

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin III  
der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg  
(Direktor: Prof. Dr. med. Karl Werdan)

**Altersabhängige Unterschiede in Behandlung und Outcome bei Sepsis-Patienten  
auf der Internistischen Intensivstation des Universitätsklinikums Halle über 10  
Jahre (2000 - 2009)**

**Dissertation**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt  
der Medizinischen Fakultät  
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Robert Paleschke

geboren am 29.03.1986 in Halle (Saale)

Betreuer: Prof. Dr. Michael Buerke

Gutachter: Prof. Dr. Michael Buerke

Prof. Dr. Andreas Simm

Prof. Dr. Frank Brunkhorst

Datum der Verteidigung: 23.10.2014

## Referat

Die schwere Sepsis ist ein Krankheitsbild mit komplexer Pathogenese und hoher Mortalität. In epidemiologischen Studien haben sich dabei ältere Patienten als eine exponierte Risikogruppe erwiesen. Vor dem Hintergrund des demografischen Wandels ist es Ziel dieser Arbeit, mit Hilfe einer retrospektiven Analyse den Zusammenhang zwischen Alter und Sterblichkeit bei schwerer Sepsis zu untersuchen, um mögliche Gründe einer erhöhten Mortalität älterer Patienten zu identifizieren. Zu diesem Zweck wurden 307 Fälle schwerer Sepsis, die im Zeitraum 2000 bis 2009 auf der internistischen ITS des Uniklinikums Halle behandelt wurden, in einer Datenbank erfasst. Für die Auswertung wurde das Patientenkollektiv nach dem Alter in 3 Gruppen stratifiziert, um Unterschiede bei Ursachen, Diagnostik, Therapie und Verlauf zu eruieren.

Im untersuchten Patientenkollektiv betrug die Gesamt-Krankenhaus-Mortalität 53,1% bei einem mittleren Alter von 64,3 Jahren und einer durchschnittlichen ITS-Behandlungsdauer im Median von 9,0 Tagen. Nach logistischer Regression erwies sich das Alter als unabhängiger Risikofaktor für ein letales Outcome. Die höchste Sterblichkeit fand sich in der Gruppe der sehr alten Patienten ( $\geq 75$  Jahre) mit 60,0%, hingegen lag sie unter den mittelalten Patienten (61 - 74 Jahre) bei 55,3% und unter den jungen Patienten ( $\leq 60$  Jahre) bei 44,4%. Mit dem Alter stiegen die Häufigkeit von Nebenerkrankungen (insbesondere arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und Herzinsuffizienz) sowie die Wahrscheinlichkeit der erfolglosen Erregersuche. Der mittlere APACHE II-Score am Aufnahmetag betrug 29,6, wobei keine signifikanten Unterschiede zwischen den Altersgruppen nachweisbar waren. Die mittlere Dauer der intensivmedizinischen Therapie differierte zwischen 6 Tagen (Median) bei den mindestens 75-Jährigen und 10 Tagen (Median) bei den unter 75-Jährigen. Abgesehen von der kürzeren Behandlungsdauer wurden sehr alte Patienten auch mit einem kleineren Spektrum von Antibiotika therapiert, seltener dialysiert ( $\leq 60$  Jahre: 45,5%; 61 - 74 Jahre: 47,2%;  $\geq 75$  Jahre: 29,4%) und zurückhaltender transfundiert. Eine Verbesserung des APACHE II-Scores um mindestens 4 Punkte nach 4 Tagen intensivmedizinischer Therapie ging mit einer signifikanten Verbesserung des Outcomes insbesondere alten Patienten einher. Ein eigens entwickeltes Modell, das die Entwicklung paraklinischer Parameter bis Tag 4 berücksichtigt (SP-Score), konnte ebenfalls signifikante Prognoseaussagen auch für alte Patienten treffen. Zur Reduktion der Mortalitätsrate bei schwerer Sepsis sollten alle Patienten, unabhängig vom Lebensalter, mindestens für diese Zeitspanne vollumfänglich und leitliniengerecht therapiert werden. Auch zukünftige medizinische Innovationen sollten Patienten jeden Alters zugänglich gemacht werden.

Paleschke, Robert: Altersabhängige Unterschiede in Behandlung und Outcome bei Sepsis-Patienten auf der Internistischen Intensivstation des Universitätsklinikums Halle über 10 Jahre (2000 - 2009), Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 80 Seiten, 2014.

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>1.</b>	<b>Einleitung</b> .....	1
1.1	Sepsis.....	1
1.1.1	Definitionen und Kriterien.....	1
1.1.2	Epidemiologie .....	2
1.1.3	Pathophysiologie .....	4
1.1.4	Diagnostik.....	7
1.1.5	Scoring-Systeme .....	8
1.1.6	Therapie .....	9
1.2	Alter .....	12
1.2.1	Demografie .....	12
1.2.2	Medizinische Relevanz alterstypischer Veränderungen .....	13
<b>2.</b>	<b>Zielstellung</b> .....	15
<b>3.</b>	<b>Material und Methoden</b> .....	16
3.1	Ein- und Ausschlusskriterien.....	16
3.2	Datenerhebung.....	17
3.3	Auswertung.....	17
<b>4.</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	19
4.1	Charakteristika der Patienten.....	19
4.1.1	Altersstruktur .....	19
4.1.2	Vorerkrankungen .....	20
4.2	Diagnostik, klinischer und paraklinischer Verlauf .....	22
4.2.1	Keime und Fokusverdacht .....	22
4.2.2	Procalcitonin .....	24
4.2.3	Troponin I .....	25
4.2.4	Nierenfunktion.....	25
4.2.5	Hämodynamik.....	26
4.2.6	Score-Verläufe.....	29
4.3	Therapie .....	31
4.3.1	Behandlungsdauer.....	31
4.3.2	Kausale Therapie.....	32
4.3.3	Volumensubstitution und Katecholamine .....	32
4.3.4	Transfusion von Blutbestandteilen .....	34
4.3.5	Hämodialyse .....	36
4.4	Outcome und Prognose .....	38

---

<b>5.</b>	<b>Diskussion</b> .....	42
5.1	Der Einfluss des Alters auf die Mortalität.....	42
5.2	Interpretation der altersassoziierten Mortalitätsunterschiede.....	43
5.2.1	Intrinsische Faktoren.....	43
5.2.2	Extrinsische Faktoren .....	49
5.3	Studienvergleich .....	51
5.4	Minderversorgung bei alten Patienten.....	54
5.4.1	Ökonomische Aspekte .....	58
5.4.2	Ethische Aspekte und Alternativen zur altersbasierten Rationierung.....	60
5.5	Langzeitüberleben und Lebensqualität .....	62
5.6	Ausblick .....	64
5.7	Methodenkritik .....	64
<b>6.</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	66
	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	68
	<b>Tabellenanhang</b> .....	76
	<b>Thesen</b> .....	79

## Abkürzungsverzeichnis

°C	Grad Celsius, Einheit der Temperatur
€	Euro, Währung
\$	US-Dollar, Währung
ACCP	The American College of Chest Physicians
Abb.	Abbildung
ANOVA	Analysis of variance
APACHE II	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II
AT-3	Antithrombin-3
BMI	Body-Mass-Index
bzw.	beziehungsweise
c	centi, $10^{-2}$
cmH <sub>2</sub> O	Zentimeter Wassersäule, Einheit des Druckes
CD	Cluster of differentiation
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomografie
d. h.	das heißt
E. coli	Escherichia coli
EK	Erythrozytenkonzentrat
EKG	Elektrokardiogramm
ESBL	Extended Spectrum Beta-Lactamasen
et al.	et alii, und andere
Exp(B)	Effektkoeffizient
FFP	Fresh Frozen Plasma
FiO <sub>2</sub>	Inspiratorische Sauerstoffkonzentration
g	Gramm, Einheit der Masse
ggf.	gegebenenfalls
h	Stunde, Einheit der Zeit
HES	Hydroxyethylstärke
Hkt	Hämatokrit
SP-Score	Sepsis-Prognose Score
HZV	Herzzeitvolumen
IFN	Interferon
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin
ITS	Intensivstation
ivIgGAM	IgM-angereicherte Immunglobuline
k	kilo, $10^3$
Kap.	Kapitel
l	Liter, Einheit des Volumens
Leukos	Leukozyten
lvcf	last value carried forward
μ	mikro, $10^{-6}$
m	milli, $10^{-3}$
MAP	Mittlerer arterieller Druck
min	Minuten, Einheit der Zeit

---

Mio.	Millionen
mm <sup>3</sup>	Kubikmillimeter, Einheit des Volumen
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule, Einheit des Druckes
MODS	Multiorgandysfunktionssyndrom
mol	Mol, Einheit der Stoffmenge
Mrd.	Milliarden
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
MRT	Magnetresonanztomografie
n	nano, 10 <sup>-9</sup>
n.v.	nicht verfügbar
Neutros	Neutrophile Granulozyten
NO	Kohlenstoffmonoxid
o.	oder
p-Wert	probability, Überschreitungswahrscheinlichkeit
PAF	Plättchenaktivierender Faktor
Pa	Pascal, Einheit des Druckes
PaCO <sub>2</sub>	Arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck
PaO <sub>2</sub>	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
PASW <sup>®</sup>	Predictive Analysis SoftWare <sup>®</sup>
PCR	Polymerase Chain Reaction
PCT	Procalcitonin
PEEP	Positive end-expiratory pressure
PROGRESS	Promoting Global Research Excellence in Severe Sepsis
PROWESS	Recombinant Human Activated Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis
rhAPC	Recombinant Human Activated Protein C (Drotrecogin Alfa)
s.	siehe
SAPS II	Simplified Acute Physiology Score II
SCCM	Society of Critical Care Medicine
ScvO <sub>2</sub>	Zentralvenöse Sauerstoffsättigung
SD	Standard Deviation, Standardabweichung
SepNet	Kompetenznetzwerk Sepsis
SIRS	Systemisches Inflammatorisches Response-Syndrom
SOFA	Sepsis-related Organ Failure Assessment
SUPPORT	Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments
Tab.	Tabelle
TGF	Transforming growth factor
TK	Thrombozytenkonzentrat
TNF	Tumornekrosefaktor
u. a.	unter anderem
UK	United Kingdom
UKH	Universitätsklinikum Halle (Saale)
vgl.	vergleiche
VRE	Vancomycin-resistente Enterokokken
z. B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZVD	Zentraler Venendruck
ZVK	Zentralvenöser Katheter

## 1. Einleitung

### 1.1 Sepsis

In Deutschland ist die Sepsis ein weit verbreitetes Krankheitsbild. Sie betrifft pro Jahr schätzungsweise 150.000 Patienten. Nahezu die Hälfte der an schwerer Sepsis erkrankten Patienten stirbt daran [1]. Damit ist sie eine der Haupttodesursachen im intensivmedizinischen Bereich. Gleichsam macht die Sepsis-Therapie einen bedeutenden Teil der Krankenhausausgaben aus. Allein die Behandlungskosten auf den Intensivstationen sind immens. Entsprechend hoch ist der Kostendruck auf Seiten der Leistungserbringer. Aus volkswirtschaftlicher Sicht müssen neben den Behandlungskosten auch die indirekten Kosten durch Arbeitsunfähigkeit, Wiedereingliederung und Erwerbsunfähigkeit berücksichtigt werden. In der öffentlichen Wahrnehmung spielt die Sepsis hingegen kaum eine Rolle [2].

Seit Jahren wird ein Anstieg der Sepsis-Inzidenz in den Industrienationen beobachtet. Da die Wahrscheinlichkeit an einer Sepsis zu erkranken mit dem Alter zunimmt, muss man davon ausgehen, dass sich dieser Trend angesichts einer weltweit älter werdenden Bevölkerung weiter fortsetzt. Der ältere Sepsis-Patient rückt daher zunehmend in den Fokus intensivmedizinischer Therapiebemühungen. Das Wissen um pathophysiologische Besonderheiten und spezifische therapeutische Anforderungen alter Patienten ist dabei noch ebenso lückenhaft wie die epidemiologischen Daten für diese spezifische Patientengruppe. Von unmittelbarem praktischem Interesse sind insbesondere patientenbezogene Faktoren mit Einfluss auf die Mortalität.

#### 1.1.1 Definitionen und Kriterien

Sepsis ist eine systemische entzündliche Reaktion des Körpers auf eine invasive Infektion. Nach einer aktuellen Definition kann die Sepsis aufgefasst werden als „die Gesamtheit der lebensbedrohlichen klinischen Krankheitserscheinungen und pathophysiologischen Veränderungen als Reaktion auf die Aktion pathogener Keime und ihrer Produkte, die aus einem Infektionsherd in den Blutstrom eindringen, die großen biologischen Kaskadensysteme und spezielle Zellsysteme aktivieren und die Bildung und Freisetzung humoraler und zellulärer Mediatoren auslösen“ [3]. Seit der ACCP/SCCM-Konsensuskonferenz von 1991 existieren verbindliche Definitionskriterien [4]. Demnach ist qualitativ zwischen dem Systemisch Inflammatorischen Response-Syndrom (SIRS), der Sepsis, der schweren Sepsis und dem septischen Schock zu differenzieren.

