



Technischen Universität München
Fakultät für Medizin

**Ursachen einer verzögerten antibiotischen Therapie bei schwerer Sepsis in einem
Krankenhaus der Grund- und Regelversorgung – monozentrische Datenevaluation im
Rahmen der multizentrischen MEDUSA-Studie**

Anett Philipp

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München
zur Erlangung des akademischen Grades einer Doktorin der Medizin genehmigten
Dissertation.

Vorsitz: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer*innen der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. Julinda Mehilli
2. Prof. Dr. Dirk H. Busch

Die Dissertation wurde am 07.06.2022 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 04.01.2023 angenommen.

Inhalt

Inhalt.....	2
1. Abkürzungsverzeichnis.....	1
2. Einleitung	2
2.1 Epidemiologie der Sepsis	2
2.2 Definition der Sepsis.....	2
In der vorliegenden Studie erfolgt	3
2.3 Diagnostik der Sepsis	4
2.4 Therapie der Sepsis.....	4
2.5 Ursachen verzögerter antibiotischer Therapie	6
3. Problemstellung dieser Studie	7
4. Material und Methodik	8
4.1 Studiendesign.....	8
4.2 Einbettung in die Multicenterstudie MEDUSA.....	9
4.3 Ausschlusskriterien.....	9
4.4 Datenerhebung	9
4.4.1 Begriffsdefinition antimikrobielle und antibiotische Therapie	10
4.4.2 Begriffsdefinition Therapieintervall	10
4.4.3 Daten des Studienkollektivs mit Erfassung der Sepsis, der antibiotischen Therapie und der Mortalität	10
4.4.4 Faktoren mit Bezug zum Patienten	11
4.4.5 Faktoren mit Bezug zur Diagnosestellung	12
4.4.6 Behandlungsbedingungen mit Zeitbezug	13
4.4.7 Durchgeführte Untersuchungen und Prozeduren zwischen Beginn der schweren Sepsis und Beginn der antibiotischen Therapie	14
4.5 statistische Auswertung.....	15
4.6 Anonymisierung und Ethikvotum	16
5. Ergebnisse	17
5.1 Überblick über das Studienkollektiv	17
5.1.1 Alters- und Geschlechterverteilung	17
5.1.2 Zeit bis zur Gabe des Antibiotikums im Studienkollektiv	17
5.1.3 Mortalität und Behandlungsdauer im Studienkollektiv	19
5.2 Faktoren mit Bezug zu Patienten.....	20
5.2.1 Ursprung der Sepsis und vorbestehende antibiotische Therapie	20
5.2.2 Vorhandensein eines septischen Schocks und Summe der Organdysfunktionen.....	20
5.3 Faktoren mit Bezug zur Diagnosestellung	21
5.3.1 Erste Organdysfunktion durch Laboruntersuchung dokumentiert	21
5.3.2 Ort der Diagnosestellung	22
5.3.3 Verlegung der Patienten	23
5.3.4 Differenz zwischen Anordnung und Gabe der initialen antibiotischen Therapie.....	23
5.3.5 Adäquatheit der initialen antibiotischen Therapie	24
5.3.6 Auswertung der Freitexteingabe.....	24
5.4 Behandlungsbedingungen mit Zeitbezug	25
5.4.1 Bezug zur Regelarbeitszeit, Nacht, Wochenende und Feiertag	25

5.4.2	Bezug zum Schichtwechsel.....	26
5.5	Durchgeführte Untersuchungen und Prozeduren zwischen Beginn der schweren Sepsis und Beginn der antibiotischen Therapie	27
6.	Diskussion.....	29
6.1	Diskussion des Studienkollektivs	29
6.1.1	Alter.....	29
6.1.2	Geschlecht.....	30
6.1.3	Zeit bis zur Gabe des Antibiotikums im Studienkollektiv	30
6.1.4	Mortalität des Studienkollektivs	31
6.1.5	Behandlungsdauer	32
6.2	Diskussion untersuchten Faktoren in Hinblick auf die Studienendpunkte	34
6.2.1	Faktoren mit Bezug zum Patienten	34
6.2.1.1	Ursprung der Infektion	34
6.2.1.2	Vorbestehende Antibiotikatherapie.....	35
6.2.1.3	Vorhandensein eines septischen Schocks	35
6.2.1.4	Summe der Organdysfunktionen	36
6.2.2	Faktoren mit Bezug zur Diagnosestellung.....	37
6.2.2.1	Erste Organdysfunktion durch Laboruntersuchung dokumentiert	37
6.2.2.2	Ort der Diagnosestellung.....	38
6.2.2.3	Verlegung der Patienten.....	39
6.2.2.4	Differenz zwischen Anordnung und Gabe der antibiotischen Therapie.....	40
6.2.2.5	Adäquatheit der initialen antibiotischen Therapie.....	41
6.2.2.6	Auswertung der Freitexteingabe.....	42
6.2.3	Behandlungsbedingungen mit Zeitbezug.....	43
6.2.3.1	Regelarbeitszeit	43
6.2.3.2	Nacht	43
6.2.3.3	Wochenende	45
6.2.3.4	Schichtwechsel	46
6.2.4	Durchgeführte Untersuchungen und Prozeduren zwischen Beginn der schweren Sepsis und Beginn der antibiotischen Therapie	46
6.2.4.1	Summe der Untersuchungen und Prozeduren.....	46
6.2.4.2	Blutgasanalyse und Blutabnahme	47
6.2.4.3	Neubeginn von Noradrenalin sowie Anlage von zentralvenösen und arteriellen Kathetern	48
6.2.4.4	Mindestens fünf neue Medikamente	48
6.2.4.5	Elektrokardiogramm.....	49
6.2.4.6	Computertomographie.....	49
6.2.4.7	Anlage von Magensonde und Blasenkatheter.....	50
6.2.4.8	Röntgen auf Station und in der Radiologie.....	51
6.2.4.9	Blutkultur, Mikrobiologie, Urin-Status und Urinkultur.....	51
6.2.4.1	Operation	53
6.2.4.2	Intubation und nichtinvasive Ventilation	54
6.2.4.3	Medikamentöse oder mechanische Fixierung agitierter Patienten	55
6.2.4.4	Sonographie, Echokardiographie	56
6.2.4.5	Transfusion	57
6.2.4.6	Bronchoskopie.....	57
6.2.4.7	Reanimation	57
6.2.4.8	Dialyse	58
6.3	Limitationen der Studie	59
7.	Schlussfolgerungen	60
8.	Zusammenfassung	61
8.1	Fragestellung und Methodik	61
8.2	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	61

8.3	Abschließende Bewertung	63
9.	<i>Literaturverzeichnis</i>	64
10.	<i>Tabellenverzeichnis</i>	75
11.	<i>Abbildungsverzeichnis</i>	77
12.	<i>Verzeichnis der Diagramme</i>	78
13.	<i>Anhang</i>	79
14.	<i>Danksagung</i>	84

1. Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaften der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BGA	Blutgasanalyse
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CT	Computertomographie
EKG	Elektrokardiogramm
et al.	et alia = und andere
ggf.	gegebenenfalls
IMC	Intermediate Care Station
M	männlich
MEDUSA	Medical Education for Sepsis Source Control and Antibiotics
Min.	Minuten
MRT	Magnetresonanztomographie
ODF	Organdysfunktion
OP	Operationssaal
PACS	Picture Archiving and Communications System
SIRS	Systemisches-Inflammatorisches-Response-Syndrom
SOFA-Score	Sequential Organ Failure Assessment Score
W	weiblich
z. B.	zum Beispiel
ZVK	Zentralvenöser Katheter

2. Einleitung

2.1 Epidemiologie der Sepsis

Sepsis ist eine sehr häufige Erkrankung mit jährlich ca. 76 - 110 Neuerkrankungen pro 100.000 erwachsener Einwohner in Deutschland (Engel, Brunkhorst et al. 2007). Männer und Frauen sind in etwa gleich häufig von einer schweren Sepsis betroffen, mit einem nur leicht höheren Anteil männlicher Patienten (Angus, Linde-Zwirble et al. 2001). Eine Sepsis kann Menschen aller Altersgruppen betreffen, vom Neugeborenen bis hin zum geriatrischen Patienten (Fowler, Sabur et al. 2007, Fleischmann, Reichert et al. 2021). Wobei die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Sepsis mit dem Alter zunimmt (Martin, Mannino et al. 2006).

Etwa 12 % der Patienten, die auf einer Intensivstation behandelt werden, sind an einer Sepsis erkrankt. Etwa die Hälfte der Patienten mit Sepsis hat diese ambulant erworben, die übrigen Patienten waren bereits in stationärer Behandlung (Markwart, Saito et al. 2020). Der Infektfokus septischer Patienten kann in jeder Körperregion liegen, am häufigsten erfolgt der Nachweis pulmonal, intraabdominell sowie in den Harnwegen und Weichteilen (Zahar, Timsit et al. 2011, Tulloch, Chan et al. 2015).

Der Anteil der Patienten, die an der schweren Sepsis versterben, ist mit 24 % - 35 % sehr hoch (Bauer, Gerlach et al. 2020). Zudem ist eine Sepsis die häufigste Todesursache von Patienten, die im Krankenhaus versterben (Rhee, Jones et al. 2019).

2.2 Definition der Sepsis

Nach der aktuellen S3-Leitlinie wird der Sepsis-related Organ Failure Assessment Score (SOFA-Score) zur Diagnosestellung der Sepsis verwendet (Brunkhorst, Weigand et al. 2020). Demnach ist eine Sepsis eine „akut lebensbedrohliche Organdysfunktion, hervorgerufen durch eine inadäquate Wirtsantwort auf eine Infektion“ mit Verschlechterung des SOFA-Score des Patienten um mindestens zwei Punkte. In diesem Score werden sechs unterschiedliche Organsysteme betrachtet und je nach Schweregrad der Organdysfunktion Punkte vergeben (Siehe Tabelle 01). Initial wurde der Score entwickelt, um ein quantitatives und qualitatives Abbild der Schwere der Organdysfunktionen septischer Patienten zu schaffen (Vincent, Moreno et al. 1996). Zudem sagt er auch die Mortalität septischer Patienten vorher (Seymour, Liu et al. 2016).

Tabelle 01: Sepsis-related Organ Failure Assessment Score (SOFA-Score)

Organsystem	Score	0	1	2	3	4
	erhobene Parameter					
ZNS	Glasgow Coma Scale	15	13 - 14	10 - 12	6 - 9	< 6
Herz/ Kreislauf	MAP (mmHg) / Katecholamintherapie (µg/kg/min)	≥ 70	< 70	Dopamin < 5 oder Dobutamin	Dopamin 5-15 oder Adrenalin ≤ 0,1 oder Noradrenalin ≤ 0,1	Dopamin > 15 oder Adrenalin > 0,1 oder Noradrenalin > 0,1
Lunge	PaO ₂ /FiO ₂	≥ 400	< 400	< 300	< 200	< 100
Leber	Bilirubin (mg/dl)	< 1,2	1,2 - 1,9	2,0 - 5,9	6,0 - 11,9	> 12
Gerinnung	Thrombozyten X 10 ³ /µl	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20
Niere	Kreatinin (mg/dl)	< 1,2	1,2 - 1,9	2,0 - 3,4	3,5 - 4,9	> 5
	Urin (ml/d)				< 500	< 200

Abkürzungen: MAP = mittlerer arterieller Blutdruck. PaO₂ = Partialdruck Sauerstoff arteriell. FiO₂ = inspiratorische Sauerstoffkonzentration.

In der vorliegenden Studie erfolgt die Definition der schweren Sepsis und des septischen Schocks noch nach den Leitlinien der Arbeitsgemeinschaften der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF) von 2010 (siehe Tabelle 02) (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. 2010). Grund dafür ist, dass die geänderte Definition der Sepsis erstmals durch die 3. internationale Consensus Konferenz 2016 und damit nach Abschluss der Datenerhebung veröffentlicht wurde (Singer, Deutschman et al. 2016). Somit werden in der vorliegenden Studie Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock betrachtet, wenn sie zu einer Infektion mit systemischer inflammatorischer Reaktion mindestens ein neues Organversagen oder einen Kreislaufschock entwickelten.

Tabelle 02: Diagnosekriterien für Sepsis, schwere Sepsis und septischen Schock nach den Leitlinien von AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. 2010).

<p>I. Nachweis der Infektion Diagnose einer Infektion über den mikrobiologischen Nachweis oder durch klinische Kriterien</p>
<p>II. Systemic inflammatory host response (SIRS) (mind. 2 Kriterien)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fieber ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) oder Hypothermie ($\leq 36^{\circ}\text{C}$) bestätigt durch eine rektale oder intravasale oder –vesikale Messung ▪ Tachykardie: Herzfrequenz ≥ 90 /min ▪ Tachypnoe (Frequenz ≥ 20/min) o. Hyperventilation ($\text{PaCO}_2 \leq 4,3$ kPa/ ≤ 33 mmHg) ▪ Leukozytose ($\geq 12000/\text{mm}^3$) oder Leukopenie ($\leq 4000/\text{mm}^3$) oder $\geq 10\%$ unreife Neutrophile im Differentialblutbild
<p>III. Akute Organdysfunktion (mind. 1 Kriterium)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Akute Enzephalopathie: eingeschränkte Vigilanz, Desorientiertheit, Unruhe, Delirium. ▪ Relative oder absolute Thrombozytopenie: Abfall der Thrombozyten um mehr als 30% innerhalb von 24 Stunden oder Thrombozytenzahl $\leq 100.000/\text{mm}^3$. Eine Thrombozytopenie durch akute Blutung oder immunologische Ursachen muss ausgeschlossen sein. ▪ 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. ▪ Renale Dysfunktion: Eine Diurese von $\leq 0,5$ ml/kg/h für wenigstens 2 Stunden trotz ausreichender Volumensubstitution und/oder ein Anstieg des Serumkreatinins $> 2\times$ oberhalb des lokal üblichen Referenzbereiches. ▪ Metabolische Azidose: Base Excess ≤ -5 mmol/l oder eine Laktatkonzentration $> 1,5\times$ oberhalb des lokal üblichen Referenzbereiches.
<p>Sepsis: Kriterien I und II, Schwere Sepsis: Kriterien I, II und III Septischer Schock: Kriterien I und II sowie für wenigstens 1 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>

2.3 Diagnostik der Sepsis

Um das Krankheitsbild der Sepsis zu diagnostizieren sind eine Vielzahl an Maßnahmen und Untersuchungen notwendig. Die klinische Untersuchung allein ist oftmals nicht ausreichend, um die Diagnose zu sichern (Kakebeeke, Vis et al. 2013, van der Wekken, Alam et al. 2016). Um die Kriterien des SOFA-Score zu erfassen ist neben der klinischen Untersuchung und der Erfassung der Vitalparameter auch eine Blutabnahme und eine arterielle Blutgasanalyse notwendig. Zudem sind zum Differenzieren zwischen infektiologischer und anderer Genese der Organdysfunktion oftmals weitere Untersuchungen erforderlich wie z.B.: konventionelle Röntgen- oder Computertomographie-Untersuchung, Elektrokardiogramm, Sonographie, Echokardiographie oder die Abnahme von Urin und Bestimmung des Urinstatus. Zudem ist es notwendig mikrobiologisches Material zu gewinnen, wozu insbesondere das Anlegen von Blutkulturen und Urinkultur gehören. Aus Wunden oder Abszessen sollten mikrobiologische Abstriche entnommen werden. Bei pulmonalem Infekt sollte Sputum gewonnen werden oder es wird mittels einer Bronchoskopie Material aus den tiefen Atemwegen zur Anzucht der möglichen Sepsis-Erreger entnommen (Brunkhorst, Weigand et al. 2020).

2.4 Therapie der Sepsis

Die Therapie der Sepsis ist sehr komplex, da mehrere Organsysteme akut betroffen sind und somit viele diagnostische und therapeutische Maßnahmen innerhalb kurzer Zeit durchgeführt werden müssen. Diese treten oft in Konkurrenz miteinander in ihrer zeitlichen Priorisierung. Zur praktischen

Umsetzung wurden Therapiebündel wie "Sepsis bundle" oder "Sepsis six" entwickelt (Siehe Tabelle 03) (Barochia, Cui et al. 2010, Chamberlain, Willis et al. 2011, Shiramizo, Marra et al. 2011). Diese dienen als Orientierung und Leitfaden, um sich in der Vielzahl der notwendigen Einzelmaßnahmen am kritisch kranken Patienten auf relevante Therapiepunkte zu fokussieren. Zudem dient die Erfüllung der einzelnen Punkte innerhalb festgelegter Zeitintervalle als Qualitätsindikator der Behandlung. Dadurch kann man z.B. Effekte von Schulungsprogrammen oder die Qualität der Behandlung im Allgemeinen messen (Damiani, Donati et al. 2015).

Tabelle 03: Häufig verwendete Therapiebündel zur Behandlung der Sepsis

The Sepsis Six	The Surviving Sepsis Campaign Severe Sepsis Resuscitation Bundle
<p>Innerhalb von einer Stunde zu erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sauerstoff verabreichen • Blutkulturen abnehmen • Antibiotika verabreichen • Serumlaktat und Blutbild bestimmen • Beginn mit kristalloider Flüssigkeitstherapie • Urinproduktion bestimmen 	<ul style="list-style-type: none"> • Laktat innerhalb von 6 Stunden bestimmen • Blutkulturen vor Antibiotikagabe abnehmen • Antibiotikum innerhalb von einer Stunde geben • Infektfokus identifizieren und innerhalb von 6 Stunden kontrollieren • Bei Hypotonie oder Laktat > 4 mmol/l <ul style="list-style-type: none"> ○ 20ml/kg Kristalloide Flüssigkeit als Bolus verabreichen ○ Bei Persistenz der Symptomatik – Beginn mit Vasopressoren um MAD ≥ 65 mmHg zu erhalten • Bei weiterer Persistenz des septischen Schocks und/oder initialem Laktat > 4 mmol/l <ul style="list-style-type: none"> ○ ZVD von ≥ 8mmHg innerhalb von 6 Stunden erreichen ○ SvO² von ≥ 70 % innerhalb von 6 Stunden erreichen

Adaptiert nach Daniels et al. (Daniels, Nutbeam et al. 2011). Die Sepsis Six wurden primär im britischen Sprachraum entwickelt, während das Sepsis Bündel der Surviving Sepsis Campaign aus einer internationalen Kampagne heraus entwickelt wurde.

MAD = mittlerer arterieller Druck, ZVD = Zentralvenöser Druck, SvO² = Zentralvenöse Sättigung

Einer der wichtigsten Kernpunkte der Therapie ist die frühzeitige Gabe eines Antibiotikums. Die Zeitdauer zwischen Beginn der schweren Sepsis und der ersten Gabe antimikrobiellen Substanz hat einen sehr starken Einfluss auf die Überlebensrate der Patienten (Kumar, Roberts et al. 2006). In der Metaanalyse von Barochia et al. ist diese Zeitdauer der Faktor mit dem größten Einfluss auf das Überleben der Patienten (Barochia, Cui et al. 2010). Die Leitlinien der "Surviving Sepsis Campaign" empfehlen, den Beginn der antimikrobiellen Therapie innerhalb von einer Stunde nach Beginn der schweren Sepsis (Dellinger, Levy et al. 2013). Neuere Untersuchungen stellen diesen strengen Zeitrahmen in Frage (Sterling, Miller et al. 2015). Hierbei bleibt unstrittig, dass die frühe Gabe antimikrobieller Substanzen ein elementarer Teil der Sepsistherapie ist. In der aktuellen klinischen

Praxis erhalten eine Vielzahl an Patienten diese weiterhin mit erheblicher Verzögerung (Ferrer, Artigas et al. 2008, Bloos, Thomas-Ruddel et al. 2014, Liu, Fielding-Singh et al. 2017).

2.5 Ursachen verzögerter antibiotischer Therapie

Eine wichtige Ursache ist das verzögerte Erkennen der Sepsis. In der Studie von Rhee et al. war dieser Grund bei 25% der Patienten mit potenziell vermeidbarer Ursache erhöhter Sepsis-Mortalität nachweisbar (Rhee, Jones et al. 2019). Patienten mit Meningokokken-Sepsis erhielten in der Untersuchung von Talan et al. ihr Antibiotikum früher, wenn sie typische Hautzeichen oder ein besonders schweres Krankheitsbild aufwiesen (Talan and Zibulewsky 1993, Gutierrez, Ramos et al. 1998). Interventionsstudien konnten eine Verkürzung der Therapiezeit erreichen, wenn bei Erfüllen der SIRS-Kriterien eine automatische Sepsis-Meldungen ausgegeben wurde (Tipler, Pamplin et al. 2013, Hayden, Tuuri et al. 2016, Narayanan, Gross et al. 2016).

Cohen et al. und Dandoy et al. identifizierten Schwierigkeiten beim Anlegen eines venösen Zugangs als Grund für eine spätere Gabe des Antibiotikums (Cohen, King et al. 2015, Dandoy, Hariharan et al. 2016). Das Warten auf Laborwerte war bei Cohen et al. und Talan et al. mit einer längeren Therapiezeit assoziiert (Talan and Zibulewsky 1993). Talan et al. zeigten zudem, dass Patienten mit Meningokokken-Sepsis, die vor Gabe des Antibiotikums eine Computertomographie (CT) erhalten hatten, eine verlängerte Therapiezeit aufwiesen. In der Untersuchung von Wisdom et al. war die Anordnung des Antibiotikums als Einmalgabe mit einer kürzeren Therapiezeit assoziiert, als die Anordnung als reguläre Medikation die fortgeführt werden soll (Wisdom, Eaton et al. 2015). Auch die Verfügbarkeit des Antibiotikums am Behandlungsort ist ein Faktor, der die Gabe des Antibiotikums beeinflusst (Hitti, Lewin et al. 2012, Tipler, Pamplin et al. 2013, Cohen, King et al. 2015). Kalich et al. konnten die Zeit bis zur Gabe des Antibiotikums reduzieren, indem sie bzgl. der Zeit bis zur Auswahl des Antibiotikums intervenierten (Kalich, Maguire et al. 2016). Sie erreichten dies, durch Einführung eines Sepsisprotokolls mit festgelegtem Breitbandantibiotikum für jeden Patienten (unabhängig vom Fokus).

All diesen Studien ist gemeinsam, dass sie nur ausgewählte Faktoren als mögliche Verzögerungsgründe untersuchen. Zudem war die Arbeit von Dandoy et al. die Einzige, die es schaffte, die Zeit bis zur Gabe des Antibiotikums für die Mehrheit der Patienten auf unter eine Stunde zu reduzieren. Dies allerdings mit multiplen Interventionen über einen Zeitraum von fünf Jahren hinweg (Dandoy, Hariharan et al. 2016).

3. Problemstellung dieser Studie

Die Zeit bis zum Beginn der antibiotischen Therapie ist einer der wichtigsten Einflussfaktoren auf die Mortalität septischer Patienten. Es gibt aktuell nur wenige Studien, die die Ursachen einer längeren Therapiezeit untersuchen. Die genannten Studien gaben Hinweise für einzelne Verzögerungsgründe, ohne dass die späte Gabe des Antibiotikums hinreichend erklärt wurde oder durch die durchgeführten Interventionen eine leitliniengerechte Therapiezeit erreichen konnten.

In der vorliegenden Untersuchung sollen daher die folgenden Fragestellungen beantwortet werden:

- Wie häufig treten bei Patienten mit schwerer Sepsis bestimmte Faktoren auf, die Ursache einer verzögerten antibiotischen Therapie sein könnten?
- Wie lang ist die Therapiezeit der Patienten im untersuchten Kollektiv bei Vorhandensein dieser Faktoren?
- Wie hoch ist die Mortalität der Patienten im untersuchten Kollektiv bei Vorhandensein dieser Faktoren?

Hiermit soll die Grundlage gelegt werden, um in nachfolgenden Untersuchungen vielversprechende Faktoren genauer auf einen kausalen Zusammenhang hin zu prüfen und die Verkürzung der Therapiezeit ganz gezielt an relevanten Problempunkten anzugehen.

4. Material und Methodik

4.1 Studiendesign

Es wurde eine retrospektive Kohortenstudie durchgeführt. Untersucht wurden alle Patienten, die im Zeitraum vom 01.07.2011 bis 30.06.2014 eine schwere Sepsis oder einen septischen Schock entwickelt haben und im Krankenhaus Landshut-Achdorf behandelt wurden (siehe Abbildung 1). Von diesen 124 Patienten traf für elf mindestens ein Ausschlusskriterium zu. Somit wurden schließlich 113 Patienten in die Studie eingeschlossen. Bei 81 Patienten wurde die erste antibiotische Therapie erst nach Beginn der schweren Sepsis verabreicht. Für diese Kohorte wurde der Zeitraum zwischen Sepsisbeginn und Therapiebeginn auf das Vorhandensein verschiedener weiterer Faktoren untersucht.

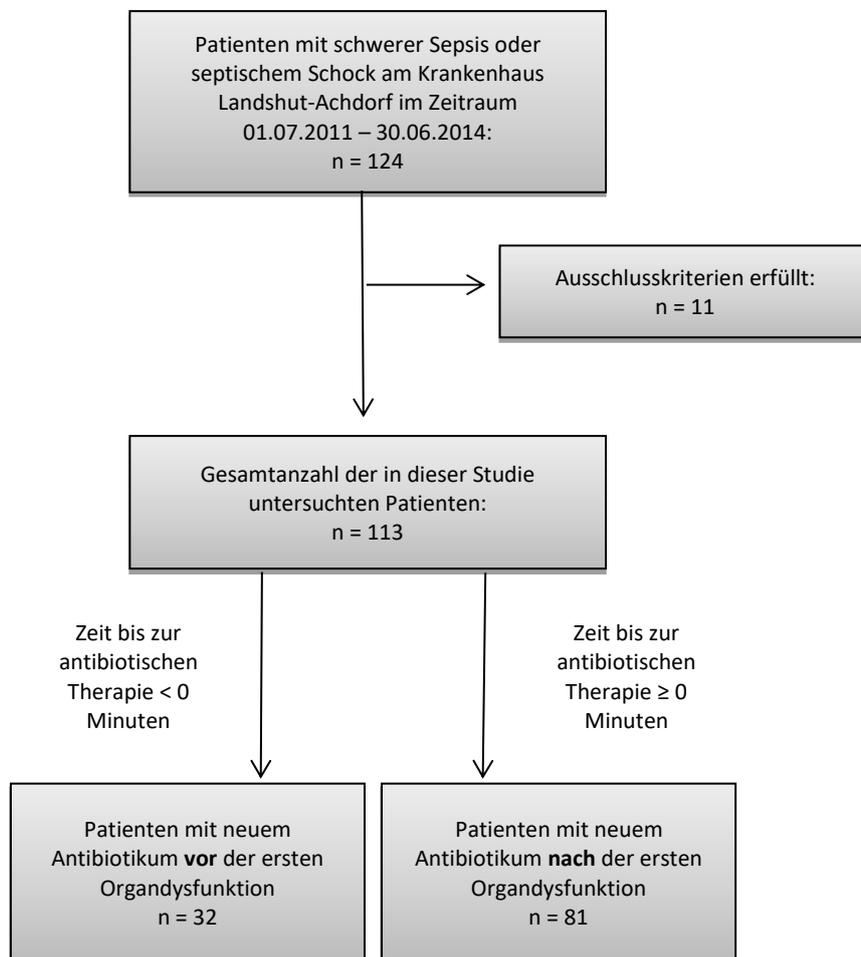


Abbildung 1: Darstellung der untersuchten Patientenkohorten mit Einschlusszahlen n = Patientenzahl, für die die beschriebenen Kriterien zutreffen.

4.2 Einbettung in die Multicenterstudie MEDUSA

Parallel zu der durchgeführten Studie nahm das Krankenhaus Landshut-Achdorf an der Multicenterstudie MEDUSA (Medical Education for Sepsis Source Control and Antibiotics) teil (Bloos, Thomas-Ruddel et al. 2014). Diese war als randomisierte Interventionsstudie angelegt, mit dem Ziel der Verkürzung der Zeit bis zum Beginn einer antimikrobiellen Therapie bei Patienten mit schwerer Sepsis. Die Einschlusskriterien waren in beiden Untersuchungen gleich, jedoch wurden für die vorliegende Studie mehr Ausschlusskriterien verwendet, um die Fragestellung besser beantworten zu können. Für die untersuchten Patienten gab es somit eine überlappende Dokumentation, sowohl in der vorliegenden Studie als auch in der MEDUSA-Studie.

4.3 Ausschlusskriterien

Patienten, die bei Sepsisbeginn unter 18 Jahre alt waren, wurden nicht in die Studie aufgenommen. Zum Ausschluss führte zudem eine bei Beginn der schweren Sepsis bzw. des septischen Schocks bestehende Therapielimitierung, wenn aufgrund dieser die notwendige Sepsis-Therapie nicht durchgeführt wurde. Ausgeschlossen wurden ferner Patienten, bei denen der Therapiebeginn in einem anderen Krankenhaus stattgefunden hat, sowie Patienten, die zur weiteren Therapie der Sepsis nicht auf die Intensivstation bzw. Intermediate Care Station (IMC) verlegt wurden. War die Zeit zwischen Sepsisbeginn bis zur Gabe des ersten Antibiotikums größer als 24 Stunden, so führte dies ebenso zum Studienausschluss.

4.4 Datenerhebung

Es wurden zehn Patienten, die im Rahmen der MEDUSA-Studie bearbeitet wurden, zufällig ausgewählt und deren Akten ausführlich analysiert. Hieraus wurde ein Dokumentationsbogen erstellt, zur umfangreichen Erfassung aller durchgeführten Untersuchungen und Prozeduren zwischen Beginn der schweren Sepsis und Beginn der antibiotischen Therapie (siehe Abbildung 2 im Anhang). Aufgenommen wurden alle Maßnahmen, die mittels retrospektiv nachvollziehbarer Uhrzeit sicher in diesem Zeitraum stattgefunden haben. Dieser Dokumentationsbogen wurde dann für alle Patienten der Studie ausgefüllt. Für jeden Patienten wurde die komplette Papierakte ausgewertet, da die erfassten Daten in nahezu allen Bereichen der Dokumentation notiert waren (inklusive z.B. Pflegedokumentation, Narkoseprotokolle oder EKG Aufzeichnungen). Die Datenerhebung gestaltete sich hier teils schwierig, aufgrund des retrospektiven Studiendesigns. Nicht alle Maßnahmen waren konsequent mit exakter Uhrzeit erfasst. Daher konnten einzelne nicht in die Auswertung aufgenommen werden, obwohl sie sehr wahrscheinlich im Untersuchungszeitraum durchgeführt wurden. Aus der digitalen Akte der Patienten konnten weitere Maßnahmen (wie z.B. radiologische

Untersuchungen, Laboruntersuchungen, Verlegungen des Patienten) mit genauer Angabe der Uhrzeit erfasst werden.

4.4.1 Begriffsdefinition antimikrobielle und antibiotische Therapie

Im allgemeinen Sprachgebrauch wird im Rahmen der Behandlung der Sepsis oft der Begriff „Antibiose“ verwendet. Im Detail ist hiermit in der Regel die Behandlung mit Antibiotika gemeint. Zur kausalen Behandlung der Sepsis gehört ggf. aber auch die Therapie mit Virostatika oder Antimykotika. Nach der Erläuterung des Duden würde diese breite Bedeutung zum Begriff Antibiose passen, jedoch ist er aus infektologischer Sicht nicht geeignet. Besser akzeptiert sind hier die Begriffe antiinfektive Therapie oder antimikrobielle Therapie, wie sie auch in der Sepsis-Leitlinie verwendet werden. Daher werden diese Begriffe in der vorliegenden Arbeit verwendet als Überbegriff für die Behandlung mit Antibiotika, Virostatika, sowie Antimykotika.

4.4.2 Begriffsdefinition Therapieintervall

In der vorliegenden Studie wird der Begriff Therapieintervall verwendet. Dieser soll konkret den Zeitraum zwischen Beginn der Sepsis und der Gabe der ersten antibiotischen Substanz bezeichnen. Wichtig ist an dieser Stelle die Abgrenzung zum allgemeinen Sprachgebrauch, hier ist dieser Begriff eher mit der Zeit zwischen Beginn und Ende einer Behandlung verbunden.

Die Einführung dieses Begriffes ist notwendig, da auf das Intervall bis zum Beginn der antibiotischen Therapie in der vorliegenden Arbeit sehr häufig Bezug genommen wird, es jedoch keine eigenständige Bezeichnung in der deutschen Fachsprache gibt. Mögliche andere deutsche Begriffe wären: Therapiezeit, Antibiosezeit oder AB-Zeit. Diese sind aus diversen Gründen deutlich schlechter geeignet. In englischen Artikeln ist der Begriff „TTA“ geläufig, als Abkürzung für „time to antibiotics“ oder „Time to initiation of antiinfective treatment“. Dieser Ausdruck kann nicht direkt ins Deutsche übertragen werden und wäre auch bei Abkürzung deutscher Begriffe ähnlich hinderlich im Lesefluss.

4.4.3 Daten des Studienkollektivs mit Erfassung der Sepsis, der antibiotischen Therapie und der Mortalität

Alter und Geschlecht aller Patienten wurden erhoben. Für alle Patienten wurde dokumentiert, wann sie von der Intensivstation auf Normalstation zurückverlegt und wann sie aus dem Krankenhaus entlassen wurden.

