

Aus der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Vergleich von drei Modellen zur Stratifikation von
Sepsispatienten mit dem PIRO-Klassifikationssystem

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Stephan Stengel

aus Gunzenhausen

Datum der Promotion: 16.06.2018

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung

1.1. Einordnung der Sepsis.....	1
1.1.2. Geschichte der Sepsis.....	1
1.2. Hintergrund	2
1.3. Analogie zum TNM-System im Rahmen der Krebstherapie	3
1.4. Entwicklung des PIRO-Klassifikationssystems	4
1.5. Drei PIRO-Anwendungen	5
1.6. Studienziel	6

2. Patienten und Methoden

2.1. Studiendesign und Studienrahmen	7
2.2. Studienlokalisierung	7
2.3. Ablauf der Datenerhebung	8
2.4. Ethikvotum	8
2.5. Ein/Ausschlusskriterien.....	9
2.6. Aufnahmevisite	9
2.7. Verlaufsvisite	11
2.7. Sepsiskriterien	12
2.8. Intensivmedizinische Scores	13
2.8.1. APACHE-II-Score – Acute Physiology and Chronic Health Evaluation-Score.....	13
2.8.2. SAPS-II – Simplified Acute Physiology Score.....	13
2.8.3. SOFA-Score – Sequential Organ Failure Assessment-Score.....	14
2.9. Die drei PIRO-Konzepte	14
2.10. Statistische Analyse.....	17

3. Ergebnisse

3.1. Basischarakteristika.....	18
3.2. Alter als Einflussgröße	20
3.3. Betrachtung der Verteilung der PIRO-Punktsommen der Studienpopulation	22
3.3.1 Moreno et al	23
3.3.2 Rubulotta et al	24
3.3.3. Howell et al	24
3.4. Betrachtung der Studienpopulation hinsichtlich der Korrelation zwischen PIRO-Klassifikationsvariablen und Mortalität (einzeln/gesamt)	25
3.5. Einteilung der Studienpopulation anhand der PIRO-Gesamtpunktzahl und Zusammenhang mit der Mortalität.....	26
3.5.1 Moreno et al	27
3.5.2 Rubulotta et al	28
3.5.3 Howell et al	28
3.6. Betrachtung der Trennschärfe der bearbeiteten PIRO-Konzeptionen.....	28
3.6.1. Vergleich der Trennschärfe der drei PIRO Konzepte	29
3.6.2. Betrachtung der wechselseitigen Trennschärfe – paarweiser Vergleich der ROC-Werte	30

4. Diskussion

4.1. Hauptergebnis.....	31
4.2. Unterschiede der Basischarakteristika	31
4.2.1. Unterschiede der Mortalitätsraten in den Primärpopulationen	33
4.3. Verteilung der PIRO-Punktsommen	34
4.4. Korrelation zwischen PIRO-Klassifikationsvariablen und Mortalität	35
4.4.1. Alter als Einflussgröße	37
4.5. Stratifizierung der PIRO-Studienpopulation.....	37

Inhaltsverzeichnis

4.6. Trennschärfe der PIRO-Konzepte	38
4.7. Limitierungen	41
4.8. Abschluss und Ausblick	41
5. Literaturverzeichnis.....	44
Eidesstattliche Versicherung.....	51
Lebenslauf.....	53
Danksagung.....	54

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Definition der Komorbiditäten	Seite 10
Tabelle 2	Definition für Sepsis, schwere Sepsis und septischen Schock	Seite 12
Tabelle 3	SOFA-Score	Seite 14
Tabelle 4	PIRO-Klassifikationssystem nach Moreno et al	Seite 15
Tabelle 5	PIRO-Klassifikationssystem nach Rubulotta et al	Seite 16
Tabelle 6	PIRO-Klassifikationssystem nach Howell et al	Seite 16
Tabelle 7	Basischarakteristika der Studienpopulation	Seite 19
Tabelle 8	Infektionsfoci und Häufigkeiten	Seite 20
Tabelle 9	Einteilung des Patientenalters in Gruppen und deren Mortalität	Seite 21
Tabelle 10	univariate logistische Regressionsanalyse zur Darstellung des Risikos der Mortalität bei einem Anstieg von je einem Punkt im jeweiligen Klassifikationssystem	Seite 25
Abbildung 1	Flussdiagramm zur Studienpopulation	Seite 9
Abbildung 2	Grafische Darstellung der Einteilung des Patientenalters in Gruppe und deren Mortalität	Seite 21
Abbildung 3	Zur deskriptiven Statistik bei Moreno et al	Seite 22
Abbildung 4	Zur deskriptiven Statistik bei Rubulotta et al	Seite 23
Abbildung 5	Zur deskriptiven Statistik bei Howell et al	Seite 24
Abbildung 6	Zusammenhang zwischen einer steigenden PIRO-Gesamtpunktzahl und Mortalität bei Moreno et al	Seite 26
Abbildung 7	Zusammenhang zwischen einer steigenden PIRO-Gesamtpunktzahl und Mortalität bei Rubulotta et al	Seite 27
Abbildung 8	Zusammenhang zwischen einer steigenden PIRO-Gesamtpunktzahl und Mortalität bei Howell	Seite 28
Abbildung 9	ROC-Kurven der geprüften PIRO-Konzepte	Seite 29

Abkürzungsverzeichnis

AIDS	Acquired immunodeficiency Syndrome
AF	Atemfrequenz
APACHE-Score	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation Score
APS	Acute Physiology Score
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
AUC	Area-under-the-curve
BIPAP	Biphasic Positive Airway Pressure Ventilation
BPW	Biphasic Waveform Analysis
BRIC	Brasilien, Russland, Indien, China
BUN	Blood-Urea-Nitrogen
CAP	Community acquired Pneumonia
CC	Congestive Cardiac failure
CDC	Center for Disease Control
CLD	Chronic Liver disease
COPRA	Computer Organized Patient Report Assistent
CPAP	Continous Positive Airway Pressure Ventilation
CPR	kardiopulmonale Reanimation
CRP	C-reaktives Protein
DAA	Drotrecogin alpha activated
DSG	Deutsche Sepsis Gesellschaft
eCRF	electronic Case Report Form
ERC	European Resuscitation Council (Guidelines)
ESM	Electronic Supplementary Material
FIO ₂	Fraction of inspired oxygen
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HAP	Hospital acquired Pneumonia
HCA	Health Care associated Infection
HER2	Human Epidermal Growthfactor Receptor 2
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HLM	Heart, Lung, Malfunction of other organs

Abkürzungsverzeichnis

HNO	Hals-Nase-Ohren-Heilkunde
HWI	Harnwegsinfektion
KKS	Koordinierungszentrum für klinische Studien
MEDS-Score	Mortality in Emergency Department Sepsis Score
N.A.	nicht angegeben
OF	Organfailure
OD	Organdysfunktion
P _{max}	maximaler Beatmungsdruck
PCT	Procalcitonin
PEEP –	Positive Endexpiratoric Pressure
PMN-CD64-Index	Polymorphonuclear-CD64-Index
Prim	Primärpopulation
PROWESS	PROtein-C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis
PROGRESS	PROmoting Global Research Excellence in Severe Sepsis
ProADM	ProAdrenomedullin
ROC	Receiver Operator Characteristic
SACiUCI	Sepsis Adquirida na Comunidade internada em Unidades de Cuidados Intensivos
SAPS	Simplified Acute Physiology Score
SIRS	Systemic Inflammation Response Syndrom
SOAP-Studie	Sepsis Occurence in Acutely ill Patients-Studie
SOFA-Score	Sequential Organ Failure Assesement Score
SOP	Standard Operating Procedure
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
STD	Standardabweichung
suPAR	Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor
TISS score	Therapeutic Scoring Intervention System
TLR	Toll-like receptor
TNF- α -Inhibitor	Tumornekrose-alpha-Inhibitor
s-Trem1	soluble Triggering receptor expressed on myeloid cells
Val I & II	Kontrollgruppe bzw Validierungsgruppe I & II bei Howell et al
VAP	Ventilator-associated-Pneumonia

Zusammenfassung

Das Auftreten einer Sepsis gehört bei kritisch kranken Patienten zu den häufigsten und schwersten Komplikationen. Die Erkrankung ist mit hohen Mortalitätsraten, hohen Kosten und massiven Folgebeeinträchtigungen assoziiert. Die starke Heterogenität von Sepsispopulationen ist ein Problem in der Sepsisforschung. Durch eine verbesserte Einteilung in bestimmte Subgruppen könnten systematische Fehler und Verzerrungen vermieden werden. In Anlehnung an das TNM-System wurde 2002 im Rahmen des Toronto Roundtables das PIRO-Klassifikationssystem – Prädisposition, Infektion, Response und Organdysfunktion – eingeführt. Gegenstand dieser Studie war, die Leistungsfähigkeit zur Vorhersagewahrscheinlichkeit von drei bereits publizierten Konzepten anhand einer eigenen Studienpopulation zu testen.

Bei dieser Untersuchung handelte es sich um eine prospektive, nicht-interventionelle, klinische Observationsstudie an der fünf anästhesiologisch geführte Intensivstationen der Charité-Universitätsmedizin Berlin teilnahmen. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten, die im vorgegebenen Zeitraum eine Sepsis entwickelten. Als Referenzkonzepte wurden die publizierten PIRO-Konzeptionen von Moreno et al, Rubulotta et al und Howell et al hinsichtlich ihrer Leistungsfähigkeit an der Studienpopulation verglichen.

Von insgesamt 697 erfassten Patienten entwickelten 278 Patienten eine Sepsis. Die Krankenhaussterblichkeit betrug 16,2%. Unter Anwendung der PIRO-Kriterien an der Studienpopulation zeigte sich eine steigende Krankenhaussterblichkeit bei steigender PIRO-Punktzahl. Die berechneten Odds-Ratios waren für das PIRO-Klassifikationssystem von Rubulotta et al 1.282 (95% KI 1.079-1.524), für Howell et al 1.256 (95% KI 1.146-1.367) und für Moreno et al 1.070 (95% KI 1.041-1.100). Die berechneten AUC's betragen für Howell et al 0.751 (95% KI 0.696-0.801), für Moreno et al 0.743 (95% KI 0.687-0.793) und für Rubulotta et al 0.646 (95% KI 0.587-0.702). Im paarweisen Vergleich zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen Moreno und Rubulotta ($P=0.046$) und Howell und Rubulotta ($P=0.035$), zu Ungunsten Rubulottas. Alle drei Konzeptionen waren für die Studienpopulation anwendbar. In der Analyse fanden sich leichte Unterschiede. Es war jedoch nicht möglich, einem Klassifikationssystem deswegen den Vorzug zu geben. Allgemein zeigt das PIRO-Klassifikationssystem eine gute Leistungsfähigkeit. Vor allem für die Kategorie Response, aber auch für Prädisposition und Infektion sind zukünftige Entwicklungen notwendig. Die Kategorie Organdysfunktion zeigt bereits jetzt gute Ergebnisse.

Abstract

The occurrence of sepsis is one of the most common and severe complications in critically ill patients. The disease is associated with high mortality rates, other illnesses and health issues and considerable financial costs. The strong heterogeneity of sepsis populations is a problem in sepsis research. Improved classification into certain subgroups could avoid systematic errors and biases. Referring to the TNM system, the PIRO classification system - predisposition, infection, response and organ dysfunction - was introduced in the context of the Toronto Roundtable in 2002. The aim of this study is to test the performance of three already published concepts to predict mortality in sepsis patients using a separate study population. This study is a prospective, non-interventional, clinical observation study conducted at five anesthesiology headed intensive care units of the Charité-Universitätsmedizin Berlin. Adult patients who developed sepsis in the given period were included in the study. The published PIRO reference concepts of Moreno et al, Rubulotta et al and Howell et al were compared regarding their performance in the study population. Out of a total of 697 patients, 278 patients developed sepsis. The hospital mortality rate was 16.2%. Using the PIRO criteria in the study population, there was an increase in hospital mortality with increasing PIRO scores. The calculated odds ratios for the PIRO classification system of Moreno et al were 1.070 (95% CI 1.041-1.100), for Rubulotta et al 1.282 (95% CI 1.079-1.524) and for Howell et al 1.256 (95% CI 1.146- 1,367). The calculated AUC for Moreno et al was 0.743 (95% CI 0.687-0.793), for Rubulotta et al 0.646 (95% CI 0.587-0.702) and for Howell et al 0.751 (95% CI 0.696-0.801). In paired comparison, significant differences were found between Moreno and Rubulotta ($P = 0.046$) and Howell and Rubulotta ($P = 0.035$) with some disadvantages for the concept of Rubulotta. All three concepts were applicable to the study population. Although the analysis showed slight differences, it was, however, not possible to give preference to a classification system. In general, the PIRO classification system showed good performance. In particular, for the category response, but also for predisposition and future infection developments. The organ dysfunction category showed good results (1).

1. Einleitung

1.1. Einordnung der Sepsis

Das Auftreten einer Sepsis gehört bei kritisch kranken Patienten mit Infektionen zu den häufigsten und schwersten Komplikationen (1,2). Trotz kontinuierlicher Verbesserungen in der Krankenversorgung ist die Inzidenz der Sepsis in den letzten Dekaden angestiegen (3,4). Entwicklungen in der Medizin mit in der Folge invasiveren Maßnahmen und Möglichkeiten sowie die demographische Entwicklung mit einer zunehmenden Anzahl an multimorbiden Patienten sind unter anderem als Ursachen zu sehen (4). Neben einer nach wie vor hohen Mortalitätsrate und einem hohen volkswirtschaftlichen Aufwand (3) sind die Folgen eines intensivstationären Aufenthaltes aufgrund einer Sepsis beträchtlich. Die Erkrankung ist mit vielen ernsthaften physischen und psychischen Folgebeeinträchtigungen assoziiert (5).

1.1.2. Geschichte der Sepsis

Das Krankheitsbild der Sepsis war schon dem Arzt Hippokrates (460-370 v. Chr.) in der griechischen Antike bekannt. Das Wort Sepsis leitet sich aus dem altgriechischen Wort σήψη - sípsi für „faules Fleisch“ oder „Fäulnis“ ab. Den klinischen Verlauf für einen septischen Schock schilderte er: „bei anhaltendem Fieber ist es gefährlich, wenn die Außenteile kalt sind, aber die Innenteile glühend heiß“ (6).

Über zweitausend Jahre später, im Jahr 1914, entwickelte Hugo Schottmüller eine theoretische Grundlage zur Definition dieser Erkrankung. Eine Sepsis läge dann vor, „wenn sich innerhalb des Körpers ein Herd gebildet hat, von dem konstant oder periodisch pathogene Bakterien in den Blutkreislauf gelangen und zwar derart, dass durch diese Invasion subjektive und objektive Krankheitserscheinungen ausgelöst werden“ (7). Das zeitweise Vorhandensein von Bakterien in der Blutbahn und eine dadurch ausgelöste Symptomatik wurde seitdem als Grundstein zum Verständnis des Sepsis-Konzepts aufgefasst. Die Interaktion zwischen dem betroffenen Organismus und dem eindringenden pathogenen Erreger ist heute durch kontinuierlichen Erkenntnisgewinn in der medizinischen Forschung besser verstanden, sodass die Erkrankung differenzierter betrachtet werden kann. Der Begriff des SIRS wurde 1991 im Rahmen der Konsensuskonferenz für Sepsis und Organversagen eingeführt. In diesem Zusammenhang entstanden auch die klinischen Definitionen von schwerer Sepsis und septischem Schock (8).

Hierbei wurde der von Roger Bone (9) im Jahr 1989 formulierte Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer lokalen Infektion und der periodischen oder kontinuierlichen Invasion von Bakterien oder deren Produkten in die Blutbahn postuliert. Somit spielt die Reaktion der Immunabwehr des Organismus auf diese Infektion eine bedeutende Rolle. Folgen dieser Invasion sind eine überschießende systemische Immunantwort des Organismus und eine konsekutiv auftretende Organdysfunktion bis hin zum Versagen (8,9). Die Anwendung dieser Definitionen hat sich seitdem weltweit im klinischen Alltag etabliert. Die diagnostische Leistungsfähigkeit zur Identifikation von Patienten mit Sepsis, der Krankheitsschwere und auch des Outcomes besitzt eine eingeschränkte Aussagekraft (10). Auch in der klinischen Forschung zeigten sich die Schwächen der Sepsisdefinitionen. Studienpopulationen mit Sepsis waren durch ihre Heterogenität schwer vergleichbar, die Stratifikation von Patienten mit Sepsis nur ansatzweise möglich und damit die Aussagekraft von klinischen Studien häufig begrenzt (10). Es traten in diesem Zeitraum hohe Mortalitätsraten von 32% bei schwerer Sepsis beziehungsweise 54% bei Vorhandensein eines septischen Schocks (2) auf. Fast zwei Dekaden später sind im internationalen Vergleich die Gesamtmortalitätsraten für Sepsis (27%), schwerer Sepsis (32%) und septischem Schock (54%) unverändert hoch. Wobei es relevante Unterschiede zwischen den einzelnen Regionen gibt. Aktuell beträgt in Deutschland die Mortalitätsrate bei Sepsis und schwerer Sepsis beispielsweise 20% und 24% (11).

1.2. Hintergrund

Zur Einteilung der Erkrankungsschwere bei kritisch kranken Patienten haben verschiedene intensivmedizinische Scoring-Systeme Verwendung gefunden. Anwendungen wie der 1985 eingeführte Apache-II-Score (12) und der 1994 eingeführte SAPS II (13) dienen vor allem der Einschätzung des Mortalitätsrisikos, beziehen sich jedoch nicht ausschließlich auf Sepsispopulationen. Sie vermitteln eine Einschätzung zur allgemeinen Erkrankungsschwere bei kritisch kranken Patienten. Der 1996 eingeführte SOFA-Score (14) hat sich als guter Prädiktor der Krankenhaussterblichkeit bei einer Sepsis gezeigt. Die Aussagekraft jedoch ist limitiert, da nur das Ausmaß von Organdysfunktionen abgebildet wird, dies aber nur einen Teilaspekt im Rahmen des komplexen Geschehens einer Sepsis darstellt und andere für das Outcome relevante Größen keine Rolle spielen.

Die starke Heterogenität von Sepsispopulationen ist ein Problem in der Sepsisforschung. Für

neue Entwicklungen und Therapieansätze ist eine objektive Patientenstratifikation in klinischen Studien sehr wichtig (1,15). Beispielsweise sind hinsichtlich der Immunmodulation bei Sepsis in der Literatur einige mögliche Therapieoptionen zu finden (16). Bislang sind jedoch viele Versuche, neue pharmakologische Adjuvanzen in die Sepsistherapie einzubringen, gescheitert, obwohl sie theoretisch, im Tiermodell und beim Menschen vielversprechend waren. Als Beispiel hierfür dient die Applikation der rekombinant hergestellten Form des aktivierten Protein C Drotrecogin alpha (DAA, Xigris[®]) bei einer schweren Sepsis (15,17). Somit liegt die Vermutung nahe, dass eine Wirksamkeit nur in bestimmten Subgruppen vorhanden sein könnte.

Durch eine verbesserte Einteilung einer Sepsispopulation in bestimmte Subgruppen könnten systematische Fehler und Verzerrungen reduziert werden (17). In homogenen Subpopulationen könnte die Anwendung eines innovativen Medikaments oder Verfahrens die Therapie und in Folge das Outcome nachweislich verbessern (1,16,18).