Ein SIRS ist eine systemische Abwehrreaktion des Körpers, die auf einen mikrobiologischen oder nicht-mikrobiologischen (z. B. Intoxikation, Verbrennung, Trauma) Reiz hin

ausgelöst werden kann. Zur Feststellung eines SIRS müssen mindestens zwei der folgenden vier Symptome zeitgleich vorliegen:

- Fieber (Körpertemperatur  $> 38\text{ °C}$ ) oder Hypothermie (Körpertemperatur  $< 36\text{ °C}$ )
- Tachykardie (Herzfrequenz  $\geq 90/\text{min}$ )
- Tachypnoe (Atemfrequenz  $\geq 20/\text{min}$ ) oder Hyperventilation ( $\text{PaCO}_2 \leq 4,3\text{ kPa}$ )
- Leukozytose (Leukozytenzahl  $\geq 12.000/\text{mm}^3$ ) oder Leukopenie (Leukozytenzahl  $\leq 4.000/\text{mm}^3$ ) oder mehr als 10% unreife neutrophile Granulozyten

Unter Sepsis versteht man das Vorliegen eines SIRS als Reaktion auf eine mikrobiologisch nachgewiesene oder klinisch hochwahrscheinliche Infektion. Für die Diagnose der schweren Sepsis muss zusätzlich mindestens eine akute Organdysfunktion auftreten. Diese kann sich äußern als: akute Enzephalopathie (eingeschränkte Vigilanz, Desorientierung, Delir), Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl  $\leq 100.000/\text{mm}^3$  oder Abfall der Thrombozytenzahl um 30% innerhalb von 24 h bei Fehlen akuter Blutungen und immunologischer Ursachen), arterielle Hypoxämie ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 33\text{ kPa}$  oder  $\text{PaO}_2 \leq 10\text{ kPa}$  unter Ausschluss einer primären Lungen- oder Herzerkrankung), renale Dysfunktion (Diurese  $\leq 0,5\text{ ml/kg/h}$  über mindestens 2 h trotz adäquater Flüssigkeitszufuhr oder Anstieg des Kreatinins  $> 2$ -fach über dem Normwert) oder metabolische Azidose (Base Excess  $\leq -5\text{ mmol/l}$  oder Laktat  $> 1,5$ -fach über dem Normwert) [4-6].

Ein septischer Schock liegt vor, wenn eine anhaltende sepsisinduzierte Hypotonie trotz adäquater Volumengabe besteht und nicht durch andere Ursachen erklärbar ist. Dazu muss für mindestens eine Stunde ein MAP  $\leq 65\text{ mmHg}$  bzw. ein systolischer arterieller Druck  $\leq 90\text{ mmHg}$  vorliegen oder die Gabe von Vasopressoren nötig sein, um den Blutdruck über diesen Grenzwerten zu stabilisieren.

Führt eine schwere Sepsis bzw. ein septischer Schock zu einem parallelen oder sequenziellen Versagen von mindestens zwei Organsystemen, so liegt ein Multiorgan-dysfunktionssyndrom (MODS) vor. Das MODS stellt häufig die unmittelbare Todesursache bei schwerer Sepsis dar und ist gemeinsame Endstrecke einer Vielzahl vital bedrohlicher Erkrankungen (z. B. auch bei Polytrauma oder Anaphylaxie).

### 1.1.2 Epidemiologie

Die Sepsis wurde lange Zeit in ihrer epidemiologischen Bedeutung unterschätzt. Zugleich nahm ihre Häufigkeit in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich zu. Martin et al. (2003) beobachteten zwischen 1979 und 2000 in den USA einen Anstieg der Inzidenz von 82,7 auf 240,4 Fälle pro 100.000 Einwohner [7]. Eine andere Studie von Angus et al. (2001) errechnete einen Wert von 300 Fällen pro 100.000 Einwohner [8]. In europäischen Studien werden hingegen meist niedrigere Inzidenzen beobachtet, was teilwei-

se auf unterschiedliche Studiendesigns zurückzuführen ist. Für Deutschland liegen erst seit der prospektiven SepNet-Studie aus dem Jahr 2003 verlässliche Zahlen zur Epidemiologie vor. Danach beträgt die Prävalenz der Sepsis auf den Intensivstationen 12,4% und die der schweren Sepsis (inklusive septischem Schock) 11,0%. Auf den Intensivstationen der Universitätskliniken leidet sogar jeder fünfte Patient unter einer schweren Sepsis. Aus den Daten wurde die Inzidenz der schweren Sepsis auf 76 - 110 Fälle pro 100.000 Einwohner geschätzt. Damit wären in Deutschland bis zu 75.000 Menschen jährlich von der schweren Sepsis betroffen [9].

In der Regel werden Patienten mit schwerer Sepsis in Deutschland auf Intensivstationen behandelt. Die anfallenden Kosten werden auf circa 1,77 Mrd. Euro jährlich beziffert und verursachen damit ca. 30% der Gesamtausgaben der Intensivmedizin [1]. Eine Hauptursache für die hohen Behandlungskosten liegt in den langen Liegezeiten begründet. Durchschnittlich werden Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock 12,3 Tage lang intensivmedizinisch behandelt. Die mittlere Liegezeit aller ITS-Patienten ist mit 8,5 Tagen deutlich geringer [9].

Die Krankenhaus-Mortalität der schweren Sepsis (ohne Schockgeschehen) liegt laut SepNet-Studie in Deutschland bei 47,3%, die des septischen Schocks bei 62,4%. In einem Review von 30 Follow-up-Studien konnten Winters et al. (2010) zeigen, dass die Langzeit-Sterblichkeit sogar noch erheblich höher als die Krankenhaus-Mortalität und abhängig vom Schweregrad der Erkrankung ist [10].

Die Wahrscheinlichkeit an einer Sepsis zu erkranken steigt mit dem Alter stark an. Angus et al. (2001) errechneten, dass das Risiko einer schweren Sepsis-Erkrankung bei einem 80-Jährigen rund siebenfach höher liegt als bei einem 50-Jährigen. So verwundert es nicht, dass in den USA 58,3% der Patienten mit schwerer Sepsis 65 Jahre oder älter sind, wobei diese Gruppe nur rund ein Achtel der Gesamtbevölkerung ausmacht [8]. In Deutschland liegt das mittlere Alter (Median) der septischen Intensivpatienten bei 68 Jahren [9]. Darüber hinaus wurde in zahlreichen Studien beobachtet, dass ältere Patienten signifikant häufiger an der Sepsis versterben als jüngere [11]. Die Ursachen dieser höheren Sterblichkeit älterer Menschen sind indes Gegenstand von Diskussionen, zu denen diese Arbeit einen Beitrag liefern soll.

Als häufigster Infektionsort bei der späteren Ausbildung einer schweren Sepsis gilt der Respirationstrakt. Abdominelle, urogenitale, Knochen- und Weichteilinfektionen sind seltener [8]. Je nach fachlichem Behandlungsschwerpunkt ergeben sich aber erhebliche Schwankungen. So können etwa auf einer chirurgischen ITS Wund- oder abdominelle Infektionen nach operativen Eingriffen dominieren. Entsprechend dem mutmaßlichen Ort der Erregeraufnahme unterscheidet man außerdem zwischen ambulant und

nosokomial akquirierten Infektionen. Aus der SepNet-Studie geht hervor, dass 39% der Infektionen ambulant erworben sind. Ein Drittel der Infektionen fanden erst auf der ITS statt und 14% auf Normalstationen [9]. In anderen Untersuchungen wurde eine höhere Rate ambulant erworbener Infektionen beobachtet [12,13]. Besonders auf die Durchführung von Hygienemaßnahmen und die Entwicklung präventiver Strategien haben diese Erkenntnisse entscheidenden Einfluss.

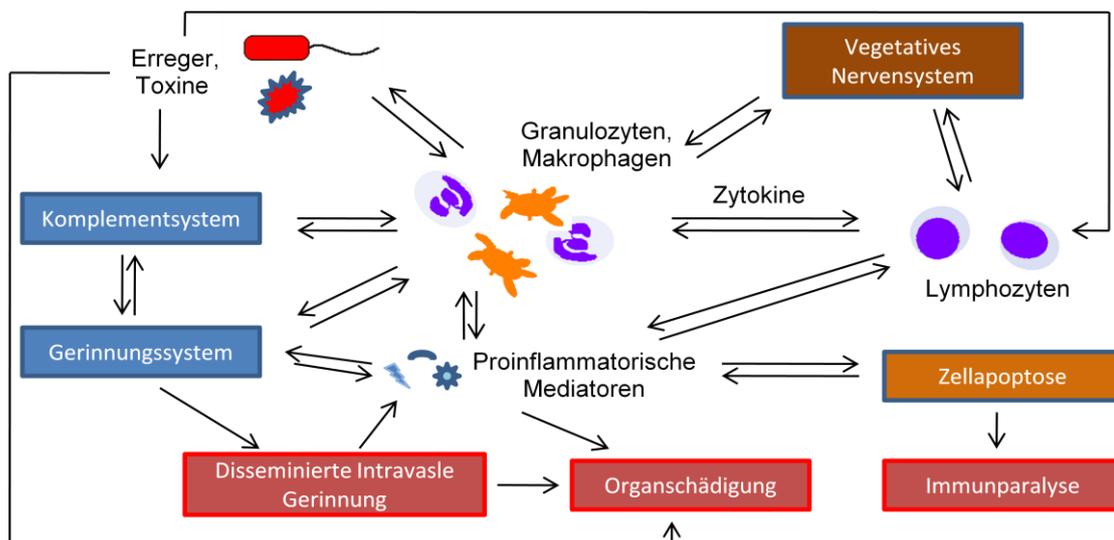
Das Erregerspektrum unterscheidet sich zwischen verschiedenen Regionen weltweit erheblich und unterliegt einem erkennbaren Wandel mit der Zeit. Am weitesten verbreitet ist die bakterielle Sepsis. Pilze stellen die zweithäufigste Ursache der (zumeist nosokomial erworbenen) Infektion dar [14]. Die häufigsten bakteriellen Vertreter sind Staphylokokken, Streptokokken und intestinale Mikroorganismen. In Deutschland sollen gramnegative und grampositive Erreger ungefähr gleich häufig auftreten. Seit Jahren ist allerdings eine Zunahme der grampositiven Erreger zu beobachten [15]. In zunehmendem Maße treten multiresistente Keime auf, z. B. MRSA, VRE oder ESBL.

### **1.1.3 Pathophysiologie**

Die pathophysiologischen Entstehungsmechanismen der Sepsis sind komplex und bis heute nicht vollständig verstanden. Der initiale Stimulus erfolgt zunächst durch eine Infektion mit Bakterien, Pilzen oder Viren. In Abhängigkeit von der Anzahl der Erreger, ihrer Pathogenität und Virulenz sowie dem Infektionsort und der Reagibilität der Immunabwehr kommt es zu einer Reaktion des Immunsystems. Als Trigger für die Abwehrmaßnahmen des Immunsystems gelten Endotoxine (bei gramnegativen Bakterien) und Exotoxine (bei grampositiven Bakterien). Endotoxine aktivieren Makrophagen über membranständiges CD14 und Toll-like-Rezeptoren. Exotoxine können neben Makrophagen auch T-Zellen aktivieren, insbesondere wenn sie als Superantigene fungieren. Die Aktivierung immunkompetenter Zellen (z. B. Granulozyten) führt zur Ausschüttung von TNF- $\alpha$ , IL-1, IFN- $\gamma$ , IL-6, IL-12 und vielen anderen primären Mediatoren. Diese frühen proinflammatorischen Zytokine bewirken die Ausschüttung weiterer sekundärer proinflammatorischer Mediatoren. Zahlreiche Rückkopplungsmechanismen kennzeichnen die Kaskaden von Zytokinen und Chemokinen. In der Frühphase der Sepsis kommt es also zunächst zu einer überschießenden, sich selbst verstärkenden Immunantwort. Die Wechselwirkungen zwischen den verschiedenen Elementen des Immunsystems scheinen derartig komplex zu sein, dass eine lineare Darstellung der mutmaßlichen Abläufe die tatsächlichen pathophysiologischen Prozesse nur ungenügend beschreiben kann. Als finale Mediatoren der Immunreaktion gelten beispielsweise Arachidonsäurederivate, Proteasen, NO, PAF und reaktive Sauerstoffradikale. Diese wir-

ken teilweise direkt oder indirekt toxisch auf das Gefäßendothel und das Organparenchym. Aber auch bereits einige der bakteriellen Toxine selbst können direkte Schäden an Körperzellen verursachen, indem sie in den intrazellulären Stoffwechsel eingreifen oder Poren in den Zellmembranen bilden. Zellschäden können folglich sowohl das Ergebnis der Infektion selbst als auch der Immunreaktion des Körpers sein (s. Abb. 1). Die verschiedenen Schädigungsmechanismen beim akuten inflammatorischen Verlauf der Sepsis führen häufig zum frühen Organversagen [16-18].

Das Immunsystem ist über zahlreiche Mediatoren mit dem Komplement- und dem Gerinnungssystem verbunden. Es bestehen sich selbst verstärkende Rückkopplungsmechanismen zwischen allen drei Systemen [19]. Im Zustand der schweren Sepsis oder des septischen Schocks werden physiologische Antikoagulantien inhibiert. Daher ist die disseminierte intravasale Gerinnung eine häufig beobachtete Komplikation [15].



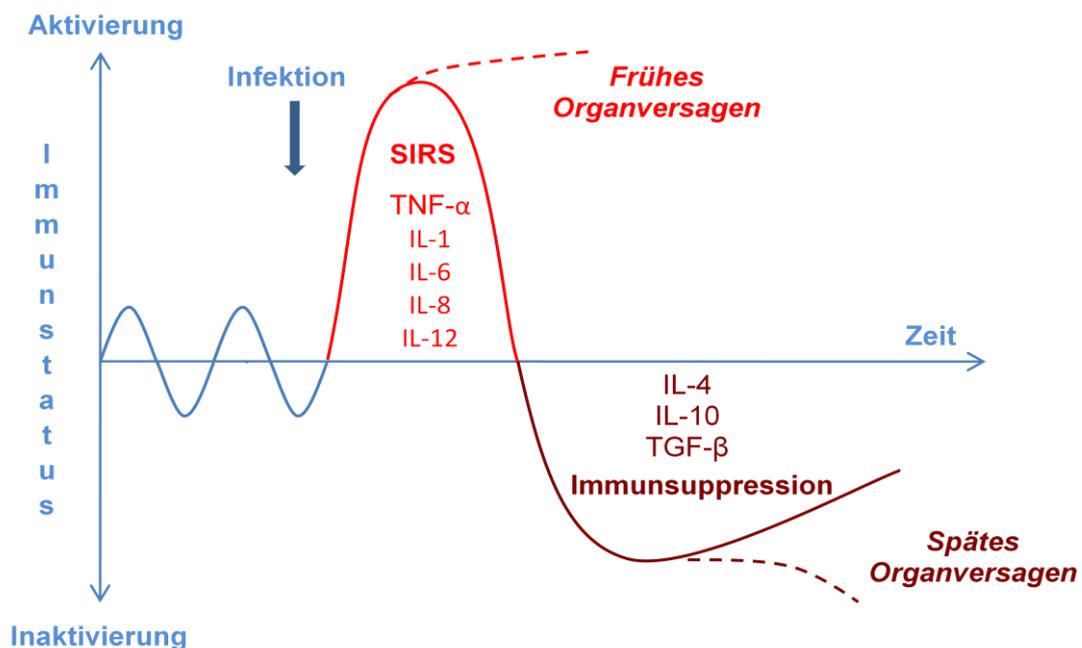
**Abbildung 1:** Netzwerk inflammatorischer Interaktionen [15]

Der Plättchenaktivierende Faktor (PAF) stellt eine der Verbindungen zwischen Entzündungsreaktion und Gerinnungssystem dar. Daneben fungiert der PAF auch als Vasodilatator, ebenso wie das hochpotente Stickstoffmonoxid (NO). Die Vasodilatoren werden für die herabgesetzte Reagibilität der Gefäße auf physiologische Konstriktionsreize verantwortlich gemacht. Diese wiederum führt zum Abfall des peripheren Gefäßwiderstandes und somit zur Störung der Makrozirkulation. Kompensatorisch kommt es zum Anstieg des Herzzeitvolumens. Es entsteht die für den septischen Schock typische initiale hyperdynamische Kreislaufsituation. Allerdings ist zu beachten, dass trotz hyperdynamischen Kreislaufes eine massive Beeinträchtigung der Herzfunktion im Sinne einer septischen Kardiomyopathie bestehen kann [16].