Als Beginn der schweren Sepsis und des septischen Schocks wurden Datum und Uhrzeit der ersten dokumentierten Organdysfunktion erfasst. Es wurde eine schwere Sepsis gewertet, wenn bei einem Patienten mit Infektion und positiven SIRS-Kriterien zudem eine sepsisbedingte Organdysfunktion auftrat. Ein septischer Schock lag vor, wenn der Patient zudem eine Hypotonie entwickelte, welche

nicht durch adäquate Volumengabe allein behebbar war. Wird im Folgenden von Sepsisbeginn gesprochen, so ist damit sowohl Beginn der schweren Sepsis als auch des septischen Schocks gemeint. In Erweiterung zu den Leitlinien der AWMF, wurde bei Patienten mit einer Pneumonie als Grunderkrankung nur dann eine schwere Sepsis gewertet, wenn mindestens eine weitere Organdysfunktion oder ein Procalcitonin-Wert von $\geq 1,0$ ng/ml vorlagen. Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz wurde eine akute sepsisbedingte Erhöhung des Kreatininwertes um größer oder gleich 1mg/dl zum letzten Vergleichswert des Patienten als renale Dysfunktion gewertet.

Als Therapiezeitpunkt wurden Datum und Uhrzeit der Gabe der ersten antibiotischen Therapie für die aktuelle Sepsisepisode erfasst. Als Therapiezeit wurde die Zeit zwischen Beginn der schweren Sepsis und Gabe des ersten Antibiotikums berechnet. Diese wurde in Minuten (Min.) angegeben. Negative Therapiezeiten entsprechen der Gabe eines neuen Antibiotikums im Intervall bis zu 24 Stunden vor Auftreten der ersten Organdysfunktion. Positive Therapiezeiten treten bei denjenigen Patienten auf, bei denen die antibiotische Substanz innerhalb von 24 Stunden nach Sepsisbeginn gegeben wurde. Patienten, bei denen Sepsisbeginn und die Gabe des ersten Antibiotikums zeitgleich dokumentiert waren (somit Therapiezeit = 0 min), wurden ebenfalls als Patienten mit positiver Therapiezeit gewertet.

Es wurde erfasst, ob die Patienten am 28. Tag nach Beginn der schweren Sepsis bzw. des septischen Schocks gelebt haben. Wurden Patienten vor dem 28. Tag in ein anderes Krankenhaus verlegt oder entlassen, so wurde telefonisch bei den weiterbehandelnden Ärzten ermittelt, ob die Patienten am 28. Tag gelebt haben oder verstorben sind.

4.4.4 Faktoren mit Bezug zum Patienten

Unter diesem Abschnitt werden die andernorts schwierig zuordenbaren Faktoren zusammengefasst (Siehe Tabelle 04).

Tabelle 04: Ausgewertete Faktoren mit Bezug zum Patienten

Ursprung der Infektion
Vorbestehende Antibiotikatherapie
Vorhandensein eines septischen Schocks
Summe der Organdysfunktion

Bezüglich des Ursprungs der Infektion wurde erhoben, ob die Sepsis nosokomial oder ambulant erworben war. Infektionen wurden als nosokomial gewertet, wenn sie frühestens 48 Stunden nach Krankenhausaufnahme auftraten. Zudem wurde bei nosokomialen Infektionen unterschieden, ob der Patient diese auf der Normalstation oder Intensivstation/IMC erworben hat.

Ferner wurde erhoben, ob die Patienten bei Beginn der schweren Sepsis bereits mit einem Antibiotikum für einen anderen Infekt behandelt wurden. Als vorbestehende Antibiotikatherapie wurden alle Antibiotikagaben gewertet, die länger als 24h vor Beginn der Sepsis für diesen Fokus gegeben wurden. Für Patienten mit vorbestehender Antibiotikatherapie wurde die Dauer der Gabe dieses Antibiotikums in Tagen dokumentiert.

Die Patientenakten wurden auf das Vorhandensein eines septischen Schocks ausgewertet. Zudem wurde die Summe Organdysfunktionen, die innerhalb der ersten 12 Stunden nach Beginn der schweren Sepsis eintraten, dokumentiert.

4.4.5 Faktoren mit Bezug zur Diagnosestellung

In diesem Abschnitt werden alle Faktoren dargestellt, die in Bezug zur Diagnosestellung stehen (Siehe Tabelle 05).

Tabelle 05: Ausgewertete Faktoren mit Bezug zur Diagnosestellung

Erste Organdysfunktion im Labor im Labor dokumentiert
Ort der Diagnosestellung
Verlegung des Patienten
Differenz zwischen Anordnung und Gabe des Antibiotikums
Adäquatheit der initialen antibiotischen Therapie
Freitexteingabe

Trat die erste Organdysfunktion in Labormesswerten auf, so wurde erfasst, ob dies in der Blutgasanalyse (BGA) als Point-of-Care Diagnostik oder in einer Messung des Zentrallabors geschah. Für Messungen des Zentrallabors wurden die folgenden Bearbeitungsschritte mit Uhrzeit erfasst:

- Das erste Scannen des Röhrchens im Labor.
- Die Fertigstellung der Messung in der Maschine.
- Die Freigabe der Messwerte im Computer.
- Der erste Ausdruck auf einer Station.

Zudem wurde erfasst, ob eine telefonische Weitergabe des pathologischen Wertes stattgefunden hat.

Es wurde dokumentiert, an welchem Ort der Patient zum Zeitpunkt des Beginns der schweren Sepsis bzw. des septischen Schocks behandelt wurde. Hier wurde differenziert zwischen Präklinik, Notaufnahme, Normalstation, Operationsaal und Intensivstation/IMC. Wenn die erste Organdysfunktion bzw. der septische Schock bereits beim Transport ins Krankenhaus auftraten, so wurde dies als Sepsisbeginn erfasst, sofern der Patient durch einen Notarzt begleitet wurde. Für diese Patienten und diejenigen mit Sepsisbeginn in der Notaufnahme, wurde zusätzlich erhoben, ob sie in der Notaufnahme von Ärzten einer oder mehrerer Fachdisziplinen behandelt wurden.

Wurden Patienten zwischen Beginn der schweren Sepsis bzw. des septischen Schocks zwischen zwei Stationen des Krankenhauses verlegt, wurde die Uhrzeit der Verlegung erfasst.

Wenn verfügbar, wurde zudem der Zeitpunkt der Anordnung des Antibiotikums erhoben und die Zeitdifferenz bis zur Gabe desselben berechnet.

Am fünften Tag nach Beginn der schweren Sepsis bzw. des septischen Schocks wurde erfasst, ob die antibiotische Therapie beibehalten, eskaliert oder deeskaliert wurde. Als Eskalation wurden Erweiterungen des therapierten bakteriellen Spektrums definiert. Eine Deeskalation lag bei Therapieumstellung auf geringere antibiotische Spektren vor. Alle Erweiterungen des Antibiotikums, die innerhalb von einer Stunde nach der ersten Antibiotikagabe verabreicht wurden, wurden als Erstantibiotikum gewertet und nicht als Therapieeskalation.

Zuletzt gab es Raum für eine Freitexteingabe, wo Besonderheiten in der Patientenversorgung dokumentiert wurden, die bei Durchsicht der Akte einen deutlichen Mehraufwand in der Patientenversorgung verursachten und nicht den aufgezählten Prozeduren zugeordnet werden konnten.

4.4.6 Behandlungsbedingungen mit Zeitbezug

Das Intervall zwischen Sepsisbeginn und Therapiebeginn wurde auf das Vorliegen von Wochenende, Feiertag oder Nachtarbeit hin untersucht. Für Patienten, die ihre Sepsis auf der Intensivstation entwickelten wurde erfasst, ob zwischen Sepsisbeginn und Antibiotikagabe ein Schichtwechsel stattgefunden hat.

Als Feiertage wurden die offiziellen Feiertage in Bayern gewertet. Als Nachtarbeit wurde die Zeit zwischen 21:00 Uhr und 6:00 Uhr definiert. Das Wochenende wurde definiert als der Zeitraum zwischen Freitag 16:15 Uhr und Montag 07:45 Uhr. Die Schichtwechselzeiten sind in Tabelle 06 und Tabelle 07 angegeben.

Tabelle 06: Schichtwechselzeiten des Pflegepersonals auf der Intensivstation.

	Schichtwechselzeit
Nachtschicht – Frühschicht	06:00 – 06:30
Frühschicht – Spätschicht	13:15 – 14:15
Spätschicht – Nachtschicht	21:00 – 21:30

Tabelle 07: Schichtwechselzeiten des ärztlichen Personals auf der Intensivstation.

		Schichtwechselzeit
Montag – Freitag	Nachtschicht – Frühschicht	07:45 – 08:30
	Frühschicht – Spätschicht	15:30 – 16:15
	Spätschicht – Nachtschicht	23:00 – 23:45
Samstag – Sonntag	Nachtdienst – Tagdienst	09:00 – 09:45
	Tagdienst – Nachtdienst	20:00 – 20:45
Samstag	Übergabe Samstagtagdienst an Bereitschaftsdienst	17:00 – 17:30

4.4.7 Durchgeführte Untersuchungen und Prozeduren zwischen Beginn der schweren Sepsis und Beginn der antibiotischen Therapie

Der Zeitraum zwischen Beginn der schweren Sepsis und Gabe der ersten antibiotischen Therapie wurde daraufhin untersucht, wie viele und welche Untersuchungen und Prozeduren in diesem Zeitraum durchgeführt wurden (Siehe Tabelle 08).

Tabelle 08: Ausgewertete Untersuchungen und Prozeduren zwischen Beginn der schweren Sepsis und Beginn der antibiotischen Therapie.

Untersuchungen	Prozeduren
Magnetresonanztomographie	Operation
Computertomographie	Transfusion von Blutprodukten
Sonographie	Anlage arterieller Zugang
Echokardiographie	Anlage zentraler Venenkatheter
Röntgen als Betaaufnahme	Neubeginn Katecholamine
Röntgen in der Radiologie	Reanimation
Elektrokardiogramm	Dialyse oder Hämofiltration
Blutgasanalyse	Anlage Blasenkatheter
Urinstatus und Urinkultur	Intubation (außerhalb des Operationssaals)
Blutkultur	Nichtinvasive Atemtherapie
Mikrobiologische Untersuchung	Anlage Magensonde
Blutabnahme	Beginn von mehr als fünf neuen Medikamenten
	Medikamentöse oder mechanische Fixierung

Wurde eine Untersuchung durch die radiologische Abteilung durchgeführt, wurde der Zeitpunkt der Durchführung erfasst. Durch die radiologische Abteilung durchgeführte Untersuchungen waren: konventionelle Röntgenaufnahmen, Computertomographie oder Magnetresonanztomographie. Zudem wurde erfasst, ob eine konventionelle Röntgenaufnahme als Betaaufnahme auf der Intensivstation durchgeführt wurde.

Folgende Laboruntersuchungen wurden einzeln erfasst: Blutabnahme eines Standardlabors (für die Auswertung im Zentrallabor), Blutgasanalyse, Blutkultur, Urin-Status/Urinkultur sowie weitere mikrobiologischen Untersuchungen (hierunter wurden alle weiteren Probennahmen zur mikrobiologischen Untersuchung zusammengefasst).

Des Weiteren wurde für die Untersuchungen Echokardiographie, Bronchoskopie, Sonographie und Elektrokardiogramm (EKG) der Untersuchungszeitpunkt erfasst.

Zu den erfassten Prozeduren zählten z.B. die Durchführung von Operationen, das Anlegen arterieller und zentralvenöser Zugänge, Blasenkatheter und Magensonden. Intubationen wurden erfasst, wenn sie außerhalb einer operationsbedingten Narkose stattfanden. Des Weiteren wurde erfasst, ob der Patient eine nichtinvasive Atemtherapie erhielt, eine Transfusion von Blutprodukten stattfand, eine neue medikamentöse Kreislaufunterstützung mit Vasopressoren begonnen und ob eine Reanimation durchgeführt wurde. Es wurde zudem ausgewertet, ob eine Dialyse oder Hämofiltration stattfand. Die mechanische oder medikamentöse Fixierung von Patienten wurde miterfasst, wenn in der Verlaufsdokumentation zusätzlich eine starke Unruhe oder Agitiertheit und damit notwendiger pflegerischer oder ärztlicher Mehraufwand notiert wurde. Auch wurde ein pflegerischer Mehraufwand dokumentiert, wenn im Untersuchungszeitraum mindestens fünf neue Medikamente ärztlich angeordnet wurden.

4.5 statistische Auswertung

Die mittels Papierbogen erfassten Daten wurden in Microsoft Excel 2010 übertragen. Zur Erleichterung der Dateneingabe wurde hierfür selbstständig eine Eingabemaske mithilfe der in Excel integrierten Visual Basic for Applications Umgebung programmiert (Siehe Abbildung 3 im Anhang). Hierdurch war eine korrekte Zuordnung der Daten zu allen Spalten und Zeilen inklusive Endkontrolle auf Fehler möglich. Zudem konnte zeitversetzt an den gleichen Datensätzen gearbeitet werden, ohne den Überblick auf deren Vollständigkeit zu verlieren (z.B. während auf Teile der Patientenakte noch kein Zugriff war, weil sie vom Medizin-Controlling verwendet wurden).

Die deskriptive und schließende Statistik wurde mit dem Programm IBM SPSS Statistics Version 23 durchgeführt. Grafiken wurden je nach Anwendungsfall mit SPSS oder Excel generiert.

Als Lagemaß wurde der Median angegeben, da die Daten größtenteils nicht normalverteilt waren. Die dazugehörigen Quartilen wurden als Streuungsparameter verwendet.

Zur Auswahl der geeigneten statistischen Verfahren für die schließende Statistik wurden der statistische Beratungsdienst der Technischen Universität München sowie eine freischaffende Statistik-Expertin (Daniela Keller) zu Rate gezogen. Die verwendete Test-Matrix ist in Tabelle 09 dargestellt. Auf Normalverteilung wurde für jede Gruppe mittels folgender Methoden getestet: Shapiro-Wilk-Test, Q-Q-Plot und Histogramm. Ergaben sich hierbei unterschiedliche Aussagen zum Vorliegen der Normalverteilung, so wurde bei Patientengruppen mit mehr als 30 Beobachtungen die visuelle Beurteilung bevorzugt, während bei kleineren Gruppengrößen der Shapiro-Wilk-Test ausschlaggebend für die Beurteilung der Normalverteilung waren. Als Signifikanzniveau wurde 5 % festgelegt.

Tabelle 09: Testmatrix für die schließende Statistik.

abhängige Variable	unabhängige Variable	Normalverteilung für alle Gruppen gegeben?	durchgeführter Test
metrisch	kategorial, dichotom	Ja	T-Test; bei fehlender Varianzhomogenität: Welch-Test
		Nein	Whitney-U-Test
	kategorial, >2 Kategorien	Nein	Kruskall-Wallis-Test, ggf. post-Hoc-Tests
	metrisch	Nein	Spearman-Rang-Korrelation
kategorial, dichotom	kategorial, dichotom	-	Fishers Test
	kategorial, >2 Kategorien	-	χ^2 -Test
		-	Fishers Exakter Test

Testmatrix, nach der die geeignete statistische Methode ausgewählt wurde. Angegeben sind nur Tests, die auch verwendet wurden.

Beim Whitney-U-Test gab SPSS bei sehr geringer Fallzahl neben der asymptotischen Signifikanz auch die exakte Signifikanz aus. In diesen Fällen wurde die exakte Signifikanz verwendet.

Hat sich bei Verwendung des Kruskal-Wallis-Tests ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen gezeigt, so wurde mittels des Whitney-U-Tests untersucht, welche der Gruppen-Paare sich signifikant unterscheiden. Anschließend wurde für diese Ergebnisse eine Alpha-Fehler-Korrektur mittels Bonferroni-Holm-Methode durchgeführt, da es sich in diesem Fall um ein multiples Testen handelt. Nur Ergebnisse, die nach Anpassung des Alpha-Fehlers signifikant waren, wurden als signifikant gewertet.

Die Darstellung der Ergebnisse und der Teststatistik erfolgten nach den Vorgaben der Technischen Universität München. An Stellen, wo diese Raum zur Interpretation ließen, wurde in Anlehnung an die Richtlinien der American Psychological Association gearbeitet (American Psychological Association, 2010).

4.6 Anonymisierung und Ethikvotum

Zur Bearbeitung der Daten wurde den Patienten eine fortlaufende Nummer zugeordnet. Nach Abschluss der Datenaufnahme erfolgte eine komplette Anonymisierung des Datensatzes. Ein Ethikvotum war somit nach §15 Abschnitt 1 der Berufsordnung für Ärzte Bayerns nicht notwendig.

5. Ergebnisse

5.1 Überblick über das Studienkollektiv

5.1.1 Alters- und Geschlechterverteilung

Tabelle 10 gibt einen Überblick über Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten. Bei der Altersverteilung gab es eine Häufung in der fünften bis achten Lebensdekade, mit einem Durchschnittsalter von 72 Jahren. Für die Altersgruppen mit mehr als 10 Patienten zeigte sich mittels der Spearman-Rang-Korrelation keine signifikante Korrelation zwischen Alter und Therapiezeit ($r(111)=0,056$, $p=0,558$). Bezüglich der Überlebensrate gab es zwischen diesen Gruppen keinen signifikanten Unterschied (Fischers Exakter Test, $p=0,004$).

Der Anteil männlicher Patienten war etwas höher als der weiblichen Patienten (siehe Tabelle 10). Gruppiert nach dem Geschlecht gab es weder einen signifikanten Unterschied in der Therapiezeit ($z=-0,83$, $p=0,409$) noch in der Überlebensrate der Patienten ($\chi^2(1)=0,08$, $p=0,773$).

Tabelle 10: Alters und Geschlechtsverteilung der Patienten sowie Angabe der jeweiligen Zeit bis zur Gabe des Antibiotikums und Überlebensraten.

	Anzahl	Prozent aller Patienten	Median der Therapiezeit (Quartilsabstand)	Überlebt an Tag 28 (Anzahl)	Überlebt an Tag 28 (Prozent)
Alter	72 (62 - 78)				
Alter in Dekaden					
- 1	1	1 %	-360	1	100 %
- 2	2	2 %	149	2	100 %
- 3	2	2 %	64	2	100 %
- 4	1	1 %	53	1	100 %
- 5	15	13 %	38 (-55 - 150)	11	73 %
- 6	28	25 %	87 (-58 - 341)	24	86 %
- 7	41	36 %	75 (-3 - 213)	31	76 %
- 8	21	19 %	103 (15 - 263)	8	38 %
- 9	2	2 %	60	0	0 %
männliches Geschlecht	64	57 %	75 (17 - 180)	46	72 %
weibliches Geschlecht	49	43 %	76 (-77 - 253)	34	69 %

Angabe der Therapiezeit in Minuten. Angabe des Alters als Median mit den Quartilen in Klammern. Gesamtanzahl der Patienten: 113. Therapiezeit = Zeit zwischen Beginn der schweren Sepsis und Gabe des ersten Antibiotikums.

5.1.2 Zeit bis zur Gabe des Antibiotikums im Studienkollektiv

Die Zeit zwischen dem Beginn der schweren Sepsis bzw. des septischen Schocks bis zur Gabe des ersten Antibiotikums lag für die Gesamtheit der Patienten im Mittel bei 75 Minuten (siehe Tabelle 11). Bezieht man die Patienten, die ihr Antibiotikum innerhalb von 24 Stunden vor Beginn der Organdysfunktion erhalten hatten nicht mit ein, dann ergab sich eine mittlere Therapiezeit von 135 Minuten. Von diesen Patienten haben 75 % ihr Antibiotikum mehr als 69 Min. nach Beginn der schweren Sepsis bzw. des septischen Schocks erhalten.

Tabelle 11: Überblick über die Ergebnisse im Hinblick auf die Therapiezeit und Mortalität.

	Anzahl	Prozent aller Patienten	Median der Therapiezeit (Quartilsabstand)	Überlebt an Tag 28 (Anzahl)	Überlebt an Tag 28 (Prozent)
Gesamtanzahl der Patienten	113		75 (-12 – 210)	80	71 %
Patienten mit positiver Therapiezeit	81	72 %	135 (69 – 306)	56	70 %

Angabe der Therapiezeit in Minuten. Therapiezeit = Zeit zwischen Beginn der schweren Sepsis und Gabe des ersten Antibiotikums.

In Diagramm 1 wurde die Verteilung der Patienten nach der Dauer bis zur Gabe des Antibiotikums dargestellt. Hier zeigt sich, dass die Mehrheit der Patienten ihr Antibiotikum innerhalb der ersten drei Stunden nach Sepsisbeginn erhalten hatten.

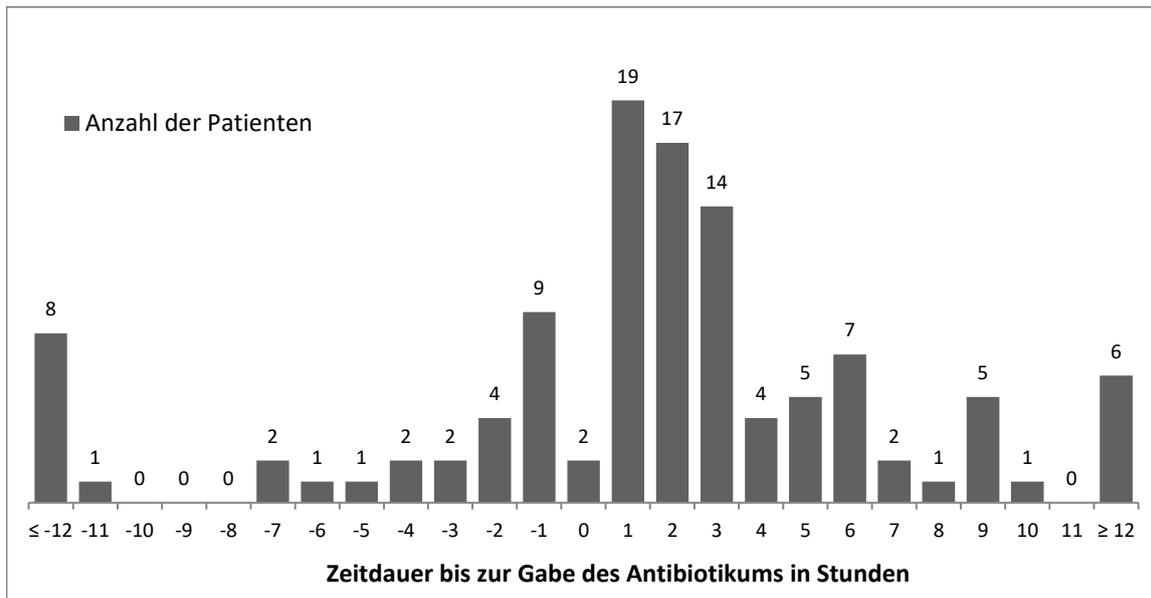


Diagramm 1: Anzahl der Patienten gruppiert nach der Therapiezeit aufgerundet auf ganze Stunden.

Antibiotikagaben die mehr als 11 Stunden vor oder nach Beginn des septischen Schocks lagen wurden zusammengefasst dargestellt. Therapiezeit = Zeit zwischen Beginn der schweren Sepsis und Gabe des ersten Antibiotikums. Zeitpunkt 0 = Beginn der ersten Organdysfunktion. Gesamtanzahl der Patienten: 113.

Die Resultate der Auswertung, wie viele der Patienten in Abhängigkeit der Dauer bis zur Gabe des Antibiotikums überlebt haben, sind in Tabelle 26 im Anhang dargestellt. Für die Patienten mit positiver Therapiezeit, welche ihr Antibiotikum innerhalb der ersten sechs Stunden nach Sepsisbeginn bekommen haben, wurde die 28-Tage-Mortalität in Diagramm 2 grafisch dargestellt. Es gab in diesen Gruppen keinen signifikanten Unterschied zwischen der Mortalität und der Dauer bis zur Gabe des Antibiotikums (Fishers Exakter Test, $p=0,650$).

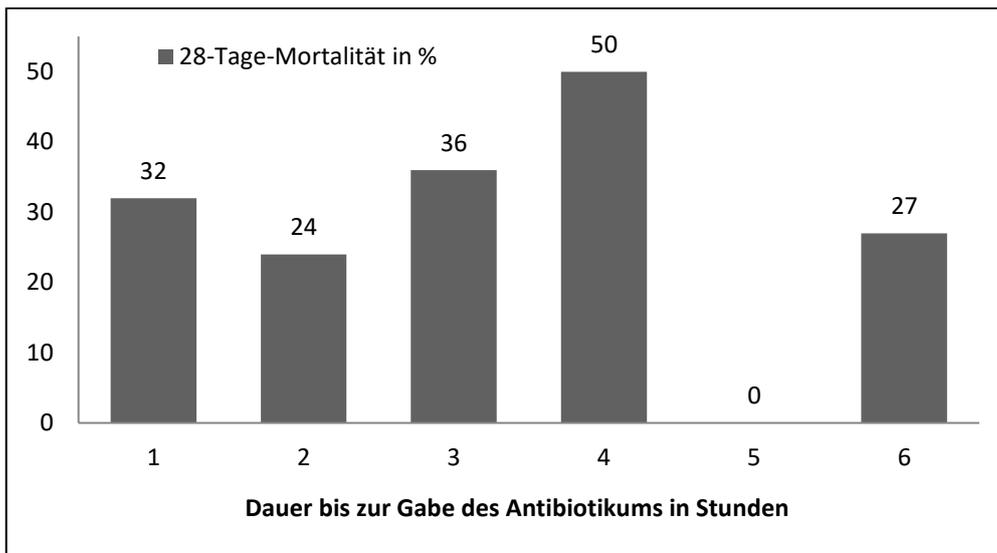


Diagramm 2: Anteil der verstorbenen Patienten innerhalb von 28 Tagen nach Sepsisbeginn.

Dargestellt in Abhängigkeit der Zeitdauer von der ersten Organdysfunktion bis zur Gabe des Antibiotikums in Stunden. Dargestellt sind nur Patienten mit Therapiebeginn innerhalb der ersten sechs Stunden nach Beginn der schweren Sepsis.

5.1.3 Mortalität und Behandlungsdauer im Studienkollektiv

Am 28. Tag lebten 80 der 113 der Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden. Dies entspricht einem Anteil von 71 %. Von den Patienten mit positiver Therapiezeit lebten am 28. Tag 56 Patienten, und somit ein Anteil von 70 % (siehe Tabelle 11).

Patienten, die am 28. Tag nach Beginn der schweren Sepsis bzw. des septischen Schocks gelebt haben, hatten eine mittlere Therapiezeit von 73 Minuten. Die verstorbenen Patienten hatten ihr Antibiotikum im Mittel nach 116 Min. erhalten (siehe Tabelle 12). Patienten, die am 28. Tag nach Beginn der schweren Sepsis lebten, wurden im Mittel zehn Tage auf der Intensivstation behandelt und durchschnittlich 24 Tage nach Beginn der schweren Sepsis aus dem Krankenhaus entlassen.

Tabelle 12: Therapiezeiten der Patienten, die an Tag 28 gelebt haben bzw. gestorben sind. Zudem Angabe der mittleren Behandlungsdauer in den Gruppen.

	Anzahl	Prozent aller Patienten	Median der Therapiezeit (Quartilsabstand)	Dauer bis zur Verlegung in Tagen – Median (Quartilsabstand)	Dauer bis zur Entlassung in Tagen – Median (Quartilsabstand)
überlebt an Tag 28	80	71 %	73 (-8 - 218)	10 (5 - 19)	24 (15 - 34)
gestorben an Tag 28	33	30 %	116 (-4 - 207)	7 (1 - 14)	7 (1 - 16)

Wenn der Patient auf der Intensivstation verstorben ist, so wurde der Sterbetag als Verlegungstag gewertet. Der Sterbetag zählt immer als Entlassungstag. Angabe der Therapiezeit in Minuten. Gesamtanzahl der Patienten: 113. Therapiezeit = Zeit zwischen Beginn der schweren Sepsis und Gabe des ersten Antibiotikums. Verlegung = Verlegung von Intensivstation auf Normalstation. Entlassung = Entlassung aus dem Krankenhaus.

5.2 Faktoren mit Bezug zu Patienten

5.2.1 Ursprung der Sepsis und vorbestehende antibiotische Therapie

Die Mehrheit der Patienten hatte eine ambulant erworbene Infektion (siehe Tabelle 13). Bei den nosokomialen Infektionen haben mehr Patienten ihre schwere Sepsis auf Normalstation als auf der Intensivstation entwickelt. Zwischen diesen drei Gruppen gab es keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Therapiezeit ($H(2)=0,212$, $p=0,899$) bzw. Überlebensrate (Fishers Exakter Test, $p=0,119$).

Eine vorbestehende Therapie mit Antibiotika war bei einem Viertel aller Patienten dokumentiert (siehe Tabelle 13). Für diese Kohorte gab es im Vergleich zu Patienten ohne vorbestehende Antibiotikatherapie weder für die Therapiezeit ($z=-0,83$, $p=0,406$) noch für die Überlebensrate (Fishers Test, $p=0,811$) signifikante Unterschiede. Patienten mit vorbestehender Antibiotikatherapie hatten diese im Mittel bereits seit zwei Tagen vor Sepsisbeginn erhalten (Interquartilsabstand: 3 Tage), mit einem Maximum von 11 Tagen antibiotischer Therapie bei Sepsisbeginn.

Tabelle 13: Ursprung der Sepsis und vorbestehend Antibiotikatherapie. Mit Angabe der jeweiligen Therapiezeit und Überlebensrate.

	Anzahl	Prozent aller Patienten	Median der Therapiezeit (Quartilsabstand)	Überlebt an Tag 28 (Anzahl)	Überlebt an Tag 28 (Prozent)
Ursprung der Infektion					
- ambulant	65	58 %	72 (25 - 181)	51	79 %
- nosokomial (Intensivstation)	15	13 %	103 (-375 - 284)	9	60 %
- nosokomial (Normalstation)	33	30 %	75 (-38 - 281)	20	61 %
vorbestehende Antibiotikatherapie	28	25 %	104 (4 - 299)	19	68 %
keine vorbestehende Antibiotikatherapie	85	75 %	71 (-23 - 202)	61	72 %

Angabe der Therapiezeit in Minuten. Gesamtanzahl der Patienten: 113. Therapiezeit = Zeit zwischen Beginn der schweren Sepsis und Gabe des ersten Antibiotikums.

5.2.2 Vorhandensein eines septischen Schocks und Summe der Organdysfunktionen

Insgesamt hatten fast 90 % aller Patienten einen septischen Schock und nur zwei dieser Patienten hatten einen septischen Schock ohne weitere Organdysfunktionen (siehe Tabelle 14). Verglichen mit Patienten ohne septischen Schock gab es weder signifikante Unterschiede in der Zeit bis zur Gabe des Antibiotikums ($t(111)=0,305$, $p=0,761$) noch bei der Mortalität (Fishers Test, $p=0,340$).

Die mittlere Therapiezeit der Patienten, gruppiert nach der Summe ihrer Organdysfunktionen lag zwischen 8 und 118 Minuten (siehe Tabelle 14). Der schwach positive Zusammenhang zwischen der Therapiezeit sowie der Summe der Organdysfunktionen in der Spearman-Rang-Korrelation war nicht signifikant ($r(111)=0,055$, $p=0,565$). Im Fishers Exakten Test zeigte sich kein Unterschied der Überlebensrate der Patienten, gruppiert nach der Summe der Organdysfunktionen ($p=0,395$).

Tabelle 14: Auswertung nach dem Vorliegen eines septischen Schocks sowie der Summe der Organdysfunktionen, die innerhalb von 12 Stunden nach Beginn der schweren Sepsis aufgetreten sind.

	Anzahl	Prozent aller Patienten	Median der Therapiezeit (Interquartilsabstand)	Überlebt an Tag 28 (Anzahl)	Überlebt an Tag 28 (Prozent)
septischer Schock	100	88 %	75 (-26 - 236)	69	69 %
kein septischer Schock	13	12 %	119 (15 - 154)	11	85 %
Summe der Organdysfunktionen					
- 0	2	2 %	118	1	50 %
- 1	22	20 %	8 (-315 - 228)	17	77 %
- 2	31	27 %	103 (0 - 300)	24	77 %
- 3	35	31 %	75 (38 - 170)	25	71 %
- 4	23	20 %	49 (-30 - 210)	13	57 %

Angabe der Therapiezeit in Minuten. Die Summe der Organdysfunktionen wurde für alle eingeschlossenen Patienten ausgewertet, wobei der septische Schock nicht als Organdysfunktion gezählt wurde. Gesamtanzahl der Patienten: 113. Therapiezeit = Zeit zwischen Beginn der schweren Sepsis und Gabe des ersten Antibiotikums.

