



CrossMark

Frank M. Brunkhorst<sup>1,2,3</sup> · Petra Gastmeier<sup>4</sup> · Muna Abu Sin<sup>5</sup><sup>1</sup> Integriertes Forschungs- und Behandlungszentrum (IFB) Zentrum für Sepsis und Sepsisfolgen (CSCC), Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland<sup>2</sup> Klinik für Anaesthesiologie und Intensivmedizin, Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland<sup>3</sup> Zentrum für Klinische Studien, Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland<sup>4</sup> Institut für Hygiene und Umweltmedizin, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland<sup>5</sup> Nosokomiale Infektionen, Surveillance von Antibiotikaresistenz und -verbrauch, Abteilung für Infektionsepidemiologie, Robert Koch-Institut, Berlin, Deutschland

# Aktuelle Aspekte zur Definition und Diagnostik der Sepsis und Antibiotikaresistenz

## Gegenwärtige Problematik der Sepsisdefinition und -diagnostik

Die frühzeitige Identifizierung von Patienten mit Sepsis ist von hoher Bedeutung, da eine frühzeitige Therapie die Überlebenswahrscheinlichkeit erhöhen kann. Im Gegensatz zu anderen akut lebensbedrohlichen Erkrankungen (wie z. B. dem Herzinfarkt) stehen jedoch derzeit keine diagnostischen bettseitigen Kriterien zur Verfügung, um Patienten mit Sepsis bzw. solche mit hohem Risiko für die Entwicklung einer Sepsis zuverlässig zu identifizieren. Im Folgenden sollen aktuelle Unterschiede und Probleme bei der Definition und Dokumentation der Sepsis in Deutschland beschrieben und verglichen werden.

Die bisher verwendeten Sepsisdefinitionen (*Sepsis-1*) beruhen auf dem Konzept von SIRS (Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom), welches von einer Expertenkommission im Jahr 1992 vorgeschlagen [1] und von einer weiteren Expertenkommission im Jahre 2001 (*Sepsis-2*) modifiziert wurde [2]. Die SIRS-Kriterien, die eine Hypo- ( $\leq 36^\circ\text{C}$ ) oder Hyperthermie ( $\geq 38^\circ\text{C}$ ), Tachykardie ( $\geq 90/\text{min}$ ), Tachypnoe ( $\geq 20/\text{min}$ ) sowie eine Leukozytose  $\geq 12.000/\mu\text{l}$  oder Leukopenie  $\leq 4000/\mu\text{l}$  und/oder Linksverschiebung  $> 10\%$  beinhalten, wurden jedoch bisher nie systematisch evaluiert. Vielmehr

wurden diese Kriterien nach ihrer Einführung in das International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD) und vor dem Hintergrund der fallpauschalenbezogenen Krankenhausstatistiken (Diagnosis Related Groups, DRG) vielfach herbeigezogen, um Krankenhauserlöse zu optimieren. Die auf Krankenhauserlassungs-Statistiken beruhenden epidemiologischen Analysen, welche bei Vorliegen von zwei SIRS-Kriterien bei Verdacht auf eine Infektion bereits eine „Sepsis“-Kodierung gestatten, haben zu einer „Verwässerung“ der realen Sepsishäufigkeit und -sterblichkeit geführt sowie in jüngster Zeit zu fragwürdigen „Sepsis-Qualitätskontrollinitiativen“ mit konkurrierenden Vergleichen der „Sepsis“-assoziierten Sterblichkeit zwischen einzelnen Krankenhäusern. So konnten Gaieski et al. unter Verwendung von administrativen Daten aus den USA, die auf Krankenhauserlassungs-Kodierungen beruhen, zeigen, dass die relative Krankenhaussterblichkeit in den Jahren 2004–2009 zwar abgenommen hat, aber die absolute Anzahl verstorbener Patienten kontinuierlich angestiegen ist [3].

Eine jüngste ebenfalls auf Krankenhauserlassungsdaten beruhende retrospektive Erhebung aus Deutschland zeigte für 2011 entsprechend dem Sepsis-1 Konzept kodierte 164.109 Fälle mit „Sepsis“ sowie 115.421 Fälle mit „schwerer“

Sepsis und septischem Schock auf. Die Krankenhaussterblichkeit bei „schwerer“ Sepsis/Schock wurde mit insgesamt 43,6 %, bei „Sepsis“ mit 10,6 % angegeben [4]. Valide Daten zur Epidemiologie der Sepsis sind bisher – bis auf wenige mittels prospektiv aktiver Datenerfassung erhobene monozentrische Registerdaten – nicht verfügbar [5]. Erste Langzeitergebnisse liegen für das Universitätsklinikum Jena bei 1976 Patienten, davon ca. 50 % mit nosokomialer Sepsis, vor. Die Krankenhaussterblichkeit betrug 44,7 %, nach sechs Monaten stieg die Sterblichkeit auf 58,5 % und nach 48 Monaten auf 74,2 % an [5].

## Neue Definition der Sepsis: „Sepsis-3“

Im Februar 2016 hat nun die „Sepsis-3 Task Force“, eine internationale Arbeitsgruppe der European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) und der Society of Critical Care Medicine (SCCM), die Sepsis auf wissenschaftlicher Basis neu definiert, um diesen Inkonsistenzen zu entgegnen [6–8]. Erstmals wurde dabei die *Sepsisdiagnose in Krankenhäusern*, also auch auf Normalstationen und in Notaufnahmen, in den Vordergrund gestellt. *Sepsis wird demnach immer durch eine akut lebensbedrohliche, weil dysregulierte Wirtsreaktion (Organdysfunktion) auf eine Infektion verursacht*. Der Begriff der „schweren“ Sepsis entfällt, weil es

eine „leichte“ Sepsis in diesem Konzept nicht gibt. Die Autoren schlagen vor, stattdessen folgerichtig von einer „Infektion“ zu sprechen. Für die Erfassung der Sepsis-assoziierten Organdysfunktion wird eine Veränderung des Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Score um  $\geq 2$  Punkte vorgeschlagen. Dieser etablierte Score, der sechs Organsysteme nach vier Schweregraden der Organdysfunktion einstuft und 0–24 Punkte umfasst, ist jedoch aufwendig und daher in der klinischen Routine außerhalb der Intensivstation zum bettseitigen Screening ungeeignet.

Daher hat die Sepsis-3 Task Force einen einfachen diagnostischen Score – „quick“ SOFA (qSOFA) – entwickelt, um Patienten mit hohem Risiko für eine Sepsis zu identifizieren. Dazu analysierte die Sepsis-3 Task Force mehrere, sehr große Krankenhausdatenbanken von insgesamt 850.000 Patienten mit vermuteter Infektion (definiert durch eine Kombination von Antibiotikagabe und mikrobiologischer Diagnostik innerhalb eines bestimmten Zeitfensters). Eine derartig große Kohorte wurde bei den bisher verwendeten Sepsisdefinitionen nie untersucht. Ein weiterer großer Unterschied: Lediglich 10 % der Patienten befanden sich zum Zeitpunkt des Einschlusses auf Intensivstationen.