Gleichzeitig beobachtet man in der Sepsis eine erhebliche Störung der Mikrozirkulation. Hierfür sollen vasoaktive Mediatoren (z. B. NO, Kohlenstoffmonoxid) und die Ak-

kumulation von Leukozyten in der Mikrostrombahn verantwortlich sein. Auch die exzessive Thrombozytenaggregation im Rahmen der disseminierten intravasalen Gerinnung beeinträchtigt den kapillären Blutfluss. Weiterhin schädigen aktivierte Leukozyten die Endothelzellen, wodurch ein Kapillarleck mit Übertritt von Flüssigkeit in das Interstitium entsteht. Daraus wiederum entwickelt sich eine Störung der Sauerstoff-Extraktion. Letztendlich führt die periphere Hypoxie zur Nekrose oder Apoptose. Auch der direkte toxin- oder mediatorvermittelte Untergang von Parenchymzellen spielt eine Rolle [17].

Darüber hinaus ist wahrscheinlich die Störung des vegetativen Nervensystems am Funktionsverlust der Organe beteiligt. Dem Sympathikus wird über die Ausschüttung von Katecholaminen eine proinflammatorische, dem Parasympathikus über die Freisetzung von Acetylcholin eine antiinflammatorische Rolle zugeschrieben. Bei schweren Krankheitsverläufen ist oft eine vegetative Dysregulation zu beobachten [15,20].



**Abbildung 2:** Zweiphasiger Verlauf der Immunantwort [21]

Mittlerweile ist unstrittig, dass die Pathophysiologie der Sepsis nicht allein durch die entzündliche Überreaktion des Körpers erklärbar ist. Vielmehr wird im Anschluss an die inflammatorische Phase häufig einen Abfall der Immunreaktion beobachtet (s. Abb. 2). Verantwortlich dafür könnte ein transientes Übergewicht von antiinflammatorischen Zytokinen (z. B. TGF- $\beta$ , IL-4, IL-10) sein. Lymphozyten und dendritische Zellen gehen dadurch vermehrt in Apoptose. Monozyten und neutrophile Granulozyten verfallen in eine funktionelle Immunparalyse, weil ihre inter- und intrazellulären Signalkaskaden gestört sind. Es resultiert eine ausgeprägte Immunsuppression. In der Folge können sich die Erreger und Toxine weiter im Körper ausbreiten. Die Prognose ist in diesem Fall ungünstig, insbesondere wenn sich ein spätes Organversagen entwickelt [17].

#### 1.1.4 Diagnostik

Der Zeitpunkt der Diagnosestellung ist entscheidend für den Beginn der Therapie und damit für die Prognose. Wichtigste Basismaßnahme ist die unverzüglich Abnahme von Blutkulturen bei Verdacht auf eine systemische Infektion. Als typische Infektionszeichen gelten u. a. eine relevante Zu- oder Abnahme der Körpertemperatur, Schüttelfrost, Leukozytose, Linksverschiebung im Differentialblutbild und andere Entzündungsparameter (s. unten). Im Interesse der diagnostischen Sicherheit sollten idealer Weise drei Blutkulturen (jeweils anaerob und aerob) von verschiedenen Punktionsstellen unter aseptischen Bedingungen abgenommen werden. Gelingt eine Erregeranzüchtung allerdings nicht, obwohl der klinische Verdacht auf eine systemische Infektion weiterhin besteht, ist trotz fehlenden mikrobiologischen Nachweises von einer Sepsis auszugehen. Gleichzeitig ist der positive Nachweis von Erregern kritisch zu analysieren, da dieser bei schwer kranken Patienten auch Ausdruck einer sekundären Kolonisation sein kann. Neben klassischen mikrobiologischen Verfahren werden zunehmend gentechnische Methoden (PCR) eingesetzt [22,23].

Oft entwickelt sich eine schwere Sepsis in Folge einer Pneumonie. Insbesondere bei beatmeten Patienten muss auf Symptome einer pulmonalen Infektion geachtet werden: neu aufgetretene Infiltrate im Röntgen-Thorax, eitriges Trachealsekret, Oxygenierungsabfall, steigende Entzündungsparameter sowie Hyper- oder Hypothermie. Bei Verdacht auf eine Pneumonie sollte Sekret aus den tiefen Atemwegen gewonnen werden und mikrobiologisch untersucht werden. Optimal ist die bronchoskopische Gewinnung einer Bronchiallavage. Auch die blinde tracheale Aspiration und die Untersuchung eitrigem Auswurfes sind möglich, jedoch mit hohem Kontaminationsrisiko behaftet [24].

Ursache einer nosokomial erworbenen Sepsis kann auch die Invasion von Erregern über einen intravasal liegenden Katheter sein. Phlebitiden durch periphere Venenverweilkanülen sind anhand lokaler Entzündungszeichen frühzeitig erkennbar und mittels Katheterentfernung zu therapieren. Kritischer sind die auf Intensivstationen häufig eingesetzten zentralen Venenkatheter (ZVK) zu bewerten. Äußerlich ist eine mögliche Keimaszension nicht sicher feststellbar, da die Punktionsstelle selbst bei bewiesener Katheterinfektion optisch unauffällig erscheinen kann. Es bleibt daher nur die prophylaktische Entfernung des verdächtigen ZVKs und die mikrobiologische Untersuchung der Katheterspitze. Die vorherige Abnahme einer Blutkultur über den Katheter und deren Vergleich mit einer Blutkultur aus peripherer Punktion wird empfohlen [25].

Grundsätzlich sollte beim Vorliegen offensichtlicher lokaler Infektionsherde eine Materialgewinnung angestrebt werden. Dazu gehören beispielsweise Wundabstriche, Drainagesekrete, Punktate und Eiter. Bei intraabdominalem Fokus gilt die Sonografie als

diagnostisches Mittel der Wahl. Andere bildgebende Verfahren, wie CT oder MRT, können erforderlich sein.

Neben klinischen Kriterien und mikrobiologischem Erregernachweis gehören Serum-Biomarker zur Basisdiagnostik. Der spezifischste Indikator für systemische Infektionen ist das Procalcitonin (PCT). Beim PCT handelt es sich um eine Vorstufe des Calcitonins aus den C-Zellen der Schilddrüse. Unter normalen Bedingungen wird fast ausschließlich Calcitonin sezerniert. In der schweren Sepsis produzieren auch andere Gewebe PCT, wodurch seine Serum-Konzentration frühzeitig im Krankheitsverlauf ansteigt. PCT-Konzentrationen im Serum  $< 0,5$  ng/ml schließen eine schwere Sepsis nahezu aus, wohingegen Werte  $> 2$  ng/ml eine Sepsis hochwahrscheinlich machen. Konzentrationen  $> 10$  ng/ml sind fast ausschließlich durch eine schwere Sepsis erklärbar. Die Halbwertszeit beträgt 24 Stunden. Daher eignet sich die wiederholte PCT-Bestimmung auch, um den Krankheitsverlauf einzuschätzen [22].

Weitere Biomarker mit klinischer Relevanz sind IL-6 und CRP. IL-6 wird hauptsächlich von aktivierten Makrophagen freigesetzt. Der Anstieg des IL-6 zeigt eine Aktivierung des unspezifischen Immunsystems an. Die Höhe der Serumkonzentration korreliert dabei mit der Schwere der Sepsis. Die Halbwertszeit des IL-6 liegt im Minutenbereich und damit deutlich unterhalb von PCT. CRP gehört zu den Akute-Phase-Proteinen, die in der Leber synthetisiert werden. Es dient u. a. der Erkennung und Beurteilung des Schweregrades von Entzündungen. Aus den CRP-Spiegeln lassen sich allerdings keine direkten Schlussfolgerungen auf die Schwere einer Sepsis ziehen, da es sich um einen eher unspezifischen Parameter handelt. In jedem Fall sollte die Interpretation der Biomarker in Zusammenschau mit dem klinischen Bild erfolgen [26].

Zur Einschätzung von Organschäden in Folge der schweren Sepsis sollte der Zustand des Patienten engmaschig evaluiert werden. Dazu gehören u. a. EKG, Blutgasanalysen, Pulsoxymetrie, hämodynamisches Monitoring, Flüssigkeitsbilanzierung, ggf. Bildgebungen sowie regelmäßige Laboruntersuchungen des Blutes [27].

### 1.1.5 Scoring-Systeme

Scoring-Systeme sind heute für zahlreiche Erkrankungen etabliert. Sie werden zur Diagnosestellung, Schweregradbeurteilung und Verlaufsbeobachtung eingesetzt. Mit Hilfe von Scores soll die subjektive Einschätzung der behandelnden Ärzte durch einen objektiveren, untersucherunabhängigen Vergleichswert ergänzt werden. In der Intensivmedizin kommen häufig Scores zur Anwendung, die nicht spezifisch für einzelne Krankheitsbilder sind, sondern das generelle Mortalitätsrisiko abschätzen sollen. Ein hoher Score-Wert ist demnach mit einer hohen Sterbe-Wahrscheinlichkeit assoziiert.

Im Jahr 1983 entwickelten Elebute und Stoner an chirurgischen Patienten einen Sepsis-Score, der ursprünglich zum Vergleich von Studienpatienten gedacht war. Danach werden Punkte in vier Kategorien der Sepsis-Reaktionen vergeben: lokale Effekte der Gewebsinfektion, Körpertemperatur, Organdysfunktionen und Laborwerte. Die Höhe des Scores korreliert mit der Schwere der Sepsis [28].

Die europäische Gesellschaft für Intensivmedizin (ESICM) erstellte 1996 den Sepsis-related Organ Failure Assessment-Score (SOFA). Der SOFA-Score erfasst den Schädigungsgrad von sechs Organsystemen (Lunge, Niere, Leber, Herz-Kreislauf, Gerinnung, Zentralnervensystem) anhand entsprechender Parameter (Oxygenierung, Kreatinin / Diurese, Bilirubin, Blutdruck / Katecholamin-Bedarf, Thrombozyten, Glasgow Coma Scale). Dabei sind pro Organsystem je nach Schädigungsgrad zwischen null und vier Punkte zu vergeben. Damit ist der SOFA vor allem geeignet, das sepsisbedingte Organversagen schnell und objektiv abzubilden (s. Anhang II) [29].

Der Simplified Acute Physiology Score II (SAPS II) gibt Auskunft zum allgemeinen Gesundheitszustand intensivmedizinisch behandelter Patienten. Berücksichtigt werden elf physiologische Parameter, das Alter, der Aufnahmezustand, die Glasgow Coma Scale sowie drei koexistierende Erkrankungen. Für klinische Studien und bei der Abrechnung medizinischer Leistungen hat der SAPS II große Bedeutung (s. Anhang III) [30].

Der Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II (APACHE II) - Score ist einer der am weitesten verbreiteten Bewertungsindizes. Ähnlich wie beim SAPS II gehen elf physiologische Parameter, die Glasgow Coma Scale, das Alter, chronische Krankheiten und der Aufnahmezustand in die Berechnung ein. Da der APACHE II-Score häufig verwandt und evaluiert wurde, stellt er ein probates Mittel zur Schweregrad- und Prognoseabschätzung dar (s. Anhang IV) [31].

### **1.1.6 Therapie**

Um die Letalität der Sepsis nachhaltig zu senken, veröffentlichen Fachgesellschaften regelmäßig standardisierte Handlungsempfehlungen zur Therapie auf der Basis aktueller Forschungsergebnisse. Die folgende Darstellung der Sepsis-Therapie beruht auf den im Jahr 2005 veröffentlichten und 2010 revidierten S2-Leitlinien [6,24].

Grundsätzlich besteht die Sepsis-Therapie aus drei Komponenten: kausale, supportive und adjunktive Maßnahmen. Zu den kausalen Maßnahmen gehört die frühzeitige und umfassende Fokussanierung. Dies beinhaltet beispielsweise die Entfernung verdächtiger Implantate und Katheter, Abszessdrainagen, Nekrektomien, Amputationen, Fasziotomien sowie Spülverfahren. Daneben gehört die Antibiotikagabe zu den kausalen Maßnahmen. Antibiotika müssen so früh wie möglich nach Diagnosestellung und

Abnahme von Blutkulturen appliziert werden. Initial sollte ein breites Spektrum grampositiver und gramnegativer Bakterien erfasst werden. Zur Verminderung von Resistenzen, toxischen Nebenwirkungen und Kosten sollte das antibiotische Spektrum nach Kenntnis des Antibiogramms eingeeengt werden. Auch im Verlauf sollten regelmäßig mikrobiologische Untersuchungen durchgeführt werden, um die Therapie gegebenenfalls anzupassen. Sollte eine Erregeridentifikation nicht gelingen, ist bei der Wahl der Wirkstoffe der klinische Erfolg zu berücksichtigen. Die Dauer der antibiotischen Therapie sollte vom klinischen Zustand des Patienten abhängig gemacht werden, im Allgemeinen aber nicht mehr als sieben bis zehn Tage betragen.