5.3 Faktoren mit Bezug zur Diagnosestellung

5.3.1 Erste Organdysfunktion durch Laboruntersuchung dokumentiert

Bei einem Viertel der Patienten konnte die Diagnose der schweren Sepsis erst nach Erhalt der Laborwerte gestellt werden, da diese das erste Zeichen einer Organdysfunktion darstellten (siehe Tabelle 15). Bei einem dieser Patienten, war die Thrombozytenzahl abgefallen, bei den anderen 19 Patienten markierte ein erhöhter Kreatininwert die Organdysfunktion. Die Laborbearbeitungsdauer betrug im Median 40 (17 – 84) Min. (also vom ersten Scannen der Probe bis zum Einstellen des Befundes in die digitale Patientenakte).

Tabelle 15: Darstellung der Ergebnisse gruppiert danach, ob die Organdysfunktion im Labor festgestellt wurde.

	Anzahl	Prozent der Patienten	Median der Therapiezeit (Quartilsabstand)	Überlebt an Tag 28 (Anzahl)	Überlebt an Tag 28 (Prozent)
erste Organdysfunktion im Labor	20	25 %	132 (62 - 299)	15	75 %
- Laborwert telefonisch weitergegeben	9	45 %	103 (51 - 258)	7	78 %
- Laborwert nicht telefonisch weitergegeben	11	55 %	150 (67 - 304)	8	73 %
erste Organdysfunktion außerhalb des Labors	61	75 %	135 (71 - 312)	42	69 %

Angabe der Therapiezeit in Minuten. Gesamtanzahl der Patienten: 81. Therapiezeit = Zeit zwischen Beginn der schweren Sepsis und Gabe des ersten Antibiotikums.

Die 20 Patienten mit der ersten Organdysfunktion im Kernlabor (als nicht als Bedside-Test) hatten eine mittlere Therapiezeit von 132 Minuten. Im Vergleich zu Patienten, deren Sepsisbeginn nicht übers Labor festgestellt wurde, gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen der Therapiezeit (Mann-Whitney-Test, $z=-0,19$, $p = 0,852$) oder Mortalität (Fishers Test, $p=0,779$).

Neun der 20 Labormessungen aus dem Zentrallabor wurden telefonisch weitergegeben (siehe Tabelle 15). Diese Patientengruppe hatte im Vergleich zu Patienten, deren Laborwerte nicht weitergegeben

wurde keine signifikant andere Zeit bis zur Gabe des Antibiotikums (Mann-Whitney-Test, $Z=-0,65$, $p=0,552$) oder Überlebensrate (Fishers Exakter Test, $p=1,0$).

5.3.2 Ort der Diagnosestellung

Die Auswertung der Patienten nach dem Behandlungsort ergab, dass zu Beginn der schweren Sepsis bzw. des septischen Schocks 48 Patienten auf der Intensivstation, 14 auf der Normalstation und 11 im Operationssaal behandelt wurden (siehe Tabelle 16). Vierzig Patienten wurden zu diesem Zeitpunkt vom Notarzt oder in der Notaufnahme behandelt. Der Kruskal-Wallis-Test ergab, dass sich die Therapiezeit zwischen den Patientengruppen mit unterschiedlichem Ort der Diagnosestellung unterschied ($H(4)=10,178$, $p=0,038$). Es wurden post-Hoc-Tests mittels Mann-Whitney-Test durchgeführt. Diese ergaben nach Anpassung des Alpha-Fehlers mittels Bonferroni-Holm signifikante Unterschiede zwischen den Paaren Operationssaal-Notaufnahme ($z=-3,07$, $p=0,001$) sowie Operationssaal-Notarzt ($z=-3,04$, $p=0,001$). Bezüglich der Rate überlebender Patienten am 28. Tag gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten, wenn sie nach dem Ort der Diagnosestellung gruppiert wurden (Fishers Exakter Test, $p=0,211$).

Von den Patienten, die den Beginn ihrer schweren Sepsis bzw. des septischen Schocks in der Notaufnahme oder beim Notarzt hatten, wurden 29 Patienten in der Notaufnahme durch einen Arzt aufgenommen und 11 Patienten durch zwei Ärzte unterschiedlicher Fachrichtungen (siehe Tabelle 16). Es gab zwischen diesen Gruppen keine signifikanten Unterschiede in Therapiezeit ($z=-1,41$, $p=0,166$) und Überlebensrate (Fishers Test, $p=1,0$).

Tabelle 16: Ort der Diagnosestellung sowie Anzahl der untersuchenden Ärzte in der Notaufnahme. Mit Angabe der jeweiligen Therapiezeit und Überlebensrate.

	Anzahl	Prozent der Patienten	Median der Therapiezeit (Quartilsabstand)	Überlebt an Tag 28 (Anzahl)	Überlebt an Tag 28 (Prozent)
Ort der Diagnosestellung					
- Intensivstation	48	43 %	45 (-75 - 285)	30	63 %
- Normalstation	14	12 %	94 (-164 - 272)	9	64 %
- Notarzt	16	14 %	125 (63 - 187)	11	69 %
- Notaufnahme	24	21 %	120 (47 - 235)	20	83 %
- Operationssaal	11	10 %	-15 (-375 - 70)	10	91 %
erste Organdysfunktion in Notaufnahme / bei Notarzt					
- durch einen Arzt aufgenommen	29	73 %	130 (74 - 225)	22	76 %
- durch zwei Ärzte unterschiedlicher Fachrichtungen aufgenommen	11	28 %	60 (38 - 150)	9	82 %

Angabe der Therapiezeit in Minuten. Gesamtanzahl der Patienten: 113. Therapiezeit = Zeit zwischen Beginn der schweren Sepsis und Gabe des ersten Antibiotikums.

5.3.3 Verlegung der Patienten

Nach Beginn der schweren Sepsis wurden die Mehrheit der Patienten erst auf die Intensivstation verlegt und erhielten danach ihr Antibiotikum (siehe Tabelle 17). Diese hatten im Median eine um 68 Min. längere Therapiezeit als Patienten, die erst nach Gabe des Antibiotikums auf die Intensivstation verlegt wurden. Die Therapiezeit dieser Gruppen unterschied sich im Mann-Whitney-U-Test signifikant ($Z=-1,97$, $p=0,049$). Für die Raten der überlebenden Patienten ergab sich kein Unterschied zwischen diesen Gruppen (Fishers Test, $p=1,0$).

Tabelle 17: Ergebnisse im Hinblick darauf, ob die Patienten vor Gabe des Antibiotikums auf die Intensivstation verlegt wurden oder danach.

	Anzahl	Prozent der Patienten	Median der Therapiezeit (Quartilsabstand)	Überlebt an Tag 28 (Anzahl)	Überlebt an Tag 28 (Prozent)
verlegt vor Gabe des Antibiotikums	35	66 %	144 (72 - 303)	27	77 %
verlegt nach Gabe des Antibiotikums	18	34 %	76 (45 - 122)	14	78 %

Angabe der Therapiezeit in Minuten. Betrachtet werden nur Patienten, die ihre schwere Sepsis außerhalb der Intensivstation entwickelten (N = 53). Therapiezeit = Zeit zwischen Beginn der schweren Sepsis und Gabe des ersten Antibiotikums.

5.3.4 Differenz zwischen Anordnung und Gabe der initialen antibiotischen Therapie

Bei sechs Patienten wurde eine Differenz zwischen der Uhrzeit der Anordnung und der Gabe des Antibiotikums dokumentiert (Siehe Tabelle 18). Diese Differenz betrug im Mittel 98 Minuten. Diese sechs Patienten haben ihr Antibiotikum im Mittel 350 Min. nach Sepsisbeginn erhalten (siehe Tabelle 19). Dies war im Mann-Whitney-Test signifikant länger als die Therapiezeit der Patienten ohne dokumentierte Verzögerung ($Z=-2,53$, $p=0,012$). Bezüglich der Mortalität gab es zwischen diesen Gruppen keinen signifikanten Unterschied (Fishers Test, $p=0,354$).

Tabelle 18: Darstellung der Therapiezeiten der sechs Patienten mit dokumentierter Differenz zwischen Anordnung und Gabe des Antibiotikums sowie die absolute Verzögerung in Minuten.

	Differenz zwischen Anordnung und Gabe des Antibiotikums in Minuten	Therapiezeit
jeweils ein Patient	5	385
	45	1110
	81	135
	115	315
	120	525
	180	304
Median	98 (35 – 135)	

Angegeben ist die Zeit in Minuten zwischen Anordnung und Gabe des Antibiotikums für jeden Patienten, sowie der Median der Gesamtverzögerung zwischen Anordnung und Gabe in Minuten. Zudem ist die Therapiezeit der Patienten im Einzelnen angegeben. Therapiezeit = Zeit zwischen Beginn der schweren Sepsis und Gabe des ersten Antibiotikums.

Tabelle 19: Vergleich der Patienten, die ihr Antibiotikum nach Anordnung verzögert bekommen haben mit denen ohne dokumentierte Verzögerung nach Anordnung.

	Median der Therapiezeit in Minuten (Quartilsabstand)	Überlebt an Tag 28 (Anzahl)	Überlebt an Tag 28 (Prozent)
Patienten mit Differenz zwischen Anordnung und Gabe des Antibiotikums	350 (262 – 671)	3	50 %
Patienten ohne dokumentierte Differenz zwischen Anordnung und Gabe des Antibiotikums	130 (60 – 285)	54	72 %

Median der Therapiezeit in Minuten sowie Anteil der überlebten Patienten in den Gruppen der Patienten mit und ohne dokumentierte Differenz zwischen Anordnung und Gabe des Antibiotikums. Gesamtanzahl der Patienten: 81. Therapiezeit = Zeit zwischen Beginn der schweren Sepsis und Gabe des ersten Antibiotikums.

5.3.5 Adäquatheit der initialen antibiotischen Therapie

Innerhalb der ersten fünf Tage nach Beginn der schweren Sepsis bzw. des septischen Schocks wurde das Antibiotikum bei 33 Patienten beibehalten. Bei 68 Patienten fand eine Eskalation der antibiotischen Therapie statt, bei 12 Patienten eine Deeskalation (siehe Tabelle 20). Im Kruskal-Wallis-Test zeigte sich, dass ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen vorliegt ($H(2)=6,689$, $p=0,035$). Im Post-Hoc-Test nach Alpha-Fehler-Korrektur war nur der Unterschied der Therapiezeit zwischen der Gruppe der Eskalation und der Deeskalation signifikant ($z=-2,48$, $p=0,013$). Die Überlebensraten zwischen allen drei Gruppen unterschieden sich nicht signifikant (Fishers Test $p=0,953$).

Tabelle 20: Therapieänderung der Antibiotikatherapie innerhalb der ersten fünf Tage mit Angabe der Therapiezeit.

	Prozent aller		Median der Therapiezeit (Quartilsabstand)	Überlebt an Tag 28 (Anzahl)	Überlebt an Tag 28 (Prozent)
	Anzahl	Patienten			
Therapieänderung bis zum fünften Tag					
- Deeskalation	12	11 %	212 (93 - 305)	9	75 %
- Eskalation	68	60 %	64 (-73 - 178)	47	69 %
- keine Therapieänderung	33	29 %	76 (23 - 309)	24	73 %

Angabe der Therapiezeit in Minuten. Gesamtanzahl der Patienten: 113. Therapiezeit = Zeit zwischen Beginn der schweren Sepsis und Gabe des ersten Antibiotikums.

5.3.6 Auswertung der Freitexteingabe

Für 11 Patienten wurden Untersuchungen bzw. Maßnahmen dokumentiert, die nicht im Untersuchungsprotokoll zur Auswahl standen, aber als zeitaufwändig eingeschätzt wurden (Siehe Tabelle 21). Die Gabe von Prothrombinkonzentrat traf auf vier Patienten zu. Eine zweite Verlegung vor Gabe des ersten Antibiotikums auf zwei Patienten. Die anderen Ursachen wurden jeweils nur einmal vorgefunden. Die mittlere Therapiezeit dieser 11 Patienten lag bei 261 Min. (Quartile: 75 – 561) und unterschied sich nicht signifikant von der Therapiezeit der Patienten ohne Freitexteingabe (Mann-Whitney-Test: $Z=-1,12$, $p=0,264$). An Tag 28 lebten 91 % (10/11) der Patienten, dies war nicht signifikant unterschiedlich zur Überlebensrate der restlichen Patienten (Fishers Exakter Test, $p=0,159$).

Tabelle 22: Auswertung der Freitexteingabe für den dokumentierten Mehraufwand in der Patientenversorgung sowie die Häufigkeit, mit der die Situationen vorgefunden wurden.

Auswertung der Freitexte für Mehraufwand	Anzahl der Patienten
Gabe von Prothrombinkonzentrat	4
Fotodokumentation	1
Patient zweimal verlegt	2
Hebe-Senk Einlauf	1
Patient kardial und respiratorisch sehr instabil, starke Kreislaufeinbrüche bei Spritzenwechsel, elfmal tracheales Absaugen	1
Patient isoliert, Fotodokumentation	1
Transport in zweites Krankenhaus und zurück für urologisches Konsil	1

5.4 Behandlungsbedingungen mit Zeitbezug

5.4.1 Bezug zur Regelarbeitszeit, Nacht, Wochenende und Feiertag

Tabelle 23 gibt einen Überblick über die Ergebnisse der ausgewerteten zeitbezogenen Faktoren der Behandlung der Sepsis.

Tabelle 23: Untersuchung des Sepsisbeginns im Hinblick auf Koexistenz bestimmter zeitbezogener Faktoren.

	Anzahl	Prozent aller Patienten	Median der Therapiezeit (Quartilsabstand)	Überlebt an Tag 28 (Anzahl)	Überlebt an Tag 28 (Prozent)
Sepsisbeginn in der Regelarbeitszeit (Werktag, 7:45-16:15)	36	32 %	45 (-84 - 131)	28	78 %
Sepsisbeginn außerhalb der Regelarbeitszeit	77	68 %	119 (11 – 285)	52	68 %
Sepsisbeginn in der Nacht (21:00-06:00)	30	27 %	133 (-6 - 255)	20	67 %
Sepsisbeginn außerhalb der Nacht	83	74 %	70 (-15 – 204)	60	72 %
Sepsisbeginn am Wochenende/Feiertag	36	32 %	131 (2 - 299)	23	64 %
Sepsisbeginn nicht an Wochenende/Feiertag	77	68 %	71 (-15 – 187)	57	74 %

Angabe der mittleren Therapiezeit in Minuten. Gesamtanzahl der Patienten: 113. Therapiezeit = Zeit zwischen Beginn der schweren Sepsis und Gabe des ersten Antibiotikums.

36 Patienten entwickelten ihre schwere Sepsis bzw. ihren septischen Schock innerhalb der Regelarbeitszeit von 7:45 Uhr bis 16:15 Uhr. Diese hatten eine mittlere Therapiezeit von 45 Minuten. Der Unterschied der Therapiezeit zu den Patienten, die ihre Sepsis außerhalb der Regelarbeitszeit entwickelten, war nicht statistisch signifikant ($t(111)=1,964$, $p=0,052$). Der Unterschied der Überlebensrate dieser Gruppen war ebenfalls nicht signifikant (Fishers Test, $p=0,375$).

Bei 30 Patienten lag der Sepsisbeginn in der Nacht. Die Zeit bis zur Gabe des Antibiotikums lag nachts bei durchschnittlich 133 Minuten. Im Vergleich zu Patienten, die ihre Sepsis tagsüber entwickelten, gab es keine signifikanten Unterschiede bei der Therapiezeit ($t(111)=-0,837$, $p=0,404$) und Überlebensrate (Fishers Test, $p=0,641$).

Den Sepsisbeginn an einem Wochenende oder gesetzlichen Feiertag hatten 36 Patienten, mit einer mittleren Therapiezeit von 131 Minuten. Für diese Gruppe ergaben sich im Vergleich zu Patienten, die

ihre Sepsis unter der Woche entwickelten, keine signifikanten Unterschiede bei der Therapiezeit ($t(111)=-0,623, p=0,535$) bzw. Mortalität (Fishers Test, $p=0,277$).

5.4.2 Bezug zum Schichtwechsel

Zur Betrachtung im Hinblick auf den Schichtwechsel des Personals wurden nur Patienten gewertet, welche ihre schwere Sepsis auf der Intensivstation entwickelten und ihren Therapiebeginn nach Beginn der schweren Sepsis hatten. Ein Sepsisbeginn während des Schichtwechsels der Ärzte fand nur bei einem Patienten statt. Bei vier Patienten fand während des Sepsisbeginns ein Schichtwechsel der Pflegekräfte statt. Betrachtet man die Zeit zwischen Sepsisbeginn und der Gabe des Antibiotikums, so fand in diesem Intervall bei etwa der Hälfte der Patienten ein Schichtwechsel der Pflege bzw. Ärzte statt (siehe Tabelle 24). Bei 14 % bzw. 11 % der Patienten wechselte das Personal der Pflege bzw. Ärzte zweimal, bis ein Antibiotikum gegeben wurde. Aufgrund der geringen Patientenzahl wurde für die Ergebnisse des Schichtwechsel-Bezuges keine schließende statistische Berechnung durchgeführt.

Tabelle 24: Auswertung des Beginns der Sepsis in Bezug zum Schichtwechsel.

	Anzahl	Prozent aller Patienten	Median der Therapiezeit (Quartilsabstand)	Überlebt an Tag 28 (Anzahl)	Überlebt an Tag 28 (Prozent)
Anzahl SW Ärzte im Intervall zwischen Sepsisbeginn und Gabe des Antibiotikums					
0	12	43 %	95 (34 – 203)	6	50 %
1	13	46 %	385 (195 – 503)	8	62 %
2	3	11 %	525	2	67 %
Anzahl SW Pflege im Intervall zwischen Sepsisbeginn und Gabe des Antibiotikums					
0	10	36 %	104 (45 – 188)	6	60 %
1	14	50 %	285 (116 – 465)	7	50 %
2	4	14 %	763 (538 – 1043)	3	75 %

SW = Schichtwechsel. Untersuchung des Schichtwechsels nur bei Patienten, ihre Sepsis auf der Intensivstation entwickelten sowie die erste antibiotische Therapie nach Beginn der schweren Sepsis erhielten (N = 28). Therapiezeit = Zeit zwischen Beginn der schweren Sepsis und Gabe des ersten Antibiotikums.

5.5 Durchgeführte Untersuchungen und Prozeduren zwischen Beginn der schweren Sepsis und Beginn der antibiotischen Therapie

Die Auswertung der durchgeführten Untersuchungen und Prozeduren ergab, dass pro Patient im Mittel vier unterschiedliche Maßnahmen in der Zeit zwischen Beginn der schweren Sepsis und der Gabe des Antibiotikums dokumentiert waren. Bei sieben Patienten traf keiner der gesuchten Parameter zu (Siehe Tabelle 25). Bei dem Patienten mit der höchsten Summe an Prozeduren und Untersuchungen wurden 16 verschiedene Maßnahmen durchgeführt, bevor das Antibiotikum gegeben wurde. Die Spearman-Rang-Korrelation zeigte einen deutlich positiven Zusammenhang ($r(81)=0,59$, $p<0,001$) zwischen der Zeit bis zur Gabe des Antibiotikums und der Summe an durchgeführten Untersuchungen und Prozeduren. Dieser Zusammenhang ist in Diagramm 3 graphisch dargestellt. Für die Mortalität ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Patientengruppen (Fishers Exakter Test, $p = 0,333$).

Tabelle 25: Therapiezeit und Mortalität im Hinblick auf die Summe der pro Patient durchgeführten Untersuchungen und Prozeduren vor Gabe des Antibiotikums.

Summe der Untersuchungen/ Prozeduren pro Patient	Anzahl	Median der Therapiezeit (Quartilsabstand)	Überlebt an Tag 28 (Anzahl)	Überlebt an Tag 28 (Prozent)
- 0	7	60 (45 - 150)	4	57 %
- 1	6	55 (28 - 121)	2	33 %
- 2	7	72 (67 - 103)	6	86 %
- 3	15	98 (30 - 135)	10	67 %
- 4	14	149 (56 - 309)	12	86 %
- 5	6	309 (188 - 482)	4	67 %
- 6	12	205 (136 - 327)	9	75 %
- 7	1	285	1	100 %
- 8	4	206 (94 - 449)	4	100 %
- 9	1	210	0	0 %
- 10	2	422	0	0 %
- 11	1	510	1	100 %
- 12	2	911	1	50 %
- 13	1	245	1	100 %
- 14	1	685	1	100 %
- 16	1	307	1	100 %

Angabe der Therapiezeit in Minuten. Anzahl = Anzahl der Patienten mit der angegebenen Summe an Untersuchungen und Prozeduren. Gesamtanzahl der Patienten: 81. Therapiezeit = Zeit zwischen Beginn der schweren Sepsis und Gabe des ersten Antibiotikums.

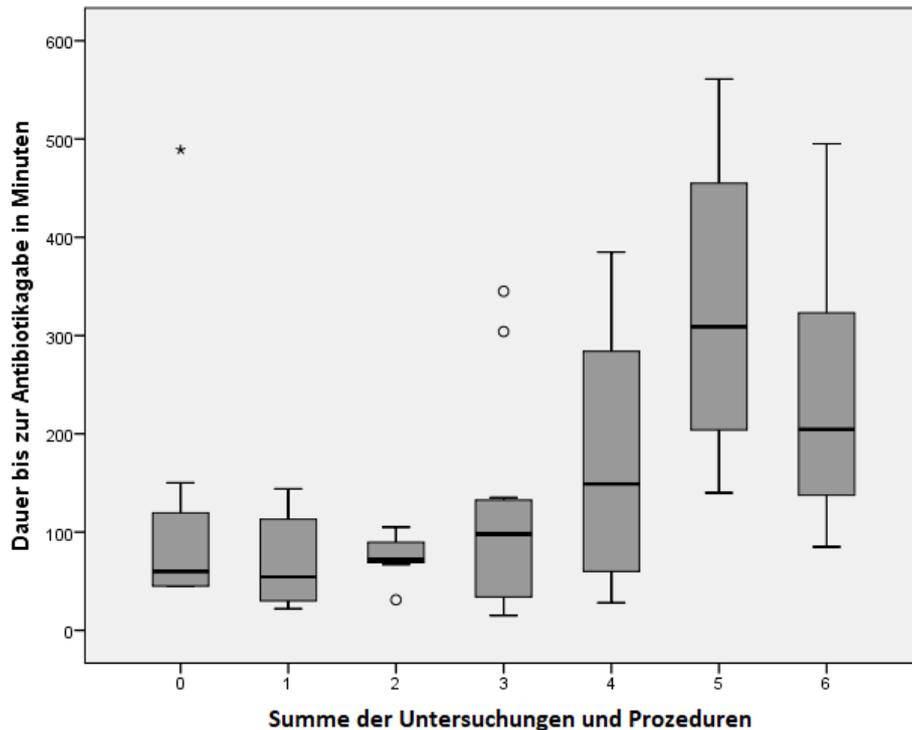


Diagramm 3: Darstellung der mittleren Therapiezeit in Abhängigkeit von der Summe der durchgeführten Untersuchungen und Prozeduren pro Patient.

Gruppen mit weniger als fünf Patienten wurden nicht dargestellt. Mit steigender Anzahl an durchgeführten Maßnahmen, stieg auch die Therapiezeit der Patienten. Therapiezeit = Zeit zwischen Beginn der schweren Sepsis und Gabe des ersten Antibiotikums.

Des Weiteren wurden die durchgeführten Maßnahmen nach der Art der Untersuchung bzw. Prozedur ausgewertet (Siehe Tabelle 27 im Anhang). Die häufigsten Maßnahmen waren Blutgasanalyse, Neubeginn einer Katecholamintherapie sowie die Blutabnahme. Für etwa die Hälfte der durchgeführten Maßnahmen lag eine signifikant längere Therapiezeit vor, im Vergleich zur Patientenkohorte, bei denen diese Maßnahme nicht vor Antibiotikagabe durchgeführt wurde. Bezüglich der Mortalität gab es nur in der Gruppe der Patienten, die vor Gabe des Antibiotikums eine Fokussanierung erhielten, eine signifikant höhere Überlebensrate (Siehe Tabelle 28).

6. Diskussion

In dieser Arbeit wurde herausgestellt, dass viele verschiedenen Faktoren einen Einfluss auf die Zeit bis zur Gabe des Antibiotikums haben können. Im Therapieintervall hat beispielsweise oft eine Verlegung der Patienten stattgefunden oder ein Schichtwechsel. Die Mehrheit der Patienten entwickelt ihre schwere Sepsis außerhalb der Regelarbeitszeit. Bei mehr als der Hälfte der Patienten wurden nach Beginn der schweren Sepsis noch mindestens vier verschiedene Untersuchungen oder Prozeduren durchgeführt, bevor das Antibiotikum gegeben wurde. Bei 14 der untersuchten Faktoren lag eine signifikant längere Zeit bis zur Gabe des Antibiotikums vor als in der Patientengruppen ohne diese Faktoren. Bezüglich der Mortalität konnte herausgestellt werden, dass Patienten, die vor Gabe des Antibiotikums eine Fokussanierung erhielten, eine niedrigere Mortalität aufwiesen als Patienten ohne Fokussanierung im Therapieintervall.

6.1 Diskussion des Studienkollektivs

In vielen randomisierten Studien mit großen Patientenkohorten wurden Patienten mit bestimmten Nebendiagnosen (wie z. B. Tumorerkrankungen oder Immunsuppression) ausgeschlossen, um homogene Populationen zu schaffen (Claessens, Aegerter et al. 2013). Hierauf wurde in der vorliegenden Studie bewusst verzichtet, um ein möglichst realistisches Abbild des klinischen Alltags in einem Krankenhaus der Grund- und Regelversorgung darzustellen. Nachteil ist, dass hierdurch die Vergleichbarkeit zu anderen Studien beeinträchtigt ist, sowie der Nachweis signifikanter Ergebnisse in den vorliegenden Daten erschwert ist.

6.1.1 Alter

Die Mehrzahl der Patienten waren zwischen 62 und 78 Jahren alt, dies entspricht dem Altersdurchschnitt in großen epidemiologischen Studien (Angus, Linde-Zwirble et al. 2001, Engel, Brunkhorst et al. 2007). Durch die breite Spreizung in der Altersverteilung, mit einem minimalen Alter von 18 und einem maximalen von 91 Jahren, entstand eine sehr inhomogene Patientengruppe. Dies spiegelt wider, dass eine Sepsis in jeder Altersgruppe auftreten kann, sie schreitet jedoch bei älteren Patienten und eventuell bestehenden Komorbiditäten häufiger zur schweren Sepsis voran (Engel, Brunkhorst et al. 2007). Zudem steigt mit dem Alter der Patienten die Mortalität der Sepsis an (Angus, Linde-Zwirble et al. 2001). Dies war auch in der vorliegenden Studie nachvollziehbar.

Im Hinblick auf die Therapiezeit gab es in dieser Studie keine signifikante Korrelation zum Alter der Patienten. Somit hat das Alter in der vorliegenden Studie keinen nachweisbaren Einfluss darauf, wie schnell das Antibiotikum in der schweren Sepsis gegeben wird.

6.1.2 Geschlecht

Es gab in dieser Studie etwas mehr Männer als Frauen, korrelierend zu den Ergebnisse in vielen Studien zur Sepsis (Angus, Linde-Zwirble et al. 2001, Kumar, Roberts et al. 2006, Engel, Brunkhorst et al. 2007, Sakr, Elia et al. 2013, Madsen, Simmons et al. 2014). In Hinblick auf Therapiezeit und Mortalität konnten in der vorliegenden Studie keine geschlechtsspezifischen Unterschiede nachgewiesen werden. Zum Einfluss des Geschlechts auf die Zeit bis zur Gabe des Antibiotikums konnte nur eine Studie gefunden werden: In der Untersuchung von Madsen et al. war der Anteil der Patienten, die ihr Antibiotikum innerhalb der ersten drei Stunden erhalten hatten, bei den Frauen bei 60,5 % und bei den Männern bei 68,8 % (Madsen, Simmons et al. 2014).

Hinsichtlich der geschlechtsspezifischen Mortalität findet man sehr unterschiedliche Angaben in der Literatur. In einigen Studien haben Männer eine höhere Mortalität, was die Autoren durch Unterschiede in der Immunantwort erklärten (Albertsmeier, Pratschke et al. 2014, Nasir, Jamil et al. 2015). In anderen Studien zeigte sich bei Frauen ein höherer Anteil verstorbener Patientinnen, was beispielsweise durch eine geringere Rate an durchgeführten intensivmedizinischen Maßnahmen erklärt wurde (Valentin, Jordan et al. 2003, Fowler, Sabur et al. 2007, Sakr, Elia et al. 2013). Wieder andere Studien konnten, wie auch in der vorliegenden Studie, keinen geschlechtsspezifischen Unterschied in der Krankenhausmortalität septischer Patienten finden (Wichmann, Inthorn et al. 2000, Sakr, Elia et al. 2013). Zusammenfassend wird der Einfluss des Geschlechts auf die Mortalität der Sepsis sehr kontrovers diskutiert.

6.1.3 Zeit bis zur Gabe des Antibiotikums im Studienkollektiv

Die mittleren Therapiezeiten der Patienten der vorliegenden Studie sind etwas kürzer als die vergleichbaren Zeiten in der MEDUSA-Studie (126 Min. für Gesamtkollektiv bzw. 168 Min. für Patienten mit Therapiebeginn nach Sepsisbeginn), die sehr ähnliche Einschlusskriterien hatte (Bloos, Thomas-Ruddel et al. 2014). Der bestehende Unterschied könnte dadurch bedingt sein, dass Patienten mit einer Therapiezeit größer als 24 Stunden in der vorliegenden Studie ausgeschlossen wurden, nicht aber in der MEDUSA-Studie. Dies geschah vor dem Hintergrund, dass in der vorliegenden Studie weniger die absolute Therapiezeit aller Patienten als vielmehr mögliche Ursachen für eine verzögerte Gabe des Antibiotikums im Klinikalltag aufgezeigt werden sollten. Ab einer gewissen Verzögerung der Antibiotikagabe muss davon ausgegangen werden, dass die fehlende Diagnosestellung der Sepsis die Hauptursache für die verzögerte Antibiotikagabe war.

In anderen Studien wurden Therapiezeiten von 61-156 Min. (Ferrer, Artigas et al. 2008, Gaieski, Mikkelsen et al. 2010, Sivayoham, Rhodes et al. 2012) bestimmt. In der Surviving Sepsis Campaign als größter aktueller Multicenterstudie hatten weniger als 75 % der Patienten ihr Antibiotikum innerhalb

der ersten drei Stunden nach Aufnahme im Krankenhaus bekommen (Levy, Rhodes et al. 2014). Im Vergleich zu den genannten Studien wurden Antibiotika im Krankenhaus Landshut-Achdorf weder früher noch später gegeben.

Eine wichtige Ursache für die große Spannbreite der Therapiezeiten sind die sehr unterschiedlichen Einschlusskriterien der Studien sowie deren Definitionen des Sepsisbeginns. So werden zum Beispiel in der Surviving Sepsis Campaign sowohl ambulante als auch stationäre Patienten eingeschlossen, aber der Beginn der schweren Sepsis wurde in den Notaufnahmen zum Zeitpunkt der Triage definiert und auf den Stationen zum Zeitpunkt der ersten dokumentierten Organdysfunktion (Levy, Rhodes et al. 2014). Bei Kumar et al. haben nur Patienten mit septischem Schock teilgenommen, während Patienten mit schwerer Sepsis ohne septischen Schock ausgeschlossen wurden (Kumar, Roberts et al. 2006). Bei Almeida et al. wurden nur Patienten in der Studie untersucht, die eine ambulant erworbene schwere Sepsis hatten. Zudem war der Sepsisbeginn definiert als der Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme (Almeida, Ribeiro et al. 2013). Bei Rivers waren Patienten, die eine Notfalloperation brauchten, ausgeschlossen (Rivers, Nguyen et al. 2001). Diese Beispiele demonstrieren die große Inhomogenität der Studien. Im Großen und Ganzen ist die Therapiezeit in diversen Studien in einem ähnlichen Zeitbereich und im Vergleich zu der vielzitierten Studie von Kumar von 2006 mit einer Therapiezeit von sechs Stunden, in aktuelleren Untersuchungen deutlich kürzer geworden (Kumar, Roberts et al. 2006). Die in den Leitlinien geforderte Gabe des Antibiotikums innerhalb von einer Stunde konnte in keiner der genannten Studien für die Mehrheit der Patienten erreicht werden (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. 2010, Dellinger, Levy et al. 2013). Es gibt zudem Studien die keinen Mortalitätsunterschied fanden, zwischen Patientengruppen die ihr Antibiotikum innerhalb von einer bzw. drei Stunden erhalten hatten (Sterling, Miller et al. 2015). Ungeachtet der Diskussion um das bestmögliche Therapieintervall bleibt es unstrittig, dass eine frühzeitige Gabe des Antibiotikums ein elementarer Therapiebaustein der schweren Sepsis ist.