### Sepsis-3: Methodik

Basierend auf routinemäßig verfügbaren klinischen Daten, identifizierten die Autoren robuste Risikofaktoren, welche über das Baseline-Risiko hinaus den Übergang von einer lokal begrenzten Infektion mit geringem Sterberisiko in eine Sepsis mit hohem Sterberisiko anzeigen. Hierzu waren geeignete statistische Verfahren erforderlich, da es gegenwärtig keinen Goldstandard für die Diagnose einer Sepsis gibt. Denn nur wenn ein Goldstandard für eine Erkrankung existiert, ist es möglich, Patientenmerkmale in richtig positive (Fälle mit Sepsis), richtig negative (Kontrollen ohne Sepsis) bzw. falsch positive und falsch negative einzuordnen, um Sensitivität und Spezifität zu berechnen. Wenn kein Goldstandard vorliegt, kann eine solche Zuordnung nicht vorgenommen

werden. Stattdessen muss der Wert eines Tests hinsichtlich seiner Performance über verschiedene Aspekte der Validität, Reliabilität und Nützlichkeit hinweg beurteilt werden. Die Hauptdomäne, die zur Beurteilung von qSOFA verwendet wurde, war die prädiktive Validität. Die prädiktive Validität ermöglicht eine Abschätzung, inwieweit potenzielle Kriterien, die in einer Population mit dem Risiko einer nicht zuverlässig messbaren Erkrankung (Sepsis) angewandt werden, bestimmte Outcomes häufiger vorhersagen. Dabei wurde als wichtigster Outcome-Parameter die Krankenhaussterblichkeit ausgewählt, weil Sepsis im Gegensatz zu einer lokal begrenzten Infektion ohne Organdysfunktion immer lebensbedrohlich ist. Da allerdings die Sterblichkeit nicht immer durch eine Sepsis verursacht sein kann, wurden neben der AUROC („Area Under the Receiver Operating Characteristic curve“) auch die Änderungen innerhalb jedes Dezils des Baseline-Risikos zu versterben, erfasst.

### Sepsis-3: „quick“ SOFA

Nach der Validierung in vier externen Datensätzen und mehreren Sensitivitätsanalysen enthielt das endgültige qSOFA-Modell drei Parameter: einen Glasgow Coma Scale Score von weniger als 15 (1 Punkt), systolischer Blutdruck von 100 mm Hg oder weniger (1 Punkt) sowie eine Atemfrequenz von 22/min oder mehr (1 Punkt). Bei Patienten mit Infektionen außerhalb der Intensivstation wies der qSOFA eine ähnliche oder bessere prädiktive Validität auf als andere komplexere Scores, wie der SOFA-Score oder das Logistic Organ Dysfunction System (LODS), die eine größere Anzahl von klinischen und Laborvariablen beinhalten. Bei Patienten mit Infektionen auf der Intensivstation hatte der qSOFA jedoch eine schlechtere prädiktive Validität.

### Sepsis-3: Kritik

Die neuen Sepsis-3 Definitionen und der qSOFA wurden nach dem Erscheinen der Originalpublikationen im Journal of the American Medical Association (JAMA) vielfach diskutiert. Befürworter der

SIRS-Kriterien bemängelten, dass SIRS durch die Sepsis-3 Taskforce aufgegeben wurde. Die Sepsis-3 Task Force hat die SIRS-Kriterien jedoch explizit weiter für die Diagnose einer Infektion empfohlen. Allerdings ist SIRS weder spezifisch noch besonders sensitiv für Infektionen. So berichteten Churpek et al., dass 50 % der Krankenhauspatienten SIRS mindestens einmal während ihres Krankenhausaufenthaltes aufwiesen, doch viele dieser Patienten hatten keine Infektion und benötigten keine antiinfektive Therapie [9]. Andererseits wiesen 64 % der 66.522 nicht intensivpflichtigen Patienten der Sepsis-3 Validierungskohorte des University of Pittsburgh Medical Center kein oder nur ein SIRS Kriterium zu dem Zeitpunkt auf, als eine mikrobiologische Diagnostik veranlasst und eine antimikrobielle Therapie eingeleitet wurde. Andere Autoren äußerten ihre Besorgnis, dass die neuen Definitionen die Diagnose der Sepsis verzögern und die Überlebenschancen senken könnten. Die Sepsis-3 Task Force hat jedoch empfohlen, die Behandlung nicht zu verzögern, bis die Patienten zwei oder mehr qSOFA-Kriterien erfüllen. Dieses war ja auch in der Vergangenheit so: Kaukonen et al. haben gezeigt, dass einer von acht Intensivpatienten mit Infektionsverdacht und neu aufgetretenem Organversagen weniger als zwei SIRS-Kriterien aufzeigt [10], diese Patienten wurden gleichwohl als „septische“ Patienten klinisch eingestuft und auch so behandelt.

### Sepsis-3: Validierungsstudien

Mittlerweile ist eine Vielzahl von z. T. wissenschaftlich hochrangigen Validierungsstudien aus zahlreichen Ländern publiziert, die das Sepsis-3 Konzept insgesamt bestätigen. Dieses ist angesichts des kurzen Zeitraums nach Erscheinen der drei Originalpublikationen im Februar 2016 einzigartig und zeigt das hohe internationale Interesse an einer Neuorientierung der Sepsisdefinitionen auf. Die drei Originalpublikationen liegen laut Altmetric [11] bereits jetzt in der Top 99 % Perzentile der am meisten zitierten neuen wissenschaftlich-medizinischen Publikationen aller Zeiten.

Freund et al. untersuchten die prädiktive Validität von qSOFA in einer exzellent geplanten prospektiven Studie über vier Wochen bei 879 Patienten mit Verdacht auf Infektion (medianes Alter 67 Jahre, Krankenhaussterblichkeit 8 %, 379 mit Atemwegsinfektionen), die auf 30 Notaufnahmen in Frankreich, der Schweiz, Spanien und Belgien behandelt wurden [12]. Die diagnostische Validität von qSOFA war vergleichbar dem SOFA-Score und die Hinzunahme von Laktatwerten verbesserte die Validität nicht. Die Krankenhaussterblichkeit betrug 3 % bei einem qSOFA < 2 und 24 % bei einem qSOFA ≥ 2. Die SIRS-Kriterien wiesen eine deutlich schlechtere Performance auf. Allerdings mussten 14 % der Patienten aufgrund nicht vollständiger qSOFA-Werte aus der Analyse ausgeschlossen werden. Raith et al. [13] untersuchten die prädiktive Validität von qSOFA in einer retrospektiven Analyse der Adult Patient Database der Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS). Grundlage der Analyse waren 184.875 Patienten (mittleres Alter: 62,9 Jahre, häufigste Diagnose: bakterielle Pneumonie [17,7 %], Krankenhaussterblichkeit: 18,7 %), die mit einer infektionsbezogenen primären Diagnose auf 182 Intensivstationen über einen Zeitraum von 16 Jahren aufgenommen wurden. Die Autoren bestätigten, dass die prädiktive Validität von qSOFA dem vollständigen SOFA-Score unterlegen ist. Die SOFA-Punktzahl erhöhte sich um zwei oder mehr Punkte bei 90,1 % der Patienten; 86,7 % wiesen zwei oder mehr SIRS-Kriterien auf, und 54,4 % hatten eine qSOFA-Score von 2 oder mehr. In der AUROC-Analyse zeigte SOFA (0,753; 99 % CI, 0,750–0,757) eine signifikant höhere prognostische Validität hinsichtlich der Krankenhaussterblichkeit als die SIRS-Kriterien (0,589; 99 % CI, 0,585–0,593) oder qSOFA (0,607; 99 % CI, 0,603–0,611).

### Sepsis-3: Schlussfolgerungen

Die Mehrzahl der seit Februar 2016 publizierten Validierungsstudien bestätigen die Ergebnisse der Sepsis-3 Task Force und belegen, dass der qSOFA-Score ein geeigneter Parameter ist, um Patienten

Bundesgesundheitsbl 2018 · 61:562–571 <https://doi.org/10.1007/s00103-018-2730-2>  
© Springer-Verlag GmbH Deutschland, ein Teil von Springer Nature 2018

F. M. Brunkhorst · P. Gastmeier · M. Abu Sin

## Aktuelle Aspekte zur Definition und Diagnostik der Sepsis und Antibiotikaresistenz

### Zusammenfassung

Die Krankenhaussterblichkeit von Patienten mit sekundärer Sepsis ist mit ca. 40 % unverändert hoch. Aufgrund methodischer Mängel der bisher verwendeten Definitionen fehlen jedoch valide Daten zur Epidemiologie der sekundären Sepsis, welche Vergleiche im nationalen und internationalen Kontext ermöglichen. Seit 2016 stehen neue klinische diagnostische Werkzeuge zur Verfügung, die auch für das Sepsisscreening außerhalb von Intensivstationen geeignet sind. Um der hohen Sterblichkeit der nosokomial verursachten Sepsis zu begegnen, sind auf diesem Gebiet neue Ansätze in der Früherkennung bei Risikopatienten erforderlich. Eine ausreichende Blutkulturabnahmerate sowie eine hohe präanalytische Qualität

sollten als Grundlage der Qualitätssicherung gerade im Bereich der nosokomialen Blutstrominfektionen etabliert werden, da ansonsten das Risiko eines Surveillance-Bias besteht. Daten der laborbasierten Antibiotikaresistenz-Surveillance (ARS) zeigen für MRSA in den letzten vier Jahren für Blutkulturisolate einen rückläufigen Trend. Im gramnegativen Bereich wird über diesen Zeitraum für viele der Erreger-Antibiotikakombinationen eine relativ stabile Resistenzsituation beobachtet.