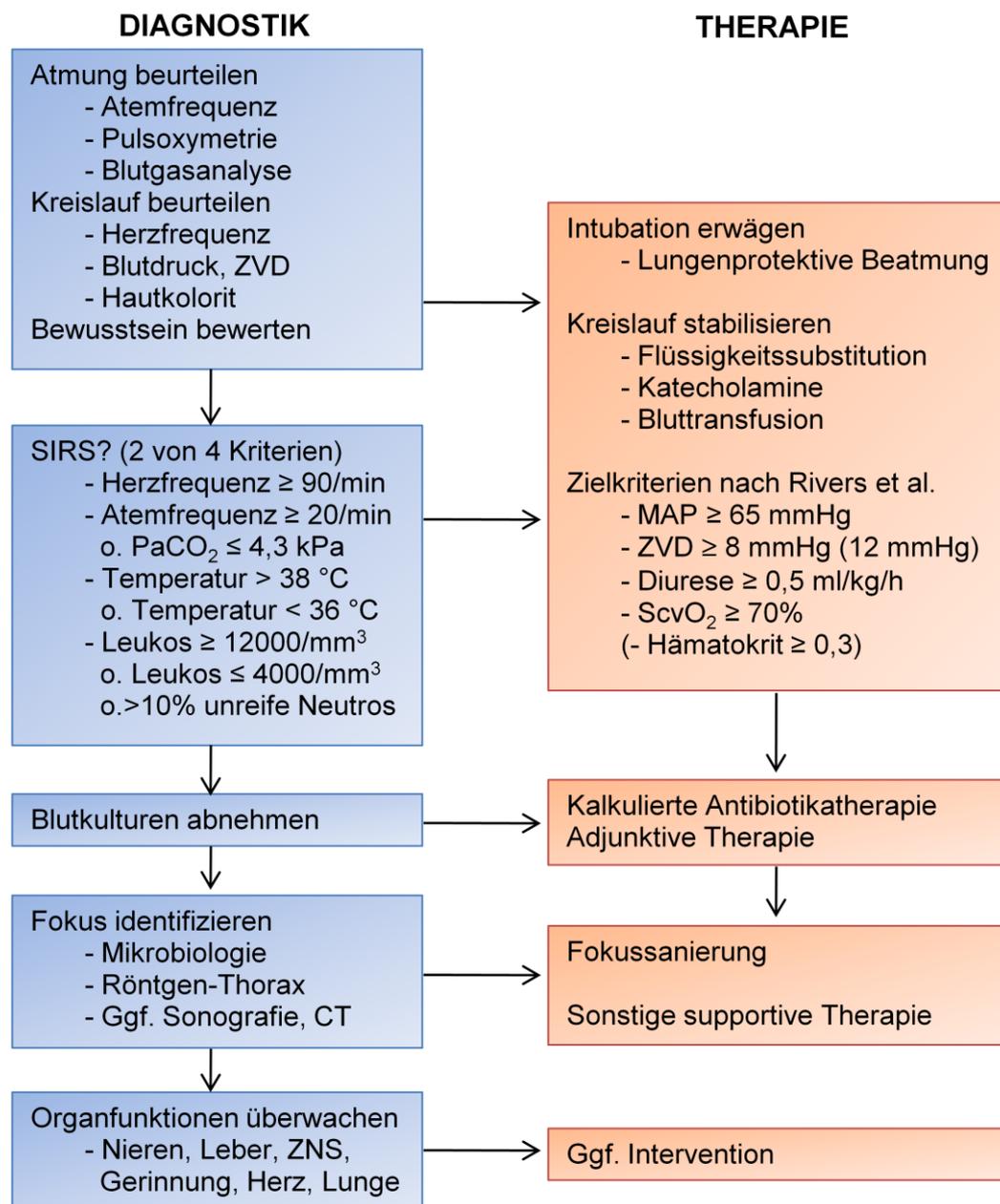
Zur supportiven Therapie gehört eine Reihe unterstützender intensivmedizinischer Maßnahmen. Unmittelbar nach Diagnosestellung sollte eine hämodynamische Stabilisierung angestrebt werden, um das periphere Sauerstoff-Angebot zu verbessern. Initial ist eine Volumensubstitution durchzuführen. In der ersten halben Stunde sollten zunächst 500 - 1.000 ml Kristalloide infundiert werden. Sollte trotz Volumengabe das HZV vermindert sein, so sollten Katecholamine (Dobutamin) eingesetzt werden. Im Fall des septischen Schocks ist zur Anhebung des peripheren Widerstands zusätzlich der Einsatz eines Vasopressors (Noradrenalin) indiziert. Die kolloidale HES-Lösung sollte wegen ihrer Nephrotoxizität nicht routinemäßig eingesetzt werden [32].

Patienten mit schwerer Sepsis sollten bei Anzeichen für respiratorische Insuffizienz frühzeitig beatmet werden. Die Patienten sollen möglichst lungenprotektiv mit einem niedrigen Tidalvolumen von 6 ml/kg Standardkörpergewicht und einem Plateaudruck unter 30 cmH<sub>2</sub>O beatmet werden. Positive endexpiratorische Beatmungsdrücke (PEEP) sind empfohlen, um einen Kollaps der Alveolen zu verhindern.

Bei akuter Niereninsuffizienz sollten Nierenersatzverfahren eingeleitet werden. Kontinuierliche und intermittierende Dialyseverfahren sind dabei weitgehend als gleichwertig anzusehen. Darüber hinaus gilt die suffiziente Kreislaufstabilisierung als wichtigste Maßnahme zur Prävention des Nierenversagens. Im Sinne einer reinen Toxinelimination sollte die Dialyse wegen eines fehlenden Wirknachweises nicht eingesetzt werden.

Weitere supportive Maßnahmen umfassen Thromboseprophylaxe, enterale Ernährung, Stressulkusprophylaxe und Analgosedierung. Reicht die enterale Ernährung voraussichtlich nicht aus, so sollte sie durch parenterale Ernährung ergänzt werden. EKs sind bei Hämoglobin-Werten unter 4,4 mmol/l indiziert. Die Gabe von FFP wird nicht empfohlen, außer im Falle erkennbarer Blutungsneigung. Eine intensivierete intravenöse Insulintherapie wird entgegen früheren Empfehlungen auf Grund der Hypoglykämiegefahr und erhöhter Mortalität nicht mehr angeraten. Unter engmaschiger Kontrolle kann die Korrektur erhöhter Serumglukose-Werte (> 8,3 mmol/l) erwogen werden.

Die adjunktiven Maßnahmen umfassen Therapieansätze, die zusätzlich und zeitgleich zu den kausalen und supportiven Maßnahmen durchgeführt werden. Bei schwerer Sepsis oder septischem Schock und einem APACHE-II-Score über 25 Punkten war der Einsatz von rekombinantem aktiviertem Protein C (Drotrecogin Alfa) angezeigt. Da Drotrecogin Alfa am 26.10.2011 vom Markt genommen wurde, gelten die diesbezüglichen Leitlinienempfehlungen jedoch nicht mehr. Die Therapie mit IgM-angereicherten Immunglobulinen und Selen kann erwogen werden. Der Einsatz von Glukokortikoiden wird auf Grund ihrer Nebenwirkungen (Immunsuppression, Hyperglykämie, verzögerte Wundheilung) und des zweifelhaften Nutzens in der Regel nicht mehr empfohlen.



**Abbildung 3:** Schema der Diagnostik und Therapie bei Sepsis [33]

Die Leitlinien gelten für alle erwachsenen Patienten als Handlungsempfehlungen. Ältere Patienten sollen ebenso wie jüngere von den dargelegten Therapiestrategien profitieren. Die Verwendung standardisierter, leitliniengerechter Behandlungsprotokolle im klinischen Alltag kann zur Senkung der Mortalität beitragen [34].

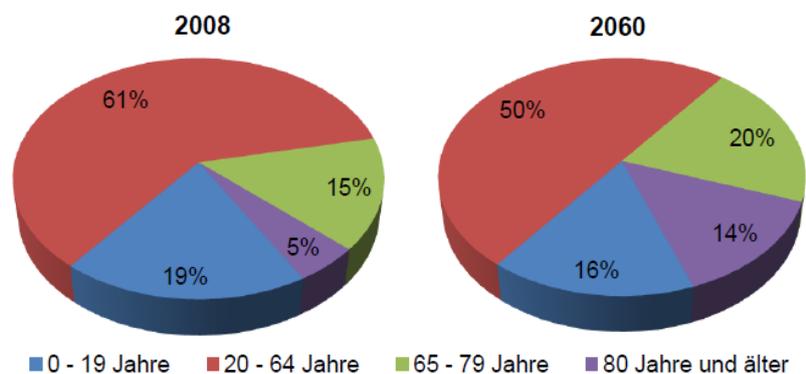
Grundsätzlich gilt, dass die Therapie möglichst rasch nach der Diagnosestellung, noch in der Notaufnahme eingeleitet werden soll (s. Abb. 3). Innerhalb der ersten sechs Stunden sollten im Sinne der „Early goal-directed therapy“ nach Rivers et al. (2001) folgende Zielparameter erreicht werden: ZVD > 8 mmHg (> 12 mmHg bei beatmeten Patienten), MAP  $\geq$  65 mmHg, Diurese  $\geq$  0,5 ml/kg/h, ScvO<sub>2</sub>  $\geq$  70%. Neben dem erweiterten hämodynamischen Monitoring können zur Erfüllung dieser Ziele eine aggressive Volumentherapie und Katecholamine von Nöten sein. Erreicht die ScvO<sub>2</sub> trotzdem nicht das gewünschte Niveau, so empfiehlt sich die Transfusion von EKs (Ziel-Hämatokrit  $\geq$  0,3). Durch die frühe hämodynamische Stabilisierung soll die Organperfusion aufrechterhalten und ein ausreichendes Sauerstoffangebot sichergestellt werden [35].

## 1.2. Alter

### 1.2.1 Demografie

Seit den 1960er Jahren ist in Deutschland eine Abnahme der Geburtenziffern (Anzahl der Kinder, die jede Frau statistisch zur Welt bringt) zu beobachten. Sie beträgt heute circa 1,4 und liegt damit weit unter dem Wert von 2,1, der als Mindestwert für die numerische Stabilität einer Bevölkerung gilt [36]. Gleichzeitig ist eine kontinuierliche Steigerung der Lebenserwartung um mehr als zwei Jahre pro Dekade zu beobachten [37]. Da die konsekutiv sinkende Sterberate aber die niedrige Geburtenziffer nicht ausgleichen kann, schrumpft die Bevölkerung. Für das Jahr 2060 prognostiziert das Statistische Bundesamt eine Bevölkerungszahl zwischen 65 und 70 Millionen. Neben der Abnahme der Einwohnerzahl bewirkt der demografische Wandel auch eine zunehmende Alterung der Gesellschaft. Das Durchschnittsalter wird sich von derzeit 42 auf über 50 Jahre im Jahr 2060

erhöhen. Die heutigen bevölkerungsstarken mittleren Altersklassen werden in der Altersstruktur nach oben verschoben und zu einem deutlichen Anschwellen der



**Abbildung 4:** Bevölkerungsteile nach Altersgruppen [36]

höherjährigen Altersgruppen führen (s. Abb. 4). Insbesondere die Zahl der hochbetagten über 80-Jährigen wird überproportional zunehmen [36].

Ein geeigneter Gradmesser zur Abbildung der Alterung einer Bevölkerung ist der Altenquotient. Er gibt das Verhältnis der Anzahl älteren Menschen zur Anzahl jüngerer Menschen an. Für das Verhältnis der über 64-Jährigen zu den 20- bis 64-Jährigen wird ein Anstieg von heute 0,34 auf 0,67 im Jahr 2060 vorhergesagt [36]. Demnach stehen immer mehr Senioren einer schrumpfenden Gruppe der Erwerbsfähigen gegenüber. Der demografische Wandel bedeutet eine Herausforderung insbesondere für die Finanzierung der sozialen Sicherungssysteme. Darüber hinaus sieht sich aber auch die Medizin mit der wachsenden Zahl alter Patienten und den daraus resultierenden Anforderungen konfrontiert.

In den Neuen Bundesländern, im Speziellen in der Stadt Halle, ist der demografische Wandel bereits deutlich sichtbar. Mit 23% stellt die Gruppe der über 65-Jährigen hier einen überproportional großen Anteil der Bevölkerung dar. Im Durchschnitt der deutschen Großstädte liegt der Bevölkerungsanteil dieser Gruppe bei unter 19% [38,39].

### **1.2.2 Medizinische Relevanz alterstypischer Veränderungen**

Mit steigendem Durchschnittsalter der Bevölkerung gewinnen Probleme alter Menschen zunehmend an Bedeutung. Die Frage, ab wann ein Mensch als alt angesehen werden kann, ist dabei schwieriger zu beantworten, als es auf den ersten Blick erscheint. Noch vor 150 Jahren galt ein 50-Jähriger als hochbetagt. Heute prophezeien einige Forscher, dass jeder Zweite in unserem Jahrhundert Geborene über 100 Jahre alt werden wird [40]. Somit ist der Begriff des „alt Seins“ stark relativistisch geprägt durch die allgemeine Lebenserwartung.

Das physiologische Altern führt durch funktionelle und strukturelle Veränderung in den Organen zu einer Abnahme der Funktionsreserven der Organsysteme. Von medizinischer Relevanz sind insbesondere die verminderte kardiale Belastbarkeit, strukturelle Lungenveränderungen, Arteriosklerose, Reduktion des Körperwasseranteils, glomeruläre Sklerose, Absinken der Sexual- und Wachstumshormone, Abnahme der Sinnesleistungen, Knochenmarkinsuffizienz und vieles mehr. Einige dieser klinisch lange unauffälligen Prozesse beginnen frühzeitig und nicht erst im hohen Lebensalter. So kann beispielsweise davon ausgegangen werden, dass die Nierenfunktion bereits ab dem 20. Lebensjahr kontinuierlich abfällt [41].