6.1.4 Mortalität des Studienkollektivs

In der vorliegenden Studie überlebten 70 % der Patienten, was den Ergebnissen der Surviving Sepsis Campaign entspricht (Levy, Rhodes et al. 2014). In der MEDUSA-Studie war die Überlebensrate mit 62,7 % etwas geringer (Bloos, Thomas-Ruddel et al. 2014). Das könnte daran liegen, dass dort auch Patienten mit einer Therapiezeit von über 24 Stunden eingeschlossen waren und für diese aufgrund der langen Zeit bis zur Gabe des Antibiotikums eine höhere Mortalität erwartbar ist (Kumar, Roberts et al. 2006). Einfluss auf die Mortalitätsrate hatten neben der Therapiezeit auch viele andere Faktoren, wie beispielsweise das Alter oder Komorbiditäten (Angus, Linde-Zwirble et al. 2001). Auch die Krankheitsschwere hat Vorhersagekraft für die Mortalität der Sepsis-Patienten, was beispielsweise mit dem SOFA-Score (Sequential Organ Failure Assessment Score) abgebildet werden kann (Singer,

Deutschman et al. 2016). Von den im SOFA-Score erhobenen Organfunktionen ist insbesondere das Kreislaufversagen mit einer höheren Mortalität assoziiert (Singer, Deutschman et al. 2016). Zudem hat der Ort der Infektion einen Einfluss auf die Überlebensraten der Patienten (Nygard, Langeland et al. 2014). Aspekte der Therapie der Sepsis mit Einfluss auf das Überleben sind: Umsetzung der Sepsisbündel, Fokuskontrolle sowie die Adäquatheit der initialen Antibiotikatherapie (Bloos, Thomas-Ruddel et al. 2014, Nygard, Langeland et al. 2014, Jiang, Zhang et al. 2016).

Wichtig beim Vergleich mit anderen Studien ist, dass die Mortalität unterschiedlich definiert wurde. Zumeist als 28-Tage-Mortalität (Bloos, Thomas-Ruddel et al. 2014) oder als Krankenhausmortalität (Rivers, Nguyen et al. 2001, Kumar, Roberts et al. 2006, Levy, Rhodes et al. 2014). Studien, welche die Krankenhausmortalität untersuchten, haben höhere Mortalitätsraten, da einige Patienten nach Überleben des septischen Erstereignisses Spät komplikationen entwickeln und im Verlauf des Krankenhausaufenthaltes an diesen versterben (Engel, Brunkhorst et al. 2007). Umso länger die Patienten nachbeobachtet wurden, umso höher war der Anteil verstorbener Patienten (Rivers, Nguyen et al. 2001).

6.1.5 Behandlungsdauer

In der vorliegenden Studie war die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und im Krankenhaus etwa ähnlich lang wie in der MEDUSA-Studie (Bloos, Thomas-Ruddel et al. 2014). Wichtig beim Vergleich mit der Literatur ist beispielsweise, ob die Ergebnisse als Median oder Mittelwert angegeben wurden. In der Untersuchung von Ferrer macht dies acht Tage Unterschied in der angegebenen Behandlungsdauer aus (Ferrer, Artigas et al. 2008). Die Ergebnisse der vorliegenden Studie liegen im Rahmen der Behandlungsdauer die im DRG-Fallpauschalenkatalog von 2014 für die Sepsis angegeben wird (InEK GmbH 2015). Allerdings ist die angegebene Spannweite auch sehr groß (untere bzw. obere Grenzverweildauer bei fünf bzw. 33 Tagen). Beim Vergleich mit den DRG-Daten muss beachtet werden, dass die Population zur Erstellung der Referenzdaten viel inhomogener ist als die der vorliegenden Studie. Diese Daten werden als Mischkalkulation aus den Behandlungsdaten einzelner Referenzkrankenhäuser, sowie aus dem Gesamtdatenstand aller Behandlungsfälle deutscher Kliniken erstellt.

In der vorliegenden Studie konnte kein Zusammenhang zwischen der Zeit bis zur Gabe des ersten Antibiotikums und Behandlungsdauer der Patienten festgestellt werden. Patienten, die überlebten, hatten eine signifikant längere Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und im Krankenhaus. Das bedeutet, dass die verstorbenen Patienten zu einem frühen Zeitpunkt des Krankheitsverlaufs verstarben. Ähnliche Ergebnisse haben Moerer et al. gefunden (Moerer, Schmid et al. 2002). Weitere Aspekte mit Einfluss auf die Behandlungsdauer sind das Alter sowie Verbesserungen in der Diagnostik

und Therapie der Sepsis (Martin, Mannino et al. 2006, Castellanos-Ortega, Suberviola et al. 2010, Levy, Rhodes et al. 2014, Narayanan, Gross et al. 2016). Auch die Versorgungsstufe eines Krankenhauses beeinflusst, wie lange Patienten stationär behandelt werden (Cots, Mercade et al. 2004).

6.2 Diskussion untersuchten Faktoren in Hinblick auf die Studienendpunkte

6.2.1 Faktoren mit Bezug zum Patienten

6.2.1.1 Ursprung der Infektion

Die Mehrheit der Patienten im Kollektiv dieser Studie hatten eine ambulant erworbene Sepsis (58 % der Patienten). Dieser Anteil ist vergleichsweise hoch und liegt in anderen Studien nur bei ca. 40 % (Engel, Brunkhorst et al. 2007, Zahar, Timsit et al. 2011, Bloos, Thomas-Ruddel et al. 2014). In den genannten Studien gibt es große Unterschiede in der Verteilung der Patienten bzgl. nosokomial erworbener Infektionen auf Normalstation oder Intensivstation. Diese Unterschiede könnten durch abweichende Studienkriterien bedingt sein.

Die Zeit bis zur Gabe des Antibiotikums unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen mit unterschiedlichem Infektionsursprung. Auffällig ist eine etwas längere Therapiezeit bei Patienten, die ihre nosokomiale Sepsis auf der Intensivstation entwickelt hatten. Passend hierzu lag bei Zahar et al. die Rate an früher Gabe des Antibiotikums bei Patienten der Intensivstation nur bei 51,9 %, während Patienten aus den Gruppen Normalstation und ambulant zu 76 % bzw. 77,3 % eine adäquate frühe Gabe des Antibiotikums erhalten hatten (Zahar, Timsit et al. 2011). Dies spiegelt wider, dass Patienten, die bereits intensivpflichtig sind und dann eine Sepsis entwickeln, ein sehr komplexes Krankheitsbild haben. Das erschwert eine frühe Diagnose und Therapie. Die Therapiezeit ist auch deutlich höher als in der Gruppe der Patienten, die als Ort der Diagnosestellung die Intensivstation hatten. Eine mögliche Ursache hierfür ist, dass in der Gruppe "Ort der Diagnosestellung = Intensivstation" auch Patienten enthalten sind, die ihre Sepsis ambulant oder auf der Normalstation entwickelten, aber zum Zeitpunkt der ersten Organdysfunktion bereits auf der Intensivstation behandelt wurden.

Bei den Überlebensraten sticht, trotz fehlender Signifikanz, die ambulant erworbene Sepsis mit 79 % überlebenden Patienten heraus. Auch in der MEDUSA-Studie hatte der Ursprung der Sepsis keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebensrate, allerdings war hier die Spreizung auch kleiner (Bloos, Thomas-Ruddel et al. 2014). In der Studie von Zahar et al. gab es zwar eine ähnlich breite Spreizung in einem wesentlich größeren Patientenkollektiv (75,4 % Überlebende mit ambulant erworbener Sepsis, 61 % überlebende Patienten mit nosokomialer auf der Intensivstation erworbener Sepsis), jedoch wurde für diesen Aspekt keine Signifikanzberechnung durchgeführt (Zahar, Timsit et al. 2011).

Dass sich im Kollektiv der vorliegenden Studie ein vergleichsweise hoher Anteil an Patienten mit ambulant erworbener Sepsis befindet, sollte beim Vergleich der Ergebnisse der Studie mit anderen Arbeiten bedacht werden, da es Hinweise gibt, dass der Ursprung der Infektion Auswirkungen auf Therapiezeit und Mortalität haben kann.

6.2.1.2 Vorbestehende Antibiotikatherapie

Etwa ein Viertel der Patienten dieser Studie hatte einen Infekt, der bereits antibiotisch behandelt wurde als sie ihre Sepsis entwickelten. Dies entspricht in etwa dem Anteil der Patienten, die ihre Sepsis nosokomial entwickelten. Die Ergebnisse ähneln beispielsweise denen von Schiramizo et al. (Shiramizo, Marra et al. 2011).

Im Hinblick auf Therapiezeit und Mortalität konnten für das Krankenhaus Landshut-Achdorf im Studienzeitraum keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit bzw. ohne vorbestehende Antibiotikatherapie gefunden werden. Bei 75 % der Patienten war die Dauer der antibiotischen Vorbehandlung maximal drei Tage. Möglicherweise waren hier das initiale Antibiotikum oder die Fokuskontrolle inadäquat, so dass der Infekt zur schweren Sepsis voranschreiten konnte.

Zum Einfluss auf die Mortalität gibt es widersprüchliche Aussagen in anderen Studien. Bei Johnson et al. ist die Mortalität von Patienten mit vorbestehender Antibiotikatherapie höher, da sie eine höhere Wahrscheinlichkeit für resistente Keime und damit eine inadäquate initiale antibiotische Therapie haben (Johnson, Reichley et al. 2011). Ähnliche Ergebnisse wurden auch für die Sepsis gefunden, die durch Pilzinfektionen hervorgerufen wurde (Morrell, Fraser et al. 2005). Dagegen konnten z. B. Montull et al. bei Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie einen protektiven Einfluss der vorbestehenden Antibiotikatherapie auf die Mortalität nachweisen (Montull, Menendez et al. 2016).

6.2.1.3 Vorhandensein eines septischen Schocks

Der Anteil an Patienten mit schwerer Sepsis ohne septischen Schock war in dieser Studie, wie auch in einigen Vergleichsstudien, sehr gering (Schramm, Kashyap et al. 2011, Bloos, Thomas-Ruddel et al. 2014). Eine gegensätzliche Verteilung lag in der Studie von Hayden et al. vor (Hayden, Tuuri et al. 2016). Diese hat aber Patienten nur dann in die Gruppe "septischer Schock" miteinbezogen, wenn zum Zeitpunkt der Triage in der Notaufnahme bereits ein Schock vorlag. Zu diesem Zeitpunkt hatten vermutlich noch nicht alle Patienten den vollen Schweregrad ihrer Erkrankung erreicht (Sterling, Miller et al. 2015).

Dass Patienten mit septischem Schock eine höhere Mortalität haben als solche mit schwerer Sepsis allein ist wissenschaftlich gut belegt (Shankar-Hari, Phillips et al. 2016). Für die Patienten der vorliegenden Studie konnte diesbezüglich kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden, was vermutlich an der geringen Kohorte lag, für die der verwendete Test bei der gefundenen Differenz keine ausreichende Teststärke hatte. Puskarich et al. Zeigten zudem, dass der Zeitpunkt der Gabe des Antibiotikums in Bezug zum Beginn des septischen Schocks Einfluss auf die Mortalität hat (Puskarich, Trzeciak et al. 2011). Patienten, die ihr Antibiotikum erst nach Beginn des Kreislaufversagens erhalten hatten, hatten eine höhere Wahrscheinlichkeit zu versterben als Patienten, die nach Antibiotikagabe einen septischen Schock entwickelten.

Patienten mit septischem Schock haben in der vorliegenden Studie ihr Antibiotikum um durchschnittlich 44 Min. früher bekommen als Patienten mit schwerer Sepsis ohne septischen Schock. Dieser Unterschied war aufgrund der großen Schwankungsbreite der Therapiezeiten nicht signifikant.

Auch Hayden et al. hatten im Vergleich der Patienten mit schwerer Sepsis und denen mit septischem Schock festgestellt, dass die Gruppe ohne Schock eine längere Therapiezeit hatte (Hayden, Tuuri et al. 2016). Dies ist z.B. dadurch erklärbar, dass im Krankenhausalltag beim Neuauftreten einer Kreislaufinstabilität unmittelbar ein Arzt hinzugezogen wird. Durch differentialdiagnostische Überlegungen zur Ursache des Schocks könnte schneller die Diagnose der Sepsis gestellt und die entsprechende Therapie eingeleitet worden sein. Bei Hayden et al. betrug die Differenz in der Therapiezeit 20 Min. und spaltete sich zu gleichen Teilen in Verzögerungen der Zeit bis zur Anordnung und Verzögerungen von Anordnung bis Gabe des Antibiotikums auf.

6.2.1.4 Summe der Organdysfunktionen

Betrachtet man die Summe der Organdysfunktionen so fällt auf, dass mit zunehmender Anzahl insuffizienter Organsysteme die Therapiezeit tendenziell kürzer ist. Ein auffällig niedriges Ergebnis mit nur 7. Min. Therapiezeit hat die Gruppe der Patienten mit nur einer Organdysfunktion. Ursächlich ist ein hoher Anteil an Patienten mit Beginn der antibiotischen Therapie kurz vor Beginn der schweren Sepsis. Aufgrund der breiten Streuung der Therapiezeiten konnte keine signifikante Korrelation zwischen Therapiezeit und Summe der Organdysfunktionen nachgewiesen werden.

Die beobachteten Tendenzen der Therapiezeiten könnten dadurch erklärt werden, dass bei Patienten, die schwerer erkrankt sind, die Diagnose der Sepsis früher gestellt und damit die Therapie früher eingeleitet wird. Dies zeigten z. B. Van der Vegt et al. mit dem Nachweis einer Korrelation von höherem „Clinical Impression Score“ (als Parameter für die Krankheitsschwere) mit einer früheren Gabe des Antibiotikums sowie anderer Komponenten der Sepsistherapie (van der Vegt, Holman et al. 2012). In der Untersuchung von Kakebeeke et al. korrelierte die Compliance zu den Sepsis Guidelines nicht mit der Krankheitsschwere der Patienten, sondern mit den klinisch sichtbaren Zeichen der Organdysfunktion (Kakebeeke, Vis et al. 2013).

Mit zunehmender Anzahl der Organdysfunktionen ist in den Daten der vorliegenden Studie auch eine nicht-signifikante Tendenz zu steigender Mortalität erkennbar. Eine erhöhte Mortalität bei zunehmender Anzahl an Organdysfunktionen konnte bereits in vielen Studien nachgewiesen werden (Angus, Linde-Zwirble et al. 2001, Suberviola Canas, Jauregui et al. 2015). Zur Objektivierung der Krankheitsschwere septischer Patienten und Vorhersage ihres Mortalitätsrisikos fließen die Organdysfunktionen in den SOFA-Score mit ein (Singer, Deutschman et al. 2016).

6.2.2 Faktoren mit Bezug zur Diagnosestellung

6.2.2.1 Erste Organdysfunktion durch Laboruntersuchung dokumentiert

Bei einem Viertel aller septischen Patienten der vorliegenden Studie wurde die Diagnose mithilfe von Laborwerten gestellt. Für diese konnte in der vorliegenden Studie kein Unterschied im Outcome im Vergleich zu Patienten mit klinisch erkennbarer Sepsis nachgewiesen werden. In der Untersuchung von Kakebeeke et al. hingegen zeigte sich eine spätere Diagnosestellung und schlechtere Compliance zu Therapie-Leitlinien bei septischen Patienten für deren Diagnosestellung Laborwerten notwendig waren (Kakebeeke, Vis et al. 2013).

Eine verzögerte Diagnosestellung in dieser Kohorte ist erwartbar, da Blutabnahme, Probentransport ins Labor, Laborbearbeitungsdauer, sowie Weitergabe des Befundes an den behandelnden Arzt deutlich länger dauern als z. B. das Messen von Blutdruck oder Sauerstoffsättigung.

Die mittlere Laborbearbeitungsdauer der erfassten Werte der vorliegenden Studie lag mit 40 Min. in einem akzeptablen Bereich. Es gab jedoch auch deutlich höhere Bearbeitungszeiten mit einem Maximum von 84 Minuten. In der "Q-Probes study" wurde empfohlen, dass 90 % aller Routine-Laboruntersuchungen in weniger als 45 Min. absolviert sein sollten (Howanitz, Steindel et al. 1992). Es gibt zahlreiche Studien, die die Labor-Turnaround-Time also die Zeit vom Probeneingang bis zum fertigen Ergebnis, durch diverse Interventionen verkürzen konnten (Singer, Viccellio et al. 2008, Jalili, Shalileh et al. 2012, Blick 2013).

Die Zeitdauer vom fertigen Laborwert bis zur Information des Arztes konnte in der vorliegenden Studie nur für diejenigen Laborwerte angegeben werden, die telefonisch weitergegeben wurden. Für die übrigen Laborwerte musste der behandelnde Arzt aktiv in den elektronischen Akten nach fertigen Werten suchen. Dies führt naturgemäß zu Verzögerungen trotz vorliegender Werte, da der Arzt zwischenzeitlich andere Arbeitsaufgaben erledigt. In der vorliegenden Studie war die Therapiezeit dieser Patienten um 47.Min. länger als bei Patienten, deren pathologischer Laborwert dem Dienstarzt telefonisch mitgeteilt wurde. Dieser Unterschied war aufgrund der geringen Gruppengröße und hohen Spannweite der Daten nicht signifikant, zeigt jedoch eindrücklich das Optimierungspotential, das in der Verbesserung dieser Arbeitsabläufe steckt.

6.2.2.2 Ort der Diagnosestellung

Die Verteilung der Patienten, nach dem Ort an dem sie ihre Organdysfunktion entwickelten, entspricht in etwa der des MEDUSA-Kollektives (Bloos, Thomas-Ruddel et al. 2014). Zu anderen Studien gibt es zum Teil erhebliche Unterschiede in dieser Verteilung, wobei hier auch andere Aufnahmekriterien und z. B. Definitionen für den Startzeitpunkt vorlagen (Seymour, Liu et al. 2016).

Insgesamt besteht eine sehr große Variabilität der Zeit bis zur Gabe des Antibiotikums der Patienten, gruppiert nach dem Ort der Diagnosestellung. Es konnte für den Vergleich zwischen den Gruppen Notaufnahme bzw. Notarzt und Operationssaal ein signifikanter Unterschied in dieser Therapiezeit nachgewiesen werden. Für die anderen Orte sind klare Tendenzen erkennbar, es konnte aber aufgrund der geringen Studienpopulation und somit fehlenden Testpower für die verwendeten Methoden keine Signifikanz nachgewiesen werden.

Die längste Therapiezeit hatten Patienten, die zu Beginn ihrer schweren Sepsis in der Notaufnahme oder im Rettungsdienst behandelt wurden. Dies könnte bedingt sein durch Transportwege und Übergabezeiten im Rettungsdienst sowie Verzögerungen in der Notaufnahme durch Maßnahmen wie Anamnese, Blutabnahme sowie diagnostische Untersuchungen. In einer Studie zur Therapiezeit bei Meningitis war die Zeit bis zum Antibiotikum um fast zwei Stunden länger bei Patienten, bei denen das Antibiotikum erst nach Abschluss der Untersuchungen verabreicht wurde (Talan and Zibulewsky 1993). Eine relevante Ursache könnte auch die verzögerte Diagnosestellung spielen. In einer niederländischen Studie wurden in 45,8 % der Fälle eine Sepsis im Rettungsdienst nicht diagnostiziert, trotz ausreichend dokumentierter Symptome (van der Wekken, Alam et al. 2016). Wichtig beim Vergleich mit dem niederländischen System ist, dass dort im Rettungsdienst keine Ärzte eingesetzt werden.

Auf der Intensivstation wurde mit einer durchschnittlichen Therapiezeit von 45 Minuten ein leitliniengerechtes Zeitintervall für die Mehrheit der Patienten erreicht (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. 2010). Im Vergleich zu den anderen Stationen, werden auf der Intensivstation naturgemäß häufiger Patienten mit schwerer Sepsis behandelt. Dadurch sind ärztliche sowie pflegerische Mitarbeiter erfahrener im Umgang mit diesem Krankheitsbild. Zudem stehen durch den höheren Stellenschlüssel und des Schichtdienstes mehr Mitarbeiter pro Patient zur Verfügung, auch außerhalb der Kernarbeitszeiten.

Die geringste Therapiezeit wiesen Patienten auf, deren Organdysfunktion im Operationssaal auftrat. Dies könnte dadurch bedingt sein, dass bei ihnen eine schwere Infektion mit Bedarf zur Fokussanierung bereits erkannt wurde. Oder daran, dass hier eine 1:1 Betreuung durch den behandelnden Anästhesisten stattfindet, welcher neu aufgetretene Organdysfunktionen unverzüglich bewerten und behandeln kann. Eine weitere mögliche Erklärung ist, dass am Krankenhaus Landshut-Achdorf die

Abfrage zur Notwendigkeit einer perioperativen Antibiotikaphylaxe ein fester Bestandteil des präoperativen Team-Time-Out ist.

Im Hinblick auf die Mortalität gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten dieser Studie, gruppiert nach dem Ort der Diagnosestellung. Tendenziell hatten die Patienten der Gruppe mit Diagnosestellung im Operationssaal eine bessere Prognose als die Vergleichsgruppe. Die hohe Überlebensrate von 91 % dieser Patienten könnte zum einen durch die sehr kurze Zeit bis zur Gabe des Antibiotikums bedingt sein, zum anderen durch den wichtigen Faktor der frühen Fokussanierung (Bloos, Thomas-Ruddel et al. 2014).

Für Patienten, die ihre Sepsis in der Notaufnahme entwickelten, wurde ausgewertet, ob sie von einem Arzt aufgenommen, oder interdisziplinär von Ärzten zweier Fachrichtungen untersucht und behandelt wurden. Das Hinzuziehen einer zweiten Fachrichtung hat in diesem Kollektiv also weder zu Verzögerungen der Antibiotikagabe noch zu einer höheren Mortalität geführt. Die beobachteten Unterschiede könnten dadurch bedingt sein, dass durch die zusätzliche Erfahrung eines zweiten Kollegen die Diagnose früher gestellt wurde (MacRedmond, Hollohan et al. 2010, Coba, Whitmill et al. 2011, Capuzzo, Rambaldi et al. 2012). Zudem war für die Mehrzahl an Patienten, die interdisziplinär behandelt wurden, die zweite Fachrichtung die Chirurgie. Möglicherweise wurde hierdurch früher die Fokuskontrolle initiiert, was einen günstigen Einfluss auf die Mortalität hat (Bloos, Thomas-Ruddel et al. 2014).

6.2.2.3 Verlegung der Patienten

Patienten, die vor Gabe des Antibiotikums verlegt wurden, hatten eine um über eine Stunde längere Therapiezeit als Patienten, die erst nach Gabe des Antibiotikums auf die Intensivstation verlegt wurden. Diese signifikante Differenz spiegelt wider, dass eine Patientenverlegung sehr zeitaufwendig ist. Da es keinen Unterschied in der Mortalität dieser Gruppen gab, hatte die frühzeitige Verlegung auf die Intensivstation wohl auch protektive Einflüsse, welche die verzögerte Antibiotikagabe ausgleichen.

Der Anteil der Verzögerung durch die Verlegung ist schwierig zu bemessen. Neben der reinen Wegezeit, die nur wenige Min. beträgt, sind Vorbereitung (Transportmonitoring und -beatmung initiieren, Kontrolle auf Vollständigkeit der Unterlagen) und Übergabe des Patienten (inklusive Wechsel von Transportgeräten auf stationäre Geräte sowie initiale Kontrolle der Vitalparameter) die zeitintensivsten Maßnahmen. In anderen Studien werden für den Transport kritisch kranker Patienten innerhalb des Krankenhauses Zeiten von 41-74 Min. berichtet (Hurst, Davis et al. 1992, Velmahos, Demetriades et al. 2004). Dies entspricht in etwa der Differenz der Therapiezeit, die in der vorliegenden Studie bei den Patienten mit Verlegung vor Gabe des Antibiotikums beobachtet wurden.

Für jeden schwerkranken Patienten ist eine Verlegung ein kritisches Ereignis in der Versorgung. Es wurden während des Transportes eine höhere Rate an Änderungen physiologischer Parameter (Hurst, Davis et al. 1992) sowie eine höhere Rate an Komplikationen im Vergleich zu Patienten der Intensivstation ohne Transportereignis beobachtet (Schwebel, Clec'h et al. 2013). Die Risiken des Transportes lassen sich jedoch durch eine gute Vorbereitung sowie ausreichende personelle und materielle Ressourcen minimieren (Warren, Fromm et al. 2004).

Im Krankenhaus Landshut-Achdorf wird in der Notaufnahme aktuell nur die initiale Diagnostik und Stabilisierung der Patienten durchgeführt. Das erweiterte hämodynamische Monitoring sowie die Steuerung der Volumen- und Katecholamintherapie sind hingegen Routinearbeiten auf der Intensivstation. Aus Sicht personeller und materieller Ressourcen ist diese weiterführende Therapie septischer Patienten im aktuellen Setting der Notaufnahme nicht routinemäßig durchführbar. Es muss also für jeden septischen Patienten in der Notaufnahme der korrekte Transportzeitpunkt gefunden werden, in Abwägung des Transportrisikos, des Zeitverlustes sowie den Vorteilen der therapeutischen Möglichkeiten, die die Intensivstation zusätzlich bietet.

6.2.2.4 Differenz zwischen Anordnung und Gabe der antibiotischen Therapie

Patienten mit dokumentierter Verzögerung zwischen Anordnung und Gabe des Antibiotikums hatten eine signifikant längere Therapiezeit im Vergleich zu Patienten, bei denen diese Differenz nicht nachvollziehbar war. Die Mortalität lag mit 50 % deutlich über der Vergleichsgruppe, dieser Unterschied war jedoch aufgrund der geringen Gruppengröße nicht signifikant. Eine mögliche Ursache für die höhere Mortalität könnte die deutlich längere Therapiezeit sein.

Die um fast drei Stunden längere Therapiezeit zeigt einen Pflege-bedingten und einen Arzt-bedingten Problempunkt im Ablauf der Gabe des Antibiotikums auf.

Die Pflegekräfte haben im Durchschnitt 98 Min. gebraucht, um die angeordneten Antibiotika zu verabreichen. Ursächlich könnte hier ein hohes Arbeitsaufkommen sein, sodass andere Aufgaben priorisiert wurden. Vielleicht wurde zudem nicht kommuniziert, dass eine neue Anordnung vorliegt, sodass diese erst bei neuen Eintragungen in die Akten entdeckt wurde.

Von Seiten der Ärzte wurde die Anordnung zur Gabe des Antibiotikums erst durchschnittlich knapp vier Stunden nach Beginn der schweren Sepsis getroffen. Der Großteil der Gesamtverzögerung wurde hier also durch den ärztlichen Arbeitsschritt herbeigeführt. Ursachen könnten neben verzögerter Diagnosestellung wiederum ein hohes Arbeitsaufkommen sein, da die Therapiezeit dieser Patienten, auch ohne verzögerte Umsetzung der Anordnung noch über dem Durchschnitt der Patienten lag, bei denen keine dokumentierte Differenz zwischen Anordnung und Gabe vorlag. Dies könnte ein Hinweis auf eine Arbeitskonstellation sein, die die Abläufe insgesamt behindert hat.

Es gibt umfangreiche Evidenz, dass mit steigender Arbeitsbelastung die Qualität der Versorgung sinkt (Carter, Pouch et al. 2014, Stang, Crofts et al. 2015). In zwei Studien, die die Korrelation zwischen Patientenaufkommen in der Notaufnahme und der Therapiezeit untersuchten, zeigte sich mit jeder Steigerung des Patientenaufkommens um 10 Patienten eine um 4-9,3 Min. längere Therapiezeit (Fee, Weber et al. 2011, Hitti, Lewin et al. 2012). Als alleinige Erklärung für die späte Gabe des Antibiotikums in der vorliegenden Studie ist dies jedoch nicht ausreichend, da auch bei niedrigem Patientenaufkommen hohe Therapiezeiten auftreten. Zudem gibt es auch Studien, die diesen Zusammenhang nicht nachweisen konnten, wie z. B. in der Untersuchung von Light et al. (Light, Hoelle et al. 2013).

Ein weiterer möglicher Einflussfaktor ist der Ort der Diagnosestellung. In der Untersuchung von Mok et al. zeigte sich eine signifikant unterschiedliche Zeit zwischen Anordnung und Gabe des Antibiotikums je nachdem, ob der Patient seine Sepsis auf der Normalstation, Intensivstation oder in der Notaufnahme entwickelte (Mok, Christian et al. 2014).

Dass diese Zeiten insgesamt durch viele Aspekte beeinflusst werden zeigt sich auch darin, dass multipel angesetzte Interventionen mal nur den pflege-bedingten und mal nur den ärztlich-bedingten Teil der Gabe des Antibiotikums beeinflussten (Collinge, McWilliam-Ross et al. 2014, Hayden, Tuuri et al. 2016).

Allen genannten Studien zu verzögerter Medikamentengabe ist gemeinsam, dass sie erhebliche Verzögerungen sowohl in der Therapieanordnung als auch deren Umsetzung gefunden haben. Zudem ist ihnen gemeinsam, dass der ärztliche Arbeitsschritt die größere Verzögerung verursachte. Dies korreliert mit den Daten der vorliegenden Studie. Die absolute Differenz zwischen Anordnung und Gabe des Antibiotikums war in diesem Kollektiv ähnlich der Zeitdifferenz in den zitierten Studien. Hingegen war die Zeit bis zur ärztlichen Anordnung des Antibiotikums in der vorliegenden Studie deutlich länger. Möglicherweise liegt hier durch die geringe Patientenkohorte eine Verzerrung vor.

6.2.2.5 Adäquatheit der initialen antibiotischen Therapie

In der vorliegenden Studie wurde bei 60 % der Patienten die antibiotische Therapie innerhalb der ersten fünf Tage erweitert. Dies ist deutlich mehr als im Kollektiv der MEDUSA-Studie, bei dem nur in 42 % der Fälle eine Eskalation notwendig wurde (Bloos, Thomas-Ruddel et al. 2014). Die Patienten mit Therapieeskalation hatten zwar eine signifikant kürzere Therapiezeit (um fast zweieinhalb Stunden) als Patienten mit Therapieeskalation, aber ohne nachweisbaren Unterschied in der Mortalität dieser Gruppen.

Die gefundenen Unterschiede könnten dadurch bedingt sein, dass in den Handlungsempfehlungen am Krankenhaus Landshut-Achdorf die frühe Gabe des Antibiotikums eine höhere zeitliche Priorität hat als die Abnahme von Blutkulturen. Hierdurch soll die Mortalität der Patienten durch Verkürzung der

Therapiezeit verringert werden. Wenn die Blutkulturen erst nach Gabe des Antibiotikums abgenommen werden, verringert sich die Rate positiver Blutkulturen, wodurch eine frühe resistenzgerechte Deeskalation und das Erkennen von Problemkeimen unwahrscheinlicher ist (Jogenfors, Stark et al. 2014).

In der MEDUSA-Studie hatten Patienten mit inadäquater Antibiotikatherapie eine signifikant erhöhte Mortalität (OR 1,44; CI 1,05-1,99) und zudem eine um 5,5 Tage verlängerte Behandlungsdauer auf der Intensivstation (Bloos, Thomas-Ruddel et al. 2014). Entsprechende Ergebnisse findet man auch bei anderen Forschungsgruppen (Harbarth, Garbino et al. 2003, Kumar, Ellis et al. 2009, Yokota, Marra et al. 2014). In der Kohortenstudie von Hranjec et al. zeigte sich keine erhöhte Mortalität, wenn man bei Verdacht auf Harnwegsinfektionen, Lungenentzündungen, intraabdominellen Infektionen sowie Bakteriämien mit der Gabe des Antibiotikums wartet, bis ein positiver mikrobiologischer Nachweis vorliegt (Hranjec, Rosenberger et al. 2012).

Es gibt keine Studien, die den Überlebensvorteil durch eine adäquate Antibiotikatherapie gegen den Überlebensvorteil einer frühzeitigen Antibiotikagabe abwägen. Es bleibt somit aktuell eine individuelle Abwägung, ob man entgegen der Leitlinienempfehlung, die Gabe des Antibiotikums zugunsten einer möglicherweise adäquateren Therapie verzögert.

6.2.2.6 Auswertung der Freitexteingabe

Da im Rahmen dieser Untersuchung möglichst umfangreich die Ursachen für verzögerte Antibiotikagaben evaluiert werden sollten, wurde auch Raum gelassen zum Erfassen von Maßnahmen, die erst bei der Durchsicht der Akten so eingeschätzt wurden. Hier wurde nur für 11 Patienten Ergebnisse dokumentiert. Vier Patienten erhielten Prothrombinkonzentrat, eine sehr zeitaufwendige Maßnahme da dieses Präparat bei septischen Patienten in der Regel erst nach Erhalt der Laborwerte für die Gerinnung angeordnet wird und zudem nur via Sonderanforderung aus dem Labor bezogen werden kann. Zwei Patienten wurden zweimal verlegt, was jeweils eine deutliche Zeitverzögerung bewirkt (siehe Kapitel 5.3.3 Verlegung der Patienten). Die weiteren Ursachen wurden jeweils nur bei einzelnen Patienten gefunden. Dies deutet auf eine sehr gute Grundkonzeption der Studie hin, der im Ablauf kaum etwas hinzuzufügen war.