### Schlüsselwörter

Sepsis · Nosokomiale Infektionen · Antibiotikaresistenz · Definitionen · Blutkulturdiagnostik

## Current aspects of the definition and diagnosis of sepsis and antibiotic resistance

### Abstract

Hospital mortality of patients with secondary sepsis remains high at around 40%. Because of the methodological deficiencies of the definitions used so far, valid epidemiological data on secondary sepsis that allow for national and international comparisons are lacking. Since 2016, new clinical diagnostic tools that are also suitable for sepsis screening outside of intensive care units have been available. To counteract the high mortality of nosocomial sepsis, new approaches to the early identification of at-risk patients are needed. An adequate blood culture sampling rate and a high preanalytical quality should be established as a basis for quality assurance, especially in the field

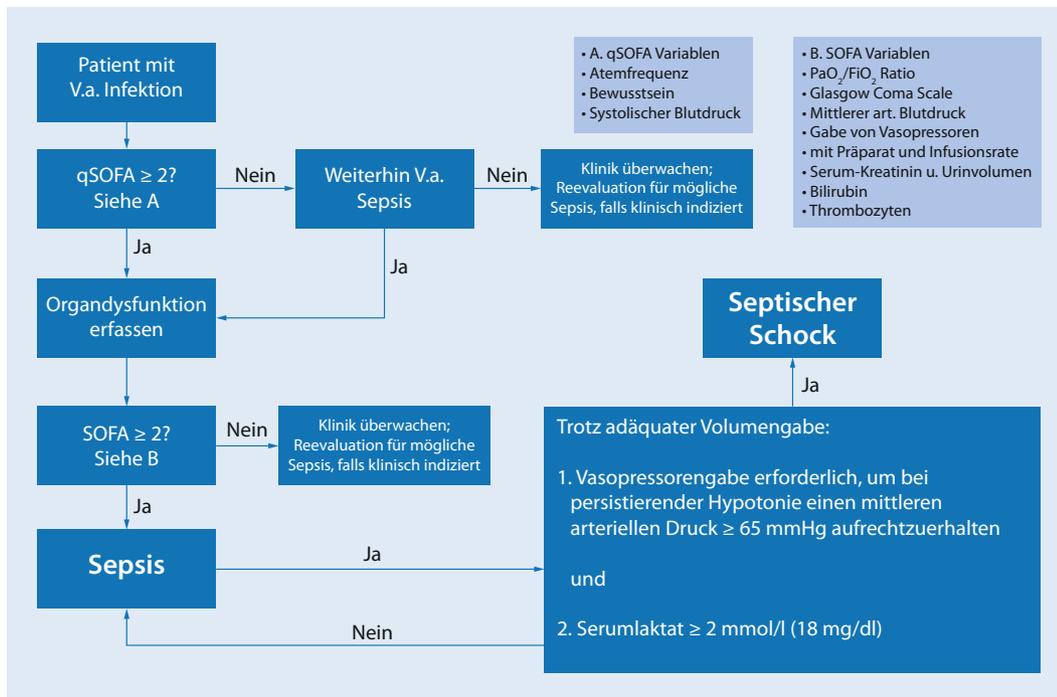
of nosocomial bloodstream infections; otherwise, there is a risk of surveillance bias. Data from laboratory-based antibiotic resistance surveillance on MRSA in blood culture isolates have shown a downward trend over the last 4 years. In Gram-negative pathogens, a relatively stable resistance situation has been observed over this period for many of the pathogen-antibiotic combinations.

### Keywords

Sepsis · Nosocomial infections · Antibiotic resistance · Definitions · Blood culture diagnostics

mit Infektionsverdacht auf das Vorliegen einer Sepsis zu screenen. Verglichen mit einem qSOFA-Score von 0 oder 1 Punkt haben Patienten mit einem qSOFA-Score von 2 und 3 Punkten ein 3- bis 14-fach erhöhtes Risiko zu versterben. Für die Diagnose der Sepsis schlägt die Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIN) den in **Abb. 1** dargestellten Algorithmus vor. Weitere prospektive Studien müssen zeigen, ob eine längs-

schnittliche und wiederholte Anwendung des qSOFA im intraindividuellen Verlauf sinnvoll ist. Darüber hinaus wäre eine prospektive kontrollierte Studie, die den klinischen Nutzen des qSOFA im Vergleich zu einer Standardbehandlung hinsichtlich harter Outcome-Parameter untersucht, von Bedeutung.



**Abb. 1** ◀ Algorithmus zum Sepsisscreening mittels qSOFA und Sepsisdiagnostik mittels SOFA

## Klinischer Stellenwert der Blutkulturdiagnostik

Der Nachweis von Mikroorganismen durch die Blutkultur (BK) ist für die Diagnostik und adäquate antimikrobielle Therapie der Sepsis unabdingbare Voraussetzung. Erst die Kenntnis des Erregers und seiner Antibiotika-Empfindlichkeit erlaubt nach Einleitung einer empirischen Initialtherapie gezielte antiinfektive Maßnahmen und stellt die Weichen für das weitere diagnostische Vorgehen. Dies verbessert die Prognose, verkürzt die Liegedauer und hilft, eine antiinfektive Übertherapie zu vermeiden.

## Defizite in der Blutkulturdiagnostik

Im klinischen Alltag deutscher Intensivstationen sind nur ca. 10 % der Blutkulturen bei Patienten mit Sepsis positiv, in klinischen Studien jedoch bis zu 40 % [14]. Der Anteil mikrobiologisch dokumentierter Infektionen hängt u. a. mit einer geringeren Größe des Krankenhauses und der damit verbundenen reduzierten Verfügbarkeit eines mikrobiologischen Labors am Standort der Klinik zusammen [14]. Ergebnisse eines europäischen Surveys legen nahe, dass u. a. die Transportzeit von der In-

