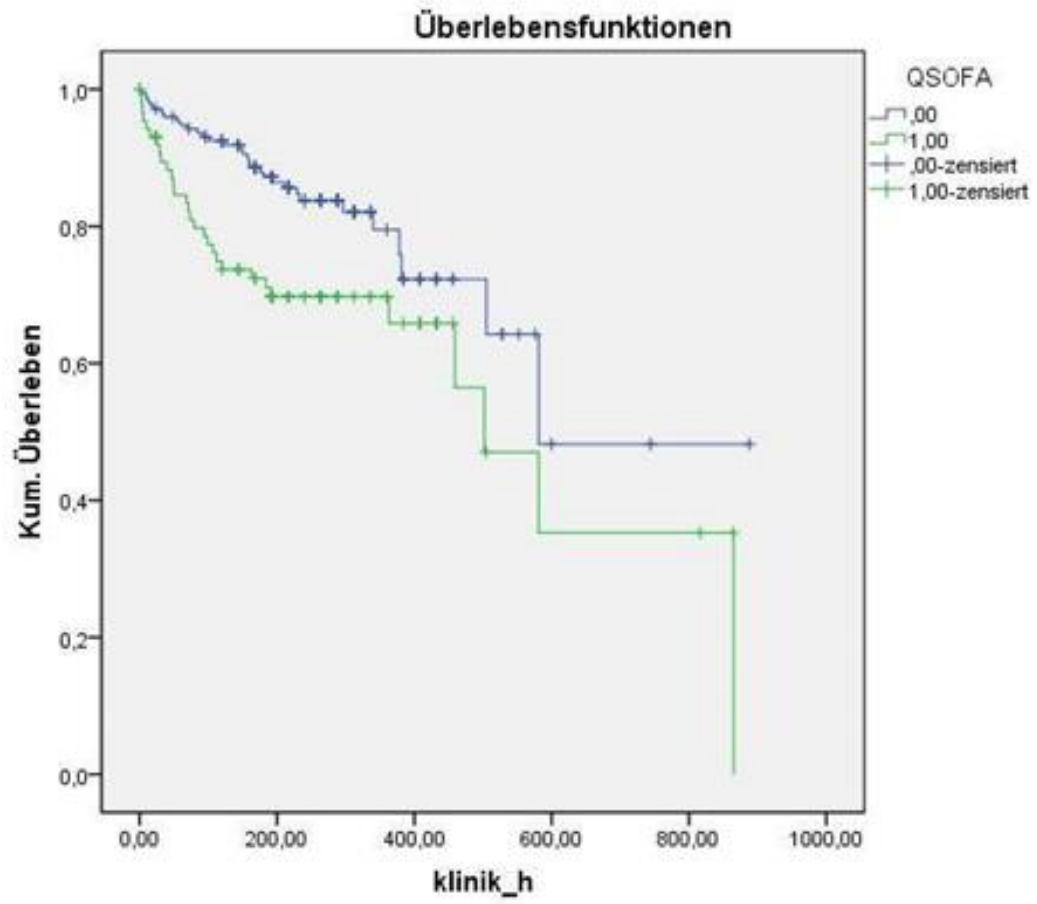


Tabelle 17: Log-Rank-Test qSOFA-Score

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit								
QSOFA	Mittelwert ^a				Median			
	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
,00	622,103	56,729	510,914	733,292	581,000	.	.	.
1,00	498,729	57,881	385,321	612,137	502,000	69,499	365,782	638,218
Gesamt	575,480	40,299	496,493	654,466	581,000	56,188	470,872	691,128

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist

Gesamtvergleiche			
	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	7,891	1	,005

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen von QSOFA.

4 Diskussion

Die Ergebnisse der Datenauswertung und Beurteilung zeigen, dass es nach Auswertung meiner Daten starke Hinweise gibt, die für das Annehmen der Alternativhypothese (H1) und damit dem Verwerfen der Nullhypothese (H0) sprechen (siehe Tabelle 18).

Tabelle 18: Null- und Alternativhypothese

Nullhypothese (H0)	Alternativhypothese (H1)
Es gibt keinen Zusammenhang zwischen der intrahospitalen Mortalität und Morbidität sowie dem präklinisch erhobenen qSOFA-Score	Es gibt einen Zusammenhang zwischen der intrahospitalen Mortalität und Morbidität sowie dem präklinisch erhobenen qSOFA-Score

Jedoch entsteht aufgrund der vorliegenden Daten die Notwendigkeit einer Diskussion. Diese soll zum einen genauer beschreiben, warum die Nullhypothese verworfen werden kann, und zum anderen einen kritischen Blick auf die Daten der Studienarbeit werfen.

Die Ablehnung von H0 ist möglich, da der präklinisch erhobene qSOFA-Score in der Stichprobe mit einem $p < 0,001$ statistisch signifikant mit der intrahospitalen Mortalität korreliert. Wie Seymour et al. (2016) bereits gezeigt haben, ist der qSOFA-Score damit geeignet, eine Sepsis präklinisch zu detektieren.