6.2.3 Behandlungsbedingungen mit Zeitbezug

6.2.3.1 Regelarbeitszeit

Gruppiert nach Beginn der schweren Sepsis innerhalb bzw. außerhalb der Regelarbeitszeit ist auffällig, dass die Mehrheit der Patienten (68 %) ihre schwere Sepsis außerhalb der Regelarbeitszeit entwickelten. Dies passt zu der Tatsache, dass 75% der Wochenzeit außerhalb der Regelarbeitszeit liegen. Für die Patientenversorgung ist dies ein bedeutsamer Aspekt, da viele diagnostische und therapeutische Möglichkeiten im Rahmen des Bereitschaftsdienstes nur verzögert verfügbar sind. Zudem ist die Anzahl an Ärzten und Pflegekräften reduziert und die Oberärzte sind nur im Rahmen der Rufbereitschaft in die Patientenversorgung involviert.

Diese veränderte Versorgungssituation war mit einer um über eine Stunde längeren Therapiezeit und einer verminderten Überlebensrate der Patienten assoziiert, die ihre Sepsis außerhalb der Regelarbeitszeit entwickelten (68 % bzw. 78 %). Beide Unterschiede waren nicht signifikant, jedoch ist eine klare Tendenz erkennbar.

Hitti et al. untersuchten den Einfluss der Tageszeit auf die Antibiotikagabe septischer Patienten und konnten eine verlängerte Therapiezeit nachweisen, wenn Patienten ihre Sepsis am Nachmittag entwickelten (Hitti, Lewin et al. 2012). Dies wurde dadurch erklärt, dass nachmittags in der Regel mehr Patienten in der Notaufnahme versorgt werden und dadurch verminderte personelle und diagnostische Ressourcen für den einzelnen Patienten vorhanden sind. Auch in der Versorgung anderer zeitkritischer Erkrankungen ist die Tageszeit relevant. Zum Beispiel konnte gezeigt werden, dass bei der Versorgung eines Herzinfarktes die door-to-balloon-Zeit im Bereitschaftsdienst länger ist und diese Patienten eine höhere Mortalität haben als Patienten, die im Regeldienst versorgt werden (Magid, Wang et al. 2005, Wu, Arora et al. 2008).

Maßnahmen zur Verbesserung der Versorgung septischer Patienten sollten also auch auf die Arbeitsbedingungen des Bereitschaftsdienstes abgestimmt sein.

6.2.3.2 Nacht

Die Therapiezeit und Mortalität von Patienten mit Sepsisbeginn in der Nacht waren tendenziell höher im Vergleich zu Patienten, die ihre schwere Sepsis tagsüber entwickelt. Diese Unterschiede wurden jedoch nicht signifikant, aufgrund der breiten Streuung der Therapiezeiten und der geringen Differenz der Mortalität zwischen den Vergleichsgruppen.

Ein schlechteres Outcome wäre erwartbar, da Nachtarbeit neben veränderten personellen Ressourcen auch starke Auswirkung auf die Leistungsfähigkeit des Personals hat. Die Konzentrationsfähigkeit ist reduziert (Wesnes, Walker et al. 1997) ebenso wie motorische Fähigkeiten, was sich z. B. in einer längeren Intubationszeit oder in einer erhöhten Fehlerrate bei Operationen erkennen lässt (Smith-

Coggins, Rosekind et al. 1997, Taffinder, McManus et al. 1998, Grantcharov, Bardram et al. 2001). Mit zunehmender Dauer der Wachheit lassen sich Einschränkungen der motorischen Fähigkeiten zeigen, die denen einer zunehmenden Alkoholintoxikation entsprechen (Dawson and Reid 1997).

Bezüglich der Sepsistherapie konnten Almeida et al. eine kürzere Zeit bis zur Gabe des ersten Antibiotikums sowie eine geringere Mortalitätsrate bei Patienten zeigen, die nachts aufgenommen wurden (Almeida, Ribeiro et al. 2013). Die Autoren erklären sich ihre Ergebnisse vor allem über den günstigeren Patienten-Krankenschwester Schlüssel in der Nacht, da in der Nacht deutlich weniger Patienten in der Notaufnahme behandelt wurden. Die im Vergleich zur vorliegenden Studie konträren Ergebnisse könnten dadurch bedingt sein, dass bei Almeida et al. nur Patienten mit ambulant erworbener Sepsis behandelt wurden. Auf den Stationen wird in der Nacht in etwa die gleiche Anzahl an Patienten versorgt wie tagsüber, allerdings ist der Stellenschlüssel der Pflegekräfte in der Nacht reduziert. Dieser Unterschied in den Personalressourcen könnte sich auf die Versorgung kritisch kranker Patienten auswirken.

In der Untersuchung von Laupland et al. konnte kein signifikanter Unterschied im Outcome der Patienten in Relation zur Tageszeit nachgewiesen werden (Laupland 2010). Die Autoren führen diverse Gründe an für die gefundenen Ergebnisse, wie z. B. eine insgesamt sehr hohe Versorgungsqualität (mit einer Mortalität von nur 13 %), sowie ganztags anwesende Fachärzte und ganztags unverzüglich verfügbare CT Untersuchungen.

Eine weitere Erklärung für Unterschiede im Outcome könnten tageszeitlich variierende Eigenschaften der Patientenkollektive sein. Bei Laupland et al. war bei tagsüber aufgenommenen Patienten, die Anzahl an Vorerkrankungen größer und der Anteil ambulant erworbener Sepsis-Erkrankungen war geringer. Almeida et al. untersuchten tageszeitliche Schwankungen der Krankheitsschwere der Patienten, konnten aber keine signifikanten Unterschiede finden. In einer großen Studie zur tageszeitassoziierten Krankenhausmortalität für Intensivpatienten konnte bei Patienten, die in den Abend und Nachtstunden aufgenommen werden, eine geringere Rate an Organdysfunktionen und supportiven Therapien sowie eine reduzierte Krankenhausmortalität festgestellt werden (Luyt, Combes et al. 2007). Wichtig beim Vergleich mit anderen Studien ist auch, dass Beginn und Ende der Nacht sehr unterschiedlich definiert werden. Es wird sich zum Teil an Tageszeiten, zum Teil an Schichten orientiert. In der vorliegenden Studie wurde die tariflich als Nachtarbeit gewerteten Zeiträume als Grenze verwendet. Die hierdurch entstehenden überlappenden Zeitintervalle können eine Ursache für die beobachteten Unterschiede im Vergleich zu anderen Studien sein.

Insgesamt liegen nicht genügend Daten vor, um den Einfluss der Nachtarbeit auf die Diagnostik und Therapie der Sepsis valide abzuschätzen.

6.2.3.3 Wochenende

Patienten, die ihre Sepsis am Wochenende entwickelten, bekamen ihr Antibiotikum um ca. eine Stunde später und hatten ein um 25 % höheres Risiko zu versterben als Patienten, die ihre Sepsis außerhalb des Wochenendes entwickelten. Diese Unterschiede waren aufgrund der hohen Streubreite der Daten und der kleinen Kohorte nicht signifikant.

Den des Einfluss Wochenendes auf die Versorgungsqualität der Patienten bezeichnet man als Wochenend-Effekt. Für eine Studienpopulation von über einer Million Patienten konnten Aylin et al. zeigen, dass das Risiko zu versterben um 10 % höher ist, wenn Patienten am Wochenende aufgenommen werden (Aylin, Yunus et al. 2010). Wichtig ist es hierbei nach Art der Erkrankung zu differenzieren, da dieser Effekt vor allem bei Erkrankungen auftritt, die eine zeit- und personalintensive Diagnostik und Therapie erfordern. Dies gilt auch für die Sepsis, wenn Patienten z. B. eine CT-Untersuchung zur Diagnosestellung oder eine Operation zur Sanierung des Infektes benötigen. An Häusern, die eine hohe Versorgungsstufe haben und aufgrund größerer personeller Ressourcen diese Untersuchungen und Therapien auch am Wochenende unverzüglich leisten können, ist der Wochenend-Effekt nicht mehr nachweisbar (Powell, Khare et al. 2013).

Neben personellen Gründen wäre auch denkbar, dass ein größerer Anteil schwerkranker Patienten im Kollektiv einen Einfluss auf den Wochenend-Effekt hat. Bei Powells et al. findet sich eine höhere Rate an Sepsis-Patienten mit Nierenversagen und Gewichtsverlust am Wochenende, was jedoch die Mortalitätsunterschiede nicht hinreichend erklärt (Powell, Khare et al. 2013). Bei Meynaar et al. hingegen konnte kein Wochenend-Effekte mehr nachgewiesen werden, wenn die Krankheitsschwere von Patienten der Intensivstation mitbetrachtet wurde (Wunsch, Mapstone et al. 2004, Meynaar, van der Spoel et al. 2009). In einer sehr großen Kohorte zur Urosepsis Patienten hingegen war die Aufnahme am Wochenende ein unabhängiger Risikofaktor mit 12% höherer Mortalität (Peach, Li et al. 2020).

Der Einfluss des Wochenendes auf die Therapiezeit bleibt unklar, da keine passenden Studien gefunden werden konnten. Es gibt nachweisbare Verzögerungen an Wochenenden bei zeitkritischen Therapien in anderen Fachbereichen, beispielsweise der Kardiologie (Wu, Arora et al. 2008) oder Gastroenterologie (Inamdar, Sejpal et al. 2016). Diese können aufgrund der sehr unterschiedlichen Krankheitsbilder nicht direkt auf die Sepsis übertragen werden. Doch es liegt nahe, dass auch bei der Therapiezeit eine Verzögerung am Wochenende vorhanden ist, so wie die Daten der vorliegenden Studie es andeuten.

Wichtig beim Vergleich mit der Literatur ist zudem, dass unterschiedliche Definitionen für Beginn und Ende des Wochenendes verwendet wurden, was sich teilweise mit Effekten der Nacharbeit und anderen zeitkritischen Effekten überlagern kann.

6.2.3.4 Schichtwechsel

Nur fünf Patienten entwickelten ihre Sepsis während des Schichtwechsels der Ärzte bzw. der Pflegekräfte. Die schließende statistische Auswertung ist bei dieser geringen Fallzahl wenig aussagekräftig. Betrachtet man hingegen das Intervall zwischen Sepsisbeginn und der Gabe des Antibiotikums, so zeigte sich, dass die Mehrheit der Patienten ihr Antibiotikum nicht in der Schicht erhalten hat, in der sie die schwere Sepsis entwickelten. Somit waren diese Patienten den Effekten des Schichtwechsels ausgesetzt.

Die Therapiezeit stieg naturgemäß mit der Anzahl der Schichtwechsel an, lag jedoch im Durchschnitt deutlich unter der Dauer einer Schicht. Hieraus lässt sich vermuten, dass sich der Schichtwechsel positiv auf die Therapiezeit auswirkte, da das Antibiotikum eher im Anfangsbereich der nachfolgenden Schicht gegeben wurde. Hinsichtlich des Überlebens gab es keine eindeutige Tendenz in den Daten.

Jede Übergabe ist ein sehr kritischer Aspekt der täglichen Arbeit und birgt ein hohes Risiko für Diskontinuität in der Patientenversorgung. Dies spiegelt sich wider in einer erhöhten Rate an Komplikationen bei Patienten, welche in kritischen Krankheitsphasen über Schichtwechsel hinweg behandelt wurden (Bailit, Landon et al. 2008, Jones, Albright et al. 2011). Als Ursache für dieses Phänomen werden vor allem Mängel bei der Übergabe diskutiert. Diese können z. B. bedingt sein durch häufige Unterbrechungen (Arora, Manjarrez et al. 2009) oder fehlende Informationsweitergabe (z. B. des Therapieplanes oder zu erwartender Probleme) (Flemming and Hubner 2013). Eine bedeutende Fehlerquelle ist der Informationsverlust auf Seiten desjenigen, dem der Patient übergeben wird (Riesenberg, Leitzsch et al. 2009). Dieser Informationsverlust ist umso größer, umso weniger Struktur und schriftliche Notizen die Übergabe enthält (Pothier, Monteiro et al. 2005).

Die genannten Studien enthalten noch weitere Gründe für Verzögerungen sowie Ansätze, die Übergabe von Patienten zu optimieren. Der Schichtwechsel hat auch das Potential zur Therapieoptimierung, im Rahmen einer strukturierten Übergabe und Reevaluierung der Patientensituation. In der vorliegenden Studie hat er sich positiv auf die Therapiezeit ausgewirkt, diese Tendenz war jedoch nicht signifikant.

6.2.4 Durchgeführte Untersuchungen und Prozeduren zwischen Beginn der schweren Sepsis und Beginn der antibiotischen Therapie

6.2.4.1 Summe der Untersuchungen und Prozeduren

Zwischen der Gesamtanzahl an durchgeführten Maßnahmen pro Patient und der Dauer bis zur Gabe des Antibiotikums gab es einen stark positiven Zusammenhang. Für die Überlebensrate hingegen konnte keine Assoziation zur Summe der durchgeführten Maßnahmen nachgewiesen werden.

Im Durchschnitt wurden pro Patient vier Untersuchungen bzw. Prozeduren durchgeführt, bevor das Antibiotikum gegeben wurde. Dies spiegelt die Komplexität der Diagnostik und Therapie der Sepsis wider, da neben der Gabe des Antibiotikums noch eine Vielzahl anderer Maßnahmen ergriffen werden müssen. Diese Aufgaben müssen priorisiert werden und können, wenn sie parallel laufen, durch Ablenkung zu Verzögerungen in der Vollendung der einzelnen Teilaufgaben führen (Skaugset, Farrell et al. 2015). Für Krankheitsbilder wie die bakterielle Meningitis ist bekannt, dass das Durchführen bestimmter diagnostischer Verfahren zu einer Verzögerung der antimikrobiellen Therapie führt (Talan and Zibulewsky 1993, Morano Amado, Fernandez Pena et al. 1999). Jedoch ist insbesondere bei sehr langen Therapiezeiten auch der kausale Umkehrschluss eine plausible Erklärung: Dadurch, dass das Antibiotikum so spät gegeben wurde, war viel Zeit, um andere Maßnahmen zu ergreifen.

In der statistischen Auswertung der Einzelprozeduren ist zudem zu bedenken, dass es zu überlappenden Effekten kommt. Diese wurden in der vorliegenden Studie aufgrund der geringen Fallzahl nicht herausgerechnet.

6.2.4.2 Blutgasanalyse und Blutabnahme

Die Abnahme von Blut für die Auswertung im Zentrallabor, sowie die Blutgasanalyse als Point-of-Care Diagnostik wurden in der vorliegenden Studie nahezu bei der Hälfte der Patienten zwischen Sepsisbeginn und Gabe des Antibiotikums durchgeführt.

Sowohl die Blutabnahme als auch die Blutgasanalyse dauern zuzüglich Vorbereitung und Dokumentation nur wenige Min. (Fujii 2013, Lima-Oliveira, Lippi et al. 2013, Pecoraro, Germagnoli et al. 2014). In der vorliegenden Studie hatten Patienten mit dieser Prozedur jedoch eine deutlich längere Therapiezeit (um 112 Min. länger für Blutabnahme, um 166 Min. länger für Blutgasanalyse) als Patienten ohne die Prozedur im Untersuchungszeitraum, was vermutlich durch überlappende Effekte bedingt ist. Dass bei der Blutgasanalyse eine größere Differenz vorlag als bei der regulären Blutabnahme könnte daran liegen, dass diese Untersuchung in der Regel aus arteriellem oder zentralvenösem Blut durchgeführt wird. Bei Patienten, die eine schwere Sepsis entwickelten, mussten hierfür möglicherweise erst die zugehörigen Katheter angelegt werden, was zu relevanten Verzögerungen führt (siehe Kapitel 6.2.4.3 Neubeginn von Noradrenalin sowie Anlage von zentralvenösen und arteriellen Kathetern).

Hinsichtlich des Überlebens gab es keine relevanten Unterschiede in den Gruppen, sowohl bei der Untersuchung Blutgasanalyse als auch bei der Blutabnahme. Denkbar wäre z. B. eine Reduzierung an Komplikationen bei septischen Patienten durch das genauere Monitoring wie es z. B. für kardiochirurgische Patienten konnte (Halpern, Palmer et al. 1998). Im Kollektiv der vorliegenden Studie wurden jedoch in der Regel bei allen Patienten im Rahmen der Steuerung der Sepsis-Therapie Blutgasanalysen durchgeführt.

6.2.4.3 Neubeginn von Noradrenalin sowie Anlage von zentralvenösen und arteriellen Kathetern

Es gab keinen nachweisbaren Unterschied in der Therapiezeit der Patienten gruppiert danach, ob sie vor bzw. nach der Gabe des Antibiotikums eine Kreislaufinsuffizienz entwickelten.

Eine Kreislaufinsuffizienz stellt eine akute vitale Bedrohung für den Patienten dar und muss ohne Verzögerung behoben werden. Im Rahmen dieser Therapie sind oft zeitaufwendige Maßnahmen wie z. B. das Vorbereiten von Spritzenpumpen oder eine Intubation notwendig. Dass sich dies nicht in einer signifikant längeren Therapiezeit niedergeschlagen hat, könnte daran liegen, dass es andere Effekte gibt (beispielsweise das Hinzuziehen von mehr Personal), die in dieser Konstellation verkürzend auf die Dauer bis zur Antibiotikagabe einwirken. Die Mortalität der Patienten mit Neubeginn einer Katecholamintherapie war tendenziell höher als in der Vergleichsgruppe, wie man es auch bei Patienten mit septischem Schock erwarten würde (siehe 6.2.1.3 Vorhandensein eines septischen Schocks).

Patienten, die vor Antibiotikagabe einen zentralvenösen Katheter (ZVK) oder einen arteriellen Katheter erhalten haben, hatten eine um jeweils über zwei Stunden längere Therapiezeit als Patienten ohne diese Maßnahmen. Eine mögliche Erklärung für diesen signifikanten Unterschied ist die Dauer der Prozeduren. Die Anlage eines ZVK dauert in etwa eine halbe Stunde (Nguyen, Prat et al. 2014). Ein arterieller Katheter ist schneller angelegt, doch auch hier ist eine gewisse Zeit für Vorbereitung, Desinfektion und Dokumentation notwendig. Zudem sind bei Patienten, bei denen die Indikation zur Anlage dieser Katheter besteht, oftmals auch viele andere Maßnahmen wie die Steuerung der Katecholamintherapie oder weitere diagnostische Untersuchungen notwendig.

In der Zusammenschau konnte somit für die Anlage eines erweiterten hämodynamischen Monitorings eine relevante Verlängerung der Therapiezeit festgestellt werden, ohne dass sich dies auf die Mortalität der Patienten auswirkte. Hingegen hatte der Zeitpunkt des Beginns der Kreislaufinstabilität keinen nachweisbaren Effekt auf Therapiezeit und Mortalität, abgesehen vom grundsätzlich schlechten Outcome in dieser Patientengruppe.

6.2.4.4 Mindestens fünf neue Medikamente

Bei über einem Drittel der Patienten (29/81) wurden zwischen Beginn der schweren Sepsis und Gabe des Antibiotikums mindestens fünf neue Medikamente angeordnet. Diese Patienten hatten keine höhere Mortalität, jedoch eine um 97 Minuten längere Therapiezeit als Patienten mit weniger als fünf neuen Anordnungen. Dies ist ein weiteres Beispiel für die Komplexität der Versorgung septischer Patienten. Bei einer Steigerung der Menge an Aufgaben muss eine Gewichtung stattfinden, in welcher Reihenfolge die Aufgaben erledigt werden. Dies könnte die längere Therapiezeit erklären, wenn z. B. der Gabe des Antibiotikums eine geringere Priorität eingeräumt wird als anderen Aufgaben (wie z. B.

der Gabe eines Antiemetikums oder der Kreislaufstabilisierung). Zudem steigt die Rate an Fehlern (z. B. das Nichtvollenden einer Aufgabe) durch die Menge an Unterbrechungen (z. B. durch eine neue Aufgabe oder einen Untersuchungsbefund) (Keers, Williams et al. 2013, Skaugset, Farrell et al. 2015). Beispielsweise konnte in der Studie von Fee et al. gezeigt werden, dass wenn mehr Patienten in der Notaufnahme behandelt werden, die Dauer bis zur Gabe des Antibiotikums steigt, obwohl die Diagnose der Sepsis nicht später gestellt wird (Fee, Weber et al. 2011). Denkbar wäre auch der kausale Umkehrschluss als Erklärung für einen Teil der längeren Therapiezeit: Durch eine Negativselektion von Patienten mit langer Therapiezeit aufgrund der Fragestellung, war mehr Zeit zwischen Beginn der Sepsis und der Gabe des Antibiotikums andere Maßnahmen durchzuführen, ohne dass diese Maßnahmen ursächlich die Gabe des Antibiotikums verzögerten.

6.2.4.5 Elektrokardiogramm

Bei fast einem Drittel der Patienten wurde zwischen Beginn der schweren Sepsis und der Gabe des Antibiotikums ein EKG aufgezeichnet. Dies ist ein recht hoher Anteil, da ein EKG nicht zur Basisdiagnostik eines septischen Patienten gehört. Jedoch gehört es zur Basisdiagnostik neu aufgenommener Patienten in der Notaufnahme, sodass in dieser Gruppe möglicherweise ein hoher Anteil an Patienten mit ambulant erworbener Sepsis enthalten ist. Die Überlebensrate in der Gruppe der Patienten mit EKG ist etwas höher (ohne Signifikanz zu erreichen) als in der Vergleichsgruppe ohne EKG im Untersuchungszeitraum. Auch dies würde zu einem hohen Anteil an Patienten mit ambulant erworbener Sepsis passen. Hinsichtlich der Therapiezeit gab es keinen signifikanten Unterschied im Vergleich zu Patienten ohne EKG zwischen Sepsisbeginn und der Gabe des Antibiotikums. Die gefundene Differenz von 71 Min. ist wahrscheinlich durch den Einfluss anderer Faktoren überlagert, da das Anfertigen eines EKG selbst nur wenige Min. dauert (Sprockel, Tovar Diaz et al. 2015).

In der Zusammenschau war das Anfertigen eines EKG eine sehr häufig durchgeführte Maßnahme noch vor Gabe des Antibiotikums, jedoch ohne nachweisbar negative Effekte auf Therapiezeit und Mortalität.

6.2.4.6 Computertomographie

Etwa ein Viertel der septischen Patienten hat zwischen Sepsisbeginn und Gabe des Antibiotikums eine CT-Untersuchung erhalten. Diese hatten eine um 75 Min. längere Therapiezeit als Patienten ohne CT-Untersuchung in diesem Zeitraum, was jedoch aufgrund der hohen Streuung und geringen Kohorte nicht signifikant unterschiedlich war. Die längere Therapiezeit könnte durch die Dauer der CT-Untersuchung erklärt werden. Die Untersuchung an sich dauert weniger als 10 Min. (Johnston, Podberesky et al. 2013). Rechnet man jedoch auch die Transport- und Umlagerungszeiten mit ein, dann sind der Patient und die beteiligten Mitarbeiter im Durchschnitt 74 Min. unterwegs, um ein CT durchführen zu lassen (Hurst, Davis et al. 1992).

Hinsichtlich der Mortalität gab es im Studienkollektiv keinen Unterschied zwischen Patienten mit bzw. ohne CT-Untersuchung vor Gabe des Antibiotikums. In einer französischen Multicenterstudie, die Transporte von beatmeten Intensivpatienten untersucht hat, hatten die transportierten Patienten eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten zahlreicher Komplikationen im Vergleich zu Patienten gleicher Krankheitsschwere ohne Transport (Schwebel, Clec'h et al. 2013). Dies wirkte sich jedoch in der genannten Studie nicht auf die Überlebenschancen aus. Am Krankenhaus Landshut-Achdorf ist es üblich, dass ein Oberarzt zur Indikationsstellung der CT-Untersuchung hinzugezogen wird. Dieses zusätzliche Know-how könnte sich positiv auf die Gesamtversorgung der Patienten und somit auch auf die Mortalität und Zeit bis zur Gabe des Antibiotikums ausgewirkt haben.

6.2.4.7 Anlage von Magensonde und Blasenkatheter

Während die Magensonde keine häufig durchgeführte Maßnahme (6/81) im Zeitintervall zwischen Beginn der Sepsis und der Gabe des Antibiotikums war, wurde bei fast einem Viertel der Patienten (19/81) in diesem Zeitintervall ein Blasenkatheter gelegt. Dies könnte dadurch erklärt werden, dass ein Blasenkatheter zur Volumenbilanzierung septischer Patienten sowie zum Erfassen der Urinausscheidung bei Patienten der Intensivstation in vielen Fällen unerlässlich ist.

Die Anlage einer Magensonde im Beobachtungsintervall war mit einer signifikant längeren Therapiezeit assoziiert. Die durchschnittliche Therapiezeit von über acht Stunden ist jedoch weder durch die Anlage selbst (Zipfel, Ingenpaß et al. 2012) noch durch damit möglicherweise assoziierte andere Maßnahmen (Siehe Kapitel 6.2.4.2 Intubation und nichtinvasive Ventilation) erklärbar. Möglicherweise sind durch die geringe Fallzahl zufällig mehr Patienten mit langer Therapiezeit in der Gruppe. Hinsichtlich der Mortalität gab es keinen signifikanten Unterschied. Die etwas höhere Mortalität bei Patienten mit Anlage der Magensonde im Vergleich zu Patienten ohne Magensondenanlage vor der Gabe des Antibiotikums könnte durch die deutlich längere Therapiezeit erklärt werden.

Patienten, die zwischen Beginn der Sepsis und der Gabe des Antibiotikums einen Blasenkatheter erhalten haben, hatten eine um 75 Min. längere Therapiezeit als Patienten ohne Blasenkatheteranlage in diesem Zeitraum. Die Anlage eines Blasenkatheters dauert länger als die einer Magensonde, da auch Desinfektionszeiten zu berücksichtigen sind (Keller and Hein 2016). Jedoch erklärt sich die um eine Stunde längere Therapiezeit nicht durch die Katheteranlage allein. Wahrscheinlich haben auch hier andere Maßnahmen verzögernd eingewirkt. Hinsichtlich der Mortalität gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Anlage eines Blasenkatheters. Die tendenziell geringere Mortalität der Patienten mit Blasenkatheter (21 %) könnte durch die positiven Effekte des Volumenmanagements bedingt sein.

6.2.4.8 Röntgen auf Station und in der Radiologie

Sowohl für Patienten mit konventioneller Röntgenuntersuchung in der Radiologie als auch auf der Intensivstation, ergab sich eine um über zwei Stunden längere Therapiezeit im Vergleich zu jeweils Patienten ohne diese Prozedur im Untersuchungszeitraum. Erwartungsgemäß war die Verzögerung länger (um ca. 20 Min.) bei Patienten, die für die Aufnahme in die Radiologie transportiert wurden. Ähnliche Ergebnisse wurden von anderen Untersuchern für Röntgenaufnahmen der Patienten auf der Notaufnahme gefunden (Saunders 1987, Abujudeh, Vuong et al. 2005). Hinsichtlich der Mortalität gab es keine relevanten Unterschiede zu den jeweiligen Vergleichsgruppen.

Auffallend ist, dass die Therapiezeit länger ist als bei den Patienten, die eine CT-Aufnahme erhalten hatten, obwohl die Prozedur an sich weniger lang dauert. Dies könnte dadurch bedingt sein, dass die häufigste konventionelle Röntgenaufnahme bei Sepsis-Patienten eine Thorax-Aufnahme ist (Schulke, Roos et al. 2011). Diese wird z. B. zur Lagekontrolle zentralvenöser Zugänge oder bei respiratorischer Insuffizienz durchgeführt. Hierdurch könnte es also zu Überlappungen mit anderen zeitintensiven Maßnahmen (wie der Intubation oder ZVK-Anlage) gekommen sein.

6.2.4.9 Blutkultur, Mikrobiologie, Urin-Status und Urinkultur

Bei 30 % aller Patienten mit Sepsis lässt sich keine Infektion nachweisen, obwohl eine Infektion wahrscheinlich ist (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. 2010). Diese Patienten haben eine höhere Mortalität als Patienten, bei denen ein auslösender Keim nachweisbar ist (Tulloch, Chan et al. 2015). Die jeweiligen Untersuchungen erbringen zum Teil nur in ca. 10 % der Fälle einen Keimnachweis (Mok, Christian et al. 2014). Zum Erhöhen der Nachweisrate sollen mikrobiologische Untersuchungen so früh wie möglich durchgeführt werden, jedoch sollte hierdurch die Gabe des Antibiotikums nicht verzögert werden (Dellinger, Levy et al. 2013).

6.2.4.9.1 Blutkultur

Nur bei acht Patienten wurde in der vorliegenden Studie zwischen Sepsisbeginn und der Gabe des Antibiotikums eine Blutkultur abgenommen. Damit ist die Rate an Blutkulturen vor Gabe des Antibiotikums deutlich geringer als im MEDUSA-Kollektiv (64,2 %) (Bloos, Thomas-Ruddel et al. 2014). Dies ist dadurch erklärbar, dass bezüglich des Zeitpunktes der Blutkultur vor oder nach Gabe des Antibiotikums am Krankenhaus Landshut-Achdorf der Schwerpunkt auf eine frühe Gabe des Antibiotikums gelegt wurde. In den aktuellen Sepsis-Leitlinien wird empfohlen, „Blutkulturen (2-3 Pärchen) schnellstmöglich vor Einleitung einer antimikrobiellen Therapie abzunehmen [...]. (Empfehlung Grad B)“ (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. 2010). In den amerikanischen Leitlinien ist die Aussage zum Zeitpunkt der Blutkulturabnahme weniger streng: Blutkulturen sollten vor Gabe des Antibiotikums erfolgen, wenn dadurch die Gabe des Antibiotikums nicht signifikant verlängert wird (Dellinger, Levy et al. 2013).

Es gibt bislang keine Studien, die direkt die Vorteile einer frühen Antibiotikagabe gegen die Vorteile einer möglicherweise adäquateren Therapie, durch die Abnahme von Blutkulturen vor Gabe des Antibiotikums, vergleichen. In der Surviving Sepsis Campaign fand sich eine reduzierte Krankenhausmortalität für Patienten, bei denen die Blutkultur vor der Gabe des Antibiotikums abgenommen wurde (95 % CI 0,81-0,90) (Levy, Rhodes et al. 2014). In anderen, kleineren Studien konnte dieser Zusammenhang nicht gefunden werden (Castellanos-Ortega, Suberviola et al. 2010, Bloos, Thomas-Ruddel et al. 2014).

In der MEDUSA-Studie war die Rate positiver Kulturen bei Patienten, deren Blutkultur vor Gabe des Antibiotikums erfolgte, bei 48,8 % (Bloos, Thomas-Ruddel et al. 2014). Jogenfors et al. haben in einer Intervention mit Schwerpunkt auf Blutkulturabnahme vor Gabe des Antibiotikums gezeigt, dass die Rate positiver Blutkulturen um 35 % gesteigert wurde (Jogenfors, Stark et al. 2014). Sie haben jedoch nicht erhoben, wie viele Blutkulturen vor bzw. nach der Gabe des Antibiotikums abgenommen wurden. In einer Studie von Yokota et al. mit über 1000 septischen Patienten zeigte sich sogar trotz Steigerung der Rate an Blutkulturen vor Gabe des Antibiotikums eine Verringerung des Anteils positiver Blutkulturen (Yokota, Marra et al. 2014).

In der vorliegenden Studie gab es keine signifikanten Unterschiede im Outcome der Patienten mit Abnahme der Blutkultur vor bzw. nach der Gabe des Antibiotikums. Zu einer abschließenden Bewertung der optimalen Reihenfolge der Abnahme von Blutkulturen sowie der Gabe des Antibiotikums liegen aktuell nicht ausreichend Daten vor.

6.2.4.9.2 Mikrobiologie

Im Abschnitt "Mikrobiologie" wurden in der vorliegenden Studie Abstriche, Punktate und die mikrobiologische Untersuchung von Nativmaterial zusammengefasst. Bei Patienten, die zumindest eine dieser Untersuchungen vor Gabe des Antibiotikums hatten, war die Therapiezeit um fast drei Stunden länger im Vergleich zu Patienten ohne diese Untersuchung (Differenz 173 Min., $p = 0,043$). Es ist wahrscheinlich, dass diese lange Zeit durch Überlagerung mit anderen Prozeduren entstanden ist. Beispielsweise muss man, bevor man einen Abszess-Abstrich durchführen kann, den Abszess durch geeignete Maßnahmen diagnostiziert haben (z. B. Sonographie oder CT) und dann den Abstrich im Rahmen der Fokuskontrolle durchführen (z. B. Operation oder Punktion). Die Prozedur der Entnahme eines Abstriches/Punktates oder Nativmaterial selbst dauert dann nur wenige Minuten und erklärt für sich genommen nicht die nachgewiesene Verzögerung der Gabe des Antibiotikums.

Hinsichtlich der Mortalität gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen, jedoch hatten Patienten mit mikrobiologischer Diagnostik vor der Gabe des Antibiotikums eine deutlich höhere Überlebenschance (91 %) als Patienten ohne diese Diagnostik in diesem Zeitraum (67 %). Erklären lässt sich diese tendenziell niedrigere Mortalität z. B. mit der durch die

mikrobiologischen Ergebnisse ermöglichte Anpassung der Antibiotika an das Keimspektrum (siehe Kapitel 6.2.2.5 Adäquatheit der initialen antibiotischen Therapie) sowie durch den Einfluss der frühen Fokuskontrolle, die in dieser Kohorte wahrscheinlich zeitgleich durchgeführt wurde, um Zugang zu dem mikrobiologischen Material zu erhalten (siehe Kapitel 6.2.4.1 Operation).