1.3. Analogie zum TNM-System im Rahmen der Krebstherapie

Eine genaue individuelle Darstellung der Krankheitsschwere und eine präzise Stratifikation im Rahmen der Sepsis gestalten sich schwierig. In der Krebstherapie hat sich zur Stratifizierung und Klassifizierung von bösartigen Tumorerkrankungen das von Pierre Denoix zwischen 1943 und 1952 entwickelte TNM-System (19) bewährt, das seitdem stetig verbessert wurde und sich zu einem weltweit verwendeten Standardklassifikationssystem in der Krebstherapie etabliert hat. Mittlerweile konnten zahlreiche lokalisationsabhängige Untergruppen bei verschiedenen Tumorentitäten sowie verschiedene Kategorisierungsansätze (klinisch c, pathologisch p, ultraschall u) entwickelt werden. Alle Ansätze beinhalten die drei Kategorien Tumor T für die Tumorausdehnung, Lymphknoten N (Nodes) für den Lymphknotenbefall und M für das Vorhandensein von Metastasen (20). Außerdem sind histopathologische Gesichtspunkte wie der Differenzierungsgrad G (Grading) sowie genetische Determinanten eingebracht worden, wie zum Beispiel der HER2-Rezeptor zur Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms (21). Dadurch ist eine bessere individuelle Patienteneinteilung bezüglich der Erkrankungsschwere, der Prognose und der Therapieoptionen möglich geworden.

1.4. Entwicklung des PIRO-Klassifikationssystems

Das Krankheitsbild der Sepsis zeigt Ähnlichkeiten zu bösartigen Tumorerkrankungen hinsichtlich der Komplexität des Krankheitsbildes, dem therapeutischen Aufwand, den Kosten und auch der Sterblichkeit (11,22,23). In diesem Zusammenhang wurde im Rahmen des Toronto Sepsis Roundtable im Jahr 2002 zur verbesserten Kategorisierung von Sepsispatienten ein innovatives Klassifikationssystem diskutiert. Die verwendete Abkürzung PIRO – Prädisposition (P), Infektion/Insult (I), Response (R) und Organdysfunktion (O) – wurde in Anlehnung an das TNM-System eingeführt (1,20).

Die Kategorie Prädisposition P soll Faktoren benennen, die vor der akuten Erkrankungssituation bestehenden Konditionen des Patienten betreffen und beim Auftreten einer Sepsis mit einem negativen Einfluss auf den Krankheitsverlauf assoziiert sind. Dies können Komorbiditäten, vorherige Therapien, Alter, Geschlecht, Umweltfaktoren, sozioökonomische und genetische Faktoren sein (20,24).

Die Infektionskategorie I ist eng mit der Immunantwort des Individuums verbunden, da in dieser Domäne die auslösenden bzw. beeinflussenden Faktoren einer überschießenden Immunreaktion zusammengestellt sind. Dies kann Faktoren wie Infektionslokalisation, Ausdehnung, Erregerart und deren Virulenz, Toxinbildung sowie Akquirierungsart der Infektion betreffen (20,25).

Die Kategorie Response R definiert die Immunreaktion des Organismus auf eine Infektion. Im Idealfall sollte in dieser Kategorie eine klare Abgrenzung zu Situationen, in denen eine Immunantwort im Rahmen eines SIRS ohne Infektion vorliegt, möglich sein. Diese Kategorie kann neben klinischen Parametern wie Temperatur, Blutdruck und Herzfrequenz auch verschiedene laborchemische Parameter, zirkulierende Zellen und Moleküle als Biomarker beinhalten (20,26).

Eine Organdysfunktion im Rahmen einer Sepsis kann die Folge einer überschießenden Immunantwort sein. Diese kann reversibel oder irreversibel sein (20). In den aktuell publizierten Arbeiten (27–29) wird diese Kategorie üblicherweise mit dem SOFA-Score bzw. einer modifizierten Form dargestellt (30).

In allen PIRO-Kategorien, vor allem aber in den Kategorien P, I und R wäre die Implementierung von genetischen Faktoren sinnvoll. Es bestehen keine Zweifel an einem Zusammenhang dieser Faktoren mit Auftreten und Outcome einer Sepsis. Aktuell fehlen jedoch etablierte Anwendungen im klinischen Alltag (20,31,32).

1.5. Drei PIRO-Anwendungen

Die während des Sepsis-Roundtables in Toronto im Jahr 2002 postulierte Idee des PIRO-Konzepts fand unter Intensivmedizinern weltweit Beachtung. Verschiedene Arbeitsgruppen begannen anhand eigener Populationen Konzepte zu entwickeln. Einige zielten darauf ab, Subpopulationen zu beleuchten, beispielsweise Sepsispatienten mit Ventilator-assoziiertes Pneumonie oder ambulant erworbener Pneumonie (33,34). Die hier bearbeiteten Klassifikationssysteme von Rui Moreno et al (27), Francesca Rubulotta et al (28) und Michael Howell et al (29) beschäftigen sich mit der Sepsis verschiedenen Ursprungs. Rui Moreno et al (27) fasste in seiner im Jahr 2008 veröffentlichten Arbeit die Klassifikationsvariablen Response und Organdysfunktion zusammen zu P, I und O. Die Studienkohorte bestand aus einer Subpopulation einer nicht-interventionellen, multinationalen Multicenter-Studie mit der Bezeichnung SAPS3 Outcome Cohort (35). Eingeschlossen wurden 2.628 Intensivpatienten mit einer Sepsis und auftretenden Infektionen (27). In der im Jahr 2009 publizierten Arbeit Francesca Rubulottas et al (28) wurden alle vier Klassifikationsvariablen P, I, R, O verwendet. Die Daten entstammen einer retrospektiven Analyse zweier großer globaler Datenbanken mit kritisch kranken Patienten, die eine schwere Sepsis entwickelten. An der PROGRESS-Studie (36) nahmen 10.610 Patienten teil, an der PROWESS-Studie (37) 840 Patienten mit einer schweren Sepsis aus dem Nicht-Interventionsarm der Phase-III-Studie. Michael Howell et al (29) arbeitete ebenfalls mit den Klassifikationsvariablen P, I, R, O. Die im Jahr 2011 erschienene Studie basiert auf drei prospektiven Observationsstudien. Diese wurden im Folgenden als Derivationskohorte „Prim“ mit 2.132 Patienten und als Validierungskohorten „Val I“ mit 4.618 und „Val II“ mit 1.004 Patienten bezeichnet. Der Einschluss von Patienten erfolgte in der Rettungsstelle. Eingeschlossen wurden Patienten mit einer Sepsis und Patienten bei denen lediglich eine Infektion auftrat.

In den Arbeiten war es möglich, eigene Klassifikationsvariablen aus der Studienpopulation zu generieren. Die Ergebnisse dieser drei Studien stratifizierten die betreffende Population hinreichend, zudem wurde eine gute Diskriminierung erreicht. Die Konzepte und die Basischarakteristika unterschieden sich teilweise erheblich. Bislang gab es noch keine Evaluierung dieser Konzepte an einer unabhängigen Population. Deshalb wurde diese prospektive Observationsstudie an Intensivpatienten mit Sepsis durchgeführt. Es wurden ausschließlich Patienten mit einer Sepsis eingeschlossen, da dies die originäre Population des PIRO-Konzepts war (1,20).

1.6. Studienziel

In dieser Studie soll anhand einer Datenbank aus einer prospektiven Observationsstudie von Sepsispatienten die Anwendbarkeit publizierter PIRO-Konzepte gezeigt werden. Zusätzlich soll die Diskriminierungsfähigkeit der drei Klassifikationssysteme mit dem Endpunkt Krankenhaussterblichkeit evaluiert und verglichen werden. .

2. Patienten und Methoden

2.1. Studiendesign und Studienrahmen

Bei dieser Untersuchung handelt es sich um eine prospektive, nicht-interventionelle, klinische Observationsstudie für das ABx-Projekt (<http://dgai-abx.de>) (38,39) der Charité Universitätsmedizin Berlin. Zur Anwendung kamen verschiedene Konzeptionen zur PIRO-Klassifikation an einer eigenen Patientenpopulation. Der primäre Endpunkt dieser Arbeit war die Krankenhaussterblichkeit nach dem Auftreten einer Sepsis. Der Erhebungszeitraum wurde auf zwei definierte Zeiträume im Rahmen der Datenerhebung der Arbeitsgruppe ABx festgelegt. In dieser Arbeitsgruppe wurden zwischen 2006 und 2010 jährlich zwei Datenerhebungsperioden zu allen Patienten der an der Studie teilnehmenden Intensivstationen durchgeführt. Der Zeitraum für diese Untersuchungen umfasste pro Gruppe zwei Zeiträume mit je 70 aufeinanderfolgenden Tagen, was insgesamt 20 Wochen entsprach. Zur Erfassung aller Verläufe bis zum Erreichen des primären Endpunktes gab es einen Nachbeobachtungszeitraum.

2.2. Studienlokalisation

Die Studienpopulation rekrutierte sich auf den anästhesiologisch geführten Intensivstationen des Campus Mitte und des Campus Virchow-Klinikum der Charité Universitätsmedizin Berlin mit insgesamt 61 Betten. Diese Intensivstationen werden interdisziplinär belegt. Es befanden sich zum Untersuchungszeitraum dort vor allem chirurgische, aber auch internistisch und neurologisch betreute Patienten. Am Campus Mitte waren die Stationen 101i und 103i beteiligt. Dort werden neben allgemeiner postoperativer Versorgung schwerpunktmäßig kardiochirurgische Patienten in insgesamt 22 Betten versorgt. Am Campus Virchow-Klinikum nahmen die Station K1 teil, eine schwerpunktmäßig neurologisch/neurochirurgische Intensivstation mit insgesamt 15 Betten, die Station 14i, eine mit 14 Betten ausgestattete Intermediate Care Station mit überwiegend allgemein- und unfallchirurgischen Patienten, und die Intensivstation 8i, die mit insgesamt 14 Betten neben allgemein- und unfallchirurgischen Patienten auch HNO und MKG-Patienten versorgt und als überregionales ARDS-Zentrum fungiert.

2.3. Ablauf der Datenerhebung

In den zwei für die Studie verwendeten Zeiträumen wurden täglich alle aufgenommenen Patienten konsekutiv eingeschlossen und alle relevanten Verlaufsdaten im Rahmen täglicher Visiten dokumentiert. Patienten, deren Behandlungsdauer in der Intensivstation 36 Stunden unterschritt, wurden aus der Studienpopulation ausgeschlossen. Bei jedem Patienten fand zu Beginn eine Aufnahmevisite statt. Dazu wurden Basisdaten, Vorerkrankungen, Vorgeschichte und Vorbehandlung dokumentiert. Dem schloss sich eine tägliche Verlaufsvisite an, in der die tägliche Dokumentation der vorher festgelegten Parameter sowie eine Evaluation der Veränderungen der letzten 24 Stunden erfasst wurden. Um Fehlerquellen durch eine eventuelle uneinheitliche Interpretation bei der Datenerhebung im Studienteam minimal zu halten, rotierten die Doktoranden in festgelegten Abständen zwischen den Stationen. Im Anschluss an die jeweilige Datenerhebungsperiode fand eine Nachvalidierung durch einen Studienarzt aus der ABx-Arbeitsgruppe statt. Grundlage waren dabei die Originaldaten der elektronischen Patientenakte. Es wurde eine Reevaluation jedes intensivstationären Tages und aller in die Studie eingeschlossenen Patienten durchgeführt. Die Sammlung der Primärdaten erfolgte unter Anwendung eines eCRF. Dies ermöglichte eine zentrale Erfassung und Speicherung der Daten. Die Programmierung der Studiendatenbank realisierte das Koordinierungszentrum für Klinische Studien (KKS), ein Dienstleistungsunternehmen für klinische Studien der Charité Universitätsmedizin Berlin. Die Daten wurden anamnestisch erhoben sowie aus der vorhandenen elektronischen Patientendokumentation COPRA[®] Version 6-10 und Medvision[®] Version 3.38 entnommen. Die Anwendung der gewonnenen Daten auf vorgegebene PIRO-Strata (27–29) erfolgte mit der Statistiksoftware SPSS[®] for Mac Version 19.0.1.

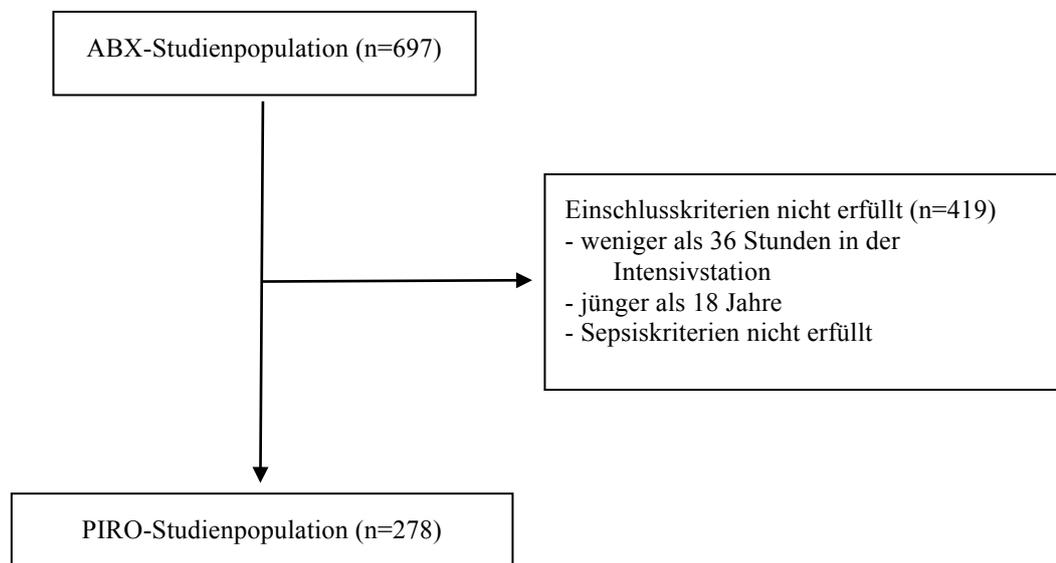
2.4. Ethikvotum

Diese Studie wurde von der Ethikkommission (EA1/127/07) und der Datenschutzbehörde genehmigt. Aufgrund des nicht-interventionellen Charakters der Studie war keine schriftliche Einwilligung der Patienten notwendig.

2.5. Ein/Ausschlusskriterien

In die Untersuchung wurden alle männlichen und weiblichen Patienten eingeschlossen, die sich länger als 36 Stunden in einer der angegebenen Intensivstationen befanden und über 18 Jahre alt waren. Aus dieser primären Population von insgesamt 697 Patienten rekrutierte sich die PIRO-Studienpopulation mit dem Auftreten einer Sepsis nach den Kriterien der aktuellen S2K-Leitlinien der DSG (40). Bei jedem Patienten wurde daher eine Infektion durch einen mikrobiologischen Nachweis und/oder klinische Kriterien sowie das Auftreten eines SIRS diagnostiziert. Bei rezidivierenden septischen Verläufen wurde nur die erste Episode bewertet.

Abbildung 1: Flussdiagramm zur Studienpopulation



2.6. Aufnahmevisite

Bei der Aufnahmevisite wurden neben den täglich erhobenen Parametern auch Basisdaten, Vorerkrankungen und Vorbehandlung dokumentiert. Basisdaten waren: Fallnummer, Alter, Geschlecht, Gewicht, Geburtsdatum, Aufnahme datum der aufnehmenden Klinik, Dokumentation bei Übernahmen von externen Kliniken sowie Datum der Aufnahme am Studienzentrum. Die Pseudonymisierung aller Patienten erfolgte automatisch durch das eCRF-Dokumentationssystem.

Vorerkrankungen wurden aus vorliegenden schriftlichen Befunden, Arztbriefen, Narkose-, Prämedikationsbögen und den Dokumentationssystemen COPRA[®] und Medvision[®] entnommen

und durch die im Rahmen der intensivstationären Behandlung erhobenen anamnestischen Befunde ergänzt. In Tabelle 1 sind erhobene Komorbiditäten sowie die verwendeten Definitionen dargestellt.

Tabelle 1: Definition der Komorbiditäten

Vorerkrankungen	
Kardial	Koronare Herzerkrankung, Vitien der Herzklappen, Herzinsuffizienz
Pulmonal	chronische interstitielle Lungenerkrankungen, COPD
Gefäße	relevante atherosklerotisch bedingte Verengungen der Gefäße
Leber	Leberzirrhose in Anamnese oder Nachweis durch Biopsie oder klinische Zeichen der portalen Hypertension: Ösophagusvarizen und -blutung, sonographisch retrograder Fluss in Vena lienalis sowie hepatische Enzephalopathie
Niere	chronische Niereninsuffizienz nach CKD ab GFR < 60 ml/min
Stoffwechsel	Diabetes mellitus, metabolisches Syndrom
Neurologisch	Hirn- und Rückenmarkserkrankungen, Muskelerkrankungen und Anfallsleiden
Onkologisch	jede maligne Neubildung mit oder ohne Metastasen sowie hämatologisch-onkologische Erkrankungen
AIDS	HIV-Infektion im Stadium AIDS nach der CDC-Klassifikation

Zu Vorbehandlung wurden die Faktoren Immunsuppression, Zustand nach kardiopulmonaler Reanimation und zurückliegende Antibiotikabehandlungen erfasst. Als immunsupprimiert galten Patienten, die Glukokortikoide oberhalb der Cushing-Schwelle von 7,5 mg Prednisolon äquivalent oder andere immunsupprimierende Medikamente in entsprechender Dosierung wie Mycophenolat-Mofetil, Tacrolimus, Cyclophosphamid, Azathioprin, Methotrexat, immunspezifische monoklonale Antikörper oder TNF- α -Inhibitoren bekamen oder eine Chemotherapie innerhalb der letzten sechs Wochen erhielten. In die Kategorie Zustand nach Reanimation wurden Patienten aufgenommen, die im Vorfeld in einem Zeitraum von sieben Tagen reanimiert worden (41) waren. Ebenfalls wurde jede antibiotische Vorbehandlung innerhalb der letzten drei Monate erfasst.

2.7. Verlaufsvisite

Während des intensivstationären Aufenthaltes fand im täglichen Intervall die Erhebung der Vital-, Beatmungs- und Laborparameter statt. Zudem wurden der Infektionsverlauf, verabreichte Medikamente und Daten zu mikrobiologischen Untersuchungen sowie deren Ergebnisse ausgewertet. Die Erhebung der Vitalparameter umfasste Herzfrequenz, Blutdruck, vorzugsweise invasive Messung, Temperatur und Atemfrequenz. Zur Einschätzung der pulmonalen Situation sind die Parameter des Gasaustausches erfasst worden und ob eine mechanische Ventilation durchgeführt werden musste. Bei mechanischer Ventilation wurde der Horovitz-Index erfasst. Der Horovitz-Index ist ein Oxygenierungsindex und wird als Quotient des partiellen Sauerstoffdrucks und der Sauerstoffkonzentration der Einatemluft berechnet. Er eignet sich als Parameter zur schnellen und objektiven Einschätzung der Oxygenierung. Die Dokumentation laborchemischer Parameter erfolgte automatisiert über das zentrale Labor in das eCRF. Hierzu gehörten die ermittelten Werte der Untersuchung von Blutbild, Gerinnung, Infektionsparameter, Retentionsparameter, Bilirubin und Blutgasanalysen. Bei diesen Werten sind die jeweiligen Tagesminima bzw. -maxima nach Prüfung erfasst worden.

Das Auftreten eines SIRS und/oder einer Infektion wurde während der Datenerhebung täglich überprüft. Gegebenenfalls wurde beim Eintreten einer Sepsis nach S2k-Leitlinien der DSG das Datum des Sepsis-Onset registriert. Die Infektionslokalisierung und der Verlauf wurden erfasst und unter Berücksichtigung der klinischen, radiologischen und mikrobiologischen Gesichtspunkte dokumentiert. Bei multifokalem Infektionsgeschehen war eine Mehrfachauswahl möglich, wobei eine Notwendigkeit hinsichtlich der Priorisierung der Hauptinfektion bestand.