Darüber hinaus ist das Phänomen der Immunoseneszenz von Bedeutung. Sie ist gekennzeichnet durch einen Rückgang der Leistungsfähigkeit des Immunsystems. Die Zahl der B-Zellen und der nativen T-Zellen im Blut alter Menschen ist niedriger als bei

jüngeren Erwachsenen. Eine Ursache für die Abnahme der Zahl nativer T-Zellen wird in der altersbedingten Thymusinvolution gesehen. Konsekutiv sind die Expansion und Aktivierung der B-Zellen reduziert [42]. Die Bildung von Antikörpern gegen neue Antigene erfolgt verlangsamt und mit geringerer Affinität [43]. Das unspezifische Immunsystem scheint ebenso, wenn auch weniger stark, von altersbedingtem Leistungsverlust betroffen zu sein. Die Anzahl der Zellen des unspezifischen Immunsystems bleibt zwar bis ins hohe Alter weitgehend konstant. Bei vielen älteren Menschen ist sogar eine verstärkte basale Immunaktivierung mit erhöhten Zytokin-Konzentrationen feststellbar [44,45]. Allerdings nehmen die Funktionsfähigkeit der Makrophagen und deren Dichte an Mustererkennungsrezeptoren ab, sodass die Effektivität der unspezifischen Abwehr abfällt [46]. Im Alter entwickeln sich somit eine erhöhte Infektanfälligkeit in Folge der qualitativen Beeinträchtigung des unspezifischen und der primär quantitativen Beeinträchtigung des spezifischen Immunsystems [47].

Höheres Alter korreliert offenbar mit einer erhöhten basalen Gerinnungsneigung. In der Sepsis wird die erhöhte Gerinnungsneigung evident, da sich die prokoagulatorischen Einflüsse des aktivierten Immunsystems und des Alters summieren. Weiterhin ist bekannt, dass in den Zellen älterer Menschen höhere Konzentrationen freier Radikale auftreten. Dieser vermehrte Zellstress scheint verantwortlich für eine höhere Apoptose-rate im Zusammenhang mit der Sepsis-Erkrankung zu sein [42].

Neben diesen weitgehend physiologischen Altersveränderungen sind altersassoziierte Erkrankungen zu berücksichtigen. So treten vornehmlich im höheren Alter internistische Erkrankungen, wie z. B. Diabetes mellitus, kardiovaskuläre Erkrankungen, COPD oder rheumatische Erkrankungen, aber auch Mangelernährung, Tumoren und Demenz auf [48]. Herabgesetzte Schluck- und Hustenreflexe sowie die unvollständige Blasenentleerung begünstigen lokale Infektionen. Charakteristischer Weise leiden alte Menschen statistisch gesehen häufig unter einer Vielzahl chronischer Erkrankungen, wobei hier eine große interindividuelle Variabilität besteht. Diese Multimorbidität führt nicht selten zu abnehmender Lebensqualität und Einschränkungen in der sozialen Teilhabe. Des Weiteren werden multimorbide Patienten oft polypragmatisch mit einer Vielzahl verschiedener Medikamente behandelt, welche zu verstärkten Nebenwirkungen und schwer vorhersagbaren Interaktionen führen können [49].

Ältere Patienten bilden häufig nur geringe oder atypische Krankheitssymptome aus. So kann sich eine Sepsis beim alten Patienten lediglich durch Schwäche, Apathie, Verwirrtheit, Appetitlosigkeit, gehäufte Stürze oder Inkontinenz äußern. Fieber wird dagegen seltener beobachtet. Bei dementen Patienten können darüber hinaus Anamneseerhebung und diagnostische Maßnahmen erschwert sein. In der Folge wird die Sepsis oft spät diagnostiziert und der Beginn einer effektiven Behandlung verzögert [50].

## 2. Zielstellung

Die Sepsis ist eine komplexe systemische Erkrankung, die auch bei maximaler Therapie eine hohe Mortalität aufweist. Eine besondere Risikogruppe stellen dabei alte Menschen dar. Sie scheinen sowohl anfälliger für die Ausbildung einer Sepsis zu sein als auch unter einem erhöhten Mortalitätsrisiko zu stehen. Die Ursachen dafür sind strittig. Auf Grund der demografischen Entwicklung ist jedenfalls davon auszugehen, dass das Durchschnittsalter der Patienten zukünftig weiter steigen wird und alte Menschen somit einen zunehmenden Teil der Sepsis-Fälle ausmachen werden. Trotz ihrer wachsenden Anzahl wurden ältere Patienten in der Vergangenheit häufig a priori von klinischen Studien ausgeschlossen. Entsprechend lückenhaft sind die epidemiologischen Daten und die Wirksamkeitsnachweise in Bezug auf diese Patientengruppe. Für eine optimale Behandlung zur Verbesserung der Überlebenschancen sind derartige Daten jedoch unerlässlich.

Ziel dieser Arbeit ist es, anhand einer retrospektiven Analyse von Behandlungsdaten Mortalitätsunterschiede bei schwerer Sepsis zwischen verschiedenen Altersgruppen zu untersuchen. Durch den Vergleich von Begleiterkrankungen, Komplikationen, Therapieumfang und -dauer sowie Krankheitsverläufen sollen Ursachen möglicher altersassoziierter Mortalitätsunterschiede geklärt werden. Des Weiteren soll geprüft werden, welche Methoden und Werkzeuge sich zur Prognoseabschätzung insbesondere bei älteren Patienten eignen. Wenn möglich sollen aus diesen Analysen Ansatzpunkte für die Verbesserung des Outcomes bei alten Patienten mit schwerer Sepsis abgeleitet werden und gleichzeitig kritisch diskutiert werden, wann eine Therapiebegrenzung sinnvoll sein kann. Weiterhin stellt sich u. a. die Frage, ob es Hinweise für eine Rationierung medizinischer Leistungen in Abhängigkeit vom Patientenalter gibt und was ggf. die Gründe dafür sein könnten. Zur Kontrolle der Repräsentativität der monozentrisch erhobenen Daten werden die Resultate mit den Ergebnissen multizentrischer Sepsis-Studien verglichen.

### 3. Material und Methoden

Für die vorliegende Arbeit wurden Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock, die im Zeitraum 2000 - 2009 (10 Jahre) auf der internistischen Intensivstation der Klinik für Innere Medizin III des Universitätsklinikums Halle (Saale) behandelt wurden, in einer Datenbank retrospektiv erfasst. In Frage kommende Fälle septischer Erkrankungen wurden anhand der schriftlichen Aufnahmedokumentation der Intensivstation aus dem entsprechenden Zeitraum ermittelt. Der Aufnahmedokumentation war unter anderem die Aufnahme-diagnose zu entnehmen, welche als Datenbasis für eine Vorauswahl genutzt wurde. Derartige sepsisverdächtige Aufnahme-diagnosen aus dem Formenkreis der infektiösen Erkrankungen waren beispielsweise Pneumonie, Cholezystitis, schwerer Harnwegsinfekt, Peritonitis oder Multiorganversagen. Ein Teil der Fälle konnte auch direkt anhand vorhandener Epikrisen im digitalen Krankenhausinformationssystem vorselektiert werden. Im Anschluss wurden die entsprechenden Behandlungsakten aus dem Zentralarchiv der Universitätsklinik bestellt und die Fälle bei Erfüllung der Einschlusskriterien in der Datenbank festgehalten.

#### 3.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Es wurden Patienten mit nachgewiesener schweren Sepsis oder septischem Schock eingeschlossen. Als Grundlage diente die Sepsis-Definition der ACCP/SCCM-Konsensuskonferenz von 1991 [4]. Danach müssen bei der schweren Sepsis mindestens zwei von vier SIRS-Kriterien positiv, eine Infektion nachgewiesen oder klinisch sehr wahrscheinlich und mindestens ein Organsystem auf Grund der Sepsis geschädigt sein (zu den Definitionen des SIRS und der Organschädigungen siehe Kap. 1.1.1). Im septischen Schock liegt zusätzlich eine andauernde sepsisbedingte Hypotonie vor. Es wurden ausschließlich Patienten berücksichtigt, die in der Zeit zwischen den Jahren 2000 und 2009 auf der internistischen Intensivstation des Universitätsklinikums behandelt wurden. Das Mindestalter der Patienten betrug 18 Jahre. Neben der nachweislichen Erfüllung der Kriterien für die schwere Sepsis bzw. den septischen Schock, musste die Sepsis in den Haupt- oder Nebendiagnosen der Epikrisen (bzw. in der ICD-10-Verschlüsselung) Erwähnung finden. Die Patienten mussten mindestens einen Tag lang wegen schwerer Sepsis auf der ITS behandelt worden sein. Es war unerheblich, ob der Zugang zur Intensivstation über die zentrale Notaufnahme oder als Direktverlegung von einer anderen Station bzw. nach Zuweisung aus einem umliegenden Krankenhaus erfolgte. Bei Patienten, die im Beobachtungszeitraum mehrfach wegen septischer Episoden behandelt werden mussten, wurde nur der erste ITS-Aufenthalt berücksichtigt.

### 3.2 Datenerhebung

Die Informationen zu den Fällen wurden in einer digitalen Datenbank erfasst, welche mit Hilfe von Microsoft® Access 2007 erstellt wurde. Unter Verwendung von Schaltvariablen, Zahlen- und Textfeldern wurden die Daten in 15 Eingabefeldern festgehalten. Im ersten Formular fanden sich Stammdaten (Geburtsdatum, Gewicht, Größe, Geschlecht) relevante Vorerkrankungen, SIRS-Kriterien, der Fokusverdacht und die Aufnahmeart. Zur Protokollierung des zeitlichen Verlaufs während des Aufenthaltes auf der Intensivstation wurden paraklinische Parameter und therapeutische Maßnahmen an den Tagen 0 bis 7, 14 und 28 in jeweils einem eigenen Formular erfasst. Dazu gehörten einmalig und mehrmals täglich erhobene Laborwerte, hämodynamische Parameter, Blutgasanalysen, Beatmungsparameter, Ausscheidung, Flüssigkeitsbilanz, Körpertemperatur sowie supportive Therapiemaßnahmen (erhobene Parameter siehe Anhang I). Der Aufnahmetag auf die Intensivstation galt definitionsgemäß als Tag 0, wobei Behandlungszeiten auf anderen Stationen oder in der zentralen Notaufnahme unberücksichtigt blieben. Die Beobachtungszeit endete bei Verlegung bzw. Entlassung oder Tod des Patienten. Zusätzlich wurde aus den gegebenen Daten der APACHE II-Score der SAPS II und der SOFA-Score jeweils für die Tage 0 bis 7, 14 und 28 errechnet (s. Anhänge II - IV). Sie sollen als Indikator für die Schwere der Sepsis-Erkrankung dienen. Als weitere einmalige Eingaben wurden Informationen zu folgenden Ereignissen während des stationären Aufenthalts gespeichert: Beatmung und Intubation, Kammerflimmern, Defibrillation, Schrittmachereinsatz, mechanische Reanimation, Tod und ggf. Todesursache sowie sonstige Komplikationen. Außerdem wurden relevante mikrobiologische bzw. virologischen Befunde sowie die Durchführung der antiinfektiven Therapie detailliert protokolliert. Eine Nachbeobachtung nach Entlassung aus dem Krankenhaus fand nicht statt.

### 3.3 Auswertung

Zur Auswertung wurden die Daten unter Verwendung von PASW® Statistics 18 analysiert. Nach Übertragung der Resultate erfolgte die grafische Darstellung in der Regel mit Hilfe von Microsoft® Excel 2007. Die Fehlerbalken der Diagramme kennzeichnen das 95%-Konfidenzintervall. Für die Analysen wurden die Patienten in drei Altersgruppen eingeteilt: junge Patienten bis einschließlich 60 Jahre, mittelalte Patienten zwischen 61 und 74 Jahren sowie sehr alte Patienten mit 75 Jahren oder älter. Entscheidend für die Gruppenzuteilung war das Alter der Patienten am Tag der Aufnahme auf die ITS.

Als primärer Endpunkt diente das Versterben bzw. Überleben des Patienten. Trat der Tod eines Patienten erst nach Verlegung auf eine periphere Station ein, so wurde der Patient als verstorben klassifiziert, insofern er nicht zwischenzeitlich aus der stationären Behandlung entlassen worden war. Entlassene Patienten wurden als Überlebende eingestuft. Ebenso galten Patienten, die in ein anderes Krankenhaus verlegt wurden und deren weiteres Schicksal daher unklar ist, als Überlebende. Das Verhältnis von Verstorbenen zur Gesamtzahl der Fälle ist somit als Krankenhaus-Mortalitätsrate zu interpretieren.

In allen Analysen wurde bei fehlenden Werten der entsprechende Fall von der jeweiligen Auswertung ausgeschlossen. Zum statistischen Vergleich metrischer Daten wurde das arithmetische Mittel  $\pm$  Standardabweichung herangezogen. Bei schiefen Verteilungen ist zusätzlich der Median angegeben. Für die weitere Analyse der Mittelwerte wurden alle Werte zunächst auf ihre Normalverteilung hin mit Hilfe des Shapiro-Wilk-Tests überprüft. Bei p-Werten größer als 0,05 kann näherungsweise eine Normalverteilung unterstellt werden. In diesem Fall wurde eine Varianzanalyse als einfaktorielle ANOVA durchgeführt. Bei nicht normalverteilten Daten wurde die Signifikanz der Verteilungsunterschiede unter Verwendung des Kruskal-Wallis-Tests geprüft. Kategoriale Variablen wurden mittels Chi-Quadrat-Test verglichen. Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit  $\leq 0,05$  wurden Unterschiede stets als signifikant angesehen. Zur Eruiierung des Einflusses verschiedener Variablen auf die Mortalitätsrate diente die logistische Regression. Als deren abhängige Variable fungierte das binär kodierte Outcome (Überleben oder Versterben). Das Skalenniveau der erklärenden Kovariablen durfte sowohl nominal, ordinal als auch metrisch sein. Wiederum lag die Signifikanzgrenze für die Effektkoeffizienten der Kovariablen bei  $p \leq 0,05$ . Des Weiteren wurde eine Überlebenszeitanalyse nach der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Deren Ergebnisse wurden mit Hilfe des Log-Rank-Tests überprüft.