6.2.4.9.3 Urin-Status und Urinkultur

Etwa ein Viertel der septischen Patienten mit Nachweis eines Infektes hat eine positive Urinkultur als alleinigen oder zusätzlichen Infektfokus (Gaieski, Mikkelsen et al. 2010, Drumheller, Agarwal et al. 2016). Das Erheben von Urinstatus und Urinkultur ist also eine wichtige diagnostische Maßnahme, die bei jedem septischen Patienten durchgeführt werden sollte. Bezüglich des besten Zeitpunktes in Hinblick auf die Antibiotikagabe gilt die gleiche Grundabwägung zwischen möglichst frühzeitiger Antibiotikagabe oder möglichst adäquater antibiotischer Therapie durch Nachweis des Erregers wie bereits besprochen (Siehe Kapitel 6.2.2.5 Adäquatheit der initialen antibiotischen Therapie).

In der vorliegenden Studie hatten Patienten, bei denen vor der Gabe des Antibiotikums der Urin für Urin-Status und Urinkultur abgenommen wurde, eine signifikant längere Therapiezeit als Patienten ohne diese Untersuchung. Die Differenz von über drei Stunden lässt sich nicht durch die Abnahmedauer des Urins erklären, selbst wenn hierfür extra ein Blasenkatheter gelegt werden muss. Wahrscheinlich sind hier also überlappende Effekte mit anderen Untersuchungen oder Prozeduren beispielsweise zur Organstabilisierung vorhanden. Bei Patienten mit fehlender Dokumentation des Abnahmezeitpunktes wurde der Zeitpunkt des Befundes des Urin-Status im Labor als Abnahmezeitpunkt gewertet, wenn dieser noch vor der Gabe des Antibiotikums lag. Dadurch kann es zudem, zu einer Negativselektion von Patienten mit langer Therapiezeit gekommen sein.

Hinsichtlich der Mortalität war in der vorliegenden Studie kein Unterschied feststellbar zwischen den Patienten mit Urinuntersuchung vor bzw. nach der Gabe des Antibiotikums. Kumar et al. haben 2009 eine im Vergleich zur abdominalen Sepsis deutlich höhere Mortalität der Urosepsis festgestellt (Kumar, Ellis et al. 2009). Dieses Ergebnis ist jedoch nicht auf die vorliegende Studie übertragbar, da die Abnahme von Urin-Status und Urinkultur eine Basisuntersuchung aller septischen Patienten ist und damit auch Patienten ohne Harnwegsinfekt als Fokus im Kollektiv enthalten sind.

In der Zusammenschau konnte also eine signifikant längere Zeit bis zur Gabe des Antibiotikums gezeigt werden, wenn der Urin noch vor Gabe des Antibiotikums für diagnostische Zwecke gewonnen wurde, ohne dass dies in einer höheren Mortalität dieser Kohorte resultierte.

6.2.4.1 Operation

Bei Patienten, die zwischen Sepsisbeginn und Gabe des Antibiotikums auch den Beginn der Fokussanierung hatten, war die Überlebenswahrscheinlichkeit signifikant höher als in der Vergleichsgruppe mit späterer Fokussanierung (p-wert = 0,028). In den deutschen Sepsis-Leitlinien

wird die Fokussanierung als "(Grund-) Voraussetzung für eine erfolgreiche Behandlung der schweren Sepsis und des septischen Schocks" bezeichnet (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. 2010). Dieses Ergebnis steht in einer Reihe mit anderen aktuellen Studien, die die hohe Bedeutung einer frühzeitigen Fokuskontrolle unterstreichen (Bloos, Thomas-Ruddel et al. 2014, Sartelli, Abu-Zidan et al. 2015, Karvellas, Dong et al. 2019). In der Untersuchung von Buck et al. konnte für Patienten mit perforiertem Magenulcus sogar eine Steigerung der Mortalität um 2,4% für jede Stunde Verzögerung der Fokussanierung gezeigt werden (Buck, Vester-Andersen et al. 2013).

Die Zeit bis zur Gabe des Antibiotikums war in der vorliegenden Studie bei der Gruppe der Patienten mit Operationsbeginn vor Gabe des Antibiotikums nicht länger als in deren Vergleichsgruppe. Eine Verzögerung wäre plausibel, da für die Durchführung einer Operation viele zeitaufwendige Arbeitsschritte notwendig sind (Transport des Patienten, Umlagern, Übergabe, Narkoseeinleitung, etc.). Untersuchungen zur Zeitdauer zwischen zwei Operationen ergaben z.B. 25 Min. als Zielvorgabe für kurze Wechselzeiten (McIntosh and Macario 2009). Dass sich diese Prozeduren in der vorliegenden Studie trotzdem nicht auf die Zeit bis zur Gabe des Antibiotikums auswirkte könnte daran liegen, dass am Krankenhaus Landshut-Achdorf die Frage nach der Notwendigkeit einer Antibiotikagabe fester Bestandteil im Team-Time-Out (also der strukturierten Reevaluation des Patienten und aller notwendigen Begleitumstände) vor jeder Operation ist. Bei Patienten, die zur Sanierung eines Infektionsherdes operiert werden, würde ein Fehlen der antibiotischen Therapie zu diesem Zeitpunkt auffallen.

In der Zusammenschau bestätigen die Ergebnisse dieser Studie die große Bedeutung einer frühzeitigen Fokussanierung septischer Patienten, ohne dass diese zeitaufwendigen Maßnahmen am Krankenhaus Landshut Achdorf zu einer Verzögerung der antibiotischen Therapie führten.

6.2.4.2 Intubation und nichtinvasive Ventilation

Atmungsunterstützende Maßnahmen sind bei Patienten mit schwerer Sepsis sehr häufig notwendig. Bei etwa zwei Drittel der Patienten ist die Infektionsquelle im Respirationstrakt zu finden und etwa die Hälfte aller septischen Patienten benötigten in den ersten Tagen eine mechanische Beatmung (Engel, Brunkhorst et al. 2007, Vincent, Nelson et al. 2011).

Auffällig in der aktuellen Arbeit ist eine sehr niedrige Überlebensrate von 46 % für Patienten, die noch vor Gabe des Antibiotikums intubiert wurden. Dieses Ergebnis erreichte keine Signifikanz, entspricht aber den Ergebnissen anderer Studien, die für Patienten mit respiratorischer Insuffizienz eine höhere Mortalität nachweisen konnten (Suberviola Canas, Jauregui et al. 2015, Drumheller, Agarwal et al. 2016).

In einer Studie zur Verzögerung der door-to-needle Zeit zeigte sich eine signifikant erhöhte Mortalität für Patienten, für die eine Intubation oder Reanimation als Ursache der Verzögerung angegeben wurde (Swaminathan, Wang et al. 2013). Während von allen Ursachen, die in der genannten Studie eine Verzögerung bedingten, bei dieser die Verzögerungszeit am geringsten war.

In der vorliegenden Arbeit betrug die gefundene Verzögerung der Antibiotikagabe nur 15 Minuten für Patienten, die vor Gabe des Antibiotikums eine Intubation benötigten, im Vergleich zu den übrigen Patienten. Während eine Intubation an sich weniger als 20 Sekunden dauert (Xanthos, Stroumpoulis et al. 2011). Hierin ist aber nicht eingerechnet, dass für die Intubation auch Vorbereitungszeit (Patient lagern, Präoxygenieren, Medikamente aufziehen, Relaxierung abwarten, etc.) sowie Nachbearbeitungszeit (Überprüfen der Tubuslage, Einstellen der Beatmungsmaschine, Dokumentation der Maßnahme) notwendig sind. Somit ist die gefundene Verzögerung ein realistisches Abbild der Dauer dieser Maßnahme, hatte aber keinen signifikanten Einfluss auf die Dauer bis zur Gabe des Antibiotikums.

Patienten, die eine nichtinvasive Ventilation vor Gabe des Antibiotikums erhalten hatten, hatten eine um über vier Stunden längere Therapiezeit als Patienten, bei denen dies nicht der Fall war. In der Mortalität gab es keinen Unterschied. Eine nichtinvasive Atemunterstützung anzulegen dauert etwas länger als eine Intubation, da man die Maske speziell an den Patienten anpassen, dem Patienten die Maßnahme vermitteln und mit ihm gemeinsam die passende Maschineneinstellung finden muss. Die stark verlängerte Therapiezeit ist jedoch nicht durch die nichtinvasive Ventilation erklärbar. Vermutlich greifen hier auch andere Einflüsse mit hinein oder es gibt eine Verzerrung der Ergebnisse durch die sehr geringe Größe dieser Kohorte.

6.2.4.3 Medikamentöse oder mechanische Fixierung agitierter Patienten

Patienten mit schwerer Sepsis haben im Vergleich zu anderen Patienten der Intensivstation ein erhöhtes Risiko ein Delir zu entwickeln (Pipanmekaporn, Chittawatanarat et al. 2015). Circa 30 % der Patienten mit Sepsis entwickeln eine septische Enzephalopathie (Engel, Brunkhorst et al. 2007, Yokota, Marra et al. 2014). Etwa 20 % der Patienten mit schwerer Sepsis weisen bereits bei Aufnahme auf die Intensivstation ein Delir auf (Azabou, Magalhaes et al. 2015). In der vorliegenden Studie war bei 12 % der Patienten aufgrund starker Agitiertheit sowie Selbst-/Fremdgefährdung eine Sedierung oder Fixierung zwischen Beginn der schweren Sepsis und Gabe des ersten Antibiotikums notwendig. Diese Maßnahmen können situationsabhängig eine höhere Priorität als die Gabe des Antibiotikums haben. Sie führten im Kollektiv dieser Studie zu keiner relevanten Verzögerung der Gabe des Antibiotikums, möglicherweise weil z. B. eine adäquate medikamentöse Sedierung in der Regel schon nach wenigen Min. die Agitiertheit beseitigt (Scheppke, Braghiroli et al. 2014, Shrestha, Joshi et al. 2015). Hinsichtlich der Mortalität gab es am Krankenhaus Landshut-Achdorf keinen signifikanten Unterschied zwischen

Patienten mit und ohne Delir. Die etwas geringere Mortalität bei Patienten, die Fixierungsmaßnahmen benötigten, steht im Kontrast zu der in der Literatur beschriebenen erhöhten Mortalität für Patienten mit neurologischer Dysfunktion bei Sepsis (Yokota, Marra et al. 2014). Dieser Effekt könnte eventuell dadurch bedingt sein, dass das hier beschriebene Kollektiv nur einen Teil der Patienten mit Delir darstellt, da nur Patienten, die vor der Gabe des Antibiotikums ein Delir entwickelten, betrachtet wurden.

6.2.4.4 Sonographie, Echokardiographie

Patienten, die zwischen Sepsisbeginn und Gabe des Antibiotikums eine Echokardiographie erhalten haben, hatten eine um über zwei Stunden längere Therapiezeit als Patienten ohne diese Untersuchung in diesem Intervall. Dieser Unterschied war jedoch aufgrund der geringen Gruppengröße und etwas höheren Spreizung der Therapiezeiten nicht signifikant. Eine fokussierte Echokardiographie dauert etwa vier Min. (Nazerian, Vanni et al. 2010). Die reale Zeit dürfte länger sein da hierin nicht die Zeiten zum Vorbereiten (Gerät zum Patientenbett bringen, Patienten lagern) und Nachbereiten (Gerät desinfizieren, Untersuchung dokumentieren) mit einbezogen wurden. Trotzdem lässt sich durch die Untersuchung allein nicht die längere Therapiezeit erklären und es ist wahrscheinlich, dass überlappende Effekte mit anderen Untersuchungen vorliegen. Hinsichtlich der Mortalität gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Echokardiographie im Untersuchungszeitraum. Patienten mit Echokardiographie hatten eine höhere Überlebenschance als Patienten ohne diese Untersuchung (80 % zu 69,3 %). Dies könnte ein Korrelat für den zunehmend hohen Stellenwert der Echokardiographie in der Steuerung der Sepsistherapie sein. Mit Hilfe der Echokardiographie können bei septischen Patienten eine rechtsventrikuläre Dysfunktion (Orde, Pulido et al. 2014), eine diastolische linksventrikuläre Dysfunktion (Brown, Pittman et al. 2012) sowie eine frühe Myokarddysfunktion noch vor Beeinflussung der Ejektionsfraktion und des Herzzeitvolumens festgestellt werden (Hestenes, Halvorsen et al. 2014). Diese Werte können genutzt werden, um Volumentherapie und Katecholamintherapie zu steuern und damit möglicherweise die Überlebenschance der Patienten zu erhöhen (Vieillard-Baron, Prin et al. 2003).

Bei Patienten bei denen zwischen Sepsisbeginn und der Gabe des Antibiotikums eine Sonographie durchgeführt wurde, war die Therapiezeit um fast drei Stunden länger als bei Patienten ohne Sonographie in diesem Zeitraum. Dieser Unterschied war trotz der breiten Streuung der Daten signifikant. Ähnlich der Echokardiographie ist auch die fokussierte Sonographie eine sehr schnelle Prozedur und in wenigen Min. durchführbar (Thomas, Falcone et al. 1997). Auch das Hinzuziehen von Vorbereitungs- und Nachbereitungszeiten erklärt nicht die lange Therapiezeit bei diesen Patienten, sodass hier vermutlich überlappende Effekte mit anderen Prozeduren und Untersuchungen vorliegen.

Hinsichtlich der Mortalität hatten Patienten mit Sonographie im Untersuchungsintervall eine etwas höhere Überlebenschance (88 %) ohne dass dieser Unterschied signifikant wurde. Eine mögliche Erklärung für die niedrige Mortalität ist, dass eine Sonographie bei intensivpflichtigen Patienten mit Fieber unklarer Genese eine sehr nützliche Untersuchung zum Finden des Infektherdes ist und somit die positiven Effekte einer frühen Fokussierung greifen können (Lichtenstein 2007).

6.2.4.5 Transfusion

In Kollektiv der vorliegenden Studie haben 4 % der Patienten zwischen Sepsisbeginn und der Gabe des Antibiotikums eine Transfusion erhalten. Dies ist von der Häufigkeit in etwa mit anderen publizierten Daten (7-15 %) vergleichbar, wenn man bedenkt, dass dort z. B. im Rahmen der Early Goal Directed Therapy ein 6 Stunden Intervall beobachtet wird und nicht nur die Zeit bis zur Gabe des Antibiotikums (Jiang, Zhang et al. 2016). Eine weitere mögliche Erklärung für die geringere Transfusionsrate könnte sein, dass die Transfusion zwar eine Option zum Erreichen der Therapieziele darstellt, aber kein Muss ist (Dellinger, Levy et al. 2013). Diesbezüglich herrscht im Krankenhaus Landshut-Achdorf eher ein zurückhaltendes Transfusionsregime mit strenger Indikationsstellung. Therapiezeit und Mortalität wiesen keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zu Patienten ohne Transfusion zwischen Sepsisbeginn und der Gabe des Antibiotikums auf. Zu einer validen Beurteilung des Effekts ist hierzu die Kohorte (mit nur drei Patienten, die eine Transfusion erhielten) zu klein.

6.2.4.6 Bronchoskopie

Mögliche Indikationen für eine Bronchoskopie bei septischen Patienten sind eine schlechte Oxygenierung des Patienten und die Materialgewinnung im Rahmen einer Pneumonie. Beide Begründungen können die Priorisierung der Maßnahme vor Gabe des Antibiotikums rechtfertigen (Fagon and Chastre 2003). Die Bronchoskopie ist durch Vorbereitungszeit und Durchführungsdauer eine relativ zeitaufwendige Prozedur (Dauer ca. 32-51 Min.) (Stather, MacEachern et al. 2013). Es kann also angenommen werden, dass Patienten, die eine Bronchoskopie im untersuchten Zeitintervall erhalten haben, eine längere Zeit bis zur Gabe des Antibiotikums aufweisen als Patienten ohne diese Prozedur. Nur zwei Patienten haben in der vorliegenden Studie zwischen Sepsisbeginn und Gabe des Antibiotikums eine Bronchoskopie erhalten. Ein Rückschluss auf die Gesamtheit der Sepsispatienten ist aufgrund der geringen Fallzahl nicht möglich.

6.2.4.7 Reanimation

Nur ein Patient der vorliegenden Studie wurde zwischen Auftreten der schweren Sepsis und Gabe des Antibiotikums reanimiert, sodass hier keine Hinweise zur Verallgemeinerung gezogen werden können. Zur Inzidenz eines Herzstillstandes im Rahmen einer schweren Sepsis konnten in einer Literaturrecherche keine Daten gefunden werden. Hingegen gab es eine Studie, die zeigte, dass bei 38

% der Patienten, die wegen eines Herzkreislaufstillstandes aufgenommen wurden, eine Bakteriämie vorlag (Coba, Jaehne et al. 2014).

Die Dauer bis zur Wiederherstellung eines Spontankreislaufs nach Herzstillstand beträgt durchschnittlich 25-30 Min. (Saklayen, Liss et al. 1995, Grunau, Reynolds et al. 2016). Hinzu kommen weitere therapeutische und diagnostische Aufgaben, die aus dem Herzkreislaufstillstand resultieren. Eine sepsisbedingte Reanimation ist somit gut vereinbar mit einer deutlich verzögerten Gabe des Antibiotikums. Hinsichtlich der Mortalität ist zu erwarten, dass Patienten mit einer Reanimation eine deutlich höhere Mortalität aufweisen, wenn man die durchschnittlichen Überlebensraten von Patienten mit Herzkreislaufstillstand und denen mit Sepsis im Allgemeinen vergleicht (Engel, Brunkhorst et al. 2007, Sasson, Rogers et al. 2010).

6.2.4.8 Dialyse

Die akute Nierenschädigung ist eine bedeutende Organkomplikation, die bei etwa 42 % der Patienten mit Sepsis auftritt (Engel, Brunkhorst et al. 2007). Bei ca. 5-20 % der Patienten mit schwerer Sepsis ist ein Nierenersatzverfahren notwendig (Sakhuja, Kumar et al. 2015). In der vorliegenden Studie wurde nur bei einem Patienten zwischen Sepsisbeginn und Gabe des Antibiotikums mit der Dialyse begonnen. Hinsichtlich des besten Zeitpunktes für den Beginn der Nierenersatzverfahren gibt es Evidenz dafür, dass ein früherer Beginn mit einem günstigeren Outcome verbunden ist (Rajapakse, Rodrigo et al. 2009). Jedoch ist die Durchführung einer Dialyse ein sehr zeitaufwendiges Verfahren (Dauer mind. 40 Min.) (Andrade, Cleto et al. 2007). In Abwägung zu den Gründen für eine frühe Gabe des Antibiotikums (siehe Kapitel 6.2.2.5: Adäquatheit der initialen antibiotischen Therapie) und des schnellen Dialysebeginns sollte die Gabe des Antibiotikums zeitlich vor der Dialyse stattfinden, da sie kaum zur Verzögerung der Dialyse führt.

In der vorliegenden Studie war die Patientenkohorte mit Dialysebeginn vor Gabe des Antibiotikums zu gering, um eine verallgemeinernde Aussage bezüglich des Outcomes treffen zu können. Hinsichtlich der Mortalität ist erwartbar, dass diese höher ist als in der Vergleichsgruppe der Patienten ohne Dialyse in diesem Zeitraum, da die Niereninsuffizienz ein unabhängiger Parameter für eine höhere Mortalität ist (Engel, Brunkhorst et al. 2007).

6.3 Limitationen der Studie

Durch das monozentrische Design und den kurzen Studienzeitraum von drei Jahren konnten insgesamt nur 113 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Hierdurch sind für viele Aspekte Subgruppenanalysen und komplexere statistische Auswertungen wie z. B. multiple Regressionsmodelle nicht durchführbar, da die Testpower in der Relation zwischen Kohortengöße und gefundenem Effekt oft nicht ausreichend war, um falsche Hypothesen tatsächlich zu verwerfen.

Insbesondere im Hinblick auf die Auswertung des Anteils überlebender Patienten war durch die geringe Patientenzahl oft kein Signifikanznachweis der gefundenen Unterschiede möglich, da kategoriale Daten große Populationen oder sehr große Differenzen der Ergebnisse benötigen, um gefundene Unterschiede als signifikant zu belegen.

Auch der Einfluss bereits bekannter Mortalitätsfaktoren wie z. B. Alter oder Erkrankungsschwere wurde aufgrund der geringen Studienpopulation nicht herausgerechnet. Durch den Verzicht einzelne Nebenerkrankungen als Ausschlusskriterium zu werten konnte ein sehr alltagsnahes Patientenkollektiv abgebildet werden (Claessens, Aegerter et al. 2013), jedoch ist der Nachweis einzelner Effekte auf das Outcome durch das inhomogene Patientenkollektiv erschwert.

Durch die Teilnahme des Krankenhauses Landshut Achdorf an der MEDUSA-Studie kann es zu einer Beeinflussung der Therapiezeiten der vorliegenden Studie gekommen sein, da die Studienzeiten identisch waren. Im Rahmen der MEDUSA-Studie wurden zahlreiche Schulungen der Mitarbeiter und Feedback-Gespräche in einem Sepsis-Team durchgeführt, mit dem Ziel der Optimierung der Sepsistherapie. Es konnte jedoch in der Auswertung der Studiendaten kein Effekt dieser Maßnahmen auf die Zeit bis zur Antibiotikagabe nachgewiesen werden.

Die vorliegende Studie ist, durch ihre Konzeption als retrospektive Untersuchung, abhängig von der Exaktheit der Dokumentation. Verzerrungen sind zum Beispiel auf der Normalstation und in der Notaufnahme möglich, wenn die Angabe der Uhrzeit des ersten Antibiotikagabe fehlte. Hier wurde übereinstimmend zur MEDUSA-Studie der schlechteste mögliche Zeitpunkt (also der Zeitpunkt der Verlegung) als Zeitpunkt der Gabe des Antibiotikums gewertet. Auch die untersuchten diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen wurden nicht durchgehend mit Uhrzeit dokumentiert, sodass hier nicht alle tatsächlich stattgefundenen Maßnahmen ausgewertet werden konnten.

Die Anlage als retrospektive Kohortenstudie bedingt, dass nur die Häufigkeit des Auftretens einzelner diagnostischer sowie therapeutischer Maßnahmen und Begleitgegebenheiten bei Patienten mit längerer Gabe des Antibiotikums aufgezeigt werden. Dies ist ein für die Fragestellung der Studie adäquates Design, es kann hieraus jedoch keine Kausalität abgeleitet werden.

7. Schlussfolgerungen

In der vorliegenden Studie konnte deutlich die Komplexität der Therapie der Sepsis gezeigt werden. Bei der Mehrzahl an Patienten wurden mehrere diagnostische Untersuchungen und therapeutische Maßnahmen zeitlich priorisiert vor der Gabe des Antibiotikums durchgeführt. Neun der erfassten Prozeduren und Maßnahmen waren mit einer signifikant längeren Therapiezeit assoziiert, wenn sie zeitlich priorisiert vor der Gabe des Antibiotikums durchgeführt wurden. Insgesamt wurden pro Patient nach Beginn der schweren Sepsis noch durchschnittlich vier verschiedene Maßnahmen durchgeführt, bevor das Antibiotikum verabreicht wurde. Eine steigende Anzahl an Maßnahmen korrelierte deutlich positiv mit einer höheren Therapiezeit. Zusätzlich zu den durchgeführten Prozeduren und Untersuchungen waren auch andere Gegebenheiten rund um die Patientenversorgung mit längeren Therapiezeiten assoziiert. Dies waren der Ort der Diagnosestellung, der Zeitpunkt der Verlegung des Patienten auf die Intensivstation, die Adäquatheit der Antibiotikatherapie sowie eine verzögerte Umsetzung des bereits verordneten Antibiotikums. Maßnahmen, die mit dem Ziel entwickelt werden, die Zeit bis zur Gabe des Antibiotikums zu verkürzen, sollten immer die Gesamtkomplexität der Sepsistherapie berücksichtigen. Ziel solcher Maßnahmen sollten besonders häufig auftretende Faktoren sein, sowie diejenigen mit Assoziation zu stark erhöhter Therapiezeit.

Besondere Relevanz hat der Aspekt der Fokussanierung und gewinnt nach aktuellen Forschungsergebnissen zunehmend an Gewicht in seiner zeitlichen Priorisierung. Der optimale Zeitpunkt zur Sanierung des Infektfokus konnte bislang jedoch noch nicht festgelegt werden. Die Daten der vorliegenden Studie zeigen, dass eine Fokussanierung vor der Gabe des Antibiotikums mit einer geringeren Mortalität assoziiert war, ohne dass Verzögerungen der Therapiezeit nachweisbar waren.

8. Zusammenfassung

8.1 Fragestellung und Methodik

Die schwere Sepsis ist eine Erkrankung die ähnlich häufig, wie ein Herzinfarkt auftritt, aber ein höheres Mortalitätsrisiko hat. Diagnostik und Therapie der Sepsis sind sehr komplex, da der Fokus der Infektion prinzipiell in jedem Körperteil liegen kann und die Behandlung aufgrund der multipel betroffenen Organsysteme mehrere zeitkritisch durchzuführende Maßnahmen erfordert. Einer der elementaren Bausteine der Therapie mit Einfluss auf die Mortalität septischer Patienten ist die möglichst frühzeitige Gabe eines Antibiotikums. Der in den Leitlinien geforderte Beginn der Antibiotikatherapie innerhalb einer Stunde nach Sepsisbeginn kann jedoch bisher für die Mehrzahl der Patienten nicht erreicht werden. Es gibt einige Studien, die mit mäßigem Erfolg versuchten, diese Zeit durch Intervention an einzelnen Faktoren zu verbessern. Nur wenige Studien haben strukturiert die Ursachen der verzögerten Gabe des Antibiotikums untersucht, sodass es weiter unklar bleibt mit welchen Maßnahmen diesbezüglich die Versorgung septischer Patienten verbessert werden kann. Mit der vorliegenden Studie soll daher, am Beispiel des Krankenhauses Landshut-Achdorf, eine umfassende Ursachenerforschung möglicher Gründe für eine verzögerte Gabe des Antibiotikums durchgeführt werden.

Es wurde eine retrospektive Kohortenstudie durchgeführt an allen Patienten, die in einem Zeitraum von drei Jahren am Krankenhaus Landshut-Achdorf mit schwerer Sepsis behandelt wurden. Hierbei wurden alle Prozeduren und Untersuchungen erfasst, die zwischen Beginn der schweren Sepsis und Gabe des Antibiotikums durchgeführt wurden. Zudem wurden auch zeitassoziierte Faktoren wie Nacharbeit, Regelarbeitszeit, Werkzeuge und personalassoziierte Faktoren, wie das Vorliegen eines Schichtwechsels oder die Behandlung durch Ärzte mehrerer Fachbereiche im Untersuchungszeitraum erhoben. Ausgewertet wurden zudem patientenassoziierte Faktoren wie das Alter, Geschlecht und Erkrankungsschwere des Patienten. Eine Nachverfolgung fand an Tag fünf und Tag 28 nach Beginn der schweren Sepsis sowie am Entlassungstag statt. Ausgewertet wurden die Daten zunächst deskriptiv auf Häufigkeit und Verteilung des Auftretens der möglichen Verzögerungsursachen. In der schließenden Statistik wurden dann jeweils Patientengruppen mit und ohne das Vorhandensein der jeweiligen Faktoren verglichen um Unterschiede in der Zeit bis zur Gabe des Antibiotikums sowie der Mortalität der Patienten festzustellen.

8.2 Zusammenfassung der Ergebnisse

Von den 46 ausgewerteten Faktoren waren 11 Einzelfaktoren mit einer signifikant verlängerten Zeit zwischen Beginn der Sepsis und Gabe des Antibiotikums (Therapiezeit) verbunden. Es wurden pro

Patienten im Durchschnitt vier unterschiedliche diagnostische Untersuchungen bzw. therapeutische Prozeduren durchgeführt, bevor das Antibiotikum gegeben wurde. Umso mehr Maßnahmen durchgeführt wurden umso länger war die Therapiezeit. Eine um bis zu drei Stunden längere Therapiezeit hatten Patienten, die folgende Maßnahmen im Untersuchungszeitraum erhalten hatten: Blutgasanalyse, Blutabnahme, Anlage von arteriellem oder zentralvenösem Katheter sowie die Gabe von mindestens fünf neuen Medikamenten. Eine um mehr als drei Stunden längere Therapiezeit hatten Patienten, bei denen eine Beatmung initiiert wurde, die eine Magensonde oder eine Untersuchung des Urins erhalten hatten, sowie die Patienten, die eine konventionelle Röntgenuntersuchung (sowohl auf der Intensivstation als auch in der Radiologie) vor Gabe des Antibiotikums erhalten hatten.

Neben den Untersuchungen und Prozeduren waren auch andere Faktoren mit einer längeren Therapiezeit assoziiert. So hatten Patienten deren Antibiotikum innerhalb der ersten fünf Tage eskaliert werden musste eine längere Therapiezeit als die, bei denen das Antibiotikum in diesem Zeitraum deeskaliert werden konnte. Patienten, die vor Gabe des Antibiotikums auf die Intensivstation verlegt wurden, hatten eine längere Therapiezeit als die Vergleichsgruppe deren Therapie auf der ursprünglichen Station initiiert wurde. Für 7 % der Patienten konnte eine Verzögerung der Verabreichung des Antibiotikums trotz bereits erfolgter ärztlicher Anordnung nachgewiesen werden, was ebenfalls in einer insgesamt signifikant längeren Therapiezeit resultierte. Patienten, die ihre schwere Sepsis während einer Operation entwickelten, hatten eine signifikant kürzere Therapiezeit als Patienten, die ihre Sepsis in der Notaufnahme oder im Rettungsdienst entwickelten.

Hinsichtlich der Mortalität konnte gezeigt werden, dass Patienten, deren Infektfokus zeitlich priorisiert vor Gabe des Antibiotikums saniert wurde, eine höhere Überlebensrate hatten. Dieses Ergebnis steht in einer Linie mit weiteren aktuellen Studien, die die Vorteile einer frühzeitigen Fokuskontrolle untermauern.

In der deskriptiven Statistik konnten zudem weitere Punkte aufgezeigt werden, die Potential zur Optimierung der Therapie septischer Patienten beinhalten. So entwickelten beispielsweise 68 % der Patienten ihre schwere Sepsis außerhalb der Regelarbeitszeit und damit in einem Umfeld mit reduzierten personellen und diagnostischen Ressourcen. Ein weiterer relevanter Aspekt ist, dass bei einem Viertel der Patienten die erste Organdysfunktion über die Labortwerte diagnostiziert wurde. Hiermit ist die Diagnosestellung zum einen abhängig von der Laborbearbeitungsdauer der Probe, zum anderen von der Zeit zwischen fertigem Laborwert und Information des Arztes. Nur etwa die Hälfte der Werte die im Kollektiv dieser Studie die Diagnose einer schweren Sepsis sicherten, wurden telefonisch an den behandelnden Arzt weitergegeben.

Ein nur schwer in Zahlen fixierbarer Aspekt der Sepsistherapie ist die Zusammenarbeit der Mitarbeiter miteinander. Es konnte gezeigt werden, dass 28 % der Patienten, die ihre Sepsis in der Notaufnahme oder beim Notarzt entwickelten, in der Aufnahme von Ärzten aus zwei verschiedenen Fachrichtungen betreut wurden. Zudem lag bei mehr als der Hälfte der Patienten, die ihre Sepsis auf der Intensivstation entwickelten, mindestens ein Schichtwechsel zwischen Beginn der Sepsis und Gabe des Antibiotikums. Das Miteinander in Diagnostik und Therapie der Sepsis ist also ein sehr wichtiger Aspekt und birgt je nach Qualität der Übergabe das Potential sowohl zum Schaden (z. B. durch Informationsverluste bei der Übergabe, oder durch Zeitverzögerungen durch die Organisation eines interdisziplinären Behandlungskonzeptes) als auch zum Nutzen des Patienten (Z. B. durch zusätzliche Erfahrung bei der Patientenbeurteilung oder durch strukturierte Übergaben mit Neubewertung der aktuellen Therapie).

8.3 Abschließende Bewertung

Es konnte anschaulich dargelegt werden, dass die Gabe des Antibiotikums im Rahmen der komplexen Therapie eines septischen Patienten von zahlreichen Faktoren beeinflusst wird. Elf der untersuchten Faktoren waren mit signifikant längerer Therapiezeit assoziiert. Da die Studie als Kohortenstudie angelegt war, konnte hierdurch kein Kausalzusammenhang belegt werden. Für einige vielversprechende Faktoren konnte, insbesondere hinsichtlich der Mortalität, keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden, da hierfür die Studienpopulation zu gering ausgelegt war. Die Grundintention der vorliegenden Studie, ein breites Abbild möglicher Ursachen darzustellen, konnte jedoch in vollem Umfang erfüllt werden. Anhand der gefundenen Daten können nun gezielt weitere Studien geplant und der nötige Umfang zum Nachweis bestimmter Effekte abgeschätzt werden. Nachfolgende Studien sollten gezielt den Einfluss einzelner Faktoren ergründen sowie über multiple Interventionen an diesen die Therapiezeit verkürzen, um hierdurch die Überlebensraten von Patienten mit schwerer Sepsis zu erhöhen.