Die Kritik am qSOFA-Score, trotz einfacher Handhabung anderen Scoring-Systemen unterlegen zu sein, wurde beispielsweise von Askim et al. (2017) in einer Studie als Ergebnis formuliert. Die Studie konnte zeigen, dass lediglich ein sehr geringer Teil der Patienten, die mit einer schweren Sepsis präklinisch behandelt in die Notaufnahme gekommen sind, durch den qSOFA-Score detektiert wurden. Auch in meiner Studienarbeit zeigte sich eine bessere statistische Korrelation zwischen dem modifizierten qSOFA-Score und der intrahospitalen Mortalität. Eine Zuweisung der Patienten zu Risikogruppen in Bezug auf die Mortalitätswahrscheinlichkeit ist durch den neuen Score auch gegeben. So steigt das intrahospitale Risiko an einer Sepsis zu versterben, wenn die Patienten ein höheres Lebensalter, eine Hypotonie, eine Vigilanzminderung oder keine Immundefizienz aufgewiesen haben.

Im Rahmen der Auswertung demographischer Daten verstarben statistisch signifikant häufiger Patienten, die ein höheres Lebensalter besaßen. Diese Tatsache wurde in einer großen Studie von Yang et al. (2010) ebenfalls herausgestellt. Im Rahmen dieser Publikation zeigten Patienten, die 85 Jahre oder älter waren, gegenüber der Vergleichsgruppe der 18–54jährigen Patienten eine statistisch signifikant höhere Mortalität. Diese Tatsache ist mit meinen ausgewerteten Daten gut übereinstimmend. Auch hier zeigte sich statistisch signifikant ($p = 0,03$) ein höheres Lebensalter in der Gruppe der Verstorbenen (Median 86 Jahre) gegenüber der Vergleichsgruppe (Median 81,5 Jahre).

Als Begründung für diese Tatsache kann man anführen, dass Infektionen in einem höheren Lebensalter häufiger lebensbedrohlich sind. Die Zunahme von Infektionen mit fortschreitendem Lebensalter ist bedingt durch vorhandene Komorbiditäten, eine eingeschränkte Bewegungsfähigkeit sowie Schwierigkeiten bei der selbstständigen Verrichtung der Körperhygiene. Darüber hinaus verhindert die zunehmende Senilität des Immunsystems eine ausgeprägte und koordinierte Immunantwort auf einen Stimulus aufgrund einer verminderten zellulären und humoralen Immunabwehr (Weiskopf et al. 2009).

Zusätzlich zeigte sich das Vorliegen eines akuten Nierenversagens als statistisch signifikanter Parameter in Bezug auf die intrahospitale Mortalität. Hierbei liegt die Vermutung nahe, dass bedingt durch die arterielle Hypotension und/oder den septischen Schock auch ein prärenales Nierenversagen zu beobachten ist. Die Tatsache, dass das akute Nierenversagen vor allem bei längerfristigem Bestehen einen unmittelbaren Einfluss auf die Mortalität im Rahmen einer Sepsis hat, beobachteten beispielsweise Uhel et al. (2020) in einer prospektiven Untersuchung bei intensivpflichtigen Patienten. Dabei konnte gezeigt werden, dass vor allem ein persistierendes akutes Nierenversagen direkte Einflüsse auf die Mortalität hat. Als Ursache seien dafür vor allem inflammatorische und prokoagulatorische Signale verantwortlich.

Im Rahmen der Sepsisfokuse konnte der Harnwegsinfekt als häufigster Fokus identifiziert werden. Dabei ergab sich jedoch keine statistisch signifikante Korrelation gegenüber einer erhöhten Mortalität. Die Häufigkeit der Detektion des Harnwegsinfekts überraschte jedoch nicht, da die Harnwege bei vorliegenden Symptomen wie zum Beispiel Fieber zusätzlich zum Atemwegstrakt im Fokus der klinischen Abklärung stehen. Das Vorliegen einer septischen Pneumonie in Korrelation mit einer erhöhten

Mortalität unterstrich auch hier die Wichtigkeit der Abklärung eines unklaren Fiebers mittels Röntgenbild des Thorax (Vergleich Brunkhorst et al. 2020b).

Bei der Auswertung akuter präklinischer Parameter zeigte sich die Erhebung des qSOFA-Scores als hochsignifikant mit der intrahospitalen Mortalität korrelierend. Auch die Vitalparameter systolischer Blutdruck und Vigilanzstörung konnten als signifikant detektiert werden. Diese beiden Parameter sind Teil des qSOFA-Scores und konnten somit auch mit meinem Patientenkollektiv als sinnvolle Bestandteile bestätigt werden (Seymour et al. 2016). Die Atemfrequenz zeigte sich jedoch nicht als signifikant und wurde deshalb in meinem modifizierten Score auch nicht berücksichtigt.