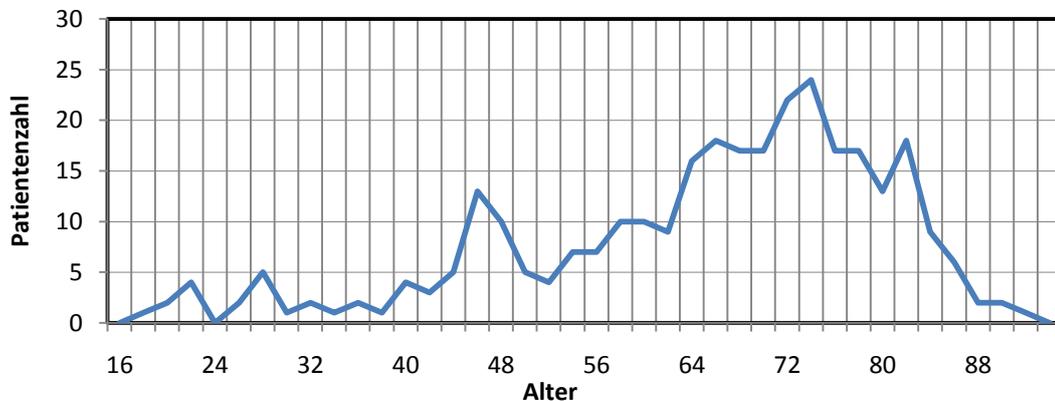
## 4. Ergebnisse

### 4.1 Charakteristika der Patienten

Aus dem Zeitraum 2000 bis 2009 wurden insgesamt 307 Patienten in die Datenbank aufgenommen. Darunter waren 213 Männer und 94 Frauen.

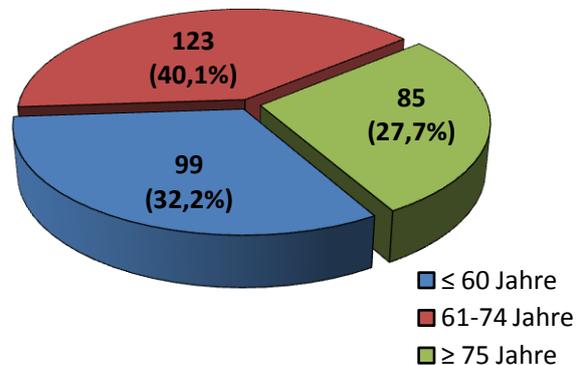
#### 4.1.1 Altersstruktur

Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei  $64,3 \pm 15,6$  Jahren (arithmetisches Mittel) bzw. 68 Jahren (Median) mit einem Maximum von 91 Jahren und einem Minimum von 18 Jahren. Aus der Altersstruktur (s. Abb. 5) wird deutlich, dass ein großer Teil des Patientenkollektivs der Bevölkerung im Rentenalter zuzuordnen war.



**Abbildung 5:** Altersstruktur des Patientenkollektivs

Nach Zuordnung zu den Altersgruppen (s. Abb. 6) fanden sich 99 Patienten (32,2%) in der Gruppe der Jungen ( $\leq 60$  Jahre), 123 Patienten (40,1%) in der Gruppe der Mittellalten (61 – 74 Jahre) und 85 Patienten (27,7%) in der Gruppe der sehr Alten ( $\geq 75$  Jahre). Das mittlere Alter der Patienten  $\leq 60$  Jahre lag bei  $45,6 \pm 11,6$  Jahre (Median: 47,0 Jahre). Das Verhältnis von Männern zu Frauen lag in dieser Gruppe bei 3,7:1. Das mittlere Alter in der Gruppe der 61- bis 74-Jährigen betrug  $68,5 \pm 4,0$  Jahre (Median: 69,0 Jahre), wobei Männer 2,7 Mal so häufig vertreten waren wie Frauen. Die Patienten der Gruppe der über 74-Jährigen waren im Durchschnitt 80,2 Jahre (Median: 80,0 Jahre) alt. Hier war das Männer-Frauen-Verhältnis mit 1,1:1 beinahe ausgeglichen.



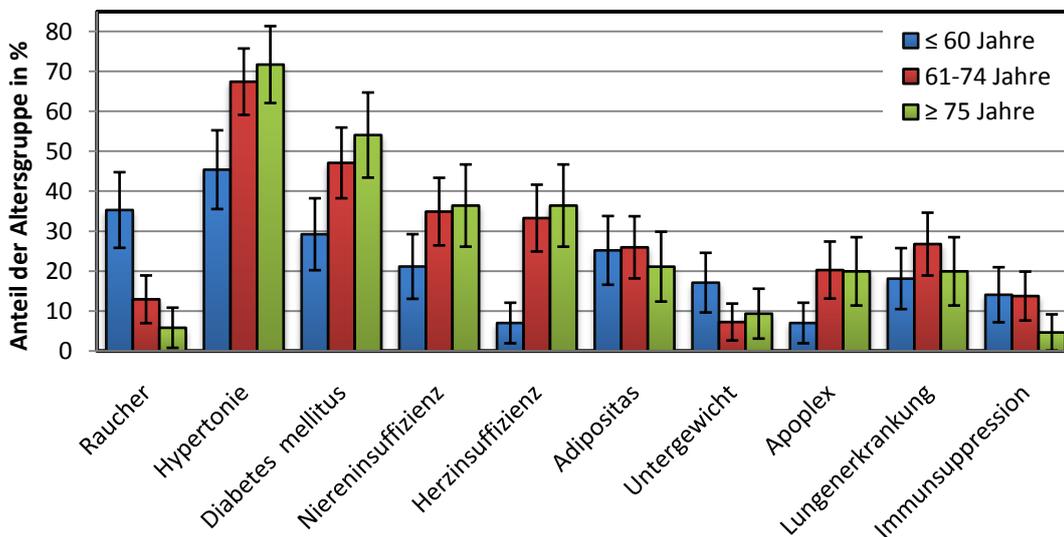
**Abbildung 6:** Gruppenaufteilung nach Alter

Die weiblichen Patienten waren mit durchschnittlich  $69,3 \pm 14,6$  Jahren

(Median: 72,5 Jahre) deutlich älter als die männlichen Patienten mit durchschnittlich  $62,2 \pm 15,5$  Jahren (Median: 66,0 Jahre).

#### 4.1.2 Vorerkrankungen

Um eventuelle Unterschiede im Risikoprofil alter Patienten gegenüber jüngeren Patienten identifizieren zu können, erfolgte die Erfassung ausgewählter vorbestehender Erkrankungen. Die diesbezüglichen Informationen wurden Anamnesebögen und Epikrisen entnommen. Aus Abb. 7 wird ersichtlich, wie hoch die jeweiligen Anteile der Patienten mit relevanten Vorerkrankungen in den drei Altersgruppen waren. Eine Unterscheidung nach Schweregraden der Erkrankungen (z. B. bei Niereninsuffizienz oder Herzinsuffizienz) wurde nicht durchgeführt. Bei einem BMI < 20 galten die Patienten als untergewichtig, bei einem BMI > 30 als adipös. Unter Lungenerkrankungen sind restriktive, obstruktive und vaskulär bedingte chronische pulmonale Erkrankungen subsummiert. Die essentielle arterielle Hypertonie wird verkürzt als Hypertonie bezeichnet. Eine Immunsuppression wurde bei kürzlich bzw. aktuell durchgeführter iatrogenen Unterdrückung der Immunantwort angenommen (z. B. Bestrahlung des lymphatischen Systems, hochdosierte Steroide, Chemotherapie oder andere pharmakologische Immunsuppressiva). Patienten wurden als Raucher klassifiziert, wenn sie bis zum Behandlungszeitpunkt regelmäßig Tabakprodukte konsumiert hatten. Vormalige Raucher, die den Konsum eingestellt hatten, galten als Nichtraucher.



**Abbildung 7:** Häufigkeit von Vorerkrankungen in den Altersgruppen

Es wird deutlich, dass die Patienten mit steigendem Alter signifikant häufiger unter arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus, stattgehabten Apoplexiae und Herzinsuffizienz litten. Darüber hinaus fanden sich bei älteren Patienten tendenziell häufiger Niereninsuffizienzen. In der Gesamtschau waren dabei die arterielle Hypertonie (insgesamt 189

von 307 Patienten) und der Diabetes mellitus (insgesamt 133 von 307 Patienten) die verbreitetsten Nebenerkrankungen.

In der jüngsten Altersgruppe war einzig das Rauchen signifikant weiter verbreitet als in den beiden anderen Gruppen. Für die Häufigkeit von Adipositas, Untergewicht, chronischen Lungenerkrankungen und Immunsuppression fanden sich nur geringgradige altersspezifische Verteilungsunterschiede. Auffällig ist, dass bei einer deutlichen Mehrheit des Patientenkollektivs (92,8%) mindestens einer der hier erfassten Nebenerkrankungen zu verzeichnen war. Rechnerisch war jeder Patient im Mittel von 2,7 der aufgeführten Vorerkrankungen betroffen. Patienten, die unter keiner der Vorerkrankungen litten, waren eher in der jüngsten Altersgruppe zu finden: elf von insgesamt nur 22 dieser Patienten waren nicht älter als 60 Jahre.

**Tabelle 1:** Odds ratios bezüglich des Sterberisikos bei Vorerkrankungen

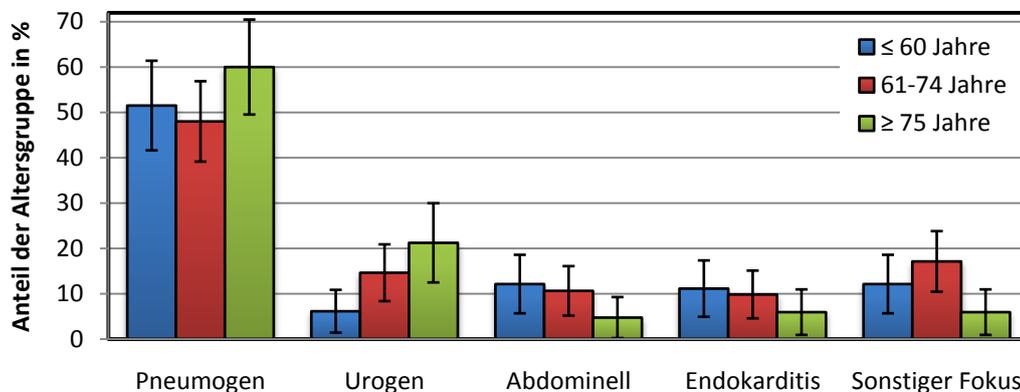
	<b>Odds ratio</b>	<b>95%-Konfidenzintervall</b>	<b>p-Wert</b>	<b>Odds ratio adjustiert für Alter und Geschlecht</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Raucher</b>	0,604	0,337 - 1,085	0,091	0,802	0,485
<b>Hypertonie</b>	1,037	0,654 - 1,643	0,878	0,846	0,504
<b>Diabetes mellitus</b>	0,870	0,553 - 1,368	0,546	0,759	0,251
<b>Niereninsuffizienz</b>	1,170	0,719 - 1,903	0,527	1,078	0,770
<b>Herzinsuffizienz</b>	1,521	0,904 - 2,561	0,114	1,283	0,375
<b>Adipositas</b>	1,348	0,796 - 2,282	0,267	1,291	0,350
<b>Untergewicht</b>	0,667	0,325 - 1,367	0,268	0,758	0,471
<b>Apoplex</b>	0,822	0,446 - 1,515	0,529	0,692	0,253
<b>Lungenerkrankung</b>	1,575	0,908 - 2,733	0,106	1,500	0,156
<b>Immunsuppression</b>	2,428	1,123 - 5,248	0,024	2,678	0,016

In Tab. 1 sind die Odds ratios zu den Zusammenhängen zwischen den erhobenen Vorerkrankungen und dem Versterben aufgeführt. Angegeben sind die rohen Odds ratios sowie die Odds ratios nach Adjustierung für das Alter und das Geschlecht. Werte > 1 weisen darauf hin, dass eine Vorerkrankung das Mortalitätsrisiko erhöht. Offensichtlich waren die Einflüsse der Vorerkrankungen auf die Mortalität eher gering. Lediglich Patienten unter Immunsuppression hatten ein 2,43-fach (2,68-fach) signifikant erhöhtes Risiko unter der schweren Sepsis zu versterben. Chronische Lungenerkrankungen, Herzinsuffizienz und Adipositas erhöhten das Risiko nur tendenziell. Rauchen, Diabetes mellitus, Untergewicht und ein Schlaganfall in der Vorgeschichte waren tendenziell sogar mit einem verbesserten Überleben assoziiert. Allerdings impliziert die große statistische Unsicherheit, dass diese beobachteten Effekte allein durch den Zufall erklärbar sein können.

## 4.2 Diagnostik, klinischer und paraklinischer Verlauf

### 4.2.1 Keime und Fokusverdacht

Die Identifikation der Sepsis-Erreger und des Fokus sind wichtigste Bestandteile der Sepsis-Diagnostik. Abbildung 8 zeigt die Verteilung der vermuteten Infektionsherde in Abhängigkeit vom Alter. Als Datengrundlage dienten Arztbriefe, Befundungen von Bildgebungen (insbesondere Röntgen, CT und Ultraschall) sowie die stationäre Verlaufsdokumentation. Über alle Altersgruppen hinweg wurde die Lunge am häufigsten als Fokus angesehen. Diese pneumogenen Septitiden umfassten sowohl ventilationsassoziierte Pneumonien als auch ambulant oder andersartig nosokomial erworbene Pneumonien.