9. Literaturverzeichnis

Abujudeh, H., B. Vuong and S. R. Baker (2005). "Quality and operations of portable X-ray examination procedures in the emergency room: queuing theory at work." Emerg Radiol **11**(5): 262-266.

Albertsmeier, M., S. Pratschke, I. Chaudry and M. K. Angele (2014). "Gender-Specific Effects on Immune Response and Cardiac Function after Trauma Hemorrhage and Sepsis." Viszeralmedizin **30**(2): 91-96.

Almeida, M., O. Ribeiro, I. Aragao, A. Costa-Pereira and T. Cardoso (2013). "Differences in compliance with Surviving Sepsis Campaign recommendations according to hospital entrance time: day versus night." Crit Care **17**(2): R79.

American Psychological Association. (2010). Publication manual of the American Psychological Association. Washington, DC, American Psychological Association.

Andrade, L., S. Cleto and A. C. Seguro (2007). "Door-to-dialysis time and daily hemodialysis in patients with leptospirosis: impact on mortality." Clin J Am Soc Nephrol **2**(4): 739-744.

Angus, D. C., W. T. Linde-Zwirble, J. Lidicker, G. Clermont, J. Carcillo and M. R. Pinsky (2001). "Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care." Crit Care Med **29**(7): 1303-1310.

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (2010). "Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge der Sepsis." Retrieved Februar 2, 2015, from http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/079-001l_S2k_Sepsis_2010-abgelaufen.pdf.

Arora, V. M., E. Manjarrez, D. D. Dressler, P. Basaviah, L. Halasyamani and S. Kripalani (2009). "Hospitalist handoffs: a systematic review and task force recommendations." J Hosp Med **4**(7): 433-440.

Aylin, P., A. Yunus, A. Bottle, A. Majeed and D. Bell (2010). "Weekend mortality for emergency admissions. A large, multicentre study." Qual Saf Health Care **19**(3): 213-217.

Azabou, E., E. Magalhaes, A. Braconnier, L. Yahiaoui, G. Moneger, N. Heming, D. Annane, J. Mantz, F. Chretien, M. C. Durand, F. Lofaso, R. Porcher and T. Sharshar (2015). "Early Standard Electroencephalogram Abnormalities Predict Mortality in Septic Intensive Care Unit Patients." PLoS One **10**(10): e0139969.

Bailit, J. L., M. B. Landon, Y. Lai, D. J. Rouse, C. Y. Spong, M. W. Varner, A. H. Moawad, H. N. Simhan, M. Harper, R. J. Wapner, Y. Sorokin, M. Miodovnik, M. J. O'Sullivan, B. M. Sibai and O. Langer (2008). "Maternal-Fetal Medicine Units Network cesarean registry: impact of shift change on cesarean complications." Am J Obstet Gynecol **198**(2): 173.e171-175.

Barochia, A. V., X. Cui, D. Vitberg, A. F. Suffredini, N. P. O'Grady, S. M. Banks, P. Minneci, S. J. Kern, R. L. Danner, C. Natanson and P. Q. Eichacker (2010). "Bundled care for septic shock: an analysis of clinical trials." Crit Care Med **38**(2): 668-678.

Bauer, M., H. Gerlach, T. Vogelmann, F. Preissing, J. Stiefel and D. Adam (2020). "Mortality in sepsis and septic shock in Europe, North America and Australia between 2009 and 2019- results from a systematic review and meta-analysis." Crit Care **24**(1): 239.

Blick, K. E. (2013). "Providing critical laboratory results on time, every time to help reduce emergency department length of stay: how our laboratory achieved a Six Sigma level of performance." Am J Clin Pathol **140**(2): 193-202.

Bloos, F., D. Thomas-Ruddel, H. Ruddel, C. Engel, D. Schwarzkopf, J. C. Marshall, S. Harbarth, P. Simon, R. Riessen, D. Keh, K. Dey, M. Weiss, S. Toussaint, D. Schadler, A. Weyland, M. Ragaller, K. Schwarzkopf, J. Eiche, G. Kuhnle, H. Hoyer, C. Hartog, U. Kaisers, K. Reinhart and M. S. Group (2014).

- "Impact of compliance with infection management guidelines on outcome in patients with severe sepsis: a prospective observational multi-center study." Crit Care **18**(2): R42.
- Brown, S. M., J. E. Pittman, E. L. Hirshberg, J. P. Jones, M. J. Lanspa, K. G. Kuttler, S. E. Litwin and C. K. Grissom (2012). "Diastolic dysfunction and mortality in early severe sepsis and septic shock: a prospective, observational echocardiography study." Crit Ultrasound J **4**(1): 8.
- Brunkhorst, F. M., M. A. Weigand, M. Pletz, P. Gastmeier, S. W. Lemmen, A. Meier-Hellmann, M. Ragaller, A. Weyland, G. Marx, M. Bucher, H. Gerlach, B. Salzberger, B. Grabein, T. Welte, K. Werdan, S. Kluge, H. G. Bone, C. Putensen, R. Rossaint, M. Quintel, C. Spies, B. Weiß, S. John, M. Oppert, A. Jörres, T. Brenner, G. Elke, M. Gründling, K. Mayer, A. Weimann, T. W. Felbinger and H. Axer (2020). "[S3 Guideline Sepsis-prevention, diagnosis, therapy, and aftercare : Long version]." Med Klin Intensivmed Notfmed **115**(Suppl 2): 37-109.
- Buck, D. L., M. Vester-Andersen and M. H. Moller (2013). "Surgical delay is a critical determinant of survival in perforated peptic ulcer." Br J Surg **100**(8): 1045-1049.
- Capuzzo, M., M. Rambaldi, G. Pinelli, M. Campesato, A. Pigna, M. Zanello, M. Barbagallo, M. Girardis and E. Toschi (2012). "Hospital staff education on severe sepsis/septic shock and hospital mortality: an original hypothesis." BMC Anesthesiol **12**: 28.
- Carter, E. J., S. M. Pouch and E. L. Larson (2014). "The relationship between emergency department crowding and patient outcomes: a systematic review." J Nurs Scholarsh **46**(2): 106-115.
- Castellanos-Ortega, A., B. Suberviola, L. A. Garcia-Astudillo, M. S. Holanda, F. Ortiz, J. Llorca and M. Delgado-Rodriguez (2010). "Impact of the Surviving Sepsis Campaign protocols on hospital length of stay and mortality in septic shock patients: results of a three-year follow-up quasi-experimental study." Crit Care Med **38**(4): 1036-1043.
- Chamberlain, D. J., E. M. Willis and A. B. Bersten (2011). "The severe sepsis bundles as processes of care: a meta-analysis." Aust Crit Care **24**(4): 229-243.
- Claessens, Y. E., P. Aegerter, H. Boubaker, B. Guidet and A. Cariou (2013). "Are clinical trials dealing with severe infection fitting routine practices? Insights from a large registry." Crit Care **17**(3): R89.
- Coba, V., A. K. Jaehne, A. Suarez, G. A. Dagher, S. C. Brown, J. J. Yang, J. Manteuffel and E. P. Rivers (2014). "The incidence and significance of bacteremia in out of hospital cardiac arrest." Resuscitation **85**(2): 196-202.
- Coba, V., M. Whitmill, R. Mooney, H. M. Horst, M. M. Brandt, B. Digiovine, M. Mlynarek, B. McLellan, G. Boleski, J. Yang, W. Conway and J. Jordon (2011). "Resuscitation Bundle Compliance in Severe Sepsis and Septic Shock: Improves Survival, Is Better Late than Never." J Intensive Care Med **26**(5): 304-313.
- Cohen, C., A. King, C. P. Lin, G. K. Friedman, K. Monroe and M. Kutny (2015). "Protocol for Reducing Time to Antibiotics in Pediatric Patients Presenting to an Emergency Department With Fever and Neutropenia: Efficacy and Barriers." Pediatr Emerg Care **32**(11): 739-745.
- Collinge, C. A., K. McWilliam-Ross, K. C. Kelly and D. Dombroski (2014). "Substantial improvement in prophylactic antibiotic administration for open fracture patients: results of a performance improvement program." J Orthop Trauma **28**(11): 620-625.
- Cots, F., L. Mercade, X. Castells and X. Salvador (2004). "Relationship between hospital structural level and length of stay outliers. Implications for hospital payment systems." Health Policy **68**(2): 159-168.
- Damiani, E., A. Donati, G. Serafini, L. Rinaldi, E. Adrario, P. Pelaia, S. Busani and M. Girardis (2015). "Effect of performance improvement programs on compliance with sepsis bundles and mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies." PLoS One **10**(5): e0125827.

Dandoy, C. E., S. Hariharan, B. Weiss, K. Demmel, N. Timm, J. Chiarenzelli, M. K. Dewald, S. Kennebeck, S. Langworthy, J. Pomales, S. Rineair, E. Sandfoss, P. Volz-Noe, R. Nagarajan and E. Alessandrini (2016). "Sustained reductions in time to antibiotic delivery in febrile immunocompromised children: results of a quality improvement collaborative." *BMJ Qual Saf* **25**(2): 100-109.

Daniels, R., T. Nutbeam, G. McNamara and C. Galvin (2011). "The sepsis six and the severe sepsis resuscitation bundle: a prospective observational cohort study." *Emerg Med J* **28**(6): 507-512.

Dawson, D. and K. Reid (1997). "Fatigue, alcohol and performance impairment." *Nature* **388**(6639): 235.

Dellinger, R. P., M. M. Levy, A. Rhodes, D. Annane, H. Gerlach, S. M. Opal, J. E. Sevransky, C. L. Sprung, I. S. Douglas, R. Jaeschke, T. M. Osborn, M. E. Nunnally, S. R. Townsend, K. Reinhart, R. M. Kleinpell, D. C. Angus, C. S. Deutschman, F. R. Machado, G. D. Rubenfeld, S. A. Webb, R. J. Beale, J. L. Vincent, R. Moreno and S. Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric (2013). "Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012." *Crit Care Med* **41**(2): 580-637.

Drumheller, B. C., A. Agarwal, M. E. Mikkelsen, S. C. Sante, A. L. Weber, M. Goyal and D. F. Gaiieski (2016). "Risk factors for mortality despite early protocolized resuscitation for severe sepsis and septic shock in the emergency department." *J Crit Care* **31**(1): 13-20.

Engel, C., F. M. Brunkhorst, H. G. Bone, R. Brunkhorst, H. Gerlach, S. Grond, M. Gruendling, G. Huhle, U. Jaschinski, S. John, K. Mayer, M. Opper, D. Olthoff, M. Quintel, M. Ragaller, R. Rossaint, F. Stuber, N. Weiler, T. Welte, H. Bogatsch, C. Hartog, M. Loeffler and K. Reinhart (2007). "Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study." *Intensive Care Med* **33**(4): 606-618.

Fagon, J. Y. and J. Chastre (2003). "Diagnosis and treatment of nosocomial pneumonia in ALI/ARDS patients." *Eur Respir J Suppl* **42**: 77s-83s.

Fee, C., E. J. Weber, P. Bacchetti and C. A. Maak (2011). "Effect of emergency department crowding on pneumonia admission care components." *Am J Manag Care* **17**(4): 269-278.

Ferrer, R., A. Artigas, M. M. Levy, J. Blanco, G. Gonzalez-Diaz, J. Garnacho-Montero, J. Ibanez, E. Palencia, M. Quintana, M. V. de la Torre-Prados and G. Edusepsis Study (2008). "Improvement in process of care and outcome after a multicenter severe sepsis educational program in Spain." *JAMA* **299**(19): 2294-2303.

Fleischmann, C., F. Reichert, A. Cassini, R. Horner, T. Harder, R. Markwart, M. Tröndle, Y. Savova, N. Kisson, P. Schlattmann, K. Reinhart, B. Allegranzi and T. Eckmanns (2021). "Global incidence and mortality of neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis." *Arch Dis Child*.

Flemming, D. and U. Hubner (2013). "How to improve change of shift handovers and collaborative grounding and what role does the electronic patient record system play? Results of a systematic literature review." *Int J Med Inform* **82**(7): 580-592.

Fowler, R. A., N. Sabur, P. Li, D. N. Juurlink, R. Pinto, M. A. Hladunewich, N. K. Adhikari, W. J. Sibbald and C. M. Martin (2007). "Sex-and age-based differences in the delivery and outcomes of critical care." *CMAJ* **177**(12): 1513-1519.

Fujii, C. (2013). "Vacuum-venipuncture skills: time required and importance of tube order." *Vasc Health Risk Manag* **9**: 457-464.

Gaiieski, D. F., M. E. Mikkelsen, R. A. Band, J. M. Pines, R. Massone, F. F. Furia, F. S. Shofer and M. Goyal (2010). "Impact of time to antibiotics on survival in patients with severe sepsis or septic shock in whom early goal-directed therapy was initiated in the emergency department." *Crit Care Med* **38**(4): 1045-1053.

Grantcharov, T. P., L. Bardram, P. Funch-Jensen and J. Rosenberg (2001). "Laparoscopic performance after one night on call in a surgical department: prospective study." *BMJ* **323**(7323): 1222-1223.

Grunau, B., J. C. Reynolds, F. X. Scheuermeyer, R. Stenstrom, S. Pennington, C. Cheung, J. Li, M. Habibi, K. Ramanathan, D. Barbic and J. Christenson (2016). "Comparing the prognosis of those with initial shockable and non-shockable rhythms with increasing durations of CPR: Informing minimum durations of resuscitation." *Resuscitation* **101**: 50-56.

Gutierrez, A., M. A. Ramos, J. C. Sanz, A. Bernal, J. Agirrezabal, Y. Casado and M. Martinez (1998). "[Bacterial meningitis in emergency medicine. Factors associated with delay of antimicrobial therapy]." *Enferm Infecc Microbiol Clin* **16**(7): 302-306.

Halpern, M. T., C. S. Palmer, K. N. Simpson, F. D. Chesley, B. R. Luce, J. P. Suyderhoud, B. V. Neibauer and F. G. Estafanous (1998). "The economic and clinical efficiency of point-of-care testing for critically ill patients: a decision-analysis model." *Am J Med Qual* **13**(1): 3-12.

Harbarth, S., J. Garbino, J. Pugin, J. A. Romand, D. Lew and D. Pittet (2003). "Inappropriate initial antimicrobial therapy and its effect on survival in a clinical trial of immunomodulating therapy for severe sepsis." *Am J Med* **115**(7): 529-535.

Hayden, G. E., R. E. Tuuri, R. Scott, J. D. Losek, A. M. Blackshaw, A. J. Schoenling, P. J. Nietert and G. A. Hall (2016). "Triage sepsis alert and sepsis protocol lower times to fluids and antibiotics in the ED." *Am J Emerg Med* **34**(1): 1-9.

Hestenes, S. M., P. S. Halvorsen, H. Skulstad, E. W. Remme, A. Espinoza, S. Hyler, J. F. Bugge, E. Fosse, E. W. Nielsen and T. Edvardsen (2014). "Advantages of strain echocardiography in assessment of myocardial function in severe sepsis: an experimental study." *Crit Care Med* **42**(6): e432-440.

Hitti, E. A., J. J. Lewin, 3rd, J. Lopez, J. Hansen, M. Pipkin, T. Itani and P. Gurny (2012). "Improving door-to-antibiotic time in severely septic emergency department patients." *J Emerg Med* **42**(4): 462-469.

Howanitz, P. J., S. J. Steindel, G. S. Cembrowski and T. A. Long (1992). "Emergency department stat test turnaround times. A College of American Pathologists' Q-Probes study for potassium and hemoglobin." *Arch Pathol Lab Med* **116**(2): 122-128.

Hranjec, T., L. H. Rosenberger, B. Swenson, R. Metzger, T. R. Flohr, A. D. Politano, L. M. Riccio, K. A. Popovsky and R. G. Sawyer (2012). "Aggressive versus conservative initiation of antimicrobial treatment in critically ill surgical patients with suspected intensive-care-unit-acquired infection: a quasi-experimental, before and after observational cohort study." *Lancet Infect Dis* **12**(10): 774-780.

Hurst, J. M., K. Davis, Jr., D. J. Johnson, R. D. Branson, R. S. Campbell and P. S. Branson (1992). "Cost and complications during in-hospital transport of critically ill patients: a prospective cohort study." *J Trauma* **33**(4): 582-585.

Inamdar, S., D. V. Sejal, M. Ullah and A. J. Trindade (2016). "Weekend vs. Weekday Admissions for Cholangitis Requiring an ERCP: Comparison of Outcomes in a National Cohort." *Am J Gastroenterol* **111**(3): 405-410.

InEK GmbH. (2015). "Fallpauschalen-Katalog 2014." Retrieved Februar 17, 2015, from http://www.g-drg.de/cms/G-DRG-System_2014/Fallpauschalen-Katalog/Fallpauschalen-Katalog_2014.

Jalili, M., K. Shalileh, A. Mojtahed, M. Mojtahed and M. Moradi-Lakeh (2012). "Identifying causes of laboratory turnaround time delay in the emergency department." *Arch Iran Med* **15**(12): 759-763.

Jiang, L. B., M. Zhang, S. Y. Jiang and Y. F. Ma (2016). "Early goal-directed resuscitation for patients with severe sepsis and septic shock: a meta-analysis and trial sequential analysis." *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* **24**(1): 23.

Jogenfors, A., L. Stark, J. Svefors, S. Lofgren, B. E. Malmvall and A. Matussek (2014). "A recommendation to perform a blood culture before the administration of intravenous antibiotics

increased the detection of Staphylococcus aureus bacteremia." Eur J Clin Microbiol Infect Dis **33**(5): 789-795.

Johnson, M. T., R. Reichley, J. Hoppe-Bauer, W. M. Dunne, S. Micek and M. Kollef (2011). "Impact of previous antibiotic therapy on outcome of Gram-negative severe sepsis." Crit Care Med **39**(8): 1859-1865.

Johnston, J. H., D. J. Podberesky, T. T. Yoshizumi, E. Angel, G. Toncheva, D. B. Larson, J. C. Egelhoff, C. Anderson-Evans, G. B. Nguyen, A. Barelli, C. Alsip, S. R. Salisbury and D. P. Frush (2013). "Comparison of radiation dose estimates, image noise, and scan duration in pediatric body imaging for volumetric and helical modes on 320-detector CT and helical mode on 64-detector CT." Pediatr Radiol **43**(9): 1117-1127.

Jones, E. M., K. C. Albright, M. Fossati-Bellani, J. E. Siegler and S. Martin-Schild (2011). "Emergency department shift change is associated with pneumonia in patients with acute ischemic stroke." Stroke **42**(11): 3226-3230.

Kakebeeke, D., A. Vis, E. R. de Deckere, M. H. Sandel and B. de Groot (2013). "Lack of clinically evident signs of organ failure affects ED treatment of patients with severe sepsis." Int J Emerg Med **6**(1): 4.

Kalich, B. A., J. M. Maguire, S. L. Campbell-Bright, A. Mehrotra, T. Caffey, Z. Tulu, F. C. Lin and S. S. Carson (2016). "Impact of an Antibiotic-specific Sepsis Bundle on Appropriate and Timely Antibiotic Administration for Severe Sepsis in the Emergency Department." J Emerg Med **50**(1): 79-88 e71.

Karvellas, C. J., V. Dong, J. G. Abraldes, E. L. W. Lester and A. Kumar (2019). "The impact of delayed source control and antimicrobial therapy in 196 patients with cholecystitis-associated septic shock: a cohort analysis." Canadian journal of surgery. Journal canadien de chirurgie **62**(3): 189-198.

Keers, R. N., S. D. Williams, J. Cooke and D. M. Ashcroft (2013). "Causes of medication administration errors in hospitals: a systematic review of quantitative and qualitative evidence." Drug Saf **36**(11): 1045-1067.

Keller, C. and B. Hein (2016). Legen eines transurethralen Blasenverweilkatheters bei einem Mann. Fachkompetenz Pflege.

Kumar, A., P. Ellis, Y. Arabi, D. Roberts, B. Light, J. E. Parrillo, P. Dodek, G. Wood, A. Kumar, D. Simon, C. Peters, M. Ahsan, D. Chateau and G. Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock Database Research (2009). "Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock." Chest **136**(5): 1237-1248.

Kumar, A., D. Roberts, K. E. Wood, B. Light, J. E. Parrillo, S. Sharma, R. Suppes, D. Feinstein, S. Zanotti, L. Taiberg, D. Gurka, A. Kumar and M. Cheang (2006). "Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock." Crit Care Med **34**(6): 1589-1596.

Laupland, K. B. (2010). "Admission to hospital with community-onset bloodstream infection during the 'after hours' is not associated with an increased risk for death." Scand J Infect Dis **42**(11-12): 862-865.

Levy, M. M., A. Rhodes, G. S. Phillips, S. R. Townsend, C. A. Schorr, R. Beale, T. Osborn, S. Lemeshow, J. D. Chiche, A. Artigas and R. P. Dellinger (2014). "Surviving Sepsis Campaign: Association Between Performance Metrics and Outcomes in a 7.5-Year Study." Crit Care Med **43**(1): 3-12.

Lichtenstein, D. A. (2007). "Point-of-care ultrasound: Infection control in the intensive care unit." Crit Care Med **35**(5 Suppl): S262-267.

Light, J. K., R. M. Hoelle, J. B. Herndon, W. Hou, M. C. Elie, K. Jackman, J. A. Tyndall and D. L. Carden (2013). "Emergency department crowding and time to antibiotic administration in febrile infants." West J Emerg Med **14**(5): 518-524.

Lima-Oliveira, G., G. Lippi, G. L. Salvagno, M. Montagnana, G. Picheth and G. C. Guidi (2013). "The effective reduction of tourniquet application time after minor modification of the CLSI H03-A6 blood collection procedure." Biochem Med (Zagreb) **23**(3): 308-315.

Liu, V. X., V. Fielding-Singh, J. D. Greene, J. M. Baker, T. J. Iwashyna, J. Bhattacharya and G. J. Escobar (2017). "The Timing of Early Antibiotics and Hospital Mortality in Sepsis." Am J Respir Crit Care Med **196**(7): 856-863.

Luyt, C. E., A. Combes, P. Aegerter, B. Guidet, J. L. Trouillet, C. Gibert and J. Chastre (2007). "Mortality among patients admitted to intensive care units during weekday day shifts compared with "off" hours." Crit Care Med **35**(1): 3-11.

MacRedmond, R., K. Hollohan, R. Stenstrom, R. Nebre, D. Jaswal and P. Dodek (2010). "Introduction of a comprehensive management protocol for severe sepsis is associated with sustained improvements in timeliness of care and survival." Qual Saf Health Care **19**(5): e46.

Madsen, T. E., J. Simmons, E. K. Choo, D. Portelli, A. J. McGregor and A. M. Napoli (2014). "The DISPARITY Study: do gender differences exist in Surviving Sepsis Campaign resuscitation bundle completion, completion of individual bundle elements, or sepsis mortality?" J Crit Care **29**(3): 473.e477-411.

Magid, D. J., Y. Wang, J. Herrin, R. L. McNamara, E. H. Bradley, J. P. Curtis, C. V. Pollack, Jr., W. J. French, M. E. Blaney and H. M. Krumholz (2005). "Relationship between time of day, day of week, timeliness of reperfusion, and in-hospital mortality for patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction." Jama **294**(7): 803-812.

Markwart, R., H. Saito, T. Harder, S. Tomczyk, A. Cassini, C. Fleischmann-Struzek, F. Reichert, T. Eckmanns and B. Allegranzi (2020). "Epidemiology and burden of sepsis acquired in hospitals and intensive care units: a systematic review and meta-analysis." Intensive Care Med **46**(8): 1536-1551.

Martin, G. S., D. M. Mannino and M. Moss (2006). "The effect of age on the development and outcome of adult sepsis." Crit Care Med **34**(1): 15-21.

McIntosh, C. A. and A. Macario (2009). "Managing quality in an anesthesia department." Curr Opin Anaesthesiol **22**(2): 223-231.

Meynaar, I. A., J. I. van der Spoel, J. H. Rommes, M. van Spreuwel-Verheijen, R. J. Bosman and P. E. Spronk (2009). "Off hour admission to an intensivist-led ICU is not associated with increased mortality." Crit Care **13**(3): R84.

Moerer, O., A. Schmid, M. Hofmann, A. Herklotz, K. Reinhart, K. Werdan, H. Schneider and H. Burchardi (2002). "Direct costs of severe sepsis in three German intensive care units based on retrospective electronic patient record analysis of resource use." Intensive Care Med **28**(10): 1440-1446.

Mok, K., M. D. Christian, S. Nelson and L. Burry (2014). "Time to Administration of Antibiotics among Inpatients with Severe Sepsis or Septic Shock." Can J Hosp Pharm **67**(3): 213-219.

Montull, B., R. Menendez, A. Torres, S. Reyes, R. Mendez, R. Zalacain, A. Capelastegui, O. Rajas, L. Borderias, J. Martin-Villasclaras, S. Bello, I. Alfageme, F. Rodriguez de Castro, J. Rello, L. Molinos, J. Ruiz-Manzano and N. A. C. C. Group (2016). "Predictors of Severe Sepsis among Patients Hospitalized for Community-Acquired Pneumonia." PLoS One **11**(1): e0145929.

Morano Amado, L. E., C. Fernandez Pena, V. del Campo Perez, M. J. Garcia Garcia, A. Hermida Diaz and M. I. Lopez Miragaya (1999). "[A management analysis of bacterial meningitis in a hospital emergency service: the delay from the start of treatment and related factors]." An Med Interna **16**(9): 451-456.

Morrell, M., V. J. Fraser and M. H. Kollef (2005). "Delaying the empiric treatment of candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality." Antimicrob Agents Chemother **49**(9): 3640-3645.

Narayanan, N., A. K. Gross, M. Pintens, C. Fee and C. MacDougall (2016). "Effect of an electronic medical record alert for severe sepsis among ED patients." Am J Emerg Med **34**(2): 185-188.

Nasir, N., B. Jamil, S. Siddiqui, N. Talat, F. A. Khan and R. Hussain (2015). "Mortality in Sepsis and its relationship with Gender." Pak J Med Sci **31**(5): 1201-1206.

Nazerian, P., S. Vanni, M. Zanobetti, G. Polidori, G. Pepe, R. Federico, E. Cangioli and S. Grifoni (2010). "Diagnostic accuracy of emergency Doppler echocardiography for identification of acute left ventricular heart failure in patients with acute dyspnea: comparison with Boston criteria and N-terminal prohormone brain natriuretic peptide." Acad Emerg Med **17**(1): 18-26.

Nguyen, B. V., G. Prat, J. L. Vincent, E. Nowak, N. Bizien, J. M. Tonnelier, A. Renault, M. Ould-Ahmed, J. M. Boles and E. L'Her (2014). "Determination of the learning curve for ultrasound-guided jugular central venous catheter placement." Intensive Care Med **40**(1): 66-73.

Nygaard, S. T., N. Langeland, H. K. Flaatten, R. Fanebust, O. Haugen and S. Skrede (2014). "Aetiology, antimicrobial therapy and outcome of patients with community acquired severe sepsis: a prospective study in a Norwegian university hospital." BMC Infect Dis **14**: 121.

Orde, S. R., J. N. Pulido, M. Masaki, S. Gillespie, J. N. Spoon, G. C. Kane and J. K. Oh (2014). "Outcome prediction in sepsis: speckle tracking echocardiography based assessment of myocardial function." Crit Care **18**(4): R149.

Peach, B. C., Y. Li and J. P. Cimiotti (2020). "The Weekend Effect in Older Adult Urosepsis Admissions." Med Care **58**(1): 65-69.

Pecoraro, V., L. Germagnoli and G. Banfi (2014). "Point-of-care testing: where is the evidence? A systematic survey." Clin Chem Lab Med **52**(3): 313-324.

Pipanmekaporn, T., K. Chittawatnarat, O. Chaiwat, T. Thawitsri, P. Wacharasint and S. Kongsayreepong (2015). "Incidence and risk factors of delirium in multi-center Thai surgical intensive care units: a prospective cohort study." J Intensive Care **3**: 53.

Pothier, D., P. Monteiro, M. Mooktiar and A. Shaw (2005). "Pilot study to show the loss of important data in nursing handover." Br J Nurs **14**(20): 1090-1093.

Powell, E. S., R. K. Khare, D. M. Courtney and J. Feinglass (2013). "The weekend effect for patients with sepsis presenting to the emergency department." J Emerg Med **45**(5): 641-648.

Puskarich, M. A., S. Trzeciak, N. I. Shapiro, R. C. Arnold, J. M. Horton, J. R. Studnek, J. A. Kline, A. E. Jones and N. Emergency Medicine Shock Research (2011). "Association between timing of antibiotic administration and mortality from septic shock in patients treated with a quantitative resuscitation protocol." Crit Care Med **39**(9): 2066-2071.

Rajapakse, S., C. Rodrigo, A. Rajapakse, D. Kirthinanda and S. Wijeratne (2009). "Renal replacement therapy in sepsis-induced acute renal failure." Saudi J Kidney Dis Transpl **20**(4): 553-559.

Rhee, C., T. M. Jones, Y. Hamad, A. Pande, J. Varon, C. O'Brien, D. J. Anderson, D. K. Warren, R. B. Dantes, L. Epstein, M. Klompas, C. Centers for Disease and P. Prevention Prevention Epicenters (2019). "Prevalence, Underlying Causes, and Preventability of Sepsis-Associated Mortality in US Acute Care Hospitals." JAMA network open **2**(2): e187571-e187571.

Riesenberg, L. A., J. Leitzsch, J. L. Massucci, J. Jaeger, J. C. Rosenfeld, C. Patow, J. S. Padmore and K. P. Karpovich (2009). "Residents' and attending physicians' handoffs: a systematic review of the literature." Acad Med **84**(12): 1775-1787.

Rivers, E., B. Nguyen, S. Havstad, J. Ressler, A. Muzzin, B. Knoblich, E. Peterson, M. Tomlanovich and G. Early Goal-Directed Therapy Collaborative (2001). "Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock." N Engl J Med **345**(19): 1368-1377.

Sakhuja, A., G. Kumar, S. Gupta, T. Mittal, A. Taneja and R. S. Nanchal (2015). "Acute Kidney Injury Requiring Dialysis in Severe Sepsis." Am J Respir Crit Care Med **192**(8): 951-957.

Saklayen, M., H. Liss and R. Markert (1995). "In-hospital cardiopulmonary resuscitation. Survival in 1 hospital and literature review." Medicine (Baltimore) **74**(4): 163-175.

Sakr, Y., C. Elia, L. Mascia, B. Barberis, S. Cardellino, S. Livigni, G. Fiore, C. Filippini and V. M. Ranieri (2013). "The influence of gender on the epidemiology of and outcome from severe sepsis." Crit Care **17**(2): R50.

Sartelli, M., F. M. Abu-Zidan, F. Catena, E. A. Griffiths, S. Di Saverio, R. Coimbra, C. A. Ordoñez, A. Leppaniemi, G. P. Fraga, F. Coccolini, F. Agresta, A. Abbas, S. Abdel Kader, J. Agboola, A. Amhed, A. Ajibade, S. Akkucuk, B. Alharthi, D. Anyfantakis, G. Augustin, G. Baiocchi, M. Bala, O. Baraket, S. Bayrak, G. Bellanova, M. A. Beltràn, R. Bini, M. Boal, A. V. Borodach, K. Bouliaris, F. Branger, D. Brunelli, M. Catani, A. Che Jusoh, A. Chichom-Mefire, G. Cocorullo, E. Colak, D. Costa, S. Costa, Y. Cui, G. L. Curca, T. Curry, K. Das, S. Delibegovic, Z. Demetrashvili, I. Di Carlo, N. Drozdova, T. El Zalabany, M. A. Enani, M. Faro, M. Gachabayov, T. Giménez Maurel, G. Gkiokas, C. A. Gomes, R. A. Gonsaga, G. Guercioni, A. Guner, S. Gupta, S. Gutierrez, M. Hutan, O. Ioannidis, A. Isik, Y. Izawa, S. A. Jain, M. Jokubauskas, A. Karamarkovic, S. Kauhanen, R. Kaushik, J. Kenig, V. Khokha, J. I. Kim, V. Kong, R. Koshy, A. Krasniqi, A. Kshirsagar, Z. Kuliesius, K. Lasithiotakis, P. Leão, J. G. Lee, M. Leon, A. Lizarazu Pérez, V. Lohsiriwat, E. López-Tomassetti Fernandez, E. Lostoridis, R. Mn, P. Major, A. Marinis, D. Marrelli, A. Martinez-Perez, S. Marwah, M. McFarlane, R. B. Melo, C. Mesina, N. Michalopoulos, R. Moldovanu, O. Mouaqit, A. Munyika, I. Negoï, I. Nikolopoulos, G. E. Nita, I. Olaoye, A. Omari, P. R. Ossa, Z. Ozkan, R. Padmakumar, F. Pata, G. A. Pereira Junior, J. Pereira, T. Pintar, K. Pougouras, V. Prabhu, S. Rausei, M. Rems, D. Rios-Cruz, B. Sakakushev, M. L. Sánchez de Molina, C. Seretis, V. Shelat, R. L. Simões, G. Sinibaldi, M. Skrovina, D. Smirnov, C. Spyropoulos, J. Tepp, T. Tezcaner, M. Tolonen, M. Torba, J. Ulrych, M. Y. Uzunoglu, D. van Dellen, G. H. van Ramshorst, G. Vasquez, A. Venara, A. Vereczkei, N. Vettoretto, N. Vlad, S. K. Yadav, T. U. Yilmaz, K. C. Yuan, S. K. Zachariah, M. Zida, J. Zilinskas and L. Ansaloni (2015). "Global validation of the WSES Sepsis Severity Score for patients with complicated intra-abdominal infections: a prospective multicentre study (WISS Study)." World J Emerg Surg **10**: 61.