Die Erhebung der Temperatur zeigte sich in meiner Datenanalyse ebenfalls als hochsignifikant, jedoch lag in der Gruppe der Verstorbenen interessanterweise häufig statt Fieber eine Untertemperatur vor. Diese Tatsache wurde beispielweise auch durch Shimazui et al. (2020) beschrieben. Auch hier lag das Risiko, an einer Sepsis zu versterben, höher, wenn kein Fieber vorlag. Möglicherweise wurden diese Patienten aufgrund des nicht vorhandenen Fiebers auch nicht als septisch erkannt. Daraus sollte auf Grundlage meiner Daten die klare Aussage erfolgen, dass Fieber als Leitsymptom für eine Sepsis ungeeignet zu sein scheint.

Da die qSOFA-Subgruppen teilweise unter zehn Datensätzen enthielten, wurde auf eine gesonderte Kennzeichnung verzichtet. Die Aussagekraft war aufgrund der Fallzahllimitation eingeschränkt. Darüber hinaus wurden vereinzelt fehlende Daten aus den präklinischen Rettungsdienstprotokollen durch Daten aus der Notaufnahme ergänzt. Hierbei besteht methodisch jedoch die Gefahr einer Verzerrung (Bias). Der Patient war zu diesem Zeitpunkt präklinisch schon durch den Rettungsdienst anbehandelt worden und mögliche Veränderungen der Vitalparameter waren dadurch bereits eingetreten.

Bei der Betrachtung rettungsdienstlicher Daten zeigte sich, dass nur ein geringer Anteil der Sepsis-Diagnosen präklinisch korrekt gestellt wurde (9,5 %). In Kombination dazu zeigten sich die Alternativdiagnosen aus den verschiedensten Bereichen. Hierbei wird die Vielseitigkeit der Sepsis-Manifestation deutlich. Auch die Überschneidung der Verdachtsdiagnosen im Hinblick auf medizinische Disziplinen zeigt, dass vielerlei Symptome mit der vorliegenden Sepsis in Einklang zu bringen sind. Hierbei wurde erstmalig eine *Standard Operation Procedure* Sepsis etabliert, die das Erkennen und die Dringlichkeit der Sepsis erleichtern sollte. Ähnliche Erkenntnisse konnten auch durch Ludick et al. (2020) in einer großen Metaanalyse gesichert werden.

Die Diagnosen schlechter Allgemeinzustand, Infekt oder Exsikkose könnten mögliche Hinweise auf eine Infektion sein, die im Rahmen der Sepsis unweigerlich vorliegen muss (Vergleich Brunkhorst et al. 2020a). Bei der alternativen Diagnose Apoplex ist von einer cerebralen Funktionseinschränkung auszugehen, die einer unklaren Vigilanzminderung ähnlich sehen könnte. Diese ist ebenfalls ein mögliches Symptom einer Sepsis und auch in meiner Untersuchung ein statistisch signifikanter Bestandteil des modifizierten qSOFA-Scores. Des Weiteren wurden als alternative Diagnosen auch die Pneumonie und das unklare Abdomen genannt. Hierbei könnte es sich um den Sepsisfokus gehandelt haben, der als Beschwerde angegeben wurde. Die Tatsache, dass man das Krankheitsbild isoliert behandelt hatte, ohne einen Bezug zur Sepsis herzustellen, macht die Vielseitigkeit der Sepsis-Manifestation deutlich.

Des Weiteren stellte sich als Ergebnis heraus, dass bei den Patienten, die unter der Verdachtsdiagnose Sepsis in die Zentrale Notaufnahme eingeliefert wurden, der erste Einsatz eines Antibiotikums durchschnittlich 70 Minuten früher erfolgte als bei der Gruppe mit einer alternativen Diagnose. Hierbei können zwei Aspekte eine Rolle spielen: Einerseits zieht die korrekte Diagnosestellung die nachfolgende Kategorisierung des Patienten als Notfallpatient nach sich. Dadurch wird die Zeit zwischen dem Eintreffen des ersten Rettungsmittels und der Ankunft im Krankenhaus durch Inanspruchnahme von Sonder- und Wegerechten des Rettungsmittels verkürzt. Andererseits steht ein Patient, der mit der Verdachts- oder Erstdiagnose Sepsis in der Notaufnahme übergeben wird, unter strengerer Beobachtung als beispielweise bei allgemeinen Diagnosen, wie schlechtem Allgemeinzustand oder Infekt.

Auch im Hinblick auf die Verteilung der Mortalität nach Diagnose zeigte sich, dass Patienten, die mit einer korrekt diagnostizierten Sepsis in das Krankenhaus eingeliefert wurden, weniger häufig daran verstarben (8 % versus 24,8 %). Auch hier liegt der Schluss nahe, dass eine früh eingeleitete supportive und antibiotische Therapie einen Einfluss auf das Überleben des Patienten hat. So zeigte Kumar (2010), dass Verzögerungen bei dem Beginn einer antibiotischen Therapie im Rahmen einer schweren Sepsis oder eines septischen Schocks den maßgeblichen Ausschlag für die weiterhin hohe Mortalität geben. Einschränkend muss hier jedoch angemerkt werden, dass die vorgenannte Aussage - bedingt durch eine kleine Stichprobe - zunächst nur eine Tendenz aufweisen kann und in einer größeren prospektiven Multicenter-Studie validiert werden sollte.