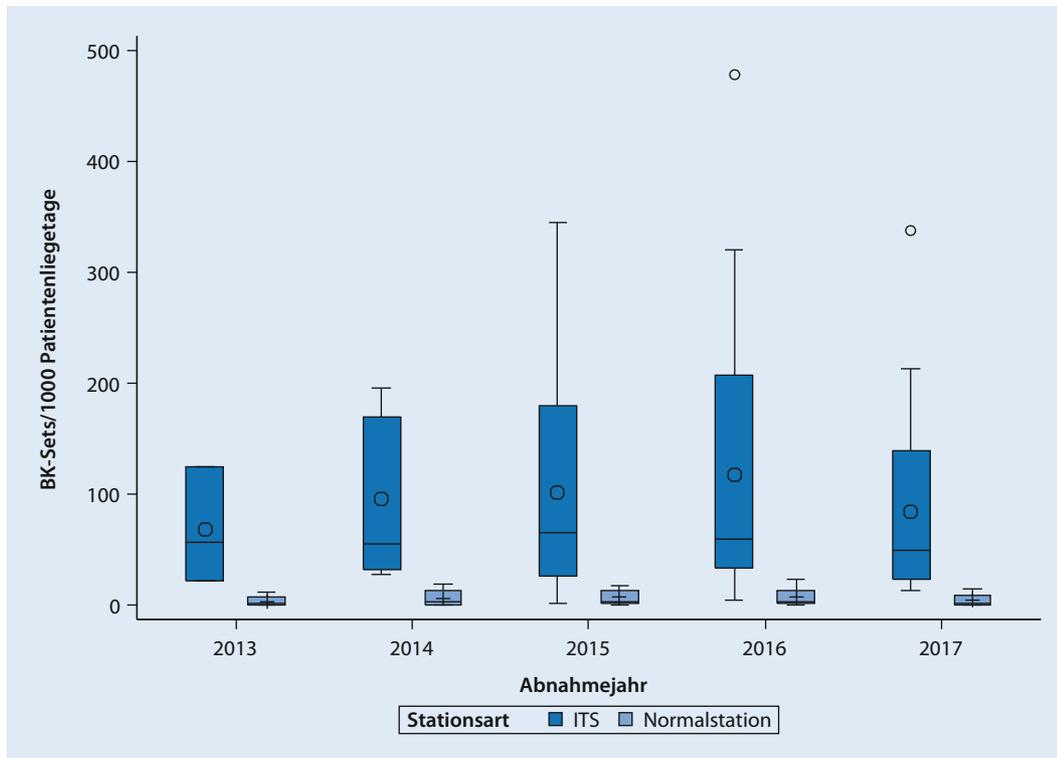
tensivstation zum mikrobiologischen Labor das Ergebnis der Befunde beeinflusst [15]. Der Zeitraum von der BK-Abnahme bis zur Bebrütung der Blutkulturflaschen in einem entsprechend temperierten Automaten („Bedside-to-Laboratory“ oder „Time-to-Incubation“) sollte 12 h nicht überschreiten [16]. Die mittleren Transportzeiten betragen in dem Survey von 2013 in Großbritannien und in Deutschland ca. 2 h, jedoch bis zu 20 h in deutschen dezentralen mikrobiologischen Laboren [15]. Weitere präanalytische Faktoren, welche das Untersuchungsergebnis ungünstig beeinflussen, sind u. a. eine unzureichende aseptische Punktionstechnik, eine Kontamination bei der Inokulation sowie ein zu geringes Blutvolumen und eine zu geringe Anzahl der erforderlichen Blutkulturen [16].

Laut EARS-Reports 2015 (EARS: European Antimicrobial Resistance Surveillance System; [17]) werden in deutschen Krankenhäusern lediglich 24,9 BK-Sets auf 1000 Patiententage entnommen, gegenüber 65,4 BK-Sets auf 1000 Patiententage in Großbritannien. Eine weitere Limitation der EARS-Net Datenbank ist, dass klinische patientenbezogene Daten zu demografischen Faktoren, Morbidität und Letalität nicht erhoben werden.

## Bedeutung der Blutkulturabnahmerate

Nach Daten des Krankenhaus-Infektions-Surveillance-Systems (KISS) sollten auf Intensivstationen mindestens 90 BK-Sets/1000 Patientenliegetage entnommen werden, da bei Blutstrominfektionen (BSI) ab einem Schwellenwert von 87 BK-Sets/1000 Patientenliegetage eine Sättigung der Nachweisrate eintritt, während unterhalb dieses Wertes eine Assoziation zwischen Diagnostikfrequenz und Infektionsraten besteht [18].

Die Bedeutung der Blutkulturabnahmerate in der Qualitätssicherung wurde bisher unzureichend berücksichtigt, stellt jedoch gerade in der Bewertung von Präventionsmaßnahmen von Gefäßkatheter-assoziierten Blutstrominfektionen einen eminent wichtigen Bias dar. In der „Matching Michigan“ Studie [19] variierte die Blutkulturabnahmerate zwischen den beteiligten Intensivstationen erheblich (median 138 Blutkulturen/1000 Patiententage; range 48–396). In den USA konnte zwar gezeigt werden, dass seit der Einführung von Pay-for-Performance-Maßnahmen die Rate Gefäßkatheter-assoziiertes Blutstrominfektionen von 2008 bis 2013 um etwa 50 % abnahm,



**Abb. 2** ◀ Blutkulturabnahmeraten pro 1000 Patiententage in den Jahren 2013–2017 innerhalb der AlertsNet Surveillance von Blutstrominfektionen im Freistaat Thüringen. BK Blutkultur, ITS Intensivstation

gleichzeitig nahm jedoch die Blutkulturabnahmerate – als zentraler Bestandteil der Diagnostik Gefäßkatheter-assoziiertes Blutstrominfektionen – um 31 % ab [20].

In Deutschland erfolgt die Bewertung der Blutkulturabnahmeraten durch das Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System auf Intensivstationen (KISS-ITS) des Nationalen Referenzzentrums für Surveillance von nosokomialen Infektionen (NRZ); für den Freistaat Thüringen werden die Raten regelmäßig durch das AlertsNet-Projekt des Center of Sepsis Control and Care (CSCC) des Universitätsklinikums Jena bewertet.

### KISS-ITS

Für die vergleichende Analyse der Blutkulturabnahme und der Rate an Gefäßkatheter-assoziierten Blutstrominfektionen in den Jahren 2006 und 2015 wurden 2.427.921 Patiententage von 644.575 Patienten auf 729 Intensivstationen ausgewertet. Auf den 90 KISS-Intensivstationen, welche die Daten 2006 und 2015 berichteten, verdoppelte sich die Häufigkeit der Blutkulturabnahmerate pro 1000 Patiententage von 57,8

(Interquartilbereich [IQR] 29,8–101,2) auf 128,2 (IQR 71,6–183,2). Gleichzeitig nahm die gepoolte mediane Rate an Gefäßkatheter-assoziierten Blutstrominfektionen um die Hälfte von 1 (IQR 0–2,4; 2006) pro 1000 Patiententage auf 0,5 (IQR 0–1,2; 2015) ab. Intensivstationen mit hohen Blutkulturabnahmeraten (200 bis 249 Blutkulturen pro 1000 Patiententage) hatten jedoch im Vergleich zu Intensivstationen mit geringerer Blutkulturabnahmerate (0–49 Blutkulturen pro 1000 Patiententage) eine höhere Rate an Gefäßkatheter-assoziierten Blutstrominfektionen (OR 1,7 [95 % CI 1,1–2,5]; [21]).