**Abbildung 8:** Fokusverdacht in den Altersgruppen

Weniger häufige Foci waren der Urogenitaltrakt, das Abdomen und das Endokard. Bei 21,2% der sehr alten Patienten wurde von einem urogenen Fokus ausgegangen. In den anderen Altersgruppen war dieser Infektionsherd nur für 14,6% (61 - 74 Jahre) bzw. 6,1% (≤ 60 Jahre) der Erkrankungen verantwortlich. Hingegen waren das Abdomen und das Endokard bei den jüngeren Patienten tendenziell etwas häufiger als Fokus anzusehen. Die sonstigen Foci umfassten vor allem Katheter-, Weichteil- und Hautinfektionen. Gänzlich unklar war der Fokus nur in wenigen Fällen (21 von 307). Offensichtlich hatten Patienten mit einem urogenen Fokus eine geringere Sterblichkeit. Das Quotenverhältnis für die Mortalität lag bei urogenen Septitiden im Vergleich zu allen anderen Foci bei 0,389 ( $p = 0,007$ ). Nach Adjustierung für Alter und Geschlecht ergab sich ein Wert von 0,285 ( $p = 0,001$ ). Bei den anderen Infektionsherden konnte kein signifikanter Einfluss auf die Sterblichkeit festgestellt werden.

Trotz der regelhaften Abnahme aerober und anaerober Blutkulturen gelang der Nachweis von Erregern im Blutkreislauf häufig nicht. Innerhalb der ersten fünf Tage auf der ITS konnte in der Gruppe ≤ 60 Jahre bei 29 Patienten (29,3%), in der Gruppe 61 – 74 Jahre bei 29 Patienten (23,6%) und in der Gruppe ≥ 75 Jahre bei 17 Patienten (20,0%)

eine Bakteriämie mittels Blutkultur gesichert werden. Auch bei Betrachtung des gesamten Aufenthaltszeitraumes zeigte sich, dass bei älteren Patienten seltener positive Blutkulturen erbracht wurden (bei 46,5% der jungen Patienten, 35,8% der mittelalten Patienten und 29,4% der sehr alten Patienten). Die späteren Blutkulturen im Verlauf wiesen vermehrt opportunistische Erreger (z. B. koagulase-negative Staphylokokken oder *Candida albicans*) nach, was zu einem großen Teil als Ausdruck einer Sekundärinfektion oder einer Kontamination zu deuten sein könnte.

Für eine Differenzierung der Erreger ist die Betrachtung aller mikrobiologischen Befunde (also die Einbeziehung aller Proben-Materialien ohne die Reduzierung auf Blutkulturen) sinnvoll. Zu den Untersuchungsmaterialien gehörten vorrangig Atemwegssekrete, Katheterspitzen, Wundabstriche, Punktate, Katheterurin, Stuhl, Sputum und Liquor. Der Nachweis von physiologischer Keimflora (insbesondere bei Stuhl, Sputum und Atemwegssekreten) wurde nicht in die Auswertung einbezogen. In Tab. 2 ist dargestellt, welche Erregerklassen bei den Patienten in den Altersgruppen nachgewiesen werden konnten. Ausschlaggebend für die Zuordnung zu den Erregerklassen war der erste im Verlauf dokumentierte pathologische Befund aus der mikrobiologischen Diagnostik. Danach war die bakterielle Sepsis in allen Altersgruppen dominierend. In der höchsten Altersgruppe fehlte ein Keimnachweis in 37,7% der Fälle und damit deutlich häufiger als in den jüngeren Gruppen. Die Kategorie „Kein Keimnachweis“ umfasst dabei sowohl Patienten mit ausschließlich negativen mikrobiologischen Befunden als auch Patienten ohne nachvollziehbare bzw. nicht in den Akten dokumentierte mikrobiologische Diagnostik.

**Tabelle 2:** Mikrobiologischer Keimnachweis - alle Untersuchungsmaterialien; Anzahl der Patienten (Prozentualer Anteil der Altersgruppe)

	≤ 60 Jahre	61 - 74 Jahre	≥ 75 Jahre	<i>p</i> -Wert
Bakterien	60 (60,6%)	80 (65,0%)	44 (51,8%)	0,156
Pilze	17 (17,2%)	20 (16,3%)	9 (10,6%)	0,403
Kein Keimnachweis	22 (22,2%)	23 (18,7%)	32 (37,7%)	0,006

Die häufigsten zu Beginn nachgewiesenen Bakterien waren Enterobacteriaceae (u. a. *E. coli* und *Enterobacter*) in 22,6%, Enterokokken in 18,3%, *Staphylococcus aureus* in 15,6%, koagulase-negative Staphylokokken in 14,5% sowie die Gruppe der Non-Fermenter (u. a. *Pseudomonaden*, *Burkholderiaceae*, *Acinetobacter*) in 12,4% der Fälle bakterieller Infektion. Grampositive Erreger waren dabei insgesamt häufiger als gramnegative (60,1% versus 39,9%). Tabelle 3 zeigt die Verteilung in den Altersgruppen. Auffällig ist ein mit dem Alter tendenziell steigender Anteil von Infektionen mit Enterobacteriaceae und *Staphylococcus aureus*. Signifikante Unterschiede zwischen den

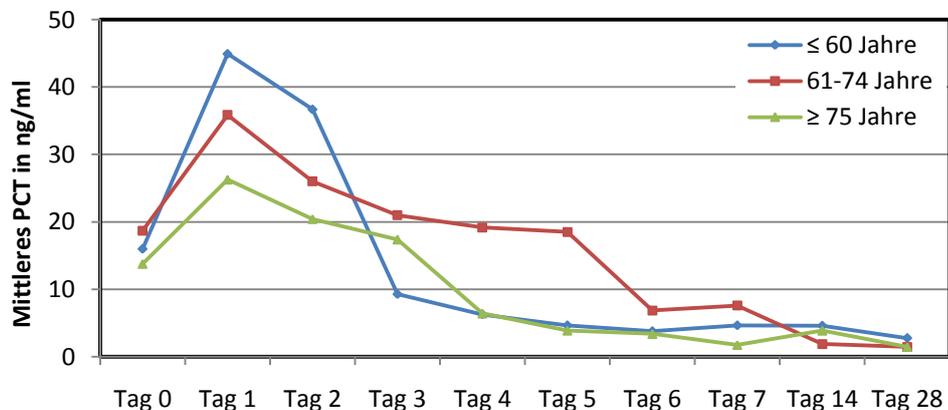
Gruppen bestanden jedoch nicht. Infektionen mit MRSA (nicht dargestellt) wurden im Verlauf bei sechs Patienten  $\leq 60$  Jahre (6,1% der Altersgruppe), sieben Patienten zwischen 61 und 74 Jahren (5,7% der Altersgruppe) und fünf Patienten  $\geq 75$  Jahre (5,9% der Altersgruppe) nachgewiesen.

**Tabelle 3:** Häufigkeit nachgewiesener Bakterien; Prozentualer Anteil der Altersgruppe bei bakterieller Infektion

	$\leq 60$ Jahre	61 - 74 Jahre	$\geq 75$ Jahre	p-Wert
Enterobacteriaceae	20,0%	22,5%	31,8%	0,190
Enterokokken	15,0%	22,5%	15,9%	0,464
Staphylococcus aureus	11,7%	16,3%	20,5%	0,472
Koagulase-negative Staphylokokken	16,6%	16,3%	9,1%	0,486
Non-Fermenter	13,3%	11,3%	11,4%	0,923

#### 4.2.2 Procalcitonin

Das Procalcitonin (PCT) gilt als wichtigster Labor-Marker für die schwere Sepsis. Am Aufnahmetag gab es keine relevanten Mittelwertunterschiede zwischen den Gruppen. Die höchsten PCT-Spiegel waren bei den meisten Patienten an Tag 1 zu verzeichnen. Die verstorbenen Patienten hatten dabei am Tag 1 einen durchschnittlichen Wert von  $41,6 \pm 128,7$  ng/ml, die überlebenden Patienten lediglich  $26,3 \pm 52,2$  ng/ml ( $p = 0,973$ ). Die Aufteilung der durchschnittlichen PCT-Charts nach Altersgruppen zeigt einen überproportional hohen Anstieg der Werte an Tag 1 bei den jüngeren Patienten. Hingegen wies die mittlere Altersgruppe bis Tag 5 prolongiert erhöhte Werte gegenüber den anderen Gruppen auf. Bei der Gruppe der 75-jährigen und älteren Patienten waren die PCT-Spiegel zumeist tendenziell niedriger als bei den anderen (s. Abb. 9). Bei insgesamt großer Varianz waren die Unterschiede nur für Tag 1 mit  $p = 0,030$  statistisch signifikant.



**Abbildung 9:** Mittlere PCT-Spiegel im Verlauf nach Altersgruppen

### 4.2.3 Troponin I

Troponin I ist als früher Indikator für den Untergang von Myokard-Zellen im Rahmen der Herzinfarkt-Diagnostik bekannt. Im septischen Schock zeigt eine Erhöhung des Troponins ebenso eine akute Schädigung des Myokards an, auch wenn die Pumpfunktion augenscheinlich noch unbeeinträchtigt sein kann (septische Kardiomyopathie) [51].

Im Verlauf des Aufenthalts auf der ITS wiesen 33,3% der jungen Patienten (30 Fälle), 33,9% der mittelalten Patienten (40 Fälle) und 42,0% der sehr alten Patienten (34 Fälle) mindestens einmal pathologisch erhöhte Troponin I-Spiegel auf. Dabei waren die Werte bei über 82% dieser Patienten bereits innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme auf die ITS erhöht. Als pathologisch erhöht galten hier Troponin I-Spiegel oberhalb von 0,5 ng/ml bzw. 1,5 ng/ml. Die unterschiedlichen Referenzwerte erklären sich durch eine zwischenzeitliche Umstellung der Nachweismethoden im Zentrallabor. Auf Grund dessen erscheint ein Vergleich von Mittelwerten nicht sinnvoll.

Von den Patienten, die im Verlauf erhöhte Troponin I-Werte aufwiesen, verstarben 61,5%. Hingegen verstarben von den Patienten, die durchgehend normwertige Troponin I-Spiegel hatten, lediglich 48,1%. Besonders deutlich war der Einfluss des Troponins auf die Prognose bei den jüngeren Patienten. In der Gruppe der Patienten  $\leq 60$  Jahre betrug die Mortalität bei erhöhtem Troponin I 56,7% gegenüber 38,3% bei stets normwertigem Troponin I.

### 4.2.4 Nierenfunktion

Zur Abschätzung der initialen Nierenfunktion wurde die Kreatinin-Clearance entsprechend den Formeln nach Cockcroft und Gault berechnet [52]:

- $\text{Kreatinin-Clearance}_{\text{Männer}} = \frac{(140 - \text{Lebensalter [Jahre]}) \times \text{Körpergewicht [kg]}}{0,82 \times \text{Serumkreatinin} \left[ \frac{\mu\text{mol}}{\text{l}} \right]}$
- $\text{Kreatinin-Clearance}_{\text{Frauen}} = 0,85 \times \frac{(140 - \text{Lebensalter [Jahre]}) \times \text{Körpergewicht [kg]}}{0,82 \times \text{Serumkreatinin} \left[ \frac{\mu\text{mol}}{\text{l}} \right]}$

Aus Tab. 4 wird deutlich, dass bei älteren Patienten im Mittel eine deutlich reduzierte Kreatinin-Clearance am Aufnahmetag im Vergleich zu jüngeren Patienten zu verzeichnen war. Die zunehmende Alteration der Nieren mit steigendem Alter wird insbesondere bei Betrachtung der Anteile der Patienten mit einer Kreatinin-Clearance kleiner als 30 ml/min deutlich: bei den sehr alten und mittelalten Patienten waren 55,1% bzw. 47,0% von dieser starken Einschränkung der Nierenfunktion betroffen. Umgekehrt zeigte nur eine Minderheit der alten und mittelalten Patienten eine gute Nierenfunktion am Aufnahmetag (vgl. Abb. 25).

**Tabelle 4:** Kreatinin-Clearance nach Cockcroft und Gault an Tag 0

	≤ 60 Jahre	61 - 74 Jahre	≥ 75 Jahre	p-Wert
Durchschnittliche Kreatinin-Clearance in ml/min ± SD	68,1 ± 59,5	39,6 ± 27,4	35,0 ± 21,7	< 0,001
- Median	51,1	32,3	28,7	
Patienten mit Kreatinin-Clearance < 30 ml/min	26 (28,0%)	55 (47,0%)	43 (55,1%)	< 0,001
Patienten mit Kreatinin-Clearance 30 - 59 ml/min	27 (29,0%)	37 (31,6%)	25 (32,1%)	0,892
Patienten mit Kreatinin-Clearance ≥ 60 ml/min	40 (43,0%)	25 (21,4%)	10 (12,8%)	< 0,001

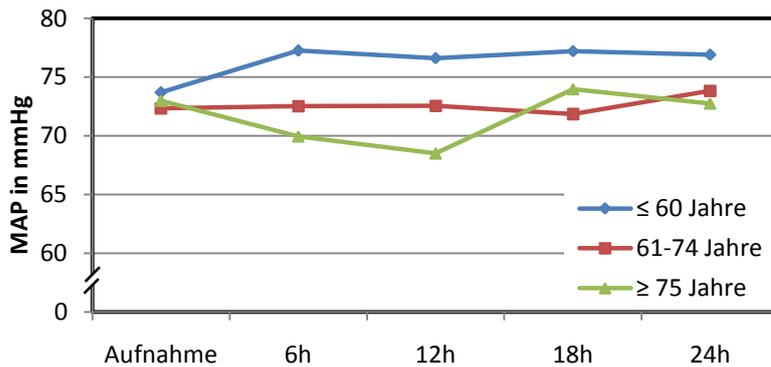
Konträr zur Kreatinin-Clearance zeigte sich bei der Diurese ein nicht signifikantes Altersgefälle. Die durchschnittliche Urinausscheidung innerhalb der ersten 24 Stunden auf der ITS betrug: in der Gruppe ≤ 60 Jahre  $1.888 \pm 1.707$  ml; in der Gruppe 61 - 74 Jahre  $1.540 \pm 1.461$  ml; in der Gruppe ≥ 75 Jahre:  $1.352 \pm 1.139$  ml ( $p = 0,230$ ).