Bei der Auswertung eingesetzter Rettungsmittel wurde in 48 % der Fälle ein Krankentransportwagen verwendet. Dieser wird in Deutschland vorrangig für den qualifizierten Krankentransport eingesetzt und transportiert im Regelfall keine Notfallpatienten (2021c). Die Besatzung dieses Fahrzeuges bilden im Landkreis Northeim zwei Rettungssanitäter. Die Ausbildung des Rettungssanitäters ist gegenüber der des Rettungsassistenten oder des Notfallsanitäters zeitlich als auch inhaltlich deutlich kürzer. Darüber hinaus ist im Bereich des Krankentransports häufig schon die Diagnose und das Zielkrankenhaus durch den Hausarzt oder Ärztlichen Bereitschaftsdienst ausgewählt. Ein kritisches Hinterfragen der Korrektheit der gestellten Diagnose wäre bei Verdacht wichtig, unterbleibt aber möglicherweise häufig aufgrund von Unsicherheiten im Umgang mit einer Sepsis oder fehlender Ausbildung.

Auch bei der Auswertung innerklinischer Parameter stellten sich die Vitalzeichen arterieller Mitteldruck, systolischer Blutdruck, qSOFA-Score, Temperatur und Vigilanz als statistisch signifikant dar. Die Tatsache, dass auch in der zweiten Erhebung durch das Krankenhaus Northeim die gleichen detektierten Parameter statistisch signifikant korrelierten, bestätigte damit eine Zuverlässigkeit der erhobenen präklinischen Daten.

Die Auswertung der laborchemischen Ergebnisse zeigte, dass das Kreatinin, das erste innerklinisch gemessene Laktat und die Leukozyten statistisch signifikant mit einer erhöhten innerklinischen Mortalität korrelierten. Das Kreatinin stellte dabei einen Marker für das Vorliegen eines akuten Nierenversagens dar. Hierbei könnte die Hypotonie im Rahmen der Sepsis die Erklärung für ein prärenales Nierenversagen liefern. Die Patienten, die sich im Rahmen einer Sepsis im akuten Nierenversagen befinden, haben somit ein erhöhtes Risiko an der Sepsis zu versterben. Ähnliche Ergebnisse wurden auch durch Uhel et al. (2020) veröffentlicht.

Das erste innerklinisch gemessene Laktat war hierbei hinweisend auf einen septischen Schock. Aus der kürzlich erschienenen überarbeiteten Leitlinie Sepsis von Brunkhorst et al. (2020a) definiert man den septischen Schock beim Vorliegen eines Laktats > 2 mmol/l bei gleichzeitigem arteriellen Mitteldruck < 65 mmHG unter Vasopressorengabe. Bei diesen Patienten besteht im Rahmen des Schockgeschehens unmittelbare Lebensgefahr. Eine umgehend eingeleitete intensivmedizinische Therapie zur Stabilisierung des Patienten ist notwendig. Als weiterer statistisch signifikanter Parameter konnten die Leukozyten identifiziert werden. Bei der Gruppe der Verstorbenen lag dieser Wert signifikant höher als in der Vergleichsgruppe. Als Erklärung könnte man hier anbringen,

dass der höhere Leukozytenwert im Blut auch eine stärkere Immunantwort auf einen Stimulus bedeutet. Bei den Patienten, die die Sepsis nicht überlebten, hätte demnach entweder eine schwerere Infektion oder ein Zeichen der dysregulierten Immunantwort vorgelegen.

Bei der Auswertung von Blutkulturen (n = 263) zeigte sich interessanterweise in fast 57 % (n = 149) der Fälle kein Erregerwachstum. Somit war damit auch eine Anpassung der antibiotischen Therapie auf erregerspezifische Substanzen nicht möglich. Als Haupterreger zeigten sich *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* und *Staphylococcus epidermidis*. Ähnliche Ergebnisse konnten auch durch Santella et al. (2020) nachgewiesen werden. In dieser großen retrospektiven Studie lag die Quote der positiven Blutkulturen bei vorliegender Sepsis noch geringer, sodass in diesem Patientenkollektiv schon von einer guten Detektion auszugehen ist. Auch die drei Haupterreger sind in der oben genannten Studienarbeit, wenn auch bei anderer Platzierung, wiederzufinden. Da die Urosepsis als häufigster Sepsisfokus vorkommt, ist der Nachweis von *Escherichia coli* im Blut nicht verwunderlich. Die Blutstrominfektion ist dabei Folge eines aufsteigenden Harnwegsinfektes durch Darmkeime aus dem unteren Gastrointestinaltrakt im Rahmen unzureichender Hygienemaßnahmen. Aufgrund der Tatsache, dass es sich bei *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* und auch der Übergruppe der Klebsiellen um Keime der residenten oder transienten normalen Hautflora handelt (Hipler und Elsner 2006), muss zumindest eine Kontamination der Blutkultur bei unsteriler Abnahme mitbedacht werden. Eine Klärung dieses Umstands ist retrospektiv jedoch nicht mehr möglich.