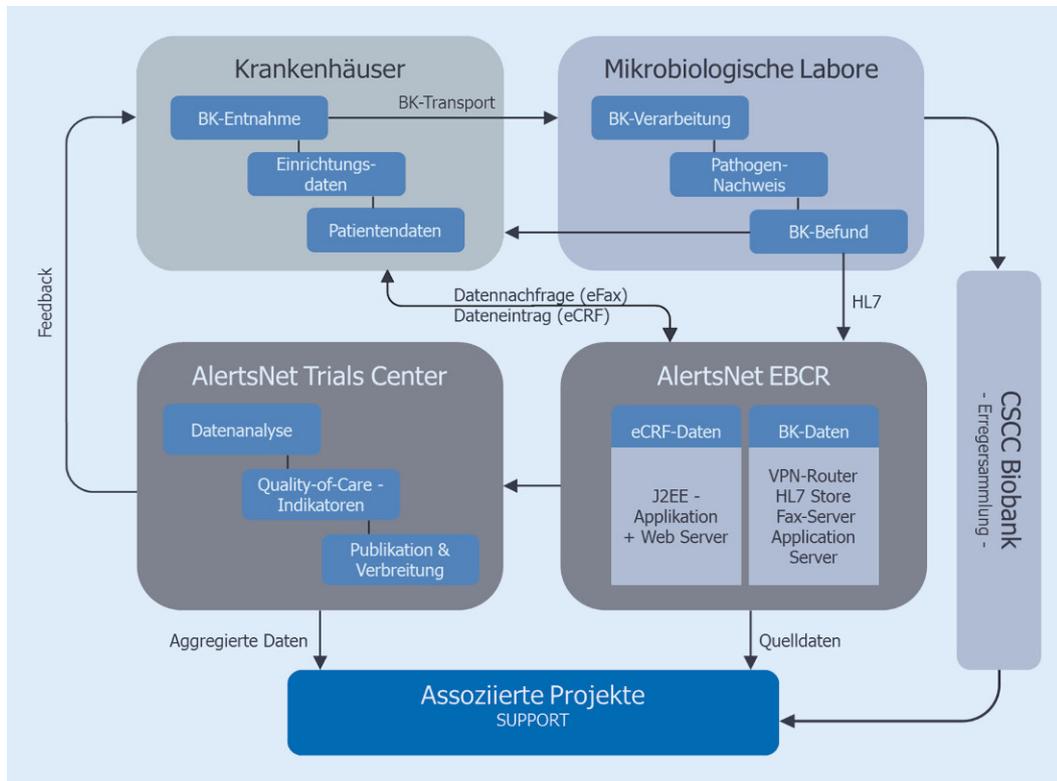
### AlertsNet

Im Jahre 2015 wurden innerhalb des AlertsNet (ausführlicher Abschnitt siehe unten) 9641 Betten (Gesamtliegetage:  $n = 2.979.491$ ) erfasst, davon 9191 Betten auf Normalstationen (Gesamtliegetage:  $n = 2.846.689$ ) und 450 Intensivbetten (Gesamtliegetage:  $n = 132.802$ ). Bei 46.828 Patienten wurden insgesamt 139.922 Blutkultursets abgenommen. Die Zahl der Blutkultursets lag auf Normalstationen im Median bei 387,5 (In-

terquartilbereich [IQR] 38–1325) Blutkultursets und die Abnahmerate bei 3,63 (IQR 2,2–13) Blutkultursets/1000 Patiententage. Auf Intensivstationen betrug die Zahl der abgenommenen Blutkultursets 538 (IQR 61–785) und die Blutkulturabnahmerate 66,07 (IQR 25,9–180,2) Blutkultursets/1000 Patiententage (▣ Abb. 2).

### Fazit zur Blutkulturdiagnostik

Eine ausreichende Blutkulturabnahmerate sowie eine hohe präanalytische Qualität sollten als Grundlage der Qualitätssicherung gerade im Bereich der nosokomialen Blutstrominfektionen etabliert werden, da ansonsten das Risiko eines Surveillance-Bias besteht. Hierbei ist auf die präzisen Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM), insbesondere zur Präanalytik [16], hinzuweisen. Auf Intensivstationen ist innerhalb der letzten Dekade eine Zunahme der Blutkulturabnahmerate zu beobachten, dieses dürfte auf gemeinsame Anstrengungen der Deutschen Sepsis-Gesellschaft (DSG) und des NRZ für nosokomiale Infektionen zurückzuführen sein, welche auf eine hin-



**Abb. 3** ◀ Beteiligte Institutionen und deren Aufgaben innerhalb von AlertsNet. BK Blutkultur, CSCC Integriertes Forschungs- und Behandlungszentrum Center for Sepsis Control and Care, Jena, EBCR „electronic blood culture registr“, eCRF „electronic case report form“

reichende mikrobiologische Diagnostik u. a. in der nationalen Sepsis-Leitlinie hingewiesen haben [22].

## Aktuelle Surveillance zur Sepsis in Deutschland

### AlertsNet – Surveillance zur Erfassung von Blutkultur-ergebnissen in Thüringen

Das seit 2013 seitens des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG), des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) sowie des Thüringer Ministeriums für Arbeit, Soziales, Gesundheit, Frauen und Familie (TMASGFF) geförderte thüringenweite prospektive populationsbasierte Surveillance-Projekt AlertsNet ([www.alertsnet.de/](http://www.alertsnet.de/)) nutzt eine landesweit etablierte elektronische Blutkultur-Datenbank (EBCR) für mikrobiologische Befunddaten (Abb. 3). Die Datenbank beinhaltet auch klinische und demografische Daten von Patienten mit nachgewiesener Blutstrominfektion (BSI). Die mikrobiologischen Befunde werden aus den mikrobiologischen Laboren über ein gesichertes Netzwerk (VPN) an die EBCR übertragen. Die

EBCR wertet die mikrobiologischen Befunde automatisiert aus und sendet im Falle klinisch relevanter positiver Befunde eine Anfrage zur Dokumentation klinischer Daten an die jeweilige klinische Einrichtung. Dabei erweisen sich die heterogenen IT-Strukturen in den mikrobiologischen Laboren als Herausforderung für die Implementierung der Befunddatenübermittlung. Neben einer kostenintensiven Schnittstelleneinrichtung in bis zu 19 On- und Off-Site-Laboren ist die maschinelle Verarbeitbarkeit der Befundinformation, bedingt durch abweichende Berichtstrukturen, unklare Referenzen innerhalb der Nachrichten (z. B. Resistenz zu Spezies) und individuelle Kodierungen nachgewiesener Spezies und Antiinfektiva, nicht gegeben und muss individuell auf ein einheitliches Format angeglichen werden. Die Zusammenführung von mikrobiologischen Ergebnissen der Blutkultur-Diagnostik und der klinischen Daten erfordert zudem die Einhaltung entsprechender datenschutzrechtlicher Auflagen. Die erhobenen Daten ermöglichen die Entwicklung von Qualitätsindikatoren und die Bestimmung von Referenzwerten für diese Indikatoren nach

Adjustierung der Krankenhauscharakteristika sowie eine Analyse der Beziehung zwischen der Inzidenzrate der BK-Entnahme, des Case-Mix, der Fallschwere und Größe der klinischen Einrichtung und der Letalität. Das System ermöglicht eine Rückmeldung der Daten an die beteiligten Einrichtungen und damit eine kurzfristige Intervention zur Verbesserung der Versorgungsqualität [23].

### AlertsNet: Ergebnisse 2015

Im Jahre 2015 waren 46.828 Patienten in 20 Krankenhäusern unter Beobachtung. Insgesamt wurden 139.922 Blutkultursets abgenommen. Die Blutkulturpositivität lag insgesamt bei ca. 17 %, nach Ausschluss von Kontaminanten und wiederholt positiver Blutkulturbefunde beim gleichen Patienten bei ca. 12 %. Circa 45 % der Blutstrominfektionen waren nosokomial, 55 % ambulant erworben. Der zugrunde liegende Infektionsfokus war am häufigsten eine Atemwegsinfektion bzw. eine Harnwegsinfektion (19 bzw. 18 %). In 21 % der insgesamt 3.500 Patienten mit klinisch relevanten Blutstrominfektionen entwickelte

**Tab. 1** Vergleich der nationalen Prävalenzstudien zu nosokomialen Infektionen (NI) 2011 und 2016 (Behnke, Aghdassi et al. [25]) mit zusätzlichen Informationen aus den Abschlussberichten der nationalen Prävalenzstudien 2011 und 2016 [27]

	2011	2016	p-Wert
Anzahl Krankenhäuser	132	218	–
Bettenzahl (Median, IQR)	359 (183–607)	305 (185–541)	0,17
Liegedauer (Median in Tagen, IQR)	6,6 (6,0–8,0)	6,3 (5,5–7,3)	0,01
Anzahl Patienten	41.539	64.412	–
Prävalenz aller Patienten mit NI (95 % KI)	5,08 (4,87–5,29)	4,58 (4,42–4,75)	0,01
Prävalenz der Patienten mit primärer Sepsis (95 % KI)	0,26 (0,21–0,31)	0,24 (0,21–0,26)	0,68
Anzahl der NI	2248 (bei 209 Patienten)	3104 (bei 2951 Patienten)	–
Primäre Sepsisfälle	129	157	–
Sekundäre Sepsisfälle	60	64	–
Prävalenz der Patienten mit nosokomialer Sepsis insgesamt	189	221	–

R Resistenz in %; N Anzahl; KI Konfidenzintervall

sich innerhalb von 96h nach der BK-Entnahme eine Sepsis (d.h. mit assoziierten Organ dysfunktionen) und in 18 % ein septischer Schock. Gefäßkatheter-assoziierte Blutstrominfektionen gingen nur sehr selten mit einer Sepsis einher (<1,0%). Die Krankenhausletalität betrug 21 % bei Entwicklung einer Sepsis und 45 % bei septischem Schock. Die häufigsten Pathogene waren *Escherichia coli* (23 %), *Staphylococcus aureus* (16 %), *Staphylococcus epidermidis* (12 %), *Enterococcus faecalis/faecium* (13 %) und *Klebsiella pneumoniae* (5 %).