Eine schlechte initiale Kreatinin-Clearance ging mit einer erhöhten Mortalität einher. Von den Patienten mit einer initialen Clearance ≥ 60 ml/min verstarben 42,7%, von den Patienten mit einer Clearance < 30 ml/min allerdings 59,7%. Das gleiche Bild ergab sich bei Stratifizierung nach der Diurese: die Mortalität bei einer Ausscheidung von weniger als 500 ml in den ersten 24 Stunden lag bei 65,5%; bei einer Ausscheidung von mindestens 500 ml lag sie hingegen bei 48,1%. Bei den ältesten Patienten wirkte sich eine schlechte Nierenfunktion am deutlichsten auf das Überleben aus. Aus der Gruppe der mindestens 75-Jährigen mit einer initialen Kreatinin-Clearance von weniger als 30 ml/min verstarben 62,8% der Patienten. Dagegen verstarb in der selben Altersgruppe statistisch nur jeder Fünfte der Patienten mit einer Clearance von mindestens 60 ml/min. Jedoch waren nur 10 Patienten dieser Subgruppe zuzuordnen.

Eine akute Nierenschädigung im Verlauf wurde bei einer Verdopplung des Kreatinins oder bei durchgeführter Nierenersatztherapie angenommen. Nach dieser Definition entwickelte sich innerhalb der ersten acht Tage in 132 Fällen eine akute Niereninsuffizienz. Betroffen waren 43 junge Patienten (43,4%), 63 mittelalte Patienten (51,2%) und 26 sehr alte Patienten (30,6%). Die Mortalitätsrate bei akuter Nierenschädigung betrug 62,9% gegenüber einer Rate von 45,7% ohne diese Komplikation.

#### 4.2.5 Hämodynamik

Abbildung 10 zeigt die durchschnittlichen mittleren arteriellen Drücke (MAP) während der ersten 24 Stunden nach Aufnahme auf die ITS nach Altersgruppen stratifiziert. Die errechneten Werte entsprechen dem niedrigsten gemessenen MAP innerhalb des jeweiligen 6-Stunden-Intervalls. Zum Aufnahmezeitpunkt lag der durchschnittliche MAP



**Abbildung 10:** Entwicklung des MAP in den ersten 24 Stunden nach Altersgruppen

in allen drei Altersgruppen zwischen 72,3 und 73,7 mmHg und damit auf ungefähr gleichem Niveau. Innerhalb der ersten 6 Stunden konnte der durchschnittliche MAP in der jüngsten Altersgruppe auf über 77 mmHg erhöht werden. In

der Gruppe der 61- bis 74-jährigen konnte der MAP auf dem Ausgangsniveau stabilisiert werden. Bei den ältesten Patienten sank jedoch der MAP auf 70 mmHg (nach 6 Stunden) bzw. 68 mmHg (nach 12 Stunden). Nach circa 18 Stunden hatten sich die mittleren arteriellen Drücke aller Altersgruppen wieder stärker einander angenähert. Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren nach 6 Stunden und 12 Stunden bei  $p = 0,001$  bzw.  $p = 0,001$  statistisch signifikant. Zu den anderen Zeitpunkten wurde die Signifikanzschwelle nicht erreicht.

Deutlicher werden die Unterschiede in der hämodynamischen Stabilisierung bei Auszählung aller Patienten mit einem MAP  $\leq 65$  mmHg (Grenzwert, ab dem von septischem Schock ausgegangen wird). Aus Tab. 5 geht hervor, dass zum Aufnahmezeitpunkt ein Drittel der Patienten aus der höchsten Altersgruppe unterhalb dieser Grenze lag. Nach sechs Stunden war dieser Anteil auf 44,7% gewachsen. In den anderen beiden Altersgruppen nahm der Anteil der Patienten mit einem MAP  $\leq 65$  mmHg zumeist kontinuierlich ab.

**Tabelle 5:** Anzahl der Patienten mit MAP  $\leq 65$  mmHg während der ersten 24 h (prozentualer Anteil der Altersgruppen)

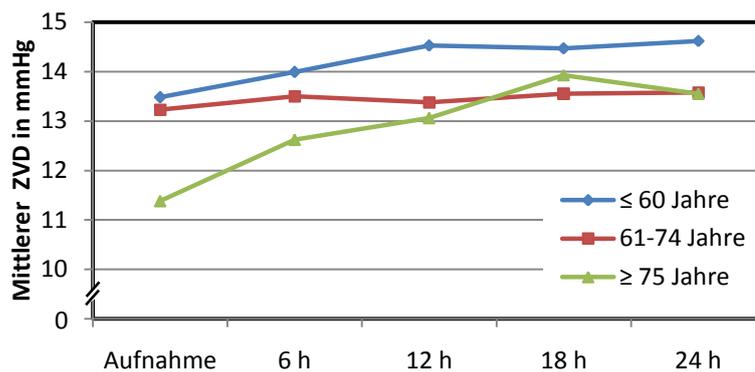
	≤ 60 Jahre	61 - 74 Jahre	≥ 75 Jahre	p-Wert
Aufnahme	36 (36,4%)	48 (39,3%)	28 (32,9%)	0,641
6 Stunden	21 (21,2%)	48 (39,7%)	38 (44,7%)	0,002
12 Stunden	22 (23,4%)	41 (33,9%)	35 (42,7%)	0,024
18 Stunden	19 (20,9%)	37 (32,2%)	19 (23,5%)	0,151
24 Stunden	19 (21,8%)	32 (28,8%)	22 (29,3%)	0,456

Betrachtet man nur die Patienten, die zum Aufnahmezeitpunkt einen MAP von nicht mehr als 65 mmHg aufwiesen, so zeigt sich auch hier die schlechtere hämodynamische Entwicklung älterer Patienten in den ersten Stunden. Danach hatte sich die Hälfte der mindestens 75-jährigen Patienten, die sich initial im Schock befanden, auch nach 12 Stunden noch nicht über die Marke von 65 mmHg stabilisiert. Innerhalb der anderen

Gruppen war dies lediglich bei 33,3% ( $\leq 60$  Jahre) bzw. 43,8% (61 - 74 Jahre) der Schockpatienten der Fall.

Ein MAP  $\leq 65$  mmHg ging mit einer erhöhten Mortalität einher. 66 von 112 Patienten, welche sich initial im septischen Schock befanden, verstarben (59,0%). Die Mortalität der Patienten ohne initialem Schock lag bei 50,0%. Dauerte der Schockzustand nach 12 Stunden Aufenthalt auf der ITS an, so erhöhte sich die Mortalitätsrate auf 71,7%. Konnte dagegen der MAP nach 12 Stunden auf über 65 mmHg erhöht werden, so fiel das Sterberisiko auf das Niveau der Patienten ohne initialen Schock. Am stärksten profitierten dabei die Patienten der Altersgruppe  $\geq 75$  Jahre (Mortalität 71,4% bei persistierendem Schock versus 42,9% bei erfolgreicher Anhebung des MAP über 65 mmHg innerhalb von 12 Stunden).

Die Mittelwerte der ersten gemessenen zentralvenösen Drücke (ZVD) lagen in der Gruppe der jungen Patienten bei 13,5 mmHg, in der Gruppe mittelalten Patienten bei 13,2 mmHg und in der Gruppe sehr alten Patienten bei 11,4 mmHg ( $p = 0,061$ ). Innerhalb der ersten Stunden konnte der ZVD in allen Altersgruppen gesteigert werden. Die



**Abbildung 11:** Entwicklung des ZVD in den ersten 24 h nach Altersgruppen

mittleren zentralvenösen Drücke der jüngeren Patienten waren im Verlauf der ersten 24 Stunden durchschnittlich etwas höher als die der älteren Patienten (s. Abb. 11).

In Tabelle 6 ist gezeigt, bei wie vielen Patienten zu verschiedenen Zeitpunkten innerhalb der ersten 24 Stunden auf der ITS ein ZVD von weniger als 12 mmHg (bei beatmeten Patienten) bzw. 8 mmHg (bei nicht beatmeten Patienten) gemessen wurde (Werte entsprechend den Empfehlungen der Surviving Sepsis Campaign [53]). Es wird deutlich, dass die absolute Anzahl der Patienten mit unbefriedigendem ZVD in allen Altersgruppen kontinuierlich abgenommen hat. In der Gruppe der mindestens 75-Jährigen war der Anteil der Patienten mit einem ZVD  $< 8$  bzw. 12 mmHg aber zumeist größer als in den anderen Gruppen. Signifikante Anteilsunterschiede zwischen den Gruppen bestanden lediglich zum Aufnahmezeitpunkt. Mehr als die Hälfte (52,5%) aller Patienten mit anfänglich zu niedrigem ZVD wies auch nach zwölf Stunden noch einen ZVD von weniger als 8 bzw. 12 mmHg auf.

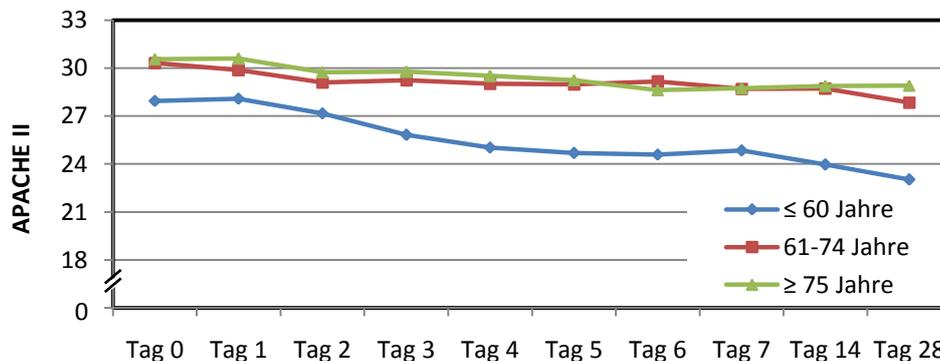
**Tabelle 6:** Anzahl der Patienten mit ZVD < 12 (bei invasiver Beatmung) bzw. 8 mmHg (ohne Beatmung) während der ersten 24 h (prozentualer Anteil der Altersgruppen)

	≤ 60 Jahre	61 - 74 Jahre	≥ 75 Jahre	p-Wert
Aufnahme	21 (23,3%)	40 (34,2%)	35 (43,8%)	0,019
6 Stunden	22 (28,2%)	28 (25,2%)	27 (38,0%)	0,173
12 Stunden	18 (24,7%)	32 (30,2%)	21 (31,8%)	0,608
18 Stunden	19 (25,0%)	31 (31,6%)	15 (24,6%)	0,515
24 Stunden	18 (25,0%)	31 (33,3%)	19 (35,8%)	0,364

Die Mortalität der Patienten mit einem initialen ZVD von weniger als 8 bzw. 12 mmHg entsprach der Mortalität der übrigen Patienten (54,2% versus 53,9%). Von den Patienten, die noch nach zwölf Stunden keinen suffizient erhöhten ZVD aufwiesen, verstarben 59,5%. Bei einer Stabilisierung über 8 bzw. 12 mmHg nach zwölf Stunden verstarben 52,6% der Patienten. Von der suffizienten ZVD-Stabilisierung innerhalb von zwölf Stunden profitierte vor allem die jüngste Altersgruppe: Hier führte die suffiziente ZVD-Stabilisierung zu einer Reduktion der Mortalität um 30%.

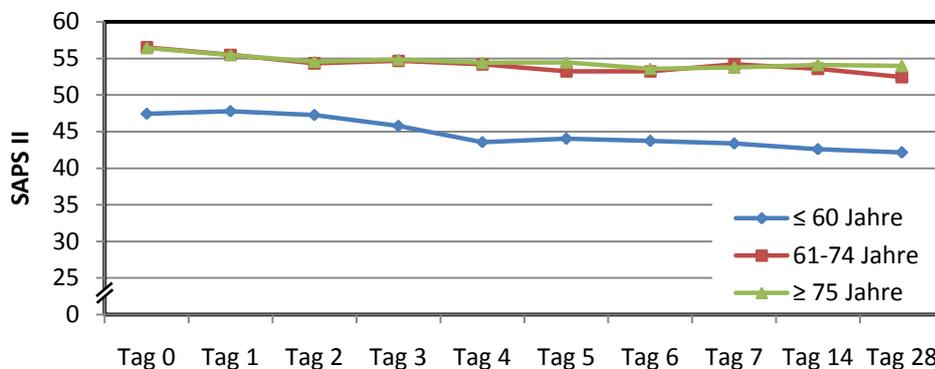
#### 4.2.6 Score-Verläufe

Zur Darstellung der durchschnittlichen Entwicklung von APACHE II-, SOFA-Score und SAPS II wurde die Methode „last value carried forward“ (lvcf) genutzt. Dazu wurden nach Verlegung oder Tod eines Patienten die Score-Punkte des letzten verfügbaren Tages für die Errechnung der Mittelwerte der folgenden Tage weitergenutzt.

**Abbildung 12:** Mittlere APACHE II-Scores nach Altersgruppen (lvcf)

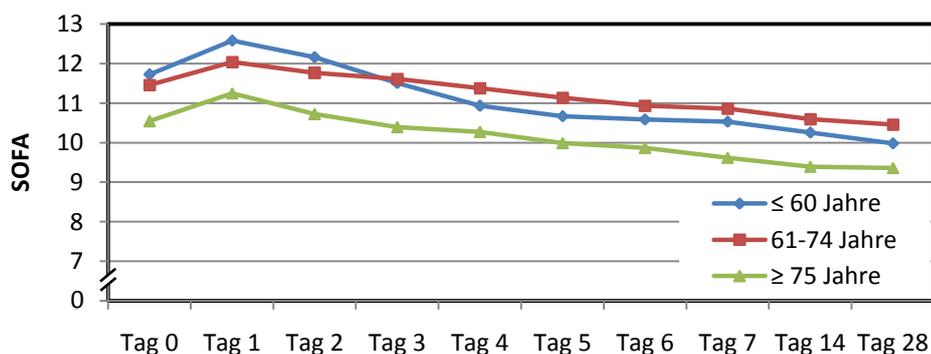
Die APACHE II-Werte an Tag 0 betragen bei den Patienten ≤ 60 Jahre  $27,9 \pm 10,5$ . Die Werte der 61- bis 74-jährigen bzw. mindestens 75-jährigen Patienten lagen zu Beginn bei  $30,3 \pm 8,4$  respektive  $30,6 \pm 8,4$  ( $p = 0,088$ ). Im Durchschnitt