Bei der Auswertung der Krankenhausliegedauer konnte eine statistisch signifikante Korrelation der Gesamtliegedauer mit der innerklinischen Mortalität festgestellt werden. Hierbei zeigte sich, dass Patienten aus der Gruppe der Verstorbenen kürzer im Krankenhaus lagen als diejenigen, die die Sepsis überlebten. Dies ließ nur den Schluss zu, dass die Patienten eher an der Sepsis verstarben und sich deshalb die Gesamtliegedauer verkürzte. Dieser Trend setzte sich bei den qSOFA-Subgruppen ebenfalls durch. Im Hinblick auf die Liegedauer auf Intensivstationen konnte dies ebenfalls festgestellt werden. Hierbei konnte jedoch keine signifikante Korrelation detektiert werden.

Im Anschluss an die Auswertung vorhandener Daten wurden weitere statistische Berechnungen durchgeführt. Die ROC-Kurven-Analyse zeigte hierbei eine gute

Korrelation des präklinisch erhobenen qSOFA-Scores mit der innerklinischen Sterblichkeit. Aufgrund der gefundenen statistisch signifikanten Parameter aus dem Ergebnisteil wurde eine Modifikation des qSOFA-Scores durchgeführt. Die neuen Parameter lauteten: Alter, präklinische *Glasgow Coma Scale*, präklinisch systolischer Blutdruck und Immundefizienz. Dieser modifizierte Score liefert nun eine noch bessere *Area Under ROC* (originärer Score 0,64 versus modifizierter Score 0,71), sodass er geeigneter erscheint, nicht nur eine Sepsis zu detektieren, sondern auch eine Risikoabschätzung hinsichtlich der Mortalität zu treffen. In der ursprünglichen Veröffentlichung des qSOFA-Scores von Seymour et al. (2016) wurde für intensivpflichtige Patienten eine AUROC von 0,66 [95 % CI 0,64–0,68] angegeben. Dadurch scheint das in dieser Studienarbeit untersuchte Patientenkollektiv ein realistisches Bild abzugeben. Alle Patienten, die mit dem Rettungsdienst in die Notaufnahme eingeliefert werden, können mit intensivmedizinischen Patienten verglichen werden, da eine höhergradige Störung einer Vitalfunktion zur Alarmierung eines Rettungsmittels geführt haben muss. Anderenfalls wäre eine selbstständige Vorstellung in der Notaufnahme des Krankenhauses Northeim möglich gewesen.

Des Weiteren wurde für intensivpflichtige Patienten bei erhobenen SIRS-Kriterien eine AUROC von 0,64 [95 % CI 0,62–0,66] ausgewiesen. Zieht man den Vergleich zu dem modifizierten qSOFA-Score und einer AUROC von 0,71 [95 % CI 0,64–0,79] ist die Vorhersagekraft des modifizierten Scores besser. Erwähnt werden muss in diesem Zusammenhang jedoch, dass die jeweiligen AUROC-Werte bei nicht intensivpflichtigen Patienten besser lagen als bei den intensivpflichtigen Patienten. Die Besserung der Performance zwischen originärem und modifiziertem qSOFA-Score sollte hier jedoch im Zentrum der Argumentation stehen.

Die Box-Plots dienen der graphischen Darstellung zwischen der vorhergesagten Mortalität durch den modifizierten qSOFA-Score und der tatsächlichen innerklinischen Mortalität. Hierbei lässt sich vor allem in den ersten beiden Quartilen eine gute Korrelation erkennen. Das dritte Quartil hat deutlich weniger Patienten als das erste und zweite Quartil, sodass die Vorhersage hier aufgrund der Fallzahllimitation unschärfer wird, jedoch den Bereich grob abbildet. Das vierte Quartil beinhaltet keine Patienten, sodass kein Box-Plot erstellt werden konnte. Hierbei muss erwähnt werden, dass die Unschärfe in der Vorhersage durch eine größere Kohorte noch einmal validiert werden sollte.

Des Weiteren wurde bei der Kaplan-Meier-Kurve Patienten mit einem qSOFA-Score von null Punkten und Patienten mit einem qSOFA-Score von einem Punkt graphisch aufgetragen (siehe Abbildung 11). Um die beiden Sterbekurven miteinander zu vergleichen, wurde darüber hinaus ein Log-Rank-Test durchgeführt. Darin bestätigte sich, dass Patienten mit einem qSOFA-Score von einem Punkt statistisch signifikant häufiger verstarben als Patienten mit einem qSOFA-Score von null Punkten.