## Ausblick

AlertsNet wird bis Ende 2018 ca. 36 Krankenhäuser und ca. 19 mikrobiologische Labore vereinen und erstmalig in Deutschland jährliche repräsentative Daten für eine Bevölkerung von über 2,3 Mio. im Freistaat Thüringen zur Inzidenz von Blutstrominfektionen, aufkommenden Resistenzen sowie zum Antibiotikagebrauch liefern.

**SUPPORT** („Study on the utility of a statewide counseling program for improving outcomes of patients with staphylococcal bacteremia in Thuringia“; Freiburger Studienregister: DRKS000 10135) ist eine gegenwärtig laufende kontrollierte cluster-randomisierte, multizentrische Studie innerhalb der AlertsNet-Infrastruktur, mit der die Hypothese

untersucht wird, ob ein Telefonkonsil durch einen klinischen Infektiologen den Krankheitsverlauf von Patienten mit *Staphylococcus aureus*-Bakteriämien (SAB) in Thüringen innerhalb des AlertsNet verbessert. Innerhalb von drei Jahren sollen dafür 500 Patienten mit SAB eingeschlossen werden. Die Hälfte dieser Patienten erhält ein Telefonkonsil durch einen klinischen Infektiologen (Interventionsgruppe). Die andere Hälfte der Patienten erhält die Standardbehandlung ohne Mitbetreuung durch einen klinischen Infektiologen (Kontrollgruppe). Die SAB werden durch AlertsNet berichtet. Anschließend werden die behandelnden Ärzte der Krankenhäuser der Interventionsgruppe telefonisch kontaktiert, um ein fallspezifisches Konsil zu erstellen. Krankheitsverlauf und Überleben der Patienten werden für 90 Tage dokumentiert. Es wird angenommen, dass die Einhaltung der im Konsil empfohlenen, diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen den Krankheitsverlauf von Patienten mit SAB verbessert.

## ALERTS – Nutzen eines krankenhausesweiten Infektionspräventionsprogramms zur Reduktion nosokomialer Infektionen und assoziierter Sepsisfälle (ALERTS)

Bisherige Studien zu Präventionsmaßnahmen von nosokomialen Infektionen (NI) berücksichtigten nur ausgewählte Bereiche im Krankenhaus (z. B. Intensivtherapiestationen), einzelne Maßnahmen (z. B. Händedesinfektion) oder aber Maßnahmenbündel zur Prävention einer einzelnen nosokomialen Infektion (z. B. Gefäßkatheter-assoziierte Infektionen). Weiterhin wurden viele Interventionsstudien eher in Krankenhäusern durchgeführt, welche eine hohe Ausgangsinfektionsrate hatten und aufgrund dessen eine höhere Reduktion an NI erwartet werden konnte. Daten, wie häufig es zu einer Progression von einer lokalisierten NI zu einer Sepsis/septischem Schock kommt, sind bisher nicht verfügbar. ALERTS ist eine prospektive, monozentrische, interventionelle Kohortenstudie bei Patienten mit nosokomialen Infektionen im Vorher-Nachher-Design mit zwei prospektiven krankenhausesweiten Surveillance-Perioden und prospektiv aktiver Datenerfassung (09/2011–08/2012 und 05/2013–08/2014), deren Ergebnisse gegenwärtig zur Publikation eingereicht sind.

Eine Zwischenauswertung der ersten Surveillance-Periode von insgesamt 30.631 Patienten ergab 1637 nosokomiale Infektionen (Inzidenz von 5,3 %), basierend auf den CDC-Kriterien [24]. Ein hoher Anteil der Patienten entwickelte eine Sepsis bzw. einen septischen Schock als Folge der NI (tiefe Atemwegsinfektion 37 %; postoperative Wundinfektion 25 %, primäre Sepsis ohne nachweisbaren Organfokus – inkl. Gefäßkatheter-assoziierte Infektionen – 32 %, symptomatische Harnwegsinfektion 8 %, andere 22 %). Die Krankenhaussterblichkeit betrug 48 % bei Sepsis/Schock auf Intensiv- und 13 % auf Normalstationen.

Fazit: Bei einem erheblichen Anteil nosokomialer Infektionen kommt es im stationären Verlauf zu einer Progression von einer lokalisierten Infektion zu einer Sepsis bzw. einem septischen Schock

**Tab. 2** Anteil der resistent getesteten Isolate aus Blutkulturen für ausgewählte Erreger-Antibiotika-Kombinationen, stationärer Versorgungsbereich (n = 444 Krankenhäuser), Antibiotika-Resistenz-Surveillance, 2016

	R in %	95 % KI	n R	N
<i>Escherichia coli</i>				
Ciprofloxacin	19,7	19,1–20,3	3110	15.781
Cefotaxim	11,6	11,1–12,1	1658	14.287
Gentamicin	6,8	6,4–7,2	1063	15.603
Imipenem	0	–	1	14.981
<i>Klebsiella pneumoniae</i>				
Ciprofloxacin	12,9	11,7–14,2	370	2863
Cefotaxim	14,4	13–15,8	371	2576
Gentamicin	7,6	6,6–8,6	216	2834
Imipenem	0,4	0,1–0,6	10	2745
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>				
Piperacillin/Tazobactam	15,8	13,8–17,8	207	1310
Ciprofloxacin	11,8	10,1–13,5	156	1322
Ceftazidim	10,8	9,2–12,5	143	1320
Gentamicin	6,8	5,5–8,2	90	1319
Imipenem	15,2	13,3–17,2	194	1274
<i>Acinetobacter baumannii</i>				
Gentamicin	5,2	2,2–8,2	11	212
Ciprofloxacin	9,8	5,8–13,8	21	214
Imipenem	7,6	4–11,2	16	210
<i>Staphylococcus aureus</i>				
Oxacillin	10,4	9,8–11	1037	9984
<i>Enterococcus faecium</i>				
Vancomycin	12,0	10,5–13,4	241	2014
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>a</sup>				
Penicillin	4,5	3,3–5,7	54	1200
Erythromycin	8,3	6,7–9,8	100	1212

R in % = Anteil der resistent getesteten Isolate; 95 % KI = 95 % Konfidenzintervall; n R = Anzahl der resistent getesteten Isolate; N = Anzahl der getesteten Isolate

<sup>a</sup>Anteil (R in %) bzw. Anzahl (n R) der nicht-empfindlich (resistent + intermediär) getesteten Isolate

mit damit verbundenen hohen Sterblichkeitsraten.

### Nationale Prävalenzstudie zu nosokomialen Infektionen des Nationalen Referenzzentrums für Surveillance von nosokomialen Infektionen (NRZ)

Die Prävalenzerhebung für Deutschland im Jahre 2016 [25] erfolgte nach dem ECDC-Protokoll (ECDC: European Centre for Disease Prevention and Control). Insgesamt beteiligten sich 218 Krankenhäuser mit 64.412 eingeschlossenen Patienten an der Studie im Jahr 2016 (Tab. 1). Dies entspricht 11,4 % der deutschen Krankenhäuser.