Zusätzlich sind in die Datenerhebung bestimmte Medikamente und ihre jeweiligen Tages- und Gesamtdosen wie Katecholamine und Immunsuppressiva eingeflossen. Die Erfassung der Immunsuppressiva erfolgte nach denselben Kriterien wie bei der Aufnahmevisite.

Die tägliche Dokumentation der mikrobiologischen Diagnostik umfasste Tag, Art und Lokalisation der Untersuchungsabnahme, den Befund sowie Tag des Befundes, Bezeichnung des Erregers und Resistenztestung. Die Einteilung der Erreger fand taxonomisch in drei Gruppen statt, wobei grampositive und gramnegative Erreger sowie Pilze unterschieden wurden.

2.7. Sepsiskriterien

Zur Definition einer Sepsis anhand der Studienpopulation wurden die Diagnosekriterien der S2k-Leitlinie entsprechend den Kriterien der ACCP/SCCM-Konsensus-Konferenz verwendet.

Tabelle 2: Definition für Sepsis, schwere Sepsis und septischen Schock (40)

<p>I. Nachweis einer Infektion</p> <p>Diagnose einer Infektion über den mikrobiologischen Nachweis oder durch klinische Kriterien</p>
<p>II. Systemic Inflammatory Host Response (SIRS) (mind. 2 Kriterien)</p> <p>Fieber ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) oder Hypothermie ($\leq 36^{\circ}\text{C}$) bestätigt durch eine rektale oder intravasale oder vesikale Messung</p> <p>Tachykardie (Herzfrequenz ≥ 90 /min)</p> <p>Tachypnoe (Frequenz ≥ 20/min) oder Hyperventilation ($\text{PaCO}_2 \leq 4.3$ kPa/ ≤ 33 mmHg)</p> <p>Leukozytose ($\geq 12000/\text{mm}^3$) oder Leukopenie ($\leq 4000/\text{mm}^3$) oder $\geq 10\%$ unreife Neutrophile im Differentialblutbild</p>
<p>III. Akute Organdysfunktion (mind. 1 Kriterium)</p> <p>Akute Enzephalopathie: eingeschränkte Vigilanz, Desorientiertheit, Unruhe, Delirium</p> <p>Relative oder absolute Thrombozytopenie: Abfall der Thrombozyten um mehr als 30% innerhalb von 24 Stunden oder Thrombozytenzahl $\leq 100.000/\text{mm}^3$; Thrombozytopenie durch akute Blutung oder immunologische Ursachen muss ausgeschlossen sein</p> <p>Arterielle Hypoxämie: $\text{PaO}_2 \leq 10$ kPa (≤ 75 mmHg) unter Raumluft oder ein $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$-Verhältnis von ≤ 33 kPa (≤ 250 mmHg) unter Sauerstoffapplikation. Eine manifeste Herz- oder Lungenerkrankung muss als Ursache der Hypoxämie ausgeschlossen sein.</p> <p>Renale Dysfunktion: eine Diurese von ≤ 0.5 ml/kg/h für wenigstens 2 Stunden trotz ausreichender Volumensubstitution und/oder ein Anstieg des Serumkreatinins > 2fach oberhalb des lokal üblichen Referenzbereiches von 0,5 – 1,0 mg/dl bei Frauen sowie 0,6 – 1,2 mg/dl bei Männern</p> <p>Metabolische Azidose: Base Excess ≤ -5 mmol/l oder eine Laktatkonzentration $> 1,5$fach oberhalb des lokal üblichen Referenzbereiches von 0,5 – 1,0 mg/dl bei Frauen sowie 0,6 – 1,2 mg/dl bei Männern</p>
<p>Sepsis: Kriterien I und II,</p> <p>Schwere Sepsis: Kriterien I, II und III</p> <p>Septischer Schock: Kriterien I und II sowie für wenigstens 1 Stunde ein systolischer arterieller Blutdruck ≤ 90 mmHg bzw. ein mittlerer arterieller Blutdruck ≤ 65 mmHg oder notwendiger Vasopressoreinsatz, um den systolischen arteriellen Blutdruck ≥ 90 mmHg oder den arteriellen Mitteldruck ≥ 65 mmHg zu halten. Die Hypotonie besteht trotz adäquater Volumengabe und ist nicht durch andere Ursachen zu erklären.</p>

2.8. Intensivmedizinische Scores

Intensivmedizinische Scores wurden zur Differenzierung der Krankheitsschwere der Patienten erhoben. Diese bilden im Allgemeinen die Mortalitätswahrscheinlichkeit von kritisch kranken Patienten im intensivstationären Bereich ab.

2.8.1. APACHE-II-Score – Acute Physiology and Chronic Health Evaluation-Score

Der APACHE-II-Score ist eine Weiterentwicklung des APACHE-I-Scores. Beide basieren auf dem Acute Physiology Score (APS). Der APACHE-II-Score setzt sich aus dem APS, dem Alter, dem operativen Status und vorhandenen Komorbiditäten zusammen. Dieser Score dient zur Prognose der Überlebenschance von Patienten auf Intensivstationen. Insgesamt beträgt der positiv prädiktive Wert 80 Prozent (12).

2.8.2. SAPS-II – Simplified Acute Physiology Score

Der SAPS-II entstand ursprünglich im Jahr 1984 aus dem APS als SAPS-I und wurde 1993 im Rahmen einer Multicenterstudie zum SAPS-II weiterentwickelt.

Die Faktoren, die dort definiert wurden, sind im Gegensatz zum SAPS-I, der nach Expertenmeinung entstand, durch Multivarianzanalysen gesichert. Der SAPS-II sollte, ähnlich dem APACHE-Score, die Überlebenschance kritisch kranker Patienten abbilden, im Gegensatz zum APACHE-Score jedoch einfacher und schneller zu erheben sein (42).

2.8.3. SOFA-Score – Sequential Organ Failure Assessment-Score

Der SOFA-Score ist für die Einschätzung der Organfunktion bzw. Organdysfunktion und Organversagen von Bedeutung (14). Der Score basiert auf der Funktionseinschätzung von sechs Organsystemen: Blutgerinnung, respiratorisches, kardiovaskuläres, hepatisches, renales und neurologisches Organsystem. Er beinhaltet bestimmte Kenngrößen der Organdysfunktion. Der Score hat insgesamt einen guten Vorhersagewert bezüglich der Überlebenschance von Patienten; siehe Tabelle 3 zum SOFA-Score.

Tabelle 3: SOFA-Score

SOFA-SCORE	Niere Kreatinin (mg/dl) oder Diureseleistung	Gerinnung Platelets $\times 10^3/\mu\text{l}$	Atmung PO_2/FiO_2 (mmHg)	ZNS nach Glasgow Coma Score	Kardiovaskulär MAP (in mmHg) oder Katecholamindosis (in $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	Bilirubin (mg/dl)
1 Punkt	1,2-1,9	<150	<400	13 bis 14	<70	1,2-1,9
2 Punkte	2,0-3,4	<100	<300	12 bis 10	Dopamin <5 oder Dobutamin (jede Dosis)	2,0-5,9
3 Punkte	3,5-4,9 oder <500ml/d	<50	<200 und/oder beatmet	9 bis 6	Dopamin >5 oder Adrenalin <0.1 oder Noradrenalin <0.1	6,0-11,9
4 Punkte	>5,0 oder <200ml/d	<20	<100 und/oder beatmet	<6	Dopamin >15 oder Adrenalin >0.1 oder Noradrenalin >0.1	>12

2.9. Die drei PIRO-Konzepte

Im Folgenden sind die drei Referenzkonzepte (27–29) in Tabellenform dargestellt. Aus ihnen ist ersichtlich, welche Kriterien für die Klassifikationen verwendet wurden. Im Anhang der Tabellen sind weitere Definitionen aufgezeigt. Zusätzlich sind dort einige Spezifikationen beschrieben. Dabei handelt es sich um das PIRO-Klassifikationssystem von Moreno et al (27), zusammengefasst in Tabelle 4 mit Parametern, Punktwerten und Definitionen, entsprechend der Originalpublikation. Die Tabelle 5 enthält Parameter, Punktwerte und Definitionen, die zur Stratifizierung nach dem PIRO-Konzept entsprechend der Originalpublikation von Rubulotta et al (28) verwendet wurden. Schließlich enthält Tabelle 6 die von Howell et al verwendeten Parameter, Punktwerte und Definitionen, die zur Stratifizierung entsprechend der Originalpublikation von Howell et al (29) verwendet wurden.

2. Patienten und Methoden

Tabelle 4: PIRO-Klassifikationssystem nach Moreno et al

PIRO Punkte	4	5	6	7	8	9	10	11	14	16
<u>Prädisposition</u>										
Alter ¹	≥40 <60				≥60 <70			≥70 <75	≥75 <80	≥80
Ort ²	gleiche Klinik									
Komorbidität			Ca ⁶		Leber ⁷	AIDS				
Aufenthalt ³		≥14 <28		>28						
Aufnahme-grund						Z.n. CPR				
<u>Infektion</u>										
Akquisition	noso-komial									
Ausdehnung	diss. ⁸									
Lokalisation		Lunge								
Erreger							Pilz ⁹			
<u>Response</u>										
OD ⁴	Niere	Ger. ¹⁰								
OF ⁵		KV ¹¹ , Pulmonal				ZNS, Ger. ¹⁰ , Niere				

1.) Alter in Jahren, 2.) Ort von dem der Patient auf die ICU verlegt wurde, 3.) Krankenhausaufenthalt vor der ICU-Aufnahme in Tagen, 4.) OD – Organdysfunktion, 5.) OF – Organversagen, 6.) Ca – jedes Malignom, 7.) Leberzirrhose, 8.) disseminierte Infektion, 9.) Infektion durch humanpathogene Pilze, 10.) Gerinnungssystem, 11.) Kardiovaskuläres System

2. Patienten und Methoden

Tabelle 5: PIRO-Klassifikationssystem nach Rubulotta et al

PIRO Punkte	1	2	3	4
<u>Prädisposition</u>	Alter 46-64 Jahre, ohne CLD ¹	Alter 64-85 Jahre, ohne CLD, ohne CC ²	Alter 46-64 Jahre mit CLD oder Alter 64-85 Jahre mit CC ²	Alter 64-85 Jahre mit CLD ¹ oder Alter >85 Jahre
<u>Infektion</u>	ambulante HWI ³ , nicht durch Gramneg. Erreger verursacht	ambulante Infektion, außer HWI ³ oder nosokomiale Infektion durch Grampos. Erreger verursacht	nosokomiale Infektion nicht durch Grampos. Erreger verursacht oder nichtabdominelle Pilzinfektion	abdominelle nosokomiale Pilzinfektion
<u>Response</u>	Tachykardie und Tachypnoe			
<u>Organdysfunktion</u>	2 OD ⁴ davon eine Hepatisch	3 OD ⁴ , nicht Hepatisch	4 OD ⁴	5 OD ⁴

1.) CLD - chronische Lebererkrankung, 2.) CC - Herzinsuffizienz Stadium IV, 3.) HWI - Harnwegsinfektion, 4.) OD - Organdysfunktion im Stadium des Organversagens

Tabelle 6: PIRO-Klassifikationssystem nach Howell et al

PIRO Punkte	0	1	2	3	4
<u>Prädisposition</u>					
	Alter <65	Alter 65-80	Alter >80		
		COPD ¹	chronische Lebererkrankung		
		Malignom	Malignom mit Metastase		
<u>Infektion</u>					
	Infektion der Haut oder Weichgewebe		jede andere Infektion		Pneumonie
<u>Response</u>					
		Leukozyten >12/nl oder Linksverschiebung	Herzfrequenz >120/min	SIRS ²	
<u>Organdysfunktion</u>					
			Kreatinin >1,2 mg/dL oder Thrombozyten <150/nl	Laktat >27mg/dL oder Hypoxämie ³ HI ⁴ <300	
	RR ⁵ >90		RR ⁵ 70-90		RR ⁵ <70 oder Vasopressorengabe

1.) COPD - chronisch obstruktive Lungenerkrankung, 2.) SIRS - Systemic Inflammatory Response Syndrome, 3.) Hypoxämie - als Hypoxämie wurde die Notwendigkeit einer maschinellen Ventilation oder eine Sauerstoffsättigung SpO₂ von ≤90% unter Sauerstoffgabe von ≥4 l O₂/min betrachtet, 4.) HI - Horovitz index pO₂/FiO₂, 5.) RR - systolischer Blutdruck in mmHg,

2.10. Statistische Analyse

Zur deskriptiven statistischen Analyse erfolgte zunächst die Ermittlung von Lagemaßen mit zugehörigen Streumaßen in Abhängigkeit vom Skalenniveau sowie die Prüfung auf Normalverteilung der Daten mittels graphischer Analyse. Bei nicht normalverteilten metrischen oder ordinalen Parametern wurde der Median mit Spannweite oder Quartilen (25% und 75%) angegeben, bei normalverteilten metrischen Parametern der Mittelwert mit Standardabweichung. Binäre Parameter wurden mit Anzahl und relativer Häufigkeit angegeben. Statistische Signifikanzprüfungen erfolgten entsprechend dem Skalenniveau mittels exaktem Chi²-Test oder dem Mann-Whitney-U-test, da eine Normalverteilung der betreffenden Parameter nicht vorlag. Um den Zusammenhang zwischen der Krankenhaussterblichkeit und der steigenden Punktzahl der einzelnen Klassifikationsvariablen P, I, R, O bzw. des gesamten PIRO-Systems zu untersuchen, wurde der Hosmer-Lemeshow-Goodness-of-fit Test verwendet.. Die daraus resultierenden Odds ratios stellen das Risiko der Krankenhaussterblichkeit für den Anstieg von einem Punkt in der entsprechenden PIRO Domäne dar.

Zur Berechnung der Diskriminationsfähigkeit, d.h. das Potential des Scores, um zwischen Überlebenden und Nicht-Überlebenden zu unterscheiden, erfolgte eine *receiver operating characteristic* mit der PIRO-Gesamtpunktzahl und der Krankenhaussterblichkeit für jedes der drei Modelle. Die daraus entstehenden Areas under the curves wurden berechnet und verglichen. Dadurch konnte die Diskriminationsfähigkeit des jeweils angewendeten PIRO-Klassifikationssystem bestimmt werden. Die resultierenden ROC-Kurven wurden zunächst einzeln auf statistische Signifikanz getestet. Zur Betrachtung der wechselseitigen Trennschärfe der angewendeten PIRO-Klassifikationssysteme wurden die ROC-Kurven zusätzlich paarweise miteinander verglichen und auf statistische Signifikanz geprüft. Als statistisch signifikant wurde stets ein zweiseitiger Test mit einem p-Wert von <0,05 als Signifikanzniveau angenommen.

3. Ergebnisse

3.1. Basischarakteristika

In der Erhebung wurden insgesamt 697 Patienten erfasst, wovon 278 Patienten während des intensivstationären Aufenthaltes eine Sepsis entwickelten und somit die Einschlusskriterien erfüllten.

Der Mittelwert des Alters der Patienten betrug 61,2 ($\pm 16,3$) Jahre. Der Anteil an weiblichen Patienten betrug 39,6%. Der Anteil an Patienten mit einem septischen Schock betrug 62,9%. Die häufigsten Vorerkrankungen waren kardiale mit 58,3% und kardiovaskuläre mit 41% sowie Stoffwechselerkrankungen (v.a. Diabetes Mellitus) mit 42,1% und Vorerkrankungen der Niere mit 31,3%. Zur Abbildung der Krankheitsschwere wurden die intensivmedizinischen Scores TISS-28, APACHE-II, SAPS-II und SOFA verwendet. Die Mortalität während des gesamten Krankenhausaufenthaltes betrug insgesamt 16,2%. Die Dauer einer invasiven Beatmung betrug im Median 142 Stunden. Durch einzelne Fälle, die über mehrere Monate beatmet wurden, entstand in den Daten eine größere Streuung. Die nachfolgende Tabelle 7 zeigt eine Übersicht weiterer Basischarakteristika der Studienpopulation

3. Ergebnisse

Tabelle 7: Basischarakteristika der Studienpopulation mit N=278 intensivstationären Patienten
– vgl. (1)

Alter in Jahren Mittelwert (\pm STD)	61,2 (\pm 16,3)	
weiblich n (%)	110	39,6
Sepsis n (%)	278	100
schwere Sepsis n (%)	273	98,1
septischer Schock n (%)	175	62,9
Kardiale Vorerkrankung n (%)	162	58,3
Pulmonale Vorerkrankung n (%)	83	29,9
Vorerkrankung kardiovaskulär/Gefäße n (%)	114	41
Vorerkrankung Niere n (%)	87	31,3
Vorerkrankung Stoffwechsel n (%)	117	42,1
Neurologische Vorerkrankung n (%)	67	24,1
Vorerkrankung Haut n (%)	11	4
Vorerkrankung Autoimmun n (%)	18	6,5
Psychiatrische Vorerkrankung n (%)	25	9
Onkologische Vorerkrankung n (%)	52	18,7
Immunsuppression n (%)	33	11,9
Z.n. Kardiopulmonaler Reanimation n (%)	17	6,1
TISS Mittelwert (\pm STD)	37,5 (\pm 10,8)	
APACHE Mittelwert (\pm STD)	23,1 (\pm 8,9)	
SAPS2 Mittelwert (\pm STD)	48,1 (\pm 18,5)	
SOFA Mittelwert (\pm STD)	7,5 (\pm 4,3)	
Krankenhaussterblichkeit n %	45	16,2
invasive Beatmung in h Median (Perzentile 25/75)	142 (31/399)	
Krankenhausliegedauer in Tagen Median (Perzentile 25/75)	19 (9/36)	

3. Ergebnisse

In der folgenden Tabelle 8 sind die Infektionsfoci und deren Häufigkeiten aufgeführt. Auf die Organsysteme bezogen war die Lunge mit einem Gesamtanteil von 60,8% die häufigste Infektionslokalisation, die zu einer Sepsis führte. In den Untergruppen zum Organsystem Lunge ging die Sepsis mit 44,6% am häufigsten von nosokomial erworbenen Pneumonien (HAP, VAP) aus. Abdominelle Infektionen traten zu 10,4% auf. Ambulant erworbene Pneumonien (CAP) und Infektionen des Urogenitaltrakts traten bei jeweils 7,9% der Patienten auf.

Tabelle 8: Infektionsfoci und Häufigkeiten – vgl. (1)

Infektionsfokus		
	Häufigkeit n	Prozent %
Pneumonie	146	52,5
davon nosokomial erworben	124	44,6
davon ambulant erworben	22	7,9
Lunge insgesamt (ALLE pulmonalen Foci)	169	60,8
Abdomen	29	10,4
Endokarditis, infektiös	9	3,2
intravasale Katheter – katheterassoziierte Infektion	4	1,4
Knochen	6	2,2
Urogenital	22	7,9
Weichgewebe	10	3,6
ZNS	11	4
Andere	18	6,6
Gesamt	278	100

3.2. Alter als Einflussgröße

Um zu überprüfen, welche Rolle das Alter als Einflussgröße bezüglich der Mortalität bei einer Sepsis darstellt, wurde die Mortalität in verschiedenen Altersgruppen der Studienpopulation berechnet. In sechs Altersgruppen unterteilt erfolgte die Berechnung der jeweiligen Mortalitätshäufigkeit. Insgesamt lag die Mortalität in den gebildeten Gruppen zwischen 10,1%

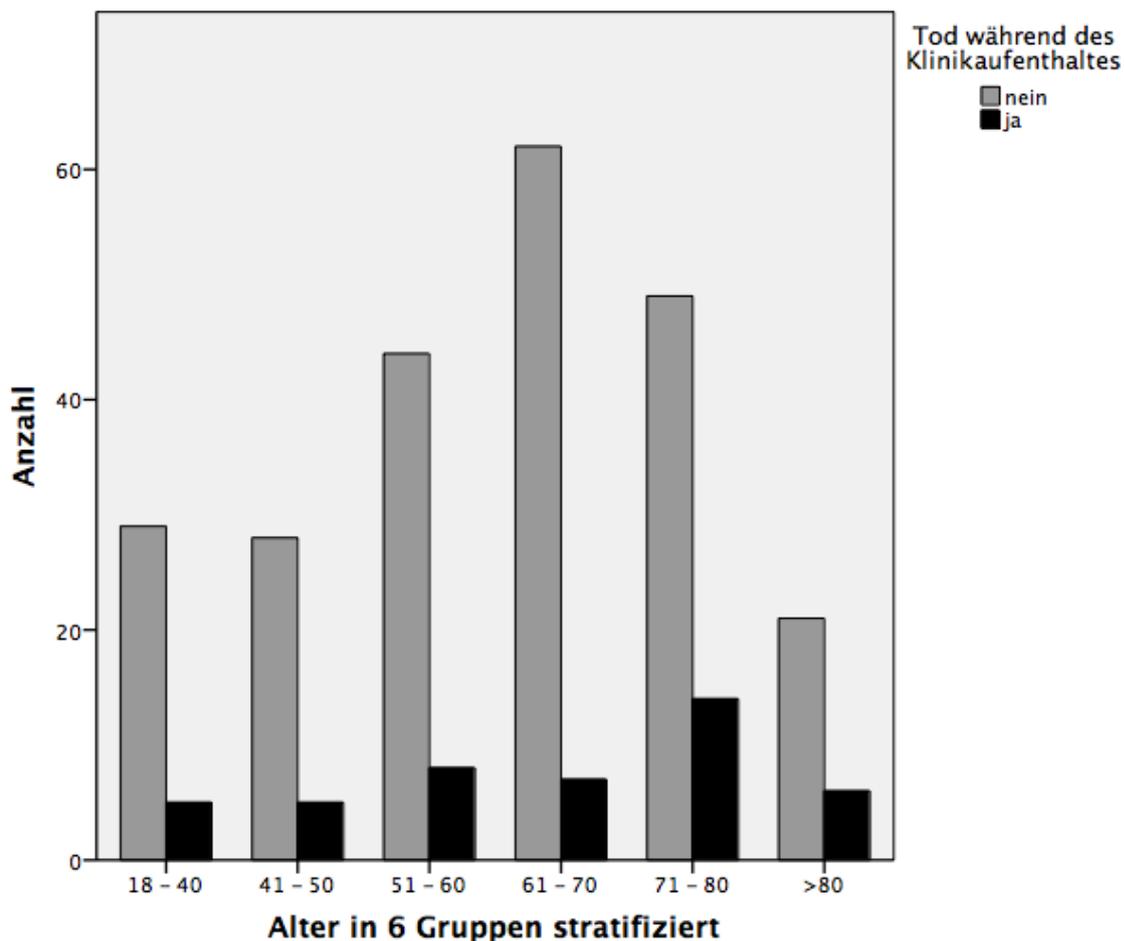
3. Ergebnisse

und 22,2%. In den Altersgruppen von 18-70 Jahren betrug die Mortalität insgesamt 13,3%. In den höheren Altersgruppen ab 71 Jahren betrug diese 22,2% (Tabelle 9).

Tabelle 9: Einteilung des Patientenalters in Gruppen und Mortalität

Alter in sechs Gruppen stratifiziert, in Jahren	Anzahl Patienten	Tod während des Krankenhausaufenthaltes, n (%)
18 - 40	34	5 (14,7)
41 - 50	33	5 (15,2)
51 - 60	52	8 (15,4)
61 - 70	69	7 (10,1)
71 - 80	63	14 (22,2)
>81	27	6 (22,2)

Abbildung 2: Grafische Darstellung der Einteilung des Patientenalters in Gruppen und Mortalität

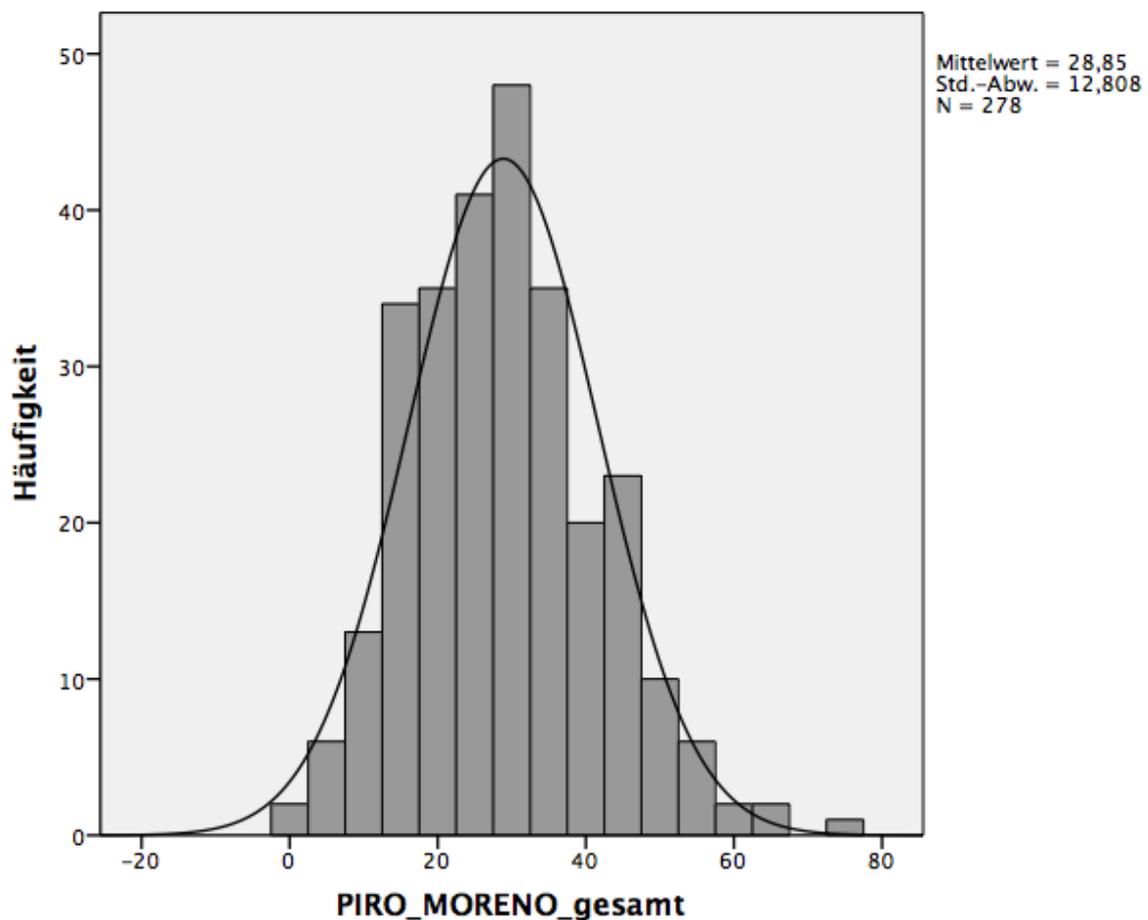


3.3. Betrachtung der Verteilung der PIRO-Punktsummen der Studienpopulation

In den folgenden für die betrachtete Studienpopulation erstellten Histogrammen sind die Verteilungen der PIRO-Gesamtpunktzahl für die bearbeiteten Konzepte dargestellt.

3.3.1 Moreno et al

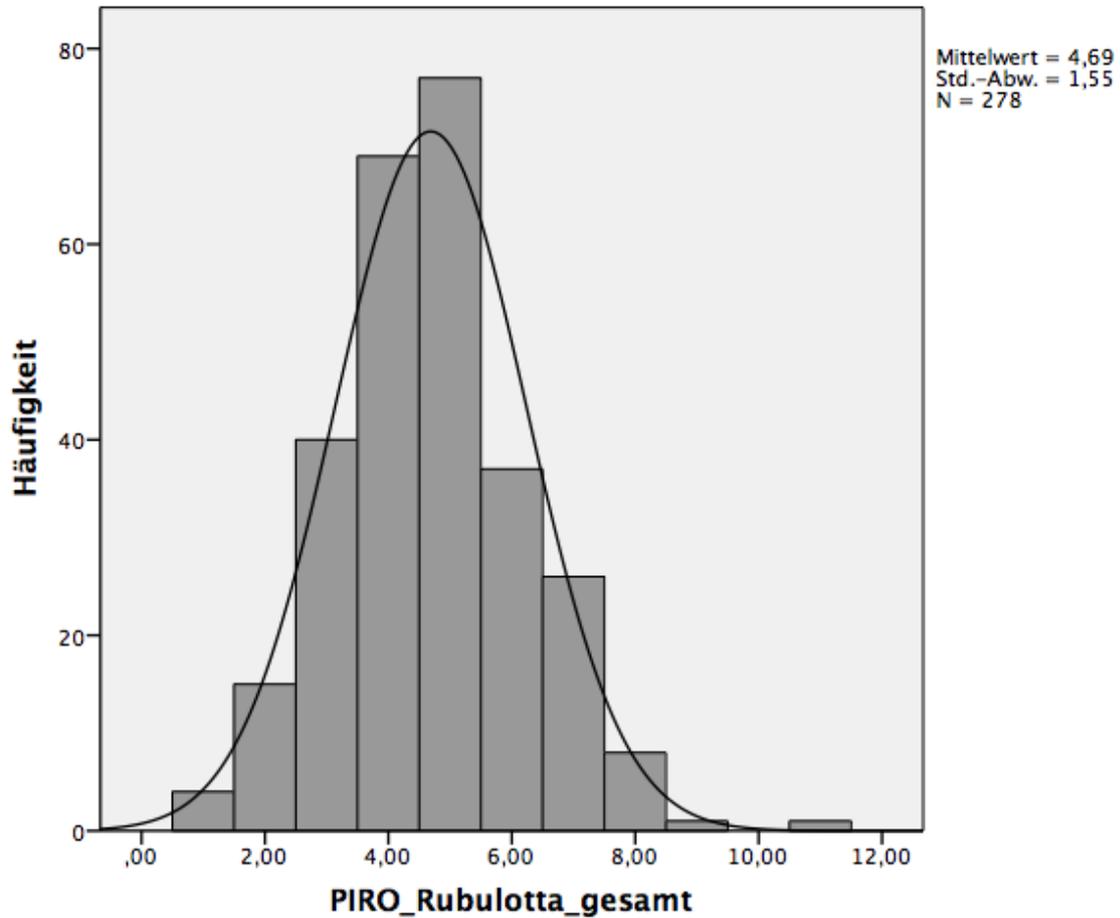
Abbildung 3: Verteilung von PIRO Scores in der Studienpopulation nach Moreno et al



Der maximale erreichbare Punktsammenwert Punkt_{\max} in der Konzeption Morenos et al (27) ist mit $P_{59}I_{23}R_{37}$, insgesamt 119 Punkte, angegeben. Das Histogramm stellt die Verteilung der Gesamtpunkte von Morenos Entwurf (Moreno_PIRO_gesamt) dar. Die Anordnung der Balken entspricht optisch annähernd einer Normalverteilung. Der Mittelwert beträgt 28,9 ($\pm 12,8$) Punkte.

3.3.2 Rubulotta et al

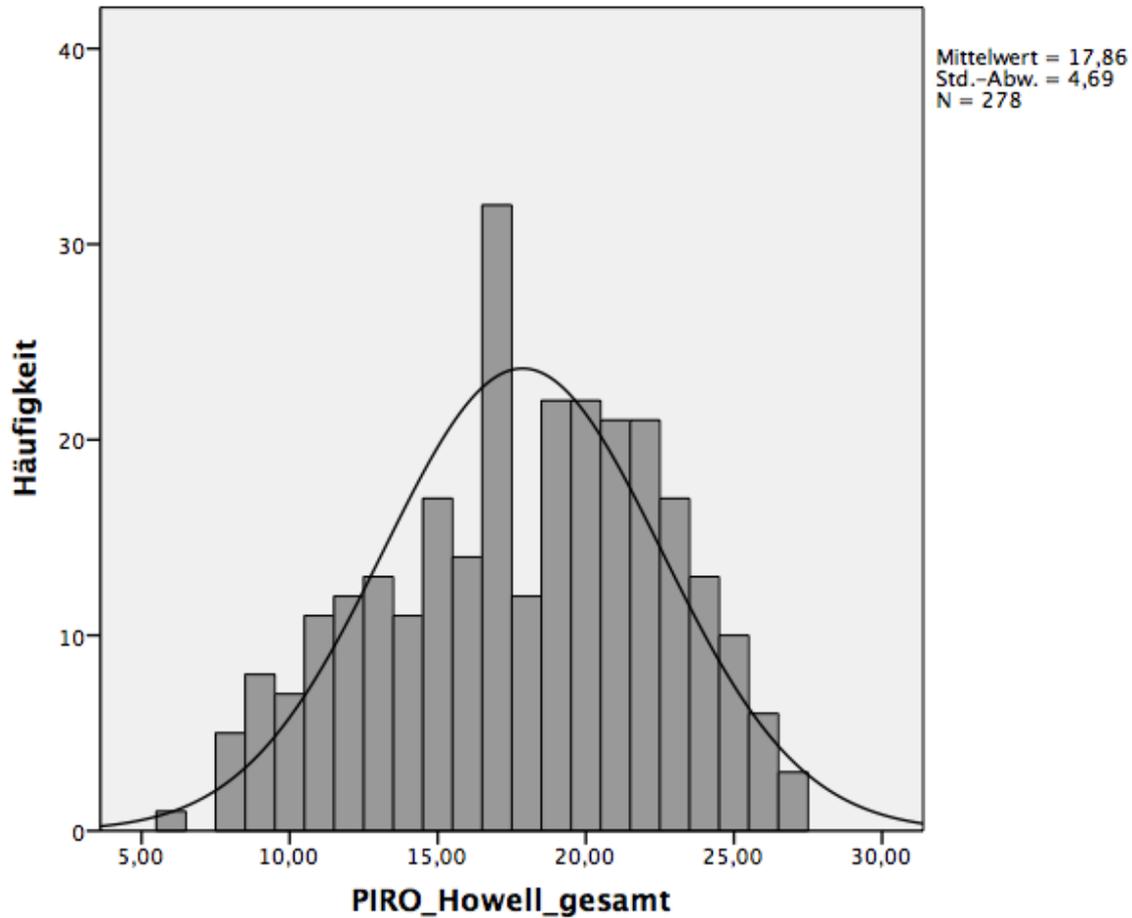
Abbildung 4: Verteilung von PIRO Scores in der Studienpopulation nach Rubulotta et al



In der Arbeit Rubulottas et al (28) beträgt der Punkt_{\max} 13 Punkte. Dieser entsteht bei der maximal erreichbaren Konstellation von $\text{P}_4\text{I}_4\text{R}_1\text{O}_4$. Das Histogramm stellt die Verteilung der Gesamtpunkte des Rubulotta-Entwurfs (Rubulotta_PIRO_gesamt) dar. Die Anordnung der Balken entspricht optisch ebenfalls annähernd einer Normalverteilung. Der Mittelwert beträgt $4,7 (\pm 1,6)$ Punkte.

3.3.3. Howell et al

Abbildung 5: Verteilung von PIRO Scores in der Studienpopulation nach Howell et al



Das Konzept von Howell et al (29) erreicht in der Konstellation $P_7I_6R_6O_{14}$ eine Gesamtzahl von 33 Punkten als $\text{Punkt}_{\text{max}}$. Das Histogramm stellt die Verteilung der Gesamtpunkte von Howells Entwurf (PIRO_Howell_gesamt) dar. Die Anordnung der Balken entspricht wie in den vorangegangenen Berechnungen auch optisch annähernd einer Normalverteilung. Der Mittelwert in der betrachteten Studienpopulation beträgt 17,9 ($\pm 4,7$) Punkte.

3.4. Betrachtung der Studienpopulation hinsichtlich der Korrelation zwischen PIRO-Klassifikationsvariablen und Mortalität (einzeln/gesamt)

Zur Überprüfung des Zusammenhangs zwischen Krankenhaussterblichkeit und steigender Punktzahl der Klassifikationsvariablen P, I, R, O wurden Odds-Ratios mit der univariaten logistischen Regressionsanalyse ermittelt. Dies erfolgte für die einzelnen Domänen P, I, R, O sowie für das gesamte PIRO-Klassifikationssystem. Die Odds-Ratios geben einen Anstieg der Mortalitätswahrscheinlichkeit pro Punkt in der jeweiligen Domäne an (1). Die Ergebnisse der Analyse des PIRO-Klassifikationssystems aller drei Konzeptionen sind insgesamt signifikant und weisen einen positiven Zusammenhang zur Mortalität auf. Auffällig dabei ist, dass in der Einzelanalyse der drei Konzepte die Klassifikationsvariablen P und I nicht signifikante Werte aufweisen, wohingegen R und O bei allen signifikant sind.

Tabelle 10: Darstellung von univariaten logistischen Regressionsanalysen zur Darstellung des Risikos der Mortalität bei einem Anstieg von je einem Punkt im jeweiligen Klassifikationssystem– vgl. (1)

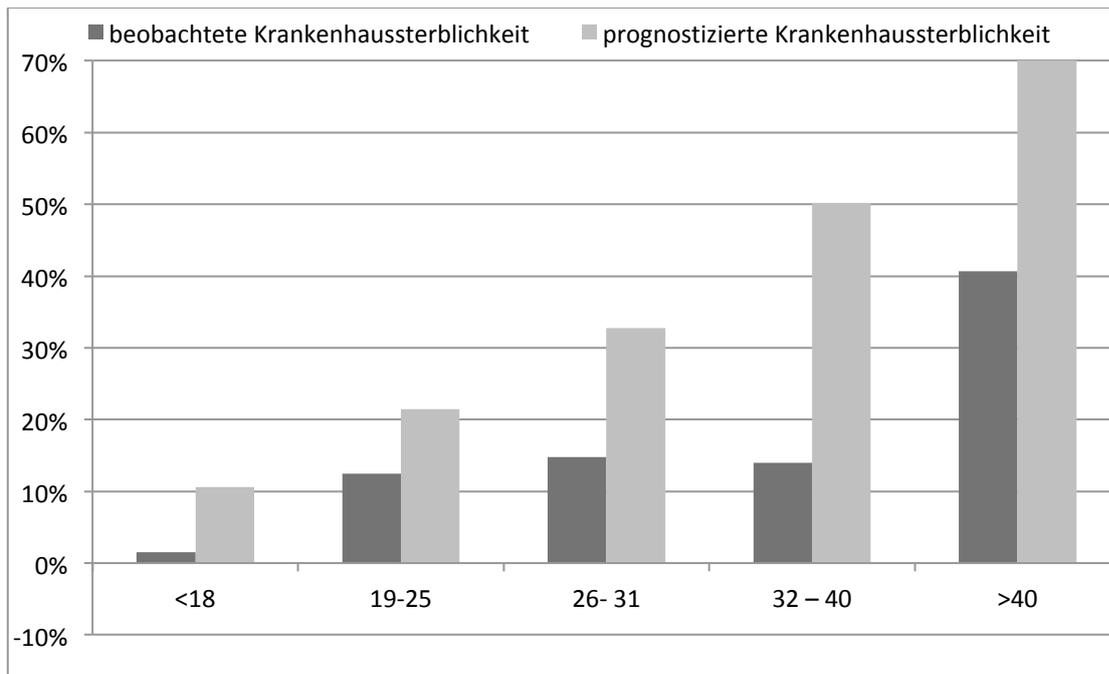
	OR (95,0% K.I.)	p-Wert
Moreno PIRO P	1.030 (0.985 – 1.077)	0,189
Moreno PIRO I	1.066 (0.987 – 1.151)	0,102
Moreno PIRO R	1.125 (1.078- 1.175)	<0,001
Moreno PIRO Gesamtscore	1.070 (1.041 – 1.100)	<0,001
	OR (95,0% K.I.)	p-Wert
Rubulotta PIRO P	0.752 (0.516 – 1.097)	0,139
Rubulotta PIRO I	0.975 (0.592 - 1.604)	0,919
Rubulotta PIRO R	2.209 (1.094 – 4.461)	0,027
Rubulotta PIRO O	1.587 (1.251- 2.012)	<0,001
Rubulotta PIRO Gesamtscore	1.282 (1.079 – 1.524)	0,005
	OR (95,0% K.I.)	p-Wert
Howell PIRO P	1.079 – (0.855 – 1.361)	0,521
Howell PIRO I	1.270 (0.926 – 1.743)	0,138
Howell PIRO R	constant ¹	
Howell PIRO O	1.305 (1.178 – 1.447)	<0,001
Howell PIRO Gesamtscore	1.256 (1.146 – 1.367)	<0,001

1.) constant: da alle Patienten in der Studienpopulation ein SIRS entwickelten

3.5. Einteilung der Studienpopulation anhand der PIRO-Gesamtpunktzahl und Zusammenhang mit der Mortalität

3.5.1 Moreno et al

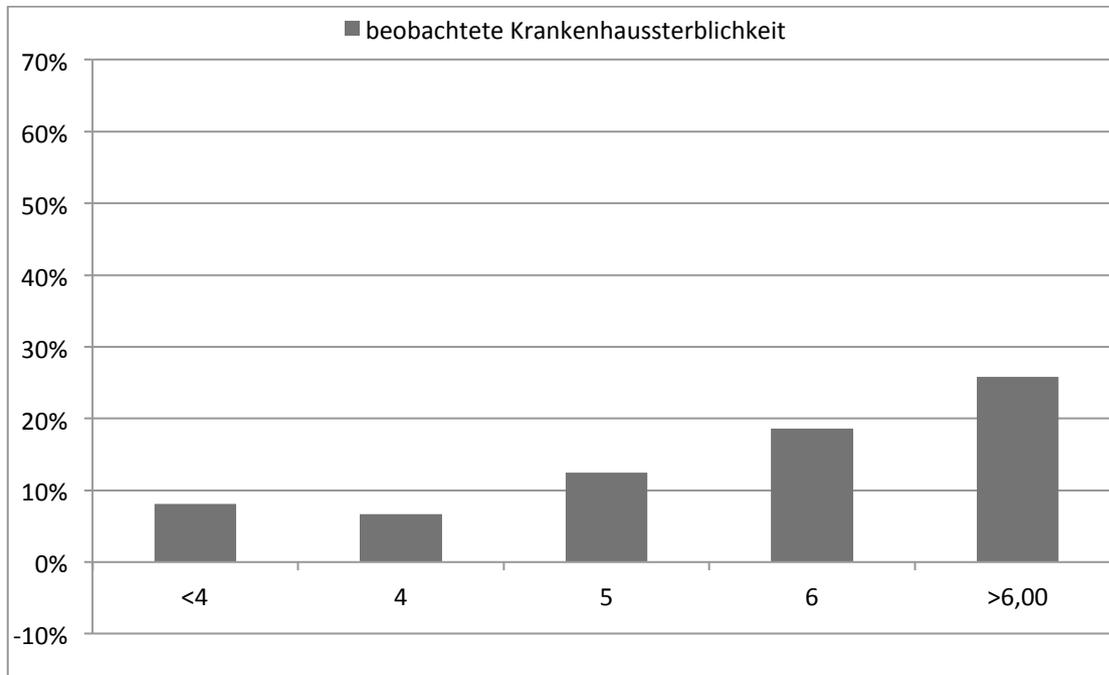
Abbildung 6: Zusammenhang zwischen einer steigenden PIRO-Gesamtpunktzahl und Mortalität bei Moreno et al



Im vorangegangenen Balkendiagramm ist der Zusammenhang zwischen einer steigenden PIRO-Gesamtpunktzahl und der Mortalität visualisiert. Um dies zu berechnen, wurde die Population in Gruppen aufgeteilt, die zum einen eine ausreichende Anzahl an Patienten beinhalten sollen und zum anderen eine möglichst gleichmäßige Punktspannweite aufweisen. Daraus resultieren fünf Gruppen mit einer Punktspannweite von jeweils 5 bis 7 Punkten. Mit dem bei der Veröffentlichung (27) angegebenen Logit = $-46,6757 + \log(J14+76,7688) * 9,8797$ konnte eine zu erwartende Mortalität berechnet werden, die für diese Gruppen einen kontinuierlich ansteigenden Zusammenhang zeigt. Die tatsächliche beobachtete Mortalität zeigt diesen Trend ebenfalls an; im Bereich von 32 bis 40 Punkten gilt dies nicht. Die Differenz zwischen erwarteter und beobachteter Mortalität betrug teilweise annähernd 35%. Die Gruppe mit der höchsten Punktzahl (>40) zeigt eine beobachtete Mortalität von 40,7%. Das ist deutlich höher als die durchschnittliche beobachtete Mortalität von 16,2% der gesamten Studienpopulation.

3.5.2 Rubulotta et al

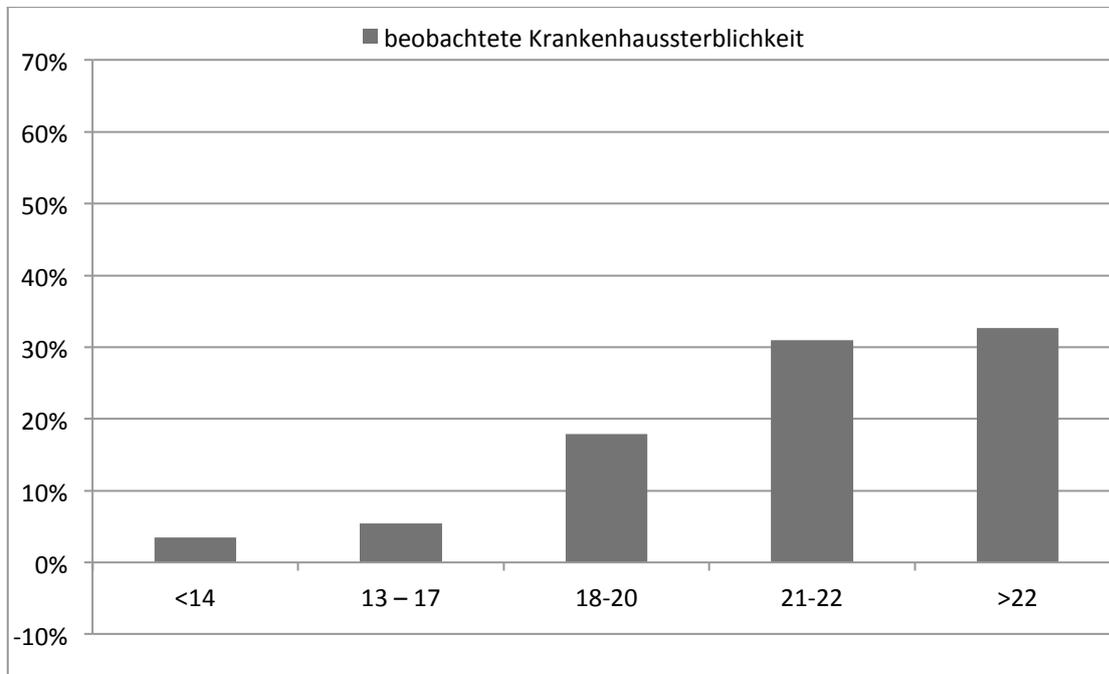
Abbildung 7: Zusammenhang zwischen einer steigenden PIRO-Gesamtpunktzahl und Mortalität bei Rubulotta et al



Bei den Berechnungen zur Konzeption von Rubulotta wurden nach den vorher genannten Prinzipien ebenfalls fünf Gruppen erstellt. Die Punktspannweite zwischen den Gruppen liegt bei einem Punkt. Die Gruppen mit Werten <4 und >6 umfassen mehrere Werte, da in diesen Bereichen im Rahmen der Normalverteilung weniger Patienten rekrutiert sind. Es zeigt sich auch hier ein überwiegend zunehmend positiver Zusammenhang bezüglich der Mortalität. Das gilt nicht für die Gruppe mit insgesamt vier Punkten. Für die Gruppe mit der maximalen Punktzahl zeigt sich eine tatsächliche Mortalität von 25,8%. Dieser Wert liegt ebenfalls deutlich über der Mortalität der Gesamtpopulation von 16,2%. Leider konnte bei der Konzeption von Rubulotta keine zu erwartende Mortalität errechnet werden, da der dazu benötigte Logit nicht angegeben ist.

3.5.3 Howell et al

Abbildung 8: Zusammenhang zwischen einer steigenden PIRO-Gesamtpunktzahl und Mortalität bei Howell



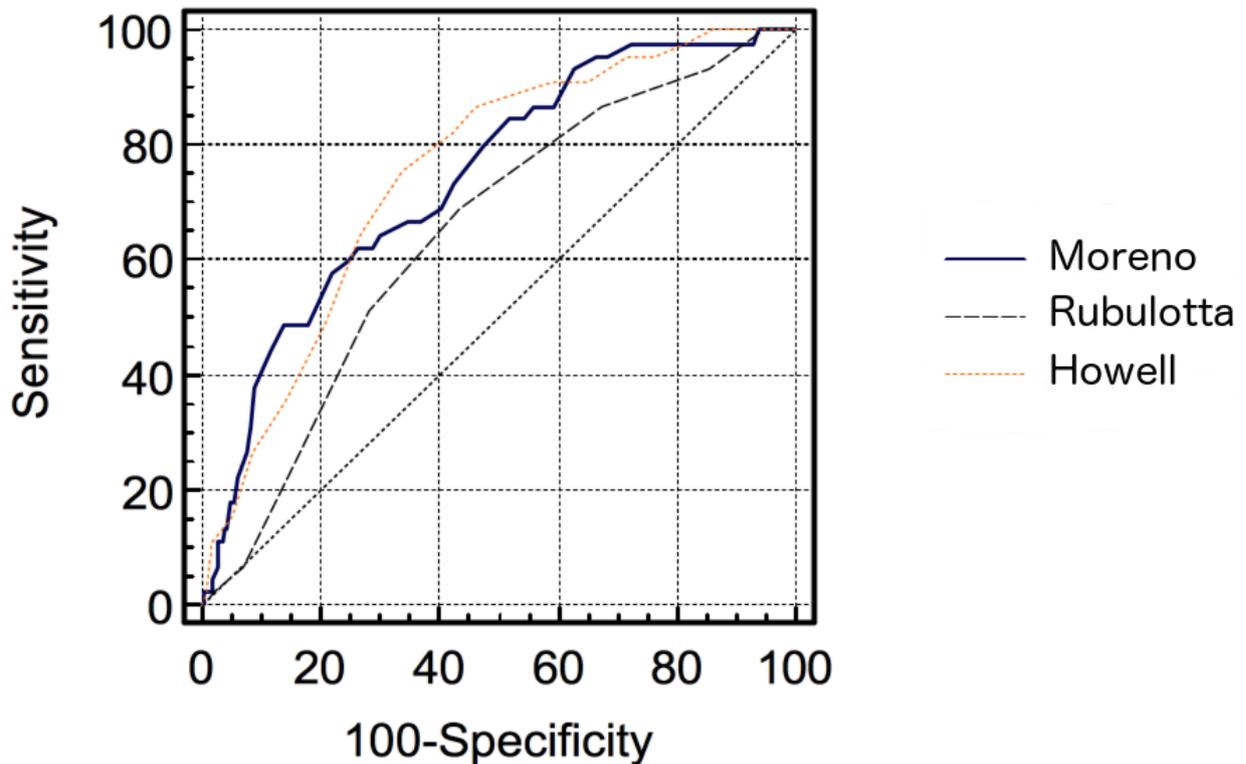
In der vorangegangenen Grafik zur Konzeption von Howell sind die gleichen Prinzipien wie in den zuvor beschriebenen Konzepten angewendet worden. Die Punktspannweite pro Gruppe wies in diesem Fall 1-4 Punkte auf. Die Gruppe mit weniger als 14 Punkten weist eine relativ hohe Punktspannweite auf. Es ist ausnahmslos ein positiver Zusammenhang zur Mortalität erkennbar. Die Gruppe mit mehr als 22 Punkten erreicht eine Krankenhaussterblichkeit von 32,7% und stellt somit eine deutliche Abgrenzung zur Mortalität der Studienpopulation von 16,2% dar. Hier konnten ebenfalls keine Gruppen zur erwarteten Mortalität errechnet werden, da kein Logit verfügbar war.

3.6. Betrachtung der Trennschärfe der bearbeiteten PIRO-Konzeptionen

Zur Abschätzung der Diskriminationsfähigkeit der jeweiligen PIRO-Klassifikation wurden ROC-Kurven analysiert. Zur differenzierten Betrachtung der Trennschärfe der PIRO-Konzepte wurde die jeweilige AUC ausgewertet. Unter Anwendung der logistischen Regressionsanalyse wurden die absoluten Werte sowie die Trennschärfe im paarweisen Vergleich berechnet.

3.6.1. Vergleich der Trennschärfe der drei PIRO Konzepte

Abbildung 9: ROC-Kurven der geprüften PIRO Konzepte – vgl. (1)



In Abbildung 9 ist die ROC-Analyse zu allen drei Scores grafisch dargestellt. Die Analyse des Konzeptes von Howells et al (29) zeigt die numerisch größte Diskriminationsfähigkeit mit einer AUC von 0,751 (95% CI 0,696 - 0,801). Das Ergebnis der Analyse des Konzeptes Morenos et al (27) zeigt auch eine gute Diskriminationsfähigkeit mit einer AUC von 0,743 (95% CI 0,687 - 0,793). Für das Konzept von Rubulotta et al (28) zeigt sich eine etwas geringere Diskriminationsfähigkeit, die AUC beträgt 0,646 (95% CI 0,587 - 0,702). Die Signifikanzprüfungen zu den drei ROC zeigte für alle drei Konzepte ein $p < 0,05$.

3.6.2. Betrachtung der wechselseitigen Trennschärfe – paarweiser Vergleich der ROC-Werte

Die grafische Analyse gibt einen Eindruck von der Trennschärfe der drei Score-Konzepte. Nachfolgend sind diese drei Konzepte jeweils gegeneinander geprüft.

Moreno vs. Rubulotta:

Die Differenz der beiden AUC's beträgt 0,097 (95% CI 0,002 – 0,192). Die Signifikanzprüfung erreicht einen p-Wert von 0,046.

Moreno vs. Howell

Die Differenz der beiden AUC's beträgt 0,008 (95% CI -0,065 – 0,082). Die Signifikanzprüfung erreicht einen p-Wert von 0,823.

Rubulotta vs. Howell

Die Differenz der beiden AUC's beträgt 0,105 (95% CI 0,007 – 0,203). Die Signifikanzprüfung erreicht einen p-Wert von 0,035.

Die Konzepte von Moreno et al (27) und Howell et al (29) zeigten signifikante Vorteile im paarweisen Vergleich zu Rubulotta et al (28). Rubulottas Konzept war dem folgend für eine Prädiktion der Mortalität den beiden anderen Arbeiten unterlegen. Der Vergleich zwischen Morenos und Howells Ergebnissen war nicht signifikant.

4. Diskussion

4.1. Hauptergebnis

Alle an der Studie teilnehmenden Patienten konnten durch die angewendeten PIRO-Konzepte ausreichend charakterisiert werden. In den bearbeiteten Konzepten zeigte sich in Abhängigkeit zur PIRO-Gesamtpunktzahl eine ausreichende Trennschärfe hinsichtlich der Mortalitätswahrscheinlichkeit. Die Leistungsfähigkeit der PIRO-Klassifikationssysteme war angemessen, um bei steigender PIRO-Gesamtpunktzahl eine steigende Krankenhaussterblichkeit in der Studienpopulation zu prognostizieren – vgl. zu diesem Abschnitt (1).

4.2. Unterschiede der Basischarakteristika

Generell waren die Basischarakteristika der eingeschlossenen Patienten mit großen Sepsis-Observationsstudien (11,22) vergleichbar. Als Referenz dient hierzu die SOAP-Studie, eine prospektive, multinationale Beobachtungsstudie europäischer Intensivstationen (1,11). In unsere Studie wurden ausschließlich Patienten eingeschlossen, bei denen im vorbeschriebenen Zeitraum eine Sepsis auftrat. Die Studienpopulation entsprach einer typisch mitteleuropäischen Population mit überwiegend hellem Hauttyp. Der Mittelwert des Lebensalters der Patienten entsprach 61,2 ($\pm 16,3$) Jahre, Personen männlichen Geschlechts waren mit 60,4% in der Überzahl. Die Studienpopulation bestand überwiegend aus chirurgisch behandelten Patienten. Die Infektionslokalisation war mit 60,8% überwiegend dem Organsystem Lunge zuzuordnen, davon trat eine Pneumonie in 52,5% der Fälle auf. In der zum Vergleich herangezogenen SOAP-Studie (11) lag die Infektion pulmonalen Ursprungs mit 68% höher. Die in Deutschland beobachtete Gesamtkrankenhaussterblichkeit bei Sepsis-Patienten beträgt 20% (11). Ein vergleichbarer Anteil zeigte sich bei PIRO-Studienteilnehmern. Die häufigsten Komorbiditäten waren mit 58,3% kardiale Vorerkrankungen, Stoffwechselerkrankungen (Diabetes mellitus) mit 42,1%, Gefäßkrankheiten mit 41%, Vorerkrankungen der Niere mit 31,3% sowie pulmonale Vorerkrankungen mit 29,9%. Es traten außergewöhnlich viele Fälle von schwerer Sepsis auf. Als Ursache könnte gesehen werden, dass Patienten, die einen dezenten septischen Erkrankungsverlauf ohne Anzeichen einer relevanten Organdysfunktion aufwiesen, häufig nicht in die Intensivstation übernommen wurden beziehungsweise innerhalb des 36-stündigen Studienaufnahmeintervalls auf die Normalstation zurückverlegt werden konnten (43). Es gab jedoch Unterschiede zu den Bevölkerungsgruppen, die als Primärproben verwendet wurden.

4. Diskussion

Moreno et al (27) bezog in seiner Arbeit, neben den drei Sepsis-Kategorien, Patienten mit ein, bei denen eine Infektion ohne ein SIRS auftrat. Die Infektionskohorte ohne SIRS entsprach 21,9% der Gesamtpopulation. Die Primärpopulation wurde aus der SAPS3 Hospital Outcome Cohort (35) rekrutiert, weitere Daten sind im ESM zur Studie (44) enthalten. Die Studienpopulation bestand zu 60% aus nicht-chirurgischen Patienten. Bezüglich der Komorbiditäten traten mit einem Anteil von 11,6% auffällig wenige Stoffwechselerkrankungen auf. Der Anteil onkologischer Vorerkrankungen fiel mit 7,0% im Vergleich zur Studienpopulation mit 18,7% geringer aus. Eine Pneumonie zeigte sich analog in 50,8% der Fälle. Die Krankenhaussterblichkeit war im Vergleich zur bearbeiteten Population mit 40,6% deutlich erhöht.

In der Arbeit Rubulottas et al (28) wurden ausschließlich Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock eingeschlossen. Die Daten stammen aus der PROGRESS-Studie (36), einem internationalen Sepsisregister zur Erfassung klinischer Daten und des Outcomes, sowie aus der Nicht-Interventionsgruppe der PROWESS-Studie (37), einer Studie zur Wirksamkeit der DAA-Applikation (Xigris®) bei einer Sepsis mit Organdysfunktion. Die Studienpopulation war multiethnisch (28). Der Anteil an Menschen mit weißem Hautkolorit betrug 82% (37) bzw. 43,8% (36). In den Basischarakteristika der verwendeten Studien lag der Anteil internistisch erkrankter (36) bzw. nicht-chirurgisch behandelter Patienten (37) bei 62,3% bzw. 72,6%. Die häufigste Lokalisation der Infektion war pulmonal mit 45,3% (36) bzw. 53,6% (37) weitestgehend vergleichbar mit unserer Studienpopulation. Die Krankenhaussterblichkeit jedoch war mit 49,7% (36) bzw. 30,8% (37) deutlich höher. Dies ist ein Hinweis auf einen möglichen Selektionsbias bezüglich der Studienpopulationen.

Howell et al (29) konzentrierte sich in seiner Studie ebenso wie Moreno et al (27) auch auf Patienten mit vermuteten Infektionen, nicht ausschließlich auf Patienten, die eine Sepsis bzw. eine schwere Sepsis entwickelten. Die dort bearbeitete Studienpopulation generiert sich aus drei Gruppen: der Primärpopulation, der Kontrollgruppe I und der Kontrollgruppe II. *Zur besseren Übersichtlichkeit sind im weiteren Verlauf die Angaben zu den Werten der genannten Gruppen in derselben Reihenfolge angegeben.* Der Anteil an Infektionen ohne SIRS betrug 34,1%, 38,5% und 22,5%. Die Studie wurde in den USA durchgeführt. Die Studienpopulation war multiethnisch. Der Anteil der Patienten mit hellem Hautkolorit betrug 75,5%, 73,0% und 46,5%. In der Geschlechterverteilung zeigte sich ein niedrigerer Männeranteil mit 47,8%, 48,4% und 52,4%. Bezüglich des Patientenalters war der Mittelwert mit 60 ($\pm 20,0$), 59,9 ($\pm 19,9$) und 54,3 ($\pm 19,0$) Jahren teilweise erheblich niedriger. Die Komorbiditäten waren insgesamt in den drei Gruppen bedeutend geringer ausgeprägt. Die kardialen Komorbiditäten betragen nur 11,7%,

9,7% und 9,8%, die pulmonalen Komobiditäten betragen 12,7%, 7,7% und 15,8%, die nephrogenen Komorbiditäten betragen 9,0%, 9,0% und 6,6%. In der Studie von Michael Howell et al (29) fand die Rekrutierung der Patienten in der Notaufnahme statt, nicht in der Intensivstation. Ein hoher Anteil der Patienten erhielt eine Therapie in der Normalstation. Dadurch betrug der Anteil intensivstationärer Patienten nur 14,0%, 17,3% und 21,2%. Insgesamt traten deutlich weniger Fälle einer schweren Sepsis mit 42,7%, 32,2% und 37,9% sowie eines septischen Schocks mit 5,7%, 3,8% und 13,5% auf. Die Krankenhaussterblichkeit war mit 3,9%, 4,2% und 6,1% beträchtlich niedriger. Im Hinblick auf die Anwendung im intensivstationären Bereich gibt Howell et al (29) an, dass eine schlechtere Leistungsfähigkeit seines Klassifikationssystems möglich ist. Dazu wäre eine weitere Validation sinnvoll.

4.2.1. Unterschiede der Mortalitätsraten in den Primärpopulationen

In den Arbeiten von Moreno et al (27) und Rubulotta et al (28) traten gegenüber unserer Studienpopulation bei weitestgehend vergleichbar schwer erkrankten Patienten höhere Mortalitätsraten auf. Die erhöhte Sterblichkeit könnte darauf zurückzuführen sein, dass in den Studienzeiträumen (36,37,45) schlechtere Bedingungen hinsichtlich der Diagnostik, des Management und der Therapie der Sepsis bestanden. Frühere Studien zeigen eine generell erhöhte Mortalität bei einer Sepsis in den genannten Zeiträumen (40,41). Zusätzlich rekrutierten sich die betreffenden Studienpopulationen im Rahmen von Multicenterstudien unter anderem aus medizinischen Zentren in wirtschaftlich weniger entwickelten Ländern wie den BRIC-Staaten, Argentinien, Mexiko und der Türkei (35–37). Die allgemeine Versorgungssituation der Primärpopulationen könnte dort im Vergleich schlechter gewesen sein. Das intensivstationäre Outcome bei einer Sepsis ist auch abhängig von den vorhandenen Ressourcen (48). Die Sepsistherapie ist personell, materiell und technisch in höchstem Maße aufwendig. Zudem besteht ein enorm hoher Verbrauch der genannten Ressourcen. Die Krankenhaussterblichkeit ist auch ein Indikator für die Qualität der medizinischen Versorgung (49,50). Des Weiteren könnte der insgesamt deutlich höhere Anteil an internistisch erkrankten Patienten mit einer häufigeren Anzahl an Komorbiditäten und Multimorbidität mitverantwortlich sein (11).

In der Primärpopulation Howells et al (29) ist die Studienpopulation insgesamt in besserer gesundheitlicher Verfassung und auch seltener schwer erkrankt. Ein hoher Anteil der Patienten wurde in der Normalstation behandelt. Bei ungefähr einem Drittel der Patienten trat nur eine Infektion ohne SIRS auf.

Die teilweise erheblichen Unterschiede in den Basischarakteristika zwischen der Studienpopulation und der Primärpopulation der bearbeiteten Konzepte können für vorhandene Unterschiede in den Ergebnissen verantwortlich sein. Dies zeigt erneut die Notwendigkeit eines leistungsfähigen Stratifikationstools.

4.3. Verteilung der PIRO-Punktsummen

Die Verteilung der PIRO-Punktsummen nach Anwendung der PIRO-Klassifikationsvariablen der drei bearbeiteten Konzepte an der Studienpopulation entsprach einer Normalverteilung (1). Hinsichtlich der PIRO-Gesamtpunktzahl der Primärpopulation von Moreno et al (27) entsprach der Mittelwert 31,2 Punkte (\pm N.A.). Bei der Anwendung der definierten Kriterien auf unsere Population wurde ein niedrigerer Mittelwert von 28,9 (\pm 12,8) Punkten ermittelt. In einer Vergleichsstudie von Khwannimit et al (51) mit Patienten, die einen septischen Schock erlitten, zeigte sich nach Anwendung des Klassifikationssystems von Moreno ein Mittelwert von 38,5 (\pm 11,2) Punkten.

In der Konzeption Rubulottas et al (28) konnte in der Primärpopulation für die PROGRESS-Gruppe ein Mittelwert von 6,62 (\pm N.A.) Punkten und für die Prowess-Gruppe ein Mittelwert von 5,44 (\pm N.A.) Punkten ermittelt werden. Nach Anwendung der Kriterien auf unsere Population zeigte sich ein deutlich niedrigerer Mittelwert von 4,69 (\pm 1,55) Punkten. MacDonald et al (52) hat in seiner vergleichenden Arbeit die Angabe der Lagemaße mit dem Median durchgeführt. Dieser betrug für die PIRO-Gesamtpopulation 13 (10 – 17) Punkte.

Der Mittelwert der PIRO-Gesamtpunktzahl in der Population Howells et al (29) betrug 9,42 (\pm N.A.) Punkte. Unter Anwendung dieser PIRO-Konzeption an der Studienpopulation wurde ein stark erhöhter Mittelwert von 17,86 (\pm 4,69) Punkten erreicht. In der Vergleichsarbeit von Chen et al (53) wurde zur Angabe des Lagemaßes ebenfalls der Median verwendet. Dieser belief sich auf 11 (9 – 14) Punkte.

Die in den Primärpopulationen erreichten Mittelwerte der PIRO-Gesamtpunktzahl unterschieden sich im Vergleich zur Studienpopulation in allen angewendeten Konzepten. Die Unterschiede könnten aufgrund der Zusammensetzung der Population aufgetreten sein (27–29).

In der Konzeption Morenos et al (27) sind Komorbiditäten, wie Leberzirrhose (acht Punkte) und AIDS (zehn Punkte), bei einer Punktspannweite von null bis sechzehn Punkten pro Kategorie sehr stark gewertet. In der Konzeption von Rubulotta et al (28) betrifft das, bei einer Punktspannweite von null bis vier Punkten pro Kategorie, nur die Komorbidität Leberzirrhose (drei bzw. vier Punkte). Diese Komorbiditäten kamen in unserer Population ausgesprochen

4. Diskussion

selten vor. Insgesamt trat eine diagnostisch gesicherte Leberzirrhose nur in 3,6% der Fälle auf. Das Erkrankungsstadium AIDS einer HIV-Infektion trat in keinem der Fälle auf. In der Infektionskategorie Morenos et al und Rubulottas et al trat in der Studienpopulation eine Pilzinfektion (zehn Punkte) in 3,2% der Fälle auf. In der Datenerhebung zur Studie wurden keine Verdachtsfälle, sondern nur diagnostisch gesicherte Fälle dieser Vorerkrankungen miteinbezogen. Zusätzlich trat in der Infektionskategorie von Rubulotta et al (28) die Kombination aus speziellem Fokus und nachgewiesenem Erreger, beispielsweise eine Harnwegsinfektion durch einen gramnegativen Erreger, insgesamt deutlich weniger häufig auf als der Nachweis der einzelnen Faktoren. Wohingegen der eher schwach gewertete Punkt Infektionslokalisation Lunge (fünf Punkte) im PIRO-Konzept von Moreno et al 60,8% der Patienten der Studienpopulation betraf. (27,28).

Im Klassifikationssystem von Howell et al (29) wurden durch die Studienpopulation viele Kategorien in den höher gewerteten Bereichen von drei bis vier Punkten erfüllt. Die Punktspannweite pro Kategorie betrug jeweils null bis vier Punkte. In der Infektionskategorie trat eine Pneumonie (vier Punkte) in 52,5% der Fälle auf; in der Kategorie Response erhielt jeder Fall drei Punkte, da per definitionem bei einer Sepsis mindestens zwei positive SIRS-Kriterien vorhanden sind. In der Kategorie zur pulmonalen Organdysfunktion wurde bei zahlreichen Patienten ein Organversagen der Lunge im Rahmen einer Hypoxämie (vier Punkte) gewertet, da 73,7% der Patienten initial länger als 36 Stunden künstlich beatmet waren. In der Kategorie zur kardiovaskulären Organdysfunktion (vier Punkte) waren 56,8% der Patienten betroffen, da länger als 36 Stunden Vasopressorenbedarf in relevanter Dosierung bestand (29). Insgesamt waren die Patienten in der Primärpopulation Howells mit einem relevanten Anteil an einfachen Infekten weniger schwer erkrankt (29). Zusätzlich könnte ein Selektionsbias vorliegen, da die Infektionen im Verlauf des Aufenthaltes nicht gesichert wurden, sondern letztendlich nur als Verdachtsdiagnose klassifiziert wurden (54).

4.4. Korrelation zwischen PIRO-Klassifikationsvariablen und Mortalität

In den bearbeiteten PIRO-Klassifikationssystemen war bei steigender PIRO-Gesamtpunktzahl eine Zunahme der Mortalität in der Studienpopulation sichtbar (1). In der Konzeption von Howell et al (29) trat der stärkste Zusammenhang auf. In der Einzelanalyse der jeweiligen Unterkategorien zeigte sich in den erzeugten Odds-Ratios, dass die ausschlaggebenden Komponenten die Kategorien Response und Organdysfunktion waren. In beiden Kategorien

4. Diskussion

konnte ein Signifikanzniveau erreicht werden. In der Arbeit von Moreno et al (27) enthielt die Kategorie Response die Kriterien für Organdysfunktion.

Die gebildeten Odds-Ratios konnten in der Unterkategorie Prädisposition und Infektion einen Zusammenhang zur Mortalität herstellen, allerdings erzielte keines der bearbeiteten Klassifikationssysteme ein entsprechendes Signifikanzniveau (1). Dies wirft die Frage auf, ob sich Faktoren ergeben haben, die dieses Ergebnis ungewollt beeinflussen. Die in den Unterkategorien Prädisposition und Infektion angegebenen Variablen sind entsprechend aktueller Literatur nachvollziehbar mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (55–67). Die in den bearbeiteten Konzepten unter anderem verwendeten Faktoren nosokomiale Infektion bzw. im Gesundheitswesen erworbene Infektion (Akquirierung), Pilzinfektion (Erregerart), Pneumonie, abdominale Infektion (Fokus) und Bakteriämie (Ausdehnung) konnten in anderen Sepsis-Studien eine erhöhte Mortalität nachweisen (55–58,68,69).

In der Kategorie Prädisposition sind übereinstimmend in allen drei Konzeptionen das Alter und die Komorbiditäten der Patienten einbezogen worden. In diesem Zusammenhang wären weitere Untersuchungen notwendig, um Erkenntnisse zur genaueren Differenzierung von relevanten Komorbiditäten bzw. deren Stadien durchzuführen. Die in den bearbeiteten Konzepten verwendeten Komorbiditäten Leberzirrhose, Herzinsuffizienz (beispielsweise diastolische Herzinsuffizienz), Malignom und das Vorliegen einer strukturellen Lungenerkrankung konnten als Faktoren eines erhöhten Mortalitätsrisikos bei einer Sepsis identifiziert werden (54,62–66,70). Zusätzlich könnte die Komorbidität des fortgeschrittenen chronischen Nierenversagens ein zusätzlicher prognostischer Faktor für die Mortalität bei einer Sepsis sein (54,67).

Als Vorschlag zur Verbesserung der Kategorie Prädisposition könnte die Implementierung des Charlson-Komorbiditäts-Index (71) sinnvoll sein. Dieser deckt eine Vielzahl von Vorerkrankungen bzw. bestimmte Endstrecken einer Vorerkrankung ab, die mit einem schlechtem Outcome assoziiert sind (62–66,72) bzw. bei denen häufiger eine Sepsis auftritt (73). In einem Vergleich zwischen SAPS II und APACHE-II-Score konnte der Charlson-Komorbiditäts-Index ein gutes Ergebnis erzielen (71). Eine weitere Möglichkeit wäre die Berücksichtigung des Geschlechts. Es gibt Hinweise für ein geschlechtsbezogenes Outcome bei einer Sepsis, der zu Ungunsten des weiblichen Geschlechts ausfällt (74). In allen drei Konzepten blieb die zeitnahe antibiotische Therapie im Rahmen der „Early Goal Directed Therapy“ als wichtiger Outcome-Faktor bei Patienten mit einer schweren Sepsis und vor allem im septischen Schock unbeachtet. Eine Modifikation der Klassifikationsvariablen Infektion unter Berücksichtigung dieses Faktors wäre eine denkbare Möglichkeit, um dort ein besseres Ergebnis erzielen zu können (59–61) – vgl. zu diesem Abschnitt (1). Für zukünftige Entwicklungen

könnte die Verwendung molekularbiologischer Faktoren, beispielsweise genetischer Art, vielversprechend sein (75).

4.4.1. Alter als Einflussgröße

Die in allen drei Konzeptionen vorhandene Variable Alter in der Kategorie Prädisposition wurde zusätzlich untersucht. Ein Zusammenhang von Mortalität und Alter in der Studienpopulation bestand erst ab einem Alter von mehr als 71 Jahren. In der Gruppe der 71-Jährigen und älter betrug die Mortalität 22,2%, wohingegen die unter 71-Jährigen eine Mortalitätsrate von 13,3% aufwiesen. Insgesamt betrug die Mortalitätsrate der Studienpopulation 16,2%. Aufgrund dieser Zahlen lässt sich keine Aussage treffen, inwieweit der Faktor Alter für die Kategorie Prädisposition relevant ist. Kontrovers diskutiert wird der Zusammenhang des Alters als Einflussgröße mit der Mortalitätswahrscheinlichkeit bei einer Sepsis. Soares et al (76) bearbeitete dieses Thema in einer Studie an kritisch kranken Patienten mit einer malignen Grunderkrankung. Dort zeigte sich, dass neben schweren Organdysfunktionen und unkontrollierter maligner Tumorausdehnung das Patientenalter von mehr als 60 Jahren als unabhängiger Faktor für die Mortalität betrachtet werden könnte. Auf den ersten Blick erscheint ein Zusammenhang zwischen Alter und Sterblichkeit ganz natürlich. Bei genauerer Analyse zeigt sich jedoch, dass beide Faktoren nicht immer direkt miteinander korrelieren, da viele Störfaktoren vorhanden sein können. Beispielsweise kann der Zusammenhang zwischen Schwere und Anzahl der vorhandenen Organdysfunktionen und der Mortalitätswahrscheinlichkeit stärker sein als das Alter per se. Ältere Menschen haben häufigere und schwerere Organdysfunktionen. Dieser Umstand kann zum Entstehen eines Selektionsbias führen, wenn die erhöhte Mortalität einer Population linear auf das Alter zurückgeführt würde (77) – vgl. zu diesem Abschnitt (1).

4.5. Stratifizierung der PIRO-Studienpopulation

In allen drei PIRO-Klassifikationssystemen kam es insgesamt zu einem kontinuierlichen Anstieg der Krankenhaussterblichkeit bei steigender PIRO-Gesamtpunktzahl. Einschränkend muss erwähnt werden, dass dies in zwei Stratifizierungsgruppen nicht der Fall war.

In der Arbeit von Moreno et al (27) trat in der Gruppe mit 32 bis 40 Punkten, bei Rubulotta et al (28) in der Gruppe mit vier Punkten – im Vergleich zur jeweils vorhergehenden Gruppe – keine kontinuierlich steigende Sterblichkeitsrate auf.

Dies könnte auf eine Dysbalance hinsichtlich der Gruppengröße zurückzuführen sein. Bei einer Anzahl von 278 Studienteilnehmern bestand eine gewisse Einschränkung, homogene Gruppengrößen zu erzielen.

In der Studie von Moreno et al (27) war zur Berechnung der erwarteten Sterblichkeit ein Logit verfügbar. In der von Moreno bearbeiteten Population zeigte sich ein ausgesprochen hoher Zusammenhang zwischen erwarteter und tatsächlicher Sterblichkeit. In unserer Arbeit war dies weniger deutlich. Die Kalibrierung war ungünstig, teilweise ergab sich eine Überschätzung der Sterblichkeitsrate von mehr als 35% (Gruppe 32-40 Punkte). Als mögliche Ursachen hierfür könnten die bereits erwähnten Unterschiede der Primärpopulation und der Studienpopulation verantwortlich sein. Wie im Abschnitt 4.2.1. und 4.3. genauer erläutert, könnten mehr zur Verfügung stehende Ressourcen, bessere Bedingungen durch medizinischen Fortschritt in der Sepsistherapie, weniger multimorbid erkrankte internistische Patienten sowie die unterschiedliche Zusammensetzung von Komorbiditäten und daraus folgend deren Gewichtung zu Unterschieden in den Ergebnissen der Studienpopulation geführt haben.

Leider stand für die beiden anderen Arbeiten kein Logit zur Verfügung. Die Krankenhaussterblichkeit in der Gruppe mit den maximal erreichbaren PIRO-Punkten hob sich jedoch in allen drei Konzepten deutlich von der durchschnittlich beobachteten Mortalität von 16,2% in unserer Population ab. Dies spiegelt sich auch in den Ergebnissen zur Untersuchung der Trennschärfe wider.

4.6. Trennschärfe der PIRO-Konzepte

In den bearbeiteten PIRO-Konzepten zeigte sich ein Zusammenhang zwischen steigender PIRO-Gesamtpunktzahl und Mortalitätswahrscheinlichkeit. Die zur Bestimmung der Trennschärfe der PIRO-Konzepte durchgeführten ROC-Analysen zur Überprüfung der Gesamt-PIRO-Modellleistung wichen gering voneinander ab. Weitere Vergleiche dieser Klassifikationssysteme an unterschiedlichen Studienpopulationen zeigten weitestgehend vergleichbare Ergebnisse.

Die Anwendung des PIRO-Klassifikationssystems von Howell et al (29) an der Studienpopulation erzielte die größte AUC von 0,751. Im Vergleich zur Primärpopulation mit AUC's von (Prim/Val I/Val II) 0,90, 0,86 und 0,83 ist dieser Wert deutlich geringer. In einer 2014 publizierten prospektiven Observationsstudie aus Peking/China zeigte Chen et al (53) mit einer AUC von 0,744 ein sehr ähnliches Ergebnis zur vorliegenden Arbeit. Chen wendete das Klassifikationssystem von Howell et al (29) an und verglich dies mit dem MEDS-Score und

4. Diskussion

dem APACHE-II-Score an einer Population von 680 Patienten, die in der Notaufnahme mit einer Sepsis vorstellig wurden. Der wichtigste Unterschied zur Studie Howells war der primäre Endpunkt, der einer 28-Tage-Krankenhaussterblichkeit entsprach. Zudem wurden ausschließlich Sepsispatienten in die Studie eingeschlossen. Die anderen berechneten AUC's waren für den MEDS-Score 0,736 und den APACHE-II-Score 0,742. Auffällig war hierbei, dass in der Einzelanalyse der Domäne Organdysfunktion, die überwiegend dem SOFA-Score entspricht, die beste AUC von 0,816 berechnet werden konnte.

Das Klassifikationssystem Morenos et al (27) erreichte in der bearbeiteten Studienpopulation eine AUC von 0,743, in der Primärpopulation eine AUC von 0,772. Im Jahr 2013 bearbeitete Khwannimit et al (51) dieses PIRO-Konzept an einer eigenen Population von 880 Patienten. Dort konnte eine AUC von 0,863 erzielt werden. An dieser Studie nahmen, im Gegensatz zur Primärpopulation Morenos, ausschließlich Patienten im septischen Schock teil, die zudem internistisch erkrankt waren. Die Krankenhaussterblichkeit war sehr hoch, entsprach aber ansatzweise der Primärpopulation Morenos mit 57,4%. In dieser Arbeit zeigten sich im Vergleich der Klassifikations-/Scoringssysteme untereinander ähnliche AUC-Werte von 0,82 beim APACHE-II-Score sowie 0,819 beim SAPS-II.

Analog zur Population Rubulottas et al (28) lag die AUC bei der Studienpopulation bei 0,646. In der Primärpopulation betrug diese 0,70. Dies ist zwar das Ergebnis mit der geringsten Trennschärfe, trotzdem erreicht es statistische Signifikanz (1). In diesem Zusammenhang erzielte Macdonald et al (52) in einer im Jahr 2014 veröffentlichten Studie aus Australien ein besseres Ergebnis. Diese bezieht sich auf das PIRO-Klassifikationssystem Rubulottas et al (28) und konnte dort eine AUC von 0,86 ermitteln. In dieser Arbeit wurde zwischen MED-Score, SOFA-Score und dem PIRO-Klassifikationssystem Rubulottas et al verglichen. Die weiteren AUC's der getesteten Scores waren vergleichbar. Beim MED-Score betrug sie 0,81, beim SOFA-Score 0,78. Die 240 teilnehmenden Sepsispatienten wurden in der Notaufnahme rekrutiert. Im Unterschied zur Primär- und Studienpopulation war der Anteil an intensivstationären Patienten mit insgesamt nur 44 % gering. Der primäre Endpunkt war 30-Tage-Krankenhaussterblichkeit.

Zwischenzeitlich ergaben sich neue Impulse, in denen Versuche zur Entwicklung eines neuen PIRO-Klassifikationsansatzes unternommen wurden. Jeffrey Che-Hung Tsai et al (78) aus Taiwan entwickelte ein PIRO-Klassifikationssystem aus einer Population von 699 Patienten (Derivationskohorte) in der Notaufnahme. Primärer Endpunkt war jedoch nicht der Tod, sondern eine *ungeplante* intensivstationäre Aufnahme. Die errechnete AUC hierfür betrug 0,77. Interessanter in diesem Zusammenhang waren zwei portugiesische Arbeiten aus dem Jahr 2013,

4. Diskussion

die methodisch ähnlich sind. Beide Arbeiten sind unter Mitwirkung der beiden Bioinformatiker Armando Teixeira-Pinto und Altamiro Costa-Pereira entstanden. Die erste Studie von Cristina Granja et al (54) rekrutierte 891 Intensivpatienten aus dem SACiUCI-Register, einer prospektiven Observationsstudie, die die Sepsis von Patienten untersuchte, die durch ambulant erworbene Infektionen auftrat. Die Diskriminierungsfähigkeit des dort entwickelten PIRO-Klassifikationssystems zeigte sich in der ROC-Analyse mit einer AUC von 0,84. In der Analyse der Sub-Domänen zeigte sich, ähnlich zu der hier vorgestellten Arbeit eine schlechtere Leistung in den Kategorien P mit einer AUC von 0,66 und I mit einer AUC von 0,59.

Die prospektive Observationsstudie von Teresa Cardoso et al (79) wurde mit Patienten, bei denen eine nachweisbare Infektion auftrat, durchgeführt. Die Studienpopulation wurde in eine Derivationskohorte mit $n=1035$ und einer Validierungskohorte $n=186$ Patienten aufgeteilt. Ein Großteil der Patienten von 86% bzw. 78% wurde in der Normalstation behandelt. In beiden Kohorten zeigte sich in der Kategorie I ebenfalls ein eher schwacher Wert mit einer AUC von 0,59 in der Derivationskohorte und 0,60 in der Validierungskohorte. Insgesamt erzielte das dort angewendete PIRO-Klassifikationssystem in der ROC-Analyse eine AUC von 0,85 bzw. 0,84. Die Implementierung der Sepsisdefinitionen in die Response-Kategorie ist bemerkenswert. Innovativ in dieser Arbeit ist außerdem der Ansatz, die Patientengruppen nicht linear nach erreichter Gesamtpunktzahl bzw. Punktschwermetrischenwert einzuteilen, sondern Gruppen zu bilden, die eine bestimmte Punktekombination in der PIRO-Klassifikation erhielten. Die in den Unterkategorien erreichte Punktzahl wird, dem Mortalitätsrisiko entsprechend, in Gruppen zusammengestellt. Beispielsweise befinden sich im Stadium III nur Patienten, die eine Kombination von $P_3 I_1$ oder $2 R_1 O_2$ aufweisen. Dies ist eine weitere Annäherung an die Idee und Anwendung des TNM-Systems als Vorbildmodell des PIRO-Klassifikationssystems. Eine Weiterentwicklung dieses Ansatzes könnte sinnvoll sein, um eine verbesserte Stratifikation bei Sepsispatienten vornehmen zu können.

Auffällig sind insgesamt die verhältnismäßig geringen Unterschiede zwischen den verschiedenen Arbeiten sowie auch in den Vergleichen mit bestehenden Scoring-Systemen wie APACHE-II-, SOFA-Score und SAPS II. In allen Arbeiten gehört das PIRO-Klassifikationssystem bereits jetzt zu den leistungsstärksten Systemen. Das zeigt, dass es sinnvoll ist, die PIRO-Idee weiterzuentwickeln. Aktuell ist es jedoch nicht möglich, ein bestimmtes Klassifikationssystem zu präferieren – vgl. zu diesem Abschnitt (1).

4.7. Limitierungen

Die Observationsstudie wurde an einem großen Universitätsklinikum mit einem breiten intensivstationären Patientenspektrum durchgeführt. Die bearbeitete Studienpopulation entsprach anderen vergleichbaren Sepsispopulationen (11,22). Eine generelle Übertragbarkeit ist trotzdem begrenzt, da in die Studie überwiegend postoperative Patienten eingeschlossen wurden. In diesem Bereich erzielten die angewendeten Modelle jedoch eine angemessene Leistung zur Einschätzung und Stratifizierung der Mortalitätswahrscheinlichkeit bei intensivstationären Patienten mit einer Sepsis. Die Anzahl der eingeschlossenen Patienten war ausreichend, um eine Diskriminierung der Mortalitätswahrscheinlichkeit bei Sepsispatienten nach vorgegebenen PIRO-Konzeptionen zu berechnen. Um Fehler zweiter Art sicherer auszuschließen, ist eine größere Stichprobe notwendig. Allerdings ist die Patientenzahl in der bearbeiteten Studie mit Phase-II-Studien, in denen unter anderem Therapiewirksamkeitseffekte gemessen werden, vergleichbar. Es sind ausschließlich Daten zum Phenotyp des Patienten vorhanden. Die Implementierung genetischer Parameter und Risikofaktoren wäre vorteilhaft, könnte aber aktuell die Durchführbarkeit einer solchen Studie relevant einschränken – vgl. zu diesem Abschnitt (1).

4.8. Abschluss und Ausblick

Eine lineare Übertragung des TNM-Systems auf das PIRO-Konzept ist nicht möglich. Ein Malignom hat meist ein pathologisch distinktes Korrelat, d.h. man kann das Vorhandensein oder Nicht-Vorhandensein objektiv beurteilen. Beim Auftreten einer Sepsis ist dies bislang nur indirekt möglich. Im Gegensatz zur Malignomtherapie spielen im Rahmen der Sepsis-Versorgung von Patienten akut- und notfallmedizinische Aspekte eine große Rolle. Da die Zeit eilt, müssen Diagnostik und Therapie ausgesprochen schnell erfolgen; Zeit für ausgedehnte Untersuchungen fehlt meist. Alle bearbeiteten Klassifikationssysteme (27–29) waren an einer eigenen Population anwendbar. Der Vergleich von drei publizierten Arbeiten zum PIRO-Klassifikationssystem zeigte geringe Differenzen. Im Rahmen dieser Arbeit ist jedoch eine Einschätzung, welches der bearbeiteten Konzepte das leistungsfähigste Klassifikationssystem darstellt, nicht endgültig möglich. Bei der Anwendung des jeweiligen Systems konnten Subpopulationen entwickelt werden. Eine Stratifikation der Patienten war möglich. Letzteres war eine der primären Absichten der PIRO-Idee. Die Validität von Studien durch eine homogenere Kategorisierung von Populationsmerkmalen könnte somit gesteigert werden (15,20,80). Analog zu den bearbeiteten PIRO-Konzepten ist ein Zusammenhang zwischen steigender PIRO-Gesamtpunktzahl und Mortalitätswahrscheinlichkeit vorhanden.

4. Diskussion

An der vorliegenden Studienpopulation zeigen die PIRO-Klassifikationssysteme in der Anwendung zudem eine gute Diskriminierung, eine gute Fähigkeit, zwischen Patienten mit hoher und niedriger Überlebenswahrscheinlichkeit zu unterscheiden. Die Kalibrierung der PIRO-Klassifikationssysteme ist, wie auch in den zuvor bearbeiteten PIRO-Konzepten, nicht ausreichend und überschätzt die Mortalität beträchtlich (27–29,51,81). Vor allem die Response-Kategorie, aber auch die Kategorien Prädisposition und Infektion benötigen noch weitere Entwicklungen. Im Gegensatz dazu zeigt die Kategorie Organdysfunktion schon jetzt ein gutes Ergebnis.

Für die Kategorien Prädisposition, Infektion und Response könnten neue Erkenntnisse im Bereich der Biomarker sowie der Immunologie und Genetik zukünftig eine entscheidende Entwicklung darstellen (1,82,83). Die patientenspezifische Immunantwort auf eine Infektion stellt eine Schlüsselrolle in der Entstehung einer Sepsis dar. Laborparameter wie PCT und CRP finden tägliche Verwendung im klinischen Einsatz. Eine spezifische Aussagekraft dieser Parameter ist hinsichtlich einer Sepsis jedoch begrenzt. Neue vielversprechende Analyseverfahren und Biomarker, wie proADM, s-Trem1, BPW, PMN-CD64-Index (82) und auch suPAR, werden in der aktuellen Literatur diskutiert (84). Diese könnten zukünftig als einzelne Parameter oder als Bestandteile von Immunoassay-Biomarker-Panels Verwendung in den PIRO-Kategorien finden (82). Das Immunprofil eines Organismus ist unter anderem genetisch determiniert. Eine genetische Prädisposition hinsichtlich der Entwicklung und des Verlaufs einer Sepsis kann gegeben sein. Beispielsweise beeinflusst eine unterschiedliche Expression und Funktion von Toll-like-Rezeptoren (TLR 1, 2 & 4) das Ausmaß der angeborenen Immunantwort und damit das Auftreten und die Schwere einer Sepsis (31,32). Einige genetische Polymorphismen sind bereits identifiziert. Die Anwendung in der klinischen Forschung und Praxis könnte zukünftige Fortschritte ermöglichen.

Zwischenzeitlich gab es im Rahmen der dritten Konsensuskonferenz der Sepsisdefinition (Sepsis-3) Entwicklungen durch Singer et al (85) hinsichtlich einer Anpassung der Sepsiskriterien. Die bisherige Definition, welche auf den SIRS-Kriterien basieren, zeigen dem folgend eine unzureichende Spezifität und Sensitivität bei der Erkennung von Sepsis und septischem Schock. Die Autoren schlagen vor diesem Hintergrund vor, Sepsis als lebensbedrohliche Organdysfunktion aufgrund einer Wirtsantwort auf eine Infektion zu betrachten. Als klinisches Korrelat hierzu ist ein Anstieg des SOFA-Scores um zwei Punkte zu sehen. Die vorgeschlagenen Kriterien für den septischen Schock sind die Notwendigkeit der Katecholamingabe zur Aufrechterhaltung eines adäquaten kardiozirkulatorischen Perfusionsdruckes sowie ein Laktatwert >2mmol/l trotz ausreichender Volumengabe. Außerhalb

4. Diskussion

der Intensivstation könnte zudem qSOFA, ein modifizierter SOFA-Score, Verwendung finden. Der qSOFA beinhaltet die Kategorien systolischer Blutdruck unter 100mmHg, Atemfrequenz höher als 22/min und Wesensveränderung. Er bietet die Möglichkeit unkompliziert und effizient Patienten zu identifizieren die bei gleichzeitigem Verdacht oder Vorliegen einer Infektion schwerer erkrankt sind und mit einem schlechteren Outcome zu rechnen ist. Bei zwei positiven Kriterien ohne Vorhandensein eines Infektfokus sollte intensive Diagnostik zur Fokussuche betrieben werden. Das Auftreten einer Sepsis könnte durch das Vorhandensein zwei dieser Kriterien besser erkannt werden. Die Anwendung dieser Kriterien könnten zu Verbesserungen bei der Diagnosefindung der Sepsis sowie zu homogeneren Studienpopulationen führen.

In vielen Sepsisstudien ist eine Vergleichbarkeit der Therapien schwierig. Hierfür gibt es viele Ursachen, beispielsweise Unterschiede zwischen verschiedenen Studienzentren vor allem bei internationalen Arbeiten sowie verschiedenen Fachrichtungen mit unterschiedlichen Therapieregimes. Vor allem aber bringen die Patienten häufig stark unterschiedliche Grundvoraussetzungen wie Suszeptibilität, Komorbiditäten, Vorgeschichte und Vorbehandlung mit. Um falsche Ergebnisse zu vermeiden und Verbesserungen in zukünftigen, randomisierten und kontrollierten klinischen Studien zu erreichen, ist eine möglichst einheitliche Studienpopulation essentiell (86). Bei nach wie vor steigender Inzidenz, schweren Erkrankungsformen und hoher Sterblichkeit sowie hohen Folgeschäden und Folgekosten ist es absolut notwendig, eine bessere Stratifikation von Patienten vornehmen zu können. Dazu ist es wichtig, interindividuelle Unterschiede besser differenzieren zu können. Aktuell gibt es kein Scoring-System in der klinischen Medizin, das verlässlich eine individuelle Entscheidungsfindung für Patienten mit Sepsis in der Intensivstation ermöglicht (81). Weitere Forschung ist notwendig, um ein PIRO-Klassifikationssystem zur praktischen Anwendung in der klinischen Forschung und letztendlich auch die routinierte Verwendung am Krankenbett zu erreichen – vgl. zu diesem Abschnitt (1).

Die Entwicklung des heutigen TNM-Systems dauerte Jahrzehnte. Bis eine vergleichbare Anwendungsmöglichkeit besteht, könnten einzelne Variablen des PIRO-Konzepts für Studien, beispielsweise als Ausschlusskriterien, Verwendung finden, um zumindest eine minimale Stratifikation vornehmen zu können (20).

5. Literaturverzeichnis

1. Tafelski S, Nachtigall I, Stengel S, Wernecke K, Spies C. Comparison of three models for sepsis patient discrimination according to PIRO : predisposition , infection , response and organ dysfunction. *Minerva Anestesiologica* 2015; : 264.
2. Vincent J-LL, Taccone F, Schmit X. Classification, incidence, and outcomes of sepsis and multiple organ failure. *Contributions to Nephrology* 2007; 156: 64.
3. Lagu T, Rothberg MB, Shieh M-S, Pekow PS, Steingrub JS, Lindenauer PK. Hospitalizations, costs, and outcomes of severe sepsis in the United States 2003 to 2007. *Critical Care Medicine* 2012; 40: 754.
4. Harrison D a, Welch C a, Eddleston JM. The epidemiology of severe sepsis in England, Wales and Northern Ireland, 1996 to 2004: secondary analysis of a high quality clinical database, the ICNARC Case Mix Programme Database. *Critical care (London, England)* 2006; 10: R42.
5. Contrin LM, Paschoal VD, Beccaria LM, Cesarino CB, Lobo SMA. Quality of life of severe sepsis survivors after hospital discharge. *Revista latino-americana de enfermagem* 2013; 21: 795.
6. Gruithuisen. Hippocrates des Zweyte Ächte Medizinische Schriften. 1814.
7. Vincent JL, Abraham E. The last 100 years of sepsis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2006; 173: 256.
8. Bone R, Balk R, Cerra F, Dellinger R, Fein A, Knaus W, Schein R, Sibbald W accplscm consensus conference for Sepsis and Organ Failure and. *Chest* 1992; 101: 1644.
9. Bone RC, Jr FC, Clemmer T, Slotman G, Metz C, Balk RA. Sepsis syndrome: a valid clinical entity. Methylprednisolone Severe Sepsis Study Group. *Critical Care Medicine* 1989; 17: 389.
10. Zhao H, Heard SO, Mullen MT, Crawford S, Goldberg RJ, Frenzl G, Lilly CM An evaluation of the diagnostic accuracy of the 1991 American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine and the 2001 Society of Critical Care Medicine/European Society of Intensive Care Medicine/American College of Chest Physicians/Ame. *Critical Care Medicine* 2012; 40: 1700.
11. Vincent J-L, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, Moreno R Carlet J, Le Gall JR, Payen D Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Critical care medicine* 2006; 34: 344.
12. Knaus WA, Zimmermann JE. APACHE II: A severity of disease classification system. *JAMA* 1985; 13.
13. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2011; 270: 2957.
14. Moreno R, Takala J, Willatts S, Mendon A, Reinhart CK, Suter PM, Moreno JV, Reinhart

- H, Bruining C, Thijs, RM, Suter LG.. The SOFA (Sepsis . related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction / failure On behalf of the Working Group on Sepsis . Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine (see contributors to the project in the ap. 1996; : 707.
15. Lai Peggy S. TTB. Why protein C was not succesful in sepsis. *Changes* 2012; 29: 997.
 16. Iskander KN, Osuchowski MF, Stearns-Kurosawa DJ Kurosawa S, Stepien D, Valentine C, Remick DG. Sepsis: Multiple Abnormalities, Heterogeneous Responses, and Evolving Understanding. *Physiological Reviews* 2013; 93: 1247.
 17. Costa V, Brophy JM. Drotrecogin alfa (activated) in severe sepsis: a systematic review and new cost-effectiveness analysis. *BMC Anesthesiology* 2007; 7: 5.
 18. Antonopoulou A, Giamarellos-Bourboulis EJ. Immunomodulation in sepsis: State of the art and future perspective. *Immunotherapy* 2011; 3: 117.
 19. Wittekind C, Wagner G, (Universität Leipzig/Pathologie), Photonics S. TNM - Klassifikation maligner Tumore. UICC International Union Against Cancer, 1997.
 20. Marshall JC. The PIRO (predisposition, insult, response, organ dysfunction) model. *Virulence* 2014; 5: 27.
 21. Hudis CA. Trastuzumab — Mechanism of Action and Use in Clinical Practice. 2007; : 39.
 22. Angus DC (Pitt), van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *The New England journal of medicine* 2013; 369: 840.
 23. Levi F, Luccini, Negri. SHORT REPORT CANCER MORTALITY IN THE EUROPEAN UNION , 1988 – 1997 : THE FALL MAY APPROACH 80 , 000 DEATHS A YEAR. 2002; 637: 636.
 24. Angus DC, Burgner D, Wunderink R, Mira JP, Gerlach H, Wiedermann CJ, Vincent JL. The PIRO concept: P is for predisposition. *Critical care (London, England)* 2003; 7: 248.
 25. Vincent J-L, Opal S, Torres A, Bonten M, Cohen J, Wunderink R. The PIRO concept: I is for infection. *Critical care (London, England)* 2003; 7: 252.
 26. Gerlach H, Dhainaut J-F, Harbarth S, Reinhart K, Marshall JC, Levy M. The PIRO concept: R is for response. *Critical care (London, England)* 2003; 7: 256.
 27. Moreno RP, Metnitz PGH. Sepsis mortality prediction based on predisposition , infection and response. 2008; 34: 496.
 28. Rubulotta F, Marshall JC, Ramsay G, Nelson D, Levy M, Williams M. Predisposition, insult/infection, response, and organ dysfunction: A new model for staging severe sepsis. *Critical care medicine* 2009; 37: 1329.
 29. Howell MD, Talmor D, Schuetz P, Hunziker S, Jones AE, Shapiro NI. Proof of principle: the predisposition, infection, response, organ failure sepsis staging system. *Critical care medicine* 2011; 39: 322.
 30. Vincent J-L, Wendon J, Groeneveld J, Marshall JC, Streat S, Carlet J. The PIRO concept: O is for organ dysfunction. *Critical care (London, England)* 2003; 7: 260.
 31. Nachtigall I, Tamarkin A, Tafelski S, Weimann A, Rothbart A, Heim S, Wernecke KD,

- Spies C. Polymorphisms of the toll-like receptor 2 and 4 genes are associated with faster progression and a more severe course of sepsis in critically ill patients. *The Journal of International Medical Research* 2014; 42: 93.
32. Callie M. Thompson MD, Tarah D. Holden MS, Gail RR, Rona RN, Balaji Laxmanan, MD, Anthony Black, MS, Grant E. O Keefe, MD, Mark M Wurfel MD, PhD. Toll-like Receptor 1 Polymorphisms and Associated Outcomes in Sepsis Following Traumatic Injury, A Candidate Gene Association Study. *Annals of Surgery* 2014; 259.
33. Rello J, Rodriguez A, Lisboa T, Gallego M, Lujan M, Wunderink R. PIRO score for community-acquired pneumonia: A new prediction rule for assessment of severity in intensive care unit patients with community-acquired pneumonia*. *Critical Care Medicine* 2009; 37: 456.
34. Lisboa T. The Ventilator-Associated Pneumonia PIRO Score. *CHEST Journal* 2008; 134: 1208.
35. Metnitz PGH, Moreno RP, Almeida E, Jordan B, Bauer P, Campos RA, Lapichino G, Edbrooke D, Capuzzo M, Le Gall JR. SAPS 3—From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 1: Objectives, methods and cohort description. *Intensive Care Medicine* 2005; 31: 1336.
36. Beale R, Reinhart K, Brunkhorst FM, Dobb G, Levy M, Martin G, Martin C, Ramsey G, Silva E, Vallet B, Vincent JL, Janes JM, Sarwat S, Williams . Promoting global research excellence in severe sepsis (PROGRESS): Lessons from an international sepsis registry. *Infection* 2009; 37: 222.
37. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, Steingrub JS, Garber GE, Helterbrand JD, Ely EW, Fisher CJ. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *The New England journal of medicine* 2001; 344: 699.
38. Tafelski S, Nachtigall I, Trefzer T, Halle E, Mende H, Briedigkeit L, Matin J, Welte T, Quintel M, Bause H, Geldner G, Schleppers A, Spies C. Evidenzbasiertes Antiinfektiva-Programm „ ABx “ Neue Möglichkeiten durch lokale Anpassung. *Anästhesiol. Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2009; 44: 500.
39. Nachtigall I, Tafelski S, Deja M, Halle E, Grebe M C, Tamarkin A, Rothbart A, Uhrig A, Meyer E, Musual-Bright L, Wernecke K D, Spies C Long-term effect of computer-assisted decision support for antibiotic treatment in critically ill patients: a prospective “before/after” cohort study. *BMJ Open* 2014; 4: e005370.
40. Leitlinien RDS, Sepsis-gesellschaft DD. S2k-Leitlinie Sepsis, 2010. 2010; : 1.
41. Nolan JP, Soar J, Zideman D A, Biarent D, Bossaert L L, Deakin C, Koster R W, Wyllie J, Böttiger B ERC-Guidelines 2010. *Notfall + Rettungsmedizin* 2010; 13: 515.
42. Agha A., Bein T, Fröhlich D, Höfler S, Krenz D, Jauch K W ., Simplified Acute Physiology Score “ (SAPS II) zur Einschätzung der Erkrankungsschwere bei chirurgischen Intensivpatienten. *Chirurg* 2002; 73: 439.
43. Brunkhorst FM. SEPSIS : Defizite in der klinischen Forschung. *Intensiv News, Forum für Intensiv- und Notfallmedizin* 2011; 15.

44. Metnitz B, Adler L, Hoechtl A, Bauer P, Metnitz PGH, Moreno RP. Electronic Supplementary Material PIRO. *Intensive care medicine* 2008; 34: 496.
45. Moreno RP, Metnitz PGH, Almeida E, Jordan B, Bauer P, Abizanda Campos R, Iapichino G, Edbrooke D, Capuzzo M, Le Gall J R SAPS 3 - From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: Development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission. *Intensive Care Medicine* 2005; 31: 1345.
46. Kumar G, Kumar N, Taneja A Kaleekal T, Tarima S, McGinley E, Jimenez E, Mohan A, Khan R A, Whittle J, Jacobs E, Nanchal R Nationwide trends of severe sepsis in the 21st century (2000-2007). *Chest* 2011; 140: 1223.
47. Linde-Zwirble WT, Angus DC. Severe sepsis epidemiology: sampling, selection, and society. *Critical care (London, England)* 2004; 8: 222.
48. Bastos PG, Knaus W a., Zimmerman JE, Magalhães a., Sun X, Wagner DP. The importance of technology for achieving superior outcomes from intensive care. *Intensive Care Medicine* 1996; 22: 664.
49. Allin S, Grignon M. Examining the Role of Amenable Mortality as an Indicator of Health System Effectiveness. *Healthcare Policy* 2014; 9: 12.
50. Goodacre S, Campbell M, Carter A. What do hospital mortality rates tell us about quality of care? *Emergency medicine journal : EMJ* 2013; 2013: 244.
51. Khwannimit B, Bhurayanontachai R. Validation of predisposition, infection, response and organ dysfunction score compared with standard severity scores in predicting hospital outcome in septic shock patients. *Minerva Anestesiologica* 2013; 79: 257.
52. Macdonald SPJ, Arendts G, Fatovich DM, Brown SG a. Comparison of PIRO, SOFA, and MEDS Scores for Predicting Mortality in Emergency Department Patients With Severe Sepsis and Septic Shock. *Academic emergency medicine : official journal of the Society for Academic Emergency Medicine* 2014; 21: 1257.
53. Chen Y, Li C. Risk stratification and prognostic performance of the predisposition , infection , response , and organ dysfunction (PIRO) scoring system in septic patients in the emergency department : a cohort study. *Critical care (London, England)* 2014; 18: 1.
54. Granja C, Póvoa P, Lobo C, Teixeira-pinto A, Carneiro A, Costa-Pereira A. The Predisposition , Infection , Response and Organ Failure (Piro) Sepsis Classification System : Results of Hospital Mortality Using a Novel Concept and Methodological Approach. *PLOS one* 2013; 8.
55. Lambert M-L, Suetens C, Savey A, Palomar M, Hiesmayr M, Morales I, Agodi A, Frank U, Mertens K, Schumacher M, Wolkewitz M. Clinical outcomes of health-care-associated infections and antimicrobial resistance in patients admitted to European intensive-care units: a cohort study. *The Lancet Infectious Diseases* 2011; 11: 30.
56. Son JS, Song JH, Ko KS, Yeom JS, Ki H K, Kim S W, Chang H H, Ryu S Y, Kim Y S, Jung S I, Shin S Y, Oh H B, Lee Y S, Chung D R, Lee N Y, Peck K R Bloodstream infections and clinical significance of healthcare-associated bacteremia: A multicenter surveillance study in Korean hospitals. *Journal of Korean Medical Science* 2010; 25: 992.
57. Bassetti M, Righi E, Ansaldi F, Righi E, Ansaldi F, Merelli M, Cecilia T, De Pascale G,

- Diaz-Martin A, Luzzati R, Rosin C, Lagunes L, Treçarichi E M, Sanguinetti M, Posteraro B, Garnacho-Montero J, Sartor A, Rello J, Della Rocca G, Antonelli M, Tumbarello M A multicenter study of septic shock due to candidemia: Outcomes and predictors of mortality. *Intensive Care Medicine* 2014; 40: 839.
58. Kim W-Y, Lee Y-L, Lim SY. Clinical characteristics and prognosis of pneumonia and sepsis: multicenter study. *Minerva Anestesiologica* 2013; 79.
59. Garnacho-Montero J, Gutiérrez-Pizarra a., Escoresca-Ortega A, Ortiz-Leyba C, Marquez-Vacaro J A Corcia-Palomo Y, Fernandez-Delgado E, Herrera-Melero I, De-escalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Medicine* 2014; 40: 32.
60. Bagshaw SM, Lapinsky S, Dial S, Arabi Y, Dodek P, Wood G, Ellis P, Guzman J, Marshall J, Parillo J E, Skrobik Y, Kumar A Acute kidney injury in septic shock: clinical outcomes and impact of duration of hypotension prior to initiation of antimicrobial therapy. *Intensive Care Medicine* 2009; 35: 871.
61. Pines JM, Massone R, Furia FF, Shofer FS. 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*. 2010; 38: 1045.
62. Ayala-Ramírez OH, Domínguez-Berjón MF, Esteban-Vasallo MD. Trends in hospitalizations of patients with sepsis and factors associated with inpatient mortality in the Region of Madrid, 2003–2011. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 2014; 33: 411.
63. Foreman MG, Mannino DM, Moss M. Cirrhosis as a Risk Factor for Sepsis and Death - Analysis of the National Hospital Discharge Survey. *CHEST Journal* 2003; 124: 1016.
64. Landesberg G, Gilon D, Meroz Y, Georgieva M, Levin P D, Goodman S, Avidan A, Beeri R, Weissman C, Jaffe A S, Sprung C L Diastolic dysfunction and mortality in severe sepsis and septic shock. *European Heart Journal* 2012; 33: 895.
65. Rello J, Rodriguez A, Torres A, Roig J, Sole-Violan J, Garnacho-Montero J, de la Torre M V, Sirvent J M, Bodi M. Implications of COPD in patients admitted to the intensive care unit by community-acquired pneumonia. *The European respiratory journal* 2006; 27: 1210.
66. Williams MD, Braun LA, Cooper LM Johnston J, Weiss R V, Qualy R L, Linde-Zwirble W Hospitalized cancer patients with severe sepsis: analysis of incidence, mortality, and associated costs of care. *Critical care (London, England)* 2004; 8: R291.
67. Maizel J, Deransy R, Dehedin B, Seco E, Zogheib E, Lewandowski E, Tribouilloy C, Massy Z A, Choukroun G, Slama M Impact of non-dialysis chronic kidney disease on survival in patients with septic shock. *BMC Nephrol* 2013; 14: 77.
68. Mansur A, Klee Y, Popov AF, Erlenwein J, Ghadimi M, Beissbarth T, Bauer M, Hinz J Primary bacteraemia is associated with a higher mortality risk compared with pulmonary and intra-abdominal infections in patients with sepsis : a prospective observational cohort study. *BMJ Open* 2015; 5: 1.
69. Weledji EP, Ngowe MN. The challenge of intra-abdominal sepsis. *IJSU* 2013; 11: 290.

5. Literaturverzeichnis

70. Vincent J, Marshall J, Anzueto A, Martin CD, Gomersall C. International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2016; 302: 2323.
71. Christensen S, Johansen MB, Christiansen CF, Jensen R, Lemeshow S. Comparison of Charlson comorbidity index with SAPS and APACHE scores for prediction of mortality following intensive care. *Clinical Epidemiology* 2011; 3: 203.
72. Kuang-Ming Liao, MD, Tzu-Chieh Lin, PhD, Chung-Yi Li, PhD, and Yea-Huei Kao Yang P. Dementia Increases Severe Sepsis and Mortality in Hospitalized Patients With Chronic Obstructive. *Medicine - Wolters Kluwer Health* 2015; 94: 1.
73. Wang HE, Shapiro NI, Griffin R, Safford MM, Judd S, Howard G. Chronic Medical Conditions and Risk of Sepsis. *PLOS one* 2012; 7: 1.
74. Nachtigall I, Tafelski S, Rothbart A, Kaufner L, Schmidt M, Tamarkin A, Kartachov M, Zebedies D, Trefzer T, Wernecke K D, Spies C. Gender-related outcome difference is related to course of sepsis on mixed ICUs: a prospective, observational clinical study. *Critical care (London, England)* 2011; 15: R151.
75. Nathan C. Points of control in inflammation. *Nature* 2002; 420: 846.
76. Soares M, Carvalho MS, Salluh JIF, Ferreira C G, Luiz R R, Rocco J R, Spector N. Effect of age on survival of critically ill patients with cancer. *Critical care medicine* 2006; 34: 715.
77. Desbiens N a. Unraveling the effect of age on outcomes in the intensive care unit*. *Critical Care Medicine* 2006; 34: 912.
78. Tsai JC-H, Weng S, Huang C, Yen DH, Chen H-L. ScienceDirect Feasibility of using the predisposition , insult / infection , physiological response , and organ dysfunction concept of sepsis to predict the risk of deterioration and unplanned intensive care unit transfer after emergency department admitt. *Journal of the Chinese Medical Association* 2014; 77: 133.
79. Cardoso T, Teixeira-pinto A, Rodrigues PP, Araga I, Costa-Pereira A, Sarmiento AE. Predisposition , Insult / Infection , Response and Organ Dysfunction (PIRO): A Pilot Clinical Staging System for Hospital Mortality in Patients with Infection. *Plos one* 2013; 8: 1.
80. Ravani P, Parfrey PS, Dicks E, Barrett BJ. Clinical research of kidney diseases II: Problems of study design. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2007; 22: 2785.
81. Milan Z. The PIRO concept, the SAPS 3 PIRO score and what comes next. *Minerva Anestesiologica* 2013; 79: 223.
82. Reinhart K, Bauer M, Riedemann NC, Hartog CS. New Approaches to Sepsis: Molecular Diagnostics and Biomarkers. *Clinical Microbiology Reviews* 2012; 25: 609.
83. Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature* 2002; 420: 885.
84. Suberviola B, Castellanos-Ortega a., Ruiz Ruiz a., Lopez-Hoyos M, Santibañez M. Hospital mortality prognostication in sepsis using the new biomarkers suPAR and proADM in a single determination on ICU admission. *Intensive Care Medicine* 2013; 39: 1945.

5. Literaturverzeichnis

85. Singer MM, Deutschman CM, Seymour CWM, Vincent J, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2016; 315: 801.
86. Kalil AC, Florescu DF. Severe sepsis: are PROWESS and PROWESS-SHOCK trials comparable? A clinical and statistical heterogeneity analysis. *Critical care (London, England)* 2013; 17: 167.

Eidesstattliche Versicherung

Ich, Stephan Stengel, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Vergleich von drei Modellen zur Stratifikation von Sepsispatienten mit dem PIRO-Klassifikationssystem selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik und Resultaten entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit der Betreuerin, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

01.08.2017

Stephan Stengel

Anteilerklärung an erfolgter Publikation

Stephan Stengel hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation:

S. Tafelski, I. Nachtigall, S. Stengel, K. Wernecke, C. Spies,
>Comparison of three Models for sepsis patient discrimination according to PIRO:
predisposition, infection, response and organ dysfunction<
Minerva Anestesiologica, 03/2015,

Beitrag im Einzelnen:

Datenerhebung und Erstellen einer Datenbank
Ausarbeitung der publizierten Konzepte zur Übertragung auf die Studienpopulation
Datenauswertung und Analyse
Mitarbeit am Manuskript

PD Dr. med. Irit Nachtigall, 01.08.2017

Stephan Stengel, 01.08.2017

Curriculum vitae

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich die Möglichkeit nutzen mich bei all jenen zu bedanken, die mich während der Entstehungszeit dieser Dissertation unterstützt haben.

Für die Überlassung des Themas und Förderung der Arbeit danke ich herzlich meiner Betreuerin PD Dr. med. Irit Nachtigall.

Bedanken möchte ich mich außerdem bei Prof. Dr. med. Claudia Spies für Ihre Unterstützung der Arbeit durch konstruktive Kritik und zahlreicher Anregungen im Rahmen wissenschaftlicher Diskussionen sowie Prof. Dr. rer. nat. Klaus-Dieter Wernecke für die exzellente statistische Beratung und der Ausarbeitung von statistischen Analysen.

Mein besonderer Dank gilt auch Dr. med. Sascha Tafelski für die hilfreiche Unterstützung mit kritischen, äußerst konstruktiven und wertvollen inhaltlichen Anmerkungen in jeder Phase dieser Arbeit.

Ein großes Dankeschön geht natürlich auch an meine Eltern, die mir das Studium der Humanmedizin ermöglichten sowie an meine Freundin Sophia Beckmann, die mir während der Anfertigung der Doktorarbeit unterstützend und liebevoll zur Seite stand.