Die Ergebnisse meiner Datenanalyse zu der Frage, ob der präklinisch erhobene qSOFA-Score einen Einfluss auf die innerklinische Mortalität und Morbidität aufweist, bestätigt zum Teil die Ergebnisse größerer Studien (Seymour et al. 2016; Brink et al. 2019). Aufgrund der hier gewonnenen Erkenntnisse wäre es sinnvoll, diese Ergebnisse wegen der limitierten Fallzahl und dem retrospektiven Studiendesign mit einer prospektiven multizentrischen Studie bei höheren Fallzahlen zu vergleichen und zu validieren.

Künftig sollen die Daten aus der Regressionsanalyse des modifizierten qSOFA-Scores über ein portables Endgerät mittels einer App im Rettungsdienst Northeim auch praktisch eingesetzt werden. Damit wäre es möglich, im Rahmen der präklinischen Erstversorgung zum einen die Wahrscheinlichkeit einer Sepsis zu prüfen. Zum anderen wäre auch die Möglichkeit gegeben, die zu erwartende Mortalität zu berechnen und den Patienten damit in Risiko-Kategorien einzuordnen und im Zielkrankenhaus zu übergeben. So könnte eine präklinisch berechnete deutlich erhöhte Mortalitätswahrscheinlichkeit bei einem Patienten einen positiven Einfluss auf den innerklinischen Behandlungspfad haben.

Die folgende Tabelle 19 dokumentiert noch einmal zusammengefasst alle signifikanten Ergebnisse meiner Studienarbeit.

Tabelle 19: Signifikante Parameter

Parameter	p-Wert
Alter	0,03
Akutes Nierenversagen	0,04
Sepsifokus Pneumonie	0,015
arterieller Mitteldruck (präklinisch)	0,005
Blutdruck systolisch (präklinisch)	< 0,0001
qSOFA Score (präklinisch)	0,001
Temperatur (präklinisch)	< 0,0001
Vigilanz (präklinisch)	0,03
arterieller Mitteldruck (innerklinisch)	< 0,0002
Blutdruck (innerklinisch)	< 0,0001
qSOFA Score (innerklinisch)	< 0,0001
Temperatur (innerklinisch)	< 0,0001
Laktat	0,001
Leukozyten	0,042
Kreatinin	0,024
Krankenhausliegedauer	0,0001

5 Zusammenfassung

Zusammenfassend lässt sich konstatieren, dass das Erkennen der Sepsis und damit auch die Einleitung einer Therapie nicht ausreichend früh sondern zu spät erfolgen. Die Weichenstellung erfolgt häufig erst innerklinisch und damit mit einem deutlichen Zeitverlust. Die Dramatik des Krankheitsbildes wird zu häufig verkannt. Die Begründung liegt meiner Auffassung nach darin, dass die Sepsis zum einen in der Rettungsdienstaus- und -fortbildung immer noch deutlich unterrepräsentiert ist. Zum anderen gibt es keinen spezifischen Vitalparameter oder Blutwert, der das Vorliegen einer Sepsis klar bestätigt oder ausschließt. Im Ergebnis führt dies dazu, dass Krankentransportwagen alarmiert werden, die, ohne die häufig bereits gestellte Diagnose noch einmal zu überprüfen, den Patienten mit deutlichem Zeitverzug in das Zielkrankenhaus transportieren. Die gestellte, oftmals sehr allgemeine Diagnose wird dort nach *Manchester Triage System* (MTS) geringer eingestuft und der Patient wird damit auch in der Reihenfolge der Behandlung niedriger priorisiert.

Die Konsequenz daraus ist, dass die Behandlung in der Notaufnahme mit Verzögerung gestartet wird und durch allgemeine Maßnahmen wie Blutentnahme und Aufnahme-procedure aufgehalten wird. Ein Arztkontakt erfolgt teilweise erst nach Erhalt der Blutwerte, die erste Hinweise auf die Sepsis liefern können. Somit kann auch erst dann eine kalkulierte antibiotische Therapie gestartet werden, die unter anderem über den Erfolg der ganzen Behandlung entscheidet. Für die innerklinischen Entscheidungen müssten die Parameter des modifizierten qSOFA-Scores bereits vorliegen sowie die Maßnahmen des One-Hour-Bundles konsequent angewendet werden.

Die in der Studienarbeit ausgewerteten Daten zeigen, dass der qSOFA-Score als präklinisches Instrument eine Möglichkeit bietet, eine Sepsis zu detektieren. Jedoch beinhaltet dieser Score Schwächen. Diese Schwächen des qSOFA-Scores lassen sich durch den Einsatz des modifizierten qSOFA-Scores reduzieren. Deshalb sollte dessen Anwendung in der präklinischen Notfallversorgung zukünftig bevorzugt werden.

Die Diagnose Sepsis wird auch weiterhin immer nur in der Zusammenschau der Befunde gestellt werden können. Dennoch ist das frühe Äußern des Sepsis-Verdachts maßgeblich für die Überlebenschancen des Patienten. Der Einfluss auf die innerklinische Mortalität und Morbidität ist gegeben. Deshalb müsste zukünftig der Verdacht auf eine Sepsis nach Anwendung des modifizierten qSOFA-Scores durch den Rettungsdienst früh geäußert werden. Nach der erfolgten innerklinischen Betrachtung kann gegebenenfalls deeskaliert

werden, sofern sich der Verdacht nicht bestätigen sollte. Ohne dieses konsequente Handeln vergeht zu viel Zeit bis zur Diagnosestellung, was zur Verschlechterung des Outcomes eines Patienten führen kann.