Von diesen Krankenhäusern wurden 49 als repräsentative Stichprobe an das ECDC übermittelt. Eine Prävalenzstudie mit vergleichbarem Protokoll wurde bereits 2011 (Tab. 1) durchgeführt [26]. Die Gesamtprävalenz war mit 5,08 % in 2011 gegenüber 4,58 % in 2016 rückläufig. Die Prävalenz der primären, auf Gefäßkatheter-assoziierten Sepsis war mit 0,26 % bzw. 0,24 % konstant. Der Anteil der primären Sepsis an allen nosokomialen Infektionen beträgt 5,7 % in 2011 bzw. 5,1 % in 2016. Die Prävalenz der sekundären Sepsis, also laut Definition des CDC (Center for Disease Control and Prevention) kultureller Nachweis von pathogenen Erregern im Blut, welche mit einer Infektion an an-

derer Stelle assoziiert sind, war nicht Gegenstand der Erhebungen und kann aus den Abschlussberichten der nationalen Prävalenzstudien 2011 und 2016 nur abgeschätzt werden (Tab. 1).

### Fazit zur nosokomialen Sepsis

Um der hohen Sterblichkeitsrate bei der nosokomial verursachten Sepsis zu entgegen, sind auf diesem Gebiet neue Ansätze in der Früherkennung bei Patienten mit hohem Risiko für die Entwicklung einer Sepsis erforderlich. Über den qSOFA könnten Patienten mit hohem Risiko für die Entwicklung einer nosokomialen Sepsis frühzeitig identifiziert werden.

### Laborbasierte Antibiotika-Resistenz-Surveillance (ARS) des Robert Koch-Institutes

Das Ziel der am Robert Koch-Institut (RKI) seit 2007 angesiedelten und bis 2010 vom Bundesministerium für Gesundheit geförderten laborbasierten Antibiotika-Resistenz-Surveillance (ARS) ist eine bundesweite repräsentative Surveillance, um Aussagen zur Resistenzsituation und Resistenzentwicklung für den ambulanten und den stationären Bereich machen zu können. ARS beruht auf der freiwilligen Teilnahme von mikrobiologischen Laboren, die ihre Ergebnisse zu Erregeridentifizierung und Resistenztestung aus der mikrobiologischen Routinediagnostik elektronisch an das RKI übermitteln. Der Aufbau und die Methodik von ARS ist an anderer Stelle ausführlich beschrieben [28–30]. ARS erstreckt sich auf alle klinisch relevanten bakteriellen Erreger aus allen Probenmaterialien, die in der ambulanten und stationären Versorgung abgenommen werden.

Bezugsgrößen wie beispielsweise Patiententage und klinische Angaben liegen nicht vor, sodass eine Aussage zur Inzidenz bestimmter Infektionen beziehungsweise Erregernachweise nicht möglich ist. Materialangaben können somit nur als Näherung für eine klinische Infektion herangezogen werden. Die hier dargestellte Auswertung beschränkt sich auf Blutkulturen aus dem stationären Versorgungsbereich. Für die Auswer-

**Tab. 3** Anteil der resistent getesteten Isolate aus Blutkulturen für ausgewählte Erreger-Antibiotika-Kombinationen, stationärer Versorgungsbereich, kontinuierliche Teilnahme 2013–2016 ( $n = 168$  Krankenhäuser), Antibiotika-Resistenz-Surveillance

	2013			2014			2015			2016		
	R in %	95 % KI	N	R in %	95 % KI	N	R in %	95 % KI	N	R in %	95 % KI	N
<i>Escherichia coli</i>												
Ciprofloxacin	22,3	21,2–23,5	4886	21,2	20,1–22,2	5633	20	19–21	6153	20	19,1–21	6512
Cefotaxim	11,4	10,6–12,3	4938	11,3	10,5–12,1	5742	11	10,2–11,8	6141	12,2	11,4–12,9	6500
Gentamicin	7,3	6,6–8	4944	6,6	6–7,3	5761	6,9	6,2–7,5	6150	6,7	6,1–7,3	6342
Imipenem	0	–	4946	0	0–0,1	5751	0	–	6145	0	–	6501
<i>Klebsiella pneumoniae</i>												
Ciprofloxacin	13,5	11–16,1	687	12,5	10,3–14,6	898	11,2	9,3–13	1085	12,9	11–14,8	1177
Cefotaxim	14,2	11,6–16,8	697	13,5	11,3–15,7	932	13	11–15	1082	15,3	13,2–17,4	1176
Gentamicin	8,3	6,3–10,4	696	7,1	5,4–8,7	933	7,2	5,7–8,7	1083	9,1	7,5–10,8	1148
Imipenem	0,3	0–0,7	697	0,6	0,1–1,2	932	0,2	0,1–0,4	1084	0,7	0,2–1,2	1176
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>												
Piperacillin/Tazobactam	16,1	13–19,2	528	14,8	11,7–17,9	506	17,1	14,1–20,1	603	16,6	13,6–19,6	591
Ciprofloxacin	15,8	12,7–19	512	12,8	9,8–15,8	485	13,7	11–16,5	605	12,6	10–15,3	602
Ceftazidim	9,4	6,9–11,9	530	9,1	6,6–11,6	508	9,8	7,4–12,1	605	11,1	8,6–13,6	602
Gentamicin	8,7	6,3–11,1	530	4,9	3,1–6,8	506	7,1	5,1–9,2	605	7,5	5,4–9,6	600
Imipenem	15,6	12,5–18,7	531	14,6	11,5–17,6	508	13,1	10,4–15,7	605	14,6	11,8–17,5	601
<i>Staphylococcus aureus</i>												
Oxacillin	13,5	12,3–14,7	3054	12,1	11–13,2	3479	11,6	10,6–12,6	4146	10,7	9,8–11,7	4241
<i>Enterococcus faecium</i>												
Vancomycin	13,9	11,4–16,3	779	11	8,8–13,1	821	14,9	12,6–17,3	877	13,8	11,5–16,1	864
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>a</sup>												
Penicillin	5,2	3,2–7,2	461	4,7	2,8–6,6	472	6,5	4,4–8,6	554	5,1	3,2–7	509
Erythromycin	9,6	6,9–12,3	457	8,6	6,1–11,2	465	10,3	7,7–12,8	546	8,9	6,4–11,4	505

R = resistent; 95 % KI = 95 % Konfidenzintervall; N = Anzahl der getesteten Isolate

<sup>a</sup>Anteil (R in %) der nicht-empfindlich (resistent + intermediär) getesteten *Streptococcus pneumoniae*-Isolate

tungen werden nur die Erstisolate von einem Patienten pro Quartal berücksichtigt. Die Auswahl der dargestellten Erreger- und Antibiotikakombinationen ist in Anlehnung an die von ARS an das European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) übermittelten Daten erfolgt. Die Datenbasis für 2016 bezieht Daten von 444 Krankenhäusern ein (■ Tab. 2).

Im Jahr 2016 lag die Resistenz für die Enterobacteriaceae *Escherichia (E.) coli* und *Klebsiella (K.) pneumoniae* gegenüber dem 3. Generationscephalosporin Cefotaxim bei 11,6 bzw. 14,4 % und für Ciprofloxacin bei 19,7 bzw. 12,9 %. Eine Resistenz gegenüber Carbapenemen in Blutkulturisolaten ist weiterhin selten und liegt für *K. pneumoniae* <1 %. Für *E. coli* fand sich bei lediglich einem der getesteten Isolate eine Resistenz gegenüber Imipenem.

Für *Pseudomonas (P.) aeruginosa* liegt die Resistenz gegenüber Piperacillin/Tazobactam bei 15,8 %, für Ciprofloxacin bei 11,8 % und für das 3. Generationscephalosporin Ceftazidim bei 10,8 %. Gegenüber Imipenem liegt der Anteil der resistent getesteten *P. aeruginosa*-Isolate bei 15,2 %.

Bei *Acinetobacter baumannii* weisen 7,6 % der getesteten Isolate aus Blutkulturen eine Resistenz gegenüber Imipenem auf.

Im grampositiven Bereich ist die Resistenzsituation für Methicillin resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) bei 10,4 %. Der Anteil der für Vancomycin resistent getesteten *Enterococcus faecium*-Isolate beträgt 12 %. Für *Streptococcus pneumoniae* in Blutkulturen findet sich eine Nichtempfindlichkeit gegenüber Penicillin von 4,5 % und gegenüber Erythromycin von 8,3 %.