Sasson, C., M. A. Rogers, J. Dahl and A. L. Kellermann (2010). "Predictors of survival from out-of-hospital cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis." Circ Cardiovasc Qual Outcomes **3**(1): 63-81.

Saunders, C. E. (1987). "Time study of patient movement through the emergency department: sources of delay in relation to patient acuity." Ann Emerg Med **16**(11): 1244-1248.

Schepke, K. A., J. Braghiroli, M. Shalaby and R. Chait (2014). "Prehospital use of i.m. ketamine for sedation of violent and agitated patients." West J Emerg Med **15**(7): 736-741.

Schramm, G. E., R. Kashyap, J. J. Mullon, O. Gajic and B. Afessa (2011). "Septic shock: a multidisciplinary response team and weekly feedback to clinicians improve the process of care and mortality." Crit Care Med **39**(2): 252-258.

Schulke, C., N. Roos, B. Buerke and W. Heindel (2011). "[Thoracic radiology in the intensive care unit]." Med Klin Intensivmed Notfmed **106**(2): 96-102.

Schwebel, C., C. Clec'h, S. Magne, C. Minet, M. Garrouste-Orgeas, A. Bonadona, A. S. Dumenil, S. Jamali, H. Kallel, D. Goldgran-Toledano, G. Marcotte, E. Azoulay, M. Darmon, S. Ruckly, B. Souweine, J. F. Timsit and O. S. Group (2013). "Safety of intrahospital transport in ventilated critically ill patients: a multicenter cohort study*." Crit Care Med **41**(8): 1919-1928.

Seymour, C. W., V. X. Liu, T. J. Iwashyna, F. M. Brunkhorst, T. D. Rea, A. Scherag, G. Rubenfeld, J. M. Kahn, M. Shankar-Hari, M. Singer, C. S. Deutschman, G. J. Escobar and D. C. Angus (2016). "Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)." *JAMA* **315**(8): 762-774.

Shankar-Hari, M., G. S. Phillips, M. L. Levy, C. W. Seymour, V. X. Liu, C. S. Deutschman, D. C. Angus, G. D. Rubenfeld, M. Singer and F. Sepsis Definitions Task (2016). "Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)." *JAMA* **315**(8): 775-787.

Shiramizo, S. C., A. R. Marra, M. S. Durao, A. T. Paes, M. B. Edmond and O. F. Pavao dos Santos (2011). "Decreasing mortality in severe sepsis and septic shock patients by implementing a sepsis bundle in a hospital setting." *PLoS One* **6**(11): e26790.

Shrestha, G. S., P. Joshi, K. Bhattarai, S. Chhetri and S. P. Acharya (2015). "Intranasal midazolam for rapid sedation of an agitated patient." *Indian J Crit Care Med* **19**(6): 356-358.

Singer, A. J., P. Viccellio, H. C. Thode, Jr., J. L. Bock and M. C. Henry (2008). "Introduction of a stat laboratory reduces emergency department length of stay." *Acad Emerg Med* **15**(4): 324-328.

Singer, M., C. S. Deutschman, C. W. Seymour, M. Shankar-Hari, D. Annane, M. Bauer, R. Bellomo, G. R. Bernard, J. D. Chiche, C. M. Coopersmith, R. S. Hotchkiss, M. M. Levy, J. C. Marshall, G. S. Martin, S. M. Opal, G. D. Rubenfeld, T. van der Poll, J. L. Vincent and D. C. Angus (2016). "The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)." *JAMA* **315**(8): 801-810.

Sivayoham, N., A. Rhodes, T. Jaiganesh, N. van Zyl Smit, S. Elkhodhair and S. Krishnanandan (2012). "Outcomes from implementing early goal-directed therapy for severe sepsis and septic shock : a 4-year observational cohort study." *Eur J Emerg Med* **19**(4): 235-240.

Skaugset, L. M., S. Farrell, M. Carney, M. Wolff, S. A. Santen, M. Perry and S. J. Cico (2015). "Can You Multitask? Evidence and Limitations of Task Switching and Multitasking in Emergency Medicine." *Ann Emerg Med* **68**(2): 189-195.

Smith-Coggins, R., M. R. Rosekind, K. R. Buccino, D. F. Dinges and R. P. Moser (1997). "Rotating shiftwork schedules: can we enhance physician adaptation to night shifts?" *Acad Emerg Med* **4**(10): 951-961.

Sprockel, J. J., L. P. Tovar Diaz, O. P. Omana Orduz, M. A. Saavedra, W. G. Chaves Santiago and J. J. Diaztagle Fernandez (2015). "Optimization of door-to-electrocardiogram time within a critical pathway for the management of acute coronary syndromes at a teaching hospital in Colombia." *Crit Pathw Cardiol* **14**(1): 25-30.

Stang, A. S., J. Crotts, D. W. Johnson, L. Hartling and A. Guttmann (2015). "Crowding measures associated with the quality of emergency department care: a systematic review." *Acad Emerg Med* **22**(6): 643-656.

Stather, D. R., P. MacEachern, A. Chee, E. Dumoulin and A. Tremblay (2013). "Trainee impact on procedural complications: an analysis of 967 consecutive flexible bronchoscopy procedures in an interventional pulmonology practice." *Respiration* **85**(5): 422-428.

Sterling, S. A., W. R. Miller, J. Pryor, M. A. Puskarich and A. E. Jones (2015). "The Impact of Timing of Antibiotics on Outcomes in Severe Sepsis and Septic Shock: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Crit Care Med* **43**(9): 1907-1915.

Suberviola Canas, B., R. Jauregui, M. A. Ballesteros, O. Leizaola, A. Gonzalez-Castro and A. Castellanos-Ortega (2015). "Effects of antibiotic administration delay and inadequacy upon the survival of septic shock patients." *Med Intensiva* **39**(8): 459-466.

Swaminathan, R. V., T. Y. Wang, L. A. Kaltenbach, L. K. Kim, R. M. Minutello, G. Bergman, S. C. Wong and D. N. Feldman (2013). "Nonsystem reasons for delay in door-to-balloon time and associated in-

hospital mortality: a report from the National Cardiovascular Data Registry." J Am Coll Cardiol **61**(16): 1688-1695.

Taffinder, N. J., I. C. McManus, Y. Gul, R. C. Russell and A. Darzi (1998). "Effect of sleep deprivation on surgeons' dexterity on laparoscopy simulator." Lancet **352**(9135): 1191.

Talan, D. A. and J. Zibulewsky (1993). "Relationship of clinical presentation to time to antibiotics for the emergency department management of suspected bacterial meningitis." Ann Emerg Med **22**(11): 1733-1738.

Thomas, B., R. E. Falcone, D. Vasquez, S. Santanello, M. Townsend, S. Hockenberry, J. Innes and S. Wanamaker (1997). "Ultrasound evaluation of blunt abdominal trauma: program implementation, initial experience, and learning curve." J Trauma **42**(3): 384-388; discussion 388-390.

Tipler, P. S., J. Pamplin, V. Mysliwiec, D. Anderson and C. A. Mount (2013). "Use of a protocolized approach to the management of sepsis can improve time to first dose of antibiotics." J Crit Care **28**(2): 148-151.

Tulloch, L. G., J. D. Chan, D. J. Carlbom, M. J. Kelly, T. H. Dellit and J. B. Lynch (2015). Epidemiology and Microbiology of Sepsis Syndromes in a University-Affiliated Urban Teaching Hospital and Level-1 Trauma and Burn Center. J Intensive Care Med.

Valentin, A., B. Jordan, T. Lang, M. Hiesmayr and P. G. Metnitz (2003). "Gender-related differences in intensive care: a multiple-center cohort study of therapeutic interventions and outcome in critically ill patients." Crit Care Med **31**(7): 1901-1907.

van der Vegt, A. E., M. Holman and J. C. ter Maaten (2012). "The value of the clinical impression in recognizing and treating sepsis patients in the emergency department." Eur J Emerg Med **19**(6): 373-378.

van der Wekken, L. C., N. Alam, F. Holleman, P. van Exter, M. H. Kramer and P. W. Nanayakkara (2016). "Epidemiology of Sepsis and Its Recognition by Emergency Medical Services Personnel in the Netherlands." Prehosp Emerg Care **20**(1): 90-96.

Velmahos, G. C., D. Demetriades, M. Ghilardi, P. Rhee, P. Petrone and L. S. Chan (2004). "Life support for trauma and transport: a mobile ICU for safe in-hospital transport of critically injured patients." J Am Coll Surg **199**(1): 62-68.

Vieillard-Baron, A., S. Prin, K. Chergui, O. Dubourg and F. Jardin (2003). "Hemodynamic instability in sepsis: bedside assessment by Doppler echocardiography." Am J Respir Crit Care Med **168**(11): 1270-1276.

Vincent, J. L., R. Moreno, J. Takala, S. Willatts, A. De Mendonca, H. Bruining, C. K. Reinhart, P. M. Suter and L. G. Thijs (1996). "The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine." Intensive Care Med **22**(7): 707-710.

Vincent, J. L., D. R. Nelson and M. D. Williams (2011). "Is worsening multiple organ failure the cause of death in patients with severe sepsis?" Crit Care Med **39**(5): 1050-1055.

Warren, J., R. E. Fromm, Jr., R. A. Orr, L. C. Rotello, H. M. Horst and M. American College of Critical Care (2004). "Guidelines for the inter- and intrahospital transport of critically ill patients." Crit Care Med **32**(1): 256-262.

Wesnes, K. A., M. B. Walker, L. G. Walker, S. D. Heys, L. White, R. Warren and O. Eremin (1997). "Cognitive performance and mood after a weekend on call in a surgical unit." Br J Surg **84**(4): 493-495.

Wichmann, M. W., D. Inthorn, H. J. Andress and F. W. Schildberg (2000). "Incidence and mortality of severe sepsis in surgical intensive care patients: the influence of patient gender on disease process and outcome." Intensive Care Med **26**(2): 167-172.

- Wisdom, A., V. Eaton, D. Gordon, S. Daniel, R. Woodman and C. Phillips (2015). "INITIAT-E.D.: Impact of timing of INITiation of Antibiotic Therapy on mortality of patients presenting to an Emergency Department with sepsis." Emerg Med Australas **27**(3): 196-201.
- Wu, E. B., N. Arora, A. C. Eisenhauer and F. S. Resnic (2008). "An analysis of door-to-balloon time in a single center to determine causes of delay and possibilities for improvement." Catheter Cardiovasc Interv **71**(2): 152-157.
- Wunsch, H., J. Mapstone, T. Brady, R. Hanks and K. Rowan (2004). "Hospital mortality associated with day and time of admission to intensive care units." Intensive Care Med **30**(5): 895-901.
- Xanthos, T., K. Stroumpoulis, E. Bassiakou, E. Koudouna, I. Pantazopoulos, A. Mazarakis, T. Demestiha and N. Iacovidou (2011). "Glidescope((R)) videolaryngoscope improves intubation success rate in cardiac arrest scenarios without chest compressions interruption: a randomized cross-over manikin study." Resuscitation **82**(4): 464-467.
- Yokota, P. K., A. R. Marra, M. D. Martino, E. S. Victor, M. S. Durao, M. B. Edmond and O. F. dos Santos (2014). "Impact of appropriate antimicrobial therapy for patients with severe sepsis and septic shock-a quality improvement study." PLoS One **9**(11): e104475.
- Zahar, J. R., J. F. Timsit, M. Garrouste-Orgeas, A. Francais, A. Vesin, A. Descorps-Declere, Y. Dubois, B. Souweine, H. Haouache, D. Goldgran-Toledano, B. Allaouchiche, E. Azoulay and C. Adrie (2011). "Outcomes in severe sepsis and patients with septic shock: pathogen species and infection sites are not associated with mortality." Crit Care Med **39**(8): 1886-1895.
- Zipfel, D. r. n. A., D.-B. R. Ingenpaß and P. D. m. K.-E. Grund (2012). "Sonden legen - Nasogastrale Sonden." Lege artis **2**: 40-44.

10. Tabellenverzeichnis

Tabelle 01: Sepsis-related Organ Failure Assessment Score (SOFA-Score).....	3
Tabelle 02: Diagnosekriterien für Sepsis, schwere Sepsis und septischen Schock nach den Leitlinien von AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. 2010).....	4
Tabelle 03: Häufig verwendete Therapieebündel zur Behandlung der Sepsis	5
Tabelle 04: Ausgewertete Faktoren mit Bezug zum Patienten	11
Tabelle 05: Ausgewertete Faktoren mit Bezug zur Diagnosestellung.....	12
Tabelle 06: Schichtwechselzeiten des Pflegepersonals auf der Intensivstation.	13
Tabelle 07: Schichtwechselzeiten des ärztlichen Personals auf der Intensivstation.	14
Tabelle 08: Ausgewertete Untersuchungen und Prozeduren zwischen Beginn der schweren Sepsis und Beginn der antibiotischen Therapie.	14
Tabelle 09: Testmatrix für die schließende Statistik.	16
Tabelle 10: Alters und Geschlechtsverteilung der Patienten sowie Angabe der jeweiligen Zeit bis zur Gabe des Antibiotikums und Überlebensraten.....	17
Tabelle 11: Überblick über die Ergebnisse im Hinblick auf die Therapiezeit und Mortalität.....	18
Tabelle 12: Therapiezeiten der Patienten, die an Tag 28 gelebt haben bzw. gestorben sind. Zudem Angabe der mittleren Behandlungsdauer in den Gruppen.....	19
Tabelle 13: Ursprung der Sepsis und vorbestehend Antibiotikatherapie. Mit Angabe der jeweiligen Therapiezeit und Überlebensrate.	20
Tabelle 14: Auswertung nach dem Vorliegen eines septischen Schocks sowie der Summe der Organdysfunktionen, die innerhalb von 12 Stunden nach Beginn der schweren Sepsis aufgetreten sind.	21
Tabelle 15: Darstellung der Ergebnisse gruppiert danach, ob die Organdysfunktion im Labor festgestellt wurde.....	21
Tabelle 16: Ort der Diagnosestellung sowie Anzahl der untersuchenden Ärzte in der Notaufnahme. Mit Angabe der jeweiligen Therapiezeit und Überlebensrate.	22
Tabelle 17: Ergebnisse im Hinblick darauf, ob die Patienten vor Gabe des Antibiotikums auf die Intensivstation verlegt wurden oder danach.	23
Tabelle 18: Darstellung der Therapiezeiten der sechs Patienten mit dokumentierter Differenz zwischen Anordnung und Gabe des Antibiotikums sowie die absolute Verzögerung in Minuten.	23
Tabelle 19: Vergleich der Patienten, die ihr Antibiotikum nach Anordnung verzögert bekommen haben mit denen ohne dokumentierte Verzögerung nach Anordnung.....	24
Tabelle 20: Therapieänderung der Antibiotikatherapie innerhalb der ersten fünf Tage mit Angabe der Therapiezeit.	24
Tabelle 21: Auswertung der Freitexteingabe für den dokumentierten Mehraufwand in der Patientenversorgung sowie die Häufigkeit, mit der die Situationen vorgefunden wurden.	24
Tabelle 22: Auswertung der Freitexteingabe für den dokumentierten Mehraufwand in der Patientenversorgung sowie die Häufigkeit, mit der die Situationen vorgefunden wurden.	25
Tabelle 23: Untersuchung des Sepsisbeginns im Hinblick auf Koexistenz bestimmter zeitbezogener Faktoren.....	25
Tabelle 24: Auswertung des Beginns der Sepsis in Bezug zum Schichtwechsel.	26
Tabelle 25: Therapiezeit und Mortalität im Hinblick auf die Summe der pro Patient durchgeführten Untersuchungen und Prozeduren vor Gabe des Antibiotikums.	27
Tabelle 26: Auswertung gruppiert nach mittlerer Zeit bis zur Gabe des Antibiotikums in Stunden.	81
Tabelle 27: Zeit bis zur Gabe des Antibiotikums der Patienten, für die eine bestimmte Untersuchung bzw. Prozedur vor Gabe des Antibiotikums durchgeführt wurde.....	82

Tabelle 28: Auswertung nach Art der Prozedur/Untersuchung im Hinblick darauf, ob die Patienten an Tag 28 nach Beginn der schweren Sepsis gelebt haben. 83

11. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Darstellung der untersuchten Patientenkohorten mit Einschlusszahlen	8
Abbildung 2: Dokumentationsbogen zur Erfassung der Studienteilnehmer.	79
Abbildung 3: Das für die Eingabe der Daten dieser Studie eigens programmierte Eingabeformular im Programm Excel.....	80

12. Verzeichnis der Diagramme

Diagramm 1: Anzahl der Patienten gruppiert nach der Therapiezeit aufgerundet auf ganze Stunden.	18
Diagramm 2: Anteil der verstorbenen Patienten innerhalb von 28 Tagen nach Sepsisbeginn.	19
Diagramm 3: Darstellung der mittleren Therapiezeit in Abhängigkeit von der Summe der durchgeführten Untersuchungen und Prozeduren pro Patient.....	28

13. Anhang

<p>Patienten-Erhebungsbogen</p> <p>Patientennummer: Patientalter: Geschlecht: M W Beginn schwere Sepsis / Septischer Schock: Datum: Uhrzeit: Neue sepsisbedingte antimikrobielle Therapie: Datum: Uhrzeit: <i>Wenn Zeit zwischen Sepsisbeginn und Antibiotikagabe > 0 dann Ursachenforschungsbogen ausfüllen!</i></p> <p>Ort der Diagnosesstellung: Intensiv/IMC OP von 1 Arzt aufgenommen Normalstation Notarzt von 2 Ärzten aufgenommen</p> <p>Ursprung der Infektion: ambulant erworben nosokomial (ITS/IMC) nosokomial (Normalstation)</p> <p>Anzahl neuer Organdysfunktionen (ODF): (innerhalb von 12h) Septischer Schock? Ja Nein (innerhalb von 12h) Vorbestehende Antibiöse? Ja Nein Dauer der Gabe vor Sepsisbeginn: (in Tagen)</p> <p>Status Tag 5: Gab es eine antimikrobielle Therapieänderung in den ersten 5 Tagen? Nein Eskalation Deeskalation Status Tag 28: überlebt verstorben</p> <p>Datum Entlassung Intensiv: Datum Entlassung Krankenhaus:</p>	<p>Ursachenforschung</p> <p>antimikrobielle Therapie (Uhrzeit): (wenn Differenz zw. Anordnung und Gabe dokumentiert) Medikament Uhrzeit Anordnung Uhrzeit Gabe</p> <p>Wenn erste Organdysfunktion im Labor: (Angabe der Uhrzeiten) Telefonisch weitergegeben? Ja: Nein: Erste ODF in BGA:</p> <p>Eingang = Röhrenchen in Maschine fertig Ausgang = MTA hat es in PC gestellt Befund = das erste mal gedruckt</p> <p>Diagnostik zwischen Sepsisbeginn und antimikrobieller Therapie? - wenn ja - Angabe + Uhrzeit!</p> <p><input type="checkbox"/> MRT <input type="checkbox"/> CT <input type="checkbox"/> Sonographie <input type="checkbox"/> Echokardiographie <input type="checkbox"/> Röntgen auf Station <input type="checkbox"/> Bronchoskopie <input type="checkbox"/> Röntgen in Radiologie <input type="checkbox"/> EKG <input type="checkbox"/> BGA <input type="checkbox"/> U-Status/Urikult <input type="checkbox"/> Blutkultur <input type="checkbox"/> Mikrobiologie</p> <p>Prozeduren zwischen Sepsisbeginn und antimikrobieller Therapie? - wenn ja - Angabe + Uhrzeit!</p> <p><input type="checkbox"/> Operation <input type="checkbox"/> Beginn neue medik. Kreislaufunterstützung <input type="checkbox"/> Arterieller Zugang <input type="checkbox"/> Dialyse/Hämofiltration <input type="checkbox"/> Zentraler Venenkatheter <input type="checkbox"/> medikamentöse/mechanische Fixierung d.P. <input type="checkbox"/> Blasenkatheter <input type="checkbox"/> ≥ 5 neue Medikamente: <input type="checkbox"/> Intubation (außerhalb OP) <input type="checkbox"/> Freitext - Ursache für zeitlichen Mehraufwand: <input type="checkbox"/> NIV <input type="checkbox"/> Magensonde <input type="checkbox"/> Transfusion</p> <p>Patient verlegt zwischen Sepsisbeginn und antimikrobieller Therapie? von nach Uhrzeit:</p>
--	--

Nr.: fertig ausgefüllt: fertig eingegeben:

Abbildung 2: Dokumentationsbogen zur Erfassung der Studienteilnehmer.

ODF = Organdysfunktion, BGA = Blutgasanalyse, MRT = Magnetresonanztomographie, CT = Computertomographie, EKG = Elektrokardiogramm, NIV = Nichtinvasive Ventilation, OP = Operationssaal, M = männlich, W = weiblich.

The image displays four screenshots of a data entry form titled "Eingabeformular" (Data Entry Form), organized into four quadrants. Each screenshot shows a different section of the form, with a navigation bar at the top containing "Patientendaten", "Seite2", "Ursachenforschung 1", "Ursachenforschung 2", and "Kontrolle".

- Top-Left Screenshot:** Shows the "Patientendaten" section. Fields include "Nummer", "Alter", "Sepsisbeginn:", "Antibiotikagabe:", and "Anordnung Antibiotikum:". A red warning message states: "Achtung! - Datumseingabe im Format: TT.MM.JJ HH.MM !!!". Below the fields is a "Notizen" text area. At the bottom, there are navigation arrows, a field for "Hier taucht die Nummer auf", a checkbox for "Datensatz fertig", and a "Speichern" button.
- Top-Right Screenshot:** Shows the "Ursachenforschung 1" section. Fields include "Ort der Diagnosestellung:", "Ursprung der Infektion:", and "Anzahl neuer Organdysfunktionen:". A checkbox for "Vorbestehende Antibiose?" is followed by "Dauer der Gabe vor Sepsisbeginn:". A section for "Therapieänderung in den ersten 5 Tagen?" includes radio buttons for "Nein", "Eskalation", and "Deeskalation". "Entlassung Intensiv:" and "Entlassung Krankenhaus:" are followed by a "Status Tag 28" section with radio buttons for "verstorben" and "überlebt". A section for "Kommt Patient in meine Studie?" includes radio buttons for "Ja! -> Weiter mit Ursachenforschung!" and "Nein! -> Speichern und Datensatz fertig markieren!". Navigation and save elements are at the bottom.
- Bottom-Left Screenshot:** Shows the "Ursachenforschung 2" section. A section titled "Erste Organdysfunktion im Labor?" includes fields for "Probeneingang:", "in Maschine fertig:", "von MTA in PC gestellt:", and "Erster Ausdruck:". A checkbox for "Patient nach Sepsisbeginn verlegt worden?" is followed by a date field. The same red warning message is present. Navigation and save elements are at the bottom.
- Bottom-Right Screenshot:** Shows the "Kontrolle" section. Two sections of checkboxes are present: "Welche Diagnostik fand bis Antibiotikagabe statt?" (including MRT, CT, Ustatus, Sonographie, Herzecho, Mikrobiologie, Röntgen auf Station, Bronchoskopie, BGA, Röntgen in Radiologie, EKG, Blutkultur, Blutabnahme Standardlabor) and "Welche Prozeduren fanden vor Antibiotikagabe statt?" (including Operation, Magensonde, Arterieller Zugang, Neubeginn Noradrenalin, ZVK, Dialyse/Hämofiltration, Reanimation, medikamentöse/mechanische Fixierung, Punktion (z.B. Abszeß), Mehr als 5 neue Medikamente, Blasenkatheter, Beatmung sonstige (z.B. NIV), Intubation, Transfusion). Fields for "Pflegerischer Mehraufwand weil:" and "Sonstiges:" are also present. Navigation and save elements are at the bottom.

Abbildung 3: Das für die Eingabe der Daten dieser Studie eigens programmierte Eingabeformular im Programm Excel.

Tabelle 26: Auswertung gruppiert nach mittlerer Zeit bis zur Gabe des Antibiotikums in Stunden.

Mittlere Therapiezeit in Stunden	Anzahl	Prozent aller Patienten	Überlebt an Tag 28 (Anzahl)	Überlebt an Tag 28 (Prozent)
-22	1	0,9 %	1	100 %
-20	3	2,7 %	1	33 %
-18	1	0,9 %	1	100 %
-17	1	0,9 %	0	0 %
-15	1	0,9 %	0	0 %
-12	1	0,9 %	1	100 %
-11	1	0,9 %	1	100 %
-7	2	1,8 %	1	50 %
-6	1	0,9 %	1	100 %
-5	1	0,9 %	1	100 %
-4	2	1,8 %	2	100 %
-3	2	1,8 %	1	50 %
-2	4	3,5 %	4	100 %
-1	9	8 %	6	67 %
0	2	1,8 %	2	100 %
1	19	16,8 %	13	68 %
2	17	15 %	13	77 %
3	14	12,4 %	9	64 %
4	4	3,5 %	2	50 %
5	5	4,4 %	5	100 %
6	7	6,2 %	5	71 %
7	2	1,8 %	2	100 %
8	1	0,9 %	0	0 %
9	5	4,4 %	3	60 %
10	1	0,9 %	1	100 %
12	1	0,9 %	1	100 %
13	1	0,9 %	0	0 %
14	1	0,9 %	0	0 %
16	1	0,9 %	1	100 %
19	1	0,9 %	1	100 %
22	1	0,9 %	1	100 %

Angegeben ist die Anzahl der Patienten, gruppiert nach der Dauer bis zur Gabe des Antibiotikums in Stunden. Zudem ist angegeben, wie viele Patienten in den jeweiligen Gruppen an Tag 28 lebten. Zeitpunkt null = Beginn der ersten Organdysfunktion. Therapiezeit = Zeit zwischen der ersten Organdysfunktion und Gabe des Antibiotikums aufgerundet auf ganze Stunden. Somit war bei den beiden Patienten mit "mittlerer Therapiezeit in Stunden = 0" der Sepsisbeginn und der Zeitpunkt der Gabe des Antibiotikums zur gleichen Uhrzeit.

Tabelle 27: Zeit bis zur Gabe des Antibiotikums der Patienten, für die eine bestimmte Untersuchung bzw. Prozedur vor Gabe des Antibiotikums durchgeführt wurde.

Prozeduren und Untersuchungen	Anzahl	Mittlere Therapiezeit	Differenz zur Vergleichsgruppe		
			Z-Wert	p-Wert	
Blutgasanalyse	39	245 (130 - 385)	166	-4,164	<0,001 *
Neubeginn Noradrenalin	37	180 (75 - 312)	50	-1,182	0,237
Blutabnahme	37	210 (117 - 475)	112	-3,084	0,002 *
≥ fünf neue Medikamente	29	210 (111 - 393)	97	-2,683	0,007 *
Elektrokardiogramm	26	190 (109 - 309)	74	-1,577	0,115
arterieller Katheter	24	253 (165 - 354)	149	-3,434	0,001 *
Computertomographie	19	210 (119 - 316)	75	-1,210	0,226
Blasenkatheter	19	204 (98 - 330)	78	-1,696	0,090
Anlage ZVK	15	245 (150 - 455)	125	-2,269	0,023 *
Röntgen auf Station	14	284 (146 - 565)	165	-3,103	0,002 *
Röntgen in der Radiologie	13	303 (133 - 643)	184	-2,524	0,012 *
Urin-Status/Urinkultur	12	339 (202 - 552)	216	-3,154	0,002 *
Mikrobiologie	11	303 (98 - 511)	173	-2,026	0,043 *
Operation	11	170 (45 - 330)	35	-0,328	0,743
Intubation	11	150 (85 - 495)	15	-0,552	0,581
medikamentöse/mechanische Fixierung	10	127 (81 - 416)	13	-0,124	0,902
Sonographie	8	312 (129 - 860)	179	-2,133	0,033 *
Blutkultur	8	193 (121 - 521)	58	-1,420	0,156
nichtinvasive Ventilation	8	405 (154 - 641)	277	-2,470	0,014 *
Magensonde	6	510 (366 - 838)	382	-3,380	0,001 *
Echokardiographie	5	285 (57 - 416)	135	-0,507	0,629
Transfusion	3	284		-0,013	1,000
Bronchoskopie	2	244		-0,940	0,380
Reanimation	1	511		-1,364	0,225
Dialyse	1	525		-1,408	0,200

Angabe der mittleren Therapiezeit in Minuten als Median mit Quartilen in der Klammer, Therapiezeit = Zeit zwischen Beginn der schweren Sepsis und erster antibiotischen Therapie, * = signifikantes Ergebnis mit $p < 0,05$. Vergleich der Patienten jeweils mit der Gruppe an Patienten, bei denen diese Maßnahme nicht durchgeführt wurde. Differenz zur Vergleichsgruppe = Unterschied der Therapiezeit in Minuten im Vergleich zu Patienten, die diese Maßnahme nicht vor Gabe des Antibiotikums erhalten hatten. Für Untersuchungen die bei weniger als fünf Patienten durchgeführt wurden, wurden kein Interquartilsabstand und keine Differenz zur Vergleichsgruppe berechnet.

Tabelle 28: Auswertung nach Art der Prozedur/Untersuchung im Hinblick darauf, ob die Patienten an Tag 28 nach Beginn der schweren Sepsis gelebt haben.

Prozeduren und Untersuchungen	Anzahl	Überlebt an Tag 28 (Anzahl)	Überlebt an Tag 28 (Prozent)	p-Wert
Blutgasanalyse	39	28	72 %	0,810
Neubeginn Noradrenalin	37	24	65 %	0,464
Blutabnahme	37	28	76 %	0,338
≥ fünf neue Medikamente	29	19	66 %	0,613
Elektrokardiogramm	26	20	77 %	0,439
arterieller Katheter	24	19	79 %	0,295
Computertomographie	19	14	74 %	0,781
Blasenkatheter	19	15	79 %	0,401
Anlage ZVK	15	11	73 %	1,000
Röntgen auf Station	14	9	64 %	0,749
Röntgen in der Radiologie	13	9	69 %	1,000
Urin-Status/Urinkultur	12	8	67 %	0,745
Mikrobiologie	11	10	91 %	0,159
Operation	11	11	100 %	0,028 *
Intubation	11	5	46 %	0,078
medikamentöse/mechanische Fixierung	10	8	80%	0,715
Sonographie	8	7	88 %	0,424
Blutkultur	8	6	75 %	1,000
nichtinvasive Ventilation	8	6	75 %	1,000
Magensonde	6	4	67 %	1,000
Echokardiographie	5	4	80%	1,000
Transfusion	3	3	100 %	0,550
Bronchoskopie	2	2	100 %	1,000
Reanimation	1	1	100 %	1,000
Dialyse	1	0	0 %	

Berechnung des P-Wertes anhand des Fishers Exakten Tests, * = signifikantes Ergebnis mit $p < 0,05$. Vergleich der Patienten jeweils mit der Gruppe an Patienten, bei denen diese Maßnahme nicht durchgeführt wurde.

14. Danksagung

Diese Arbeit wäre nicht möglich ohne die Menschen um mich herum, daher gilt diese Seite ihnen:

Vielen Dank an Prof. Dr. Mehilli für Ihr fachliches Gespür, für Ihr Vertrauen und Ihre Unterstützung darin diesen Weg mit mir zu Ende zu gehen!

Danke Prof. Dr. Zrenner, dass Sie es mir ermöglicht haben, eine Promotion an einem nichtuniversitären Haus durchzuführen. Ihre Unterstützung meiner Arbeit im Berufsleben und der Promotion war stets präsent. Vielen Dank!

Danke Prof. Dr. Anetseder, dass Sie meinem Promotionswunsch einen Weg gebahnt haben. Danke für Ihr Networking und Mentoring. Danke, dass Sie sich die Zeit genommen haben die Arbeit ausführlich zu kritisieren und kommentieren! Und Danke, dass Sie meine Promotion nicht aus den Augen verloren haben, ich schätze Ihre Unterstützung sehr!

Vielen Dank an all die Rechtschreibfehlersucher und Schachtelsatzfinder aus meinem Freundeskreis, die in den letzten Jahren kleinere und größere Teile der Arbeit von mir vorgelegt bekamen und mich auf so manche Unvereinbarkeit mit der deutschen Grammatik hingewiesen haben.

Und an den Schluss, da gehören die Menschen, die am wenigsten an der Arbeit mitgewirkt haben und trotzdem den größten Anteil an ihr haben: Vielen Dank an meine Familie! An meine Eltern für eure bedingungslose Unterstützung! Und am allermeisten an Markus, dafür dass du jeden Tag an meiner Seite stehst!

Danke!