Die Umsetzung dieses Ergebnisses erfordert, dass bei allen im Rettungsdienst tätigen Personen der Blick auf eine möglicherweise vorliegende Sepsis geschärft wird, indem zu diesem Thema regelmäßige Fortbildungen durchgeführt werden, die *Standard Operation Procedures* angepasst werden und auf deren konsequente Einhaltung geachtet wird.

6 Literaturverzeichnis

- Amboss (2021a): Sepsis. <https://www.amboss.com/de/wissen/Sepsis>, abgerufen am: 21.02.2021
- Arefian H, Heublein S, Scherag A, Brunkhorst FM, Younis MZ, Moerer O, Fischer D, Hartmann M (2017): Hospital-related cost of sepsis: A systematic review. *J Infect* **74**, 107–117
- Askim Å, Moser F, Gustad LT, Stene H, Gundersen M, Åsvold BO, Dale J, Bjørnsen LP, Damås JK, Solligård E (2017): 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* **25**, 56
- Avoxa – Mediengruppe Deutscher Apotheker GmbH (2021): Sepsis: Der heimliche Killer. [https://www.pharmazeutische-zeitung.de/ausgabe-152016/der-heimliche-killer/Abb. 2](https://www.pharmazeutische-zeitung.de/ausgabe-152016/der-heimliche-killer/Abb.2), abgerufen am: 26.11.2021
- Beğenen M, Durak VA, Akalın H, Armağan E (2020): Evaluation of prognostic value of MEDS, MEWS, and CURB-65 criteria and sepsis I and sepsis III criteria in patients with community-acquired infection in emergency department. *Hong Kong J Emerg Med* **27**, 277–285
- Bodí M, Ardanuy C, Olona M, Castander D, Diaz E, Rello J (2001): Therapy of ventilator-associated pneumonia: the Tarragona strategy. *Clin Microbiol Infect* **7**, 32–33
- Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ (1992): 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* **101**, 1644–1655
- Brink A, Alsmá J, Verdonschot RJCG, Rood PPM, Zietse R, Lingsma HF, Schuit SCE (2019): Predicting mortality in patients with suspected sepsis at the Emergency Department; A retrospective cohort study comparing qSOFA, SIRS and National Early Warning Score. *PLOS ONE* **14**, e0211133
- Brunkhorst FM, Weigand M, Pletz M, Gastmeier P, Lemmen S, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weyland A, Marx G, Bucher M et al. (2020a): S3-Leitlinie Sepsis - Praevention, Diagnose, Therapie und Nachsorge (Kurzversion)
- Brunkhorst FM, Weigand M, Pletz M, Gastmeier P, Lemmen S, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weyland A, Marx G, Bucher M et al. (2020b): S3-Leitlinie Sepsis - Praevention, Diagnose, Therapie und Nachsorge (Langversion)
- Christ M, Bertsch T, Geier F (2017): Sepsis 3.0 kritisch beleuchtet. *Notfall Rettungsmed* **20**, 390–395
- Cohen J (2002): The immunopathogenesis of sepsis. *Nature* **420**, 885–891
- Engel C, Brunkhorst FM, Bone H-G, Brunkhorst R, Gerlach H, Grond S, Gruendling M, Huhle G, Jaschinski U, John S et al. (2007): Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Med* **33**, 606–618
- Engelmann L, Schmitt DV (2014): "Tarragona-Strategie"--adäquate Antibiotikatherapie auf der Intensivstation. *Med Klin Intensivmed Notfmed* **109**, 156–161
- Fischer M, Kehrberger E, Marung H, Moecke H, Prückner S, Trentzsch H, Urban B (2016): Eckpunktepapier 2016 zur notfallmedizinischen Versorgung der Bevölkerung in der Prähospitalphase und in der Klinik. *Notfall Rettungsmed* **19**, 387–395

- Fleischmann C, Thomas-Rueddel DO, Hartmann M, Hartog CS, Welte T, Heublein S, Dennler U, Reinhart K (2016): Hospital Incidence and Mortality Rates of Sepsis. *Dtsch Arztebl Int* 113, 159–166
- Gaieski DF, Mikkelsen ME, Band RA, Pines JM, Massone R, Furia FF, Shofer FS, Goyal M (2010): Impact of time to antibiotics on survival in patients with severe sepsis or septic shock in whom early goal-directed therapy was initiated in the emergency department. *Crit Care Med* 38, 1045–1053
- Helios (2021): Über uns: Helios Klinik Northeim. <https://www.helios-gesundheit.de/kliniken/northeim/unser-haus/ueber-uns/>, abgerufen am: 23.02.2021
- Hipler U-C, Elsner P (2006): Biofunctional textiles and the skin (Current problems in dermatology 33); Karger, Basel, New York 2006
- Jones AE, Trzeciak S, Kline JA (2009): The Sequential Organ Failure Assessment score for predicting outcome in patients with severe sepsis and evidence of hypoperfusion at the time of emergency department presentation. *Crit Care Med* 37, 1649–1654
- Kumar A (2010): Early antimicrobial therapy in severe sepsis and septic shock. *Curr Infect Dis Rep* 12, 336–344
- Landesamt für Statistik Niedersachsen (2021d): Bevölkerung nach Geschlecht; Fläche, Bevölkerungsdichte (Gemeinde). <https://www1.nls.niedersachsen.de/statistik/default.asp>, abgerufen am: 23.02.2021
- Lenkewitz B (2019): SOP Rettungsdienst LK Northeim Sepsis
- Levy MM, Evans LE, Rhodes A (2018): The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update. *Intensive Care Med* 44, 925–928
- Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent J-L, Ramsay G (2003): 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med* 29, 530–538
- Liu V, Escobar GJ, Greene JD, Soule J, Whippy A, Angus DC, Iwashyna TJ (2014): Hospital deaths in patients with sepsis from 2 independent cohorts. *JAMA* 312, 90–92
- Ludick BD, Howard IL, Howland IR, Pillay Y, Castle NR (2020): The use of screening tools in the early recognition of sepsis in the prehospital adult patient: a review of the literature. *Qatar Med J* 2019
- Niedersächsisches Vorschrifteninformationssystem (2021c): Niedersächsisches Rettungsdienstgesetz (NReTTDG) in der Fassung vom 2. Oktober 2007. <http://www.nds-voris.de/jportal/jsessionid=33D29F0F99235A821891DDC17A5BD625.jp12?quelle=jlink&query=RettDG+ND&psml=bsvorisprod.psml&max=true&aiz=true#jlr-RettDGND2007V3P10>, abgerufen am: 22.02.2021
- Perman SM, Mikkelsen ME, Goyal M, Ginde A, Bhardwaj A, Drumheller B, Sante SC, Agarwal AK, Gaieski DF (2020): The sensitivity of qSOFA calculated at triage and during emergency department treatment to rapidly identify sepsis patients. *Sci Rep* 10, 20395
- Rhee C, Gohil S, Klompas M (2014): Regulatory mandates for sepsis care--reasons for caution. *N Engl J Med* 370, 1673–1676
- Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, Colombara DV, Ikuta KS, Kissoon N, Finfer S et al. (2020): Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet* 395, 200–211
- Rudd KE, Kissoon N, Limmathurotsakul D, Bory S, Mutahunga B, Seymour CW, Angus DC, West TE (2018): The global burden of sepsis: barriers and potential solutions. *Crit Care* 22, 232

- Santella B, Folliero V, Pirofalo GM, Serretiello E, Zannella C, Moccia G, Santoro E, Sanna G, Motta O, Caro F de et al. (2020): Sepsis-A Retrospective Cohort Study of Bloodstream Infections. *Antibiotics* (Basel) 9
- Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, Rubenfeld G, Kahn JM, Shankar-Hari M, Singer M et al. (2016): Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 315, 762–774
- Shimazui T, Nakada T-A, Walley KR, Oshima T, Abe T, Ogura H, Shiraishi A, Kushimoto S, Saitoh D, Fujishima S et al. (2020): Significance of body temperature in elderly patients with sepsis. *Crit Care* 24, 387
- Uhel F, Peters-Sengers H, Falahi F, Scicluna BP, van Vught LA, Bonten MJ, Cremer OL, Schultz MJ, van der Poll T (2020): Mortality and host response aberrations associated with transient and persistent acute kidney injury in critically ill patients with sepsis: a prospective cohort study. *Intensive Care Med* 46, 1576–1589
- Vincent J-L, Opal SM, Marshall JC, Tracey KJ (2013): Sepsis definitions: time for change. *The Lancet* 381, 774–775
- Weiskopf D, Weinberger B, Grubeck-Loebenstien B (2009): The aging of the immune system. *Transpl Int* 22, 1041–1050
- World Medical Association (2021b): Declaration of Helsinki. <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>, abgerufen am: 21.02.2021
- Yang Y, Yang KS, Hsann YM, Lim V, Ong BC (2010): The effect of comorbidity and age on hospital mortality and length of stay in patients with sepsis. *J Crit Care* 25, 398–405

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Professor Dr. med. Tobias Meister, und Herrn Dr. med. Martin Floer für die Unterstützung bei der Planung und Erstellung der Dissertation. Insbesondere hatten beide immer ein offenes Ohr und einen guten Rat bei Problemen oder Schwierigkeiten in der praktischen Umsetzung für mich.

Desweiteren möchte ich mich bei Herrn Dr. med. Bodo Lenkewitz für den Anstoß zu dieser Dissertation und für die Begeisterung für das Thema bedanken. Nur durch seine Bemühungen war die Aufnahme dieser Studienarbeit überhaupt umsetzbar.