Um Resistenzentwicklungen über einen zeitlichen Verlauf abzubilden, wird zusätzlich die Auswertung auf Einrichtungen, für die im Beobachtungszeitraum kontinuierlich Daten vorliegen, beschränkt (■ Tab. 3). Insgesamt liegen für den Zeitraum 2013–2016 kontinuierlich Daten aus 168 Krankenhäusern vor.

Hier zeigt sich für MRSA in den letzten vier Jahren für Isolate aus Blutkulturen ein rückläufiger Trend. Im gramnegativen Bereich wird über diesen Zeitraum für viele der Erreger-Antibiotika-Kombinationen eine relativ stabile Resistenzsituation beobachtet. Auch die Resistenzsituation bei VRE und *S. pneumoniae* zeigt im Beobachtungszeitraum keinen Trend.

In Deutschland ist derzeit die Inzidenz der auf einer Antibiotikaresistenz beruhenden Sepsis gering.

## Korrespondenzadresse

### F. M. Brunkhorst

Zentrum für Klinische Studien, Universitätsklinikum Jena

Am Klinikum 1, 07747 Jena, Deutschland  
frank.brunkhorst@med.uni-jena.de

**Danksagung.** Dank gilt den an ARS teilnehmenden Laboren. Die vollständige Liste der Teilnehmer findet sich auf der ARS-Webseite (<https://ars.rki.de/Content/Project/Participant.aspx>).

**Förderung.** AlertsNet wurde vom 01.04.2012–31.07.2015 vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG), FKZ IIA5-2512FSB114, gefördert, seit dem 01.08.2015 bis zum 31.07.2020 durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), FKZ 01EO1502, sowie durch das Thüringer Ministerium für Arbeit, Soziales, Gesundheit, Frauen und Familie (TMSGFF).

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** F.M. Brunkhorst, P. Gastmeier und M.A. Sin geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

## Literatur

1. Bone RC, Balk RA, Cerra FB et al (1992) Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 101(6):1644–1655
2. Levy MM, Fink MP, Marshall JC et al (2001) SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003(31):1250–1256
3. Gaieski DF, Edwards JM, Kallan MJ, Carr BG (2013) Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the United States. *Crit Care Med* 41(5):1167–1174. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31827c09f8>
4. Fleischmann C, Thomas-Rueddel DO, Hartmann M et al (2016) Hospital incidence and mortality rates of sepsis—an analysis of hospital episode (DRG) statistics in Germany from 2007 to 2013. *Dtsch Arztebl Int* 113:159–166. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2016.0159>
5. Thiel P, Schmidt K, Mueller F, Ludwig K, Brunkhorst F, Gensichen J (2011) The Jena Sepsis Registry: a prospective observational registry for patients with severe sepsis or septic shock, supported by primary care. *Infection* 39:5138–5139
6. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ et al (2016) Assessment of clinical criteria for sepsis: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA* 315:762–774. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0288>
7. Sepsis Definitions Task Force, Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML et al (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. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0289>
8. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW et al (2016) The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA* 315(8):801–810
9. Churpek MM, Zdravcevic FJ, Winslow C, Howell MD, Edelson DP (2015) Incidence and prognostic value of the systemic inflammatory response syndrome and organ dysfunctions in ward patients. *Am J Respir Crit Care Med* 192:958–964
10. Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R (2015) Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *N Engl J Med* 372:1629–1638
11. Almetric.com. Overview of attention for article published in JAMA: Journal of the American Medical Association, February 2016. <https://jamanetwork.com/altmetric.com/details/5964731>. Zugegriffen: 9. Feb. 2017
12. Freund Y, Lemachatti N, Krastinova E et al (2017) Prognostic accuracy of sepsis-3 criteria for in-hospital mortality among patients with suspected infection presenting to the emergency department. *JAMA* 317:301–308. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.20329>
13. Raith EP, Udy AA, Bailey M et al (2017) Prognostic accuracy of the sofa score, sirs criteria, and qsofa score for in-hospital mortality among adults with suspected infection admitted to the intensive care unit. *JAMA* 317:290–300. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.20328>
14. Brunkhorst FM, Seifert H, Kaasch A, Welte T (2010) Leitliniengerechte Blutkulturdiagnostik bei Sepsis und schweren Organinfektionen in der Intensivmedizin – ein unterschätztes Defizit. Deutscher Ärzte Verlag, Köln, S 1–8
15. Schmitz RP, Keller PM, Baier M, Hagel S, Pletz MW, Brunkhorst FM (2013) Quality of blood culture testing – a survey in intensive care units and microbiological laboratories across four European countries. *Crit Care* 17(5):R248
16. Seifert H (2007) Mikrobiologisch-infektiologische Qualitätsstandards (MIQ) 3a und 3b. Elsevier, Jena
17. <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-europe-2015.pdf>. Zugegriffen: 5. Apr. 2018
18. Karch A, Castell S, Schwab F et al (2015) Proposing an empirically justified reference threshold for blood culture sampling rates in intensive care units. *J Clin Microbiol* 53(2):648–652
19. Bion J, Richardson A, Hibbert P et al (2013) ‘Matching Michigan’: a 2-year stepped interventional programme to minimise central venous catheter-blood stream infections in intensive care units in England. *Bmj Qual Saf* 22(2):110–123. <https://doi.org/10.1136/bmjqs-2012-001325>
20. Kadri S, Hohmann S, Zhang F, O’Grady N, Klompas M (2016) 24: Impact of penalties for central line-associated bloodstream infections on blood culture orderin. *Crit Care Med* 44(12 Suppl 1):92
21. Salm F, Schwab F, Behnke M, Brunkhorst FM, Geffers C, Gastmeier P (2017) Dramatic increase in the frequency of blood cultures and a significant decrease of bloodstream infections—an observational study on 729 Intensive Care Units in Germany (2006, 2015). *Infection* 45(Supplement 1):A77
22. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/079-001.html>. Zugegriffen: 5. Apr. 2018
23. Brunkhorst FM (2015) The Thuringian registry for bloodstream infections, antibiotic resistance and the practice of blood culture sampling—AlertsNet. *Int J Antimicrob Agents* 46(1):S5–S9
24. Hagel S, Ludwig K, Frosinski J et al (2013) Effectiveness of a hospital-wide educational programme for infection control to reduce the rate of health-care associated infections and related sepsis (ALERTS) – methods and interim results. *Dtsch Med Wochenschr* 138(34/35):1717–1722
25. Behnke M, Aghdassi S, Seven J et al (2017) Prävalenz von nosokomialen Infektionen und Antibiotika-Anwendung in deutschen Krankenhäusern. The prevalence of nosocomial infection and antibiotic use in German hospitals. *Dtsch Arztebl Int* 114(50):851–857. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2017.0851>
26. Behnke M, Hansen S, Leistner R et al (2013) Nosocomial infection and antibiotic use. A second national prevalence study in Germany. *Dtsch Arztebl Int* 110(38):627–633. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2013.06>
27. [www.nrz-hygiene.de/nrz/praevalenzerhebung](http://www.nrz-hygiene.de/nrz/praevalenzerhebung)
28. Noll I, Schweickert B, Sin AM, Feig M, Claus H, Eckmanns T (2012) Daten zur Antibiotikaresistenzlage in Deutschland. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 55(11–12):1370–1376 (Antimicrobial Resistance in Germany: Four years of Antimicrobial Resistance Surveillance (ARS))
29. Noll I, Schweickert B, Feig M, Eckmanns T, Sin AM (2015) 4MRGN in der nationalen Antibiotika-Resistenz-Surveillance ARS. *Hyg Med* 40(1/2):15–19
30. Noll I, Schweickert B, Tenhagen B-A, Käsbohrer A (2018) Antibiotikaverbrauch und Antibiotikaresistenz in der Human- und Veterinärmedizin – Überblick über die etablierten nationalen Surveillance-systeme. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. <https://doi.org/10.1007/s00103-018-2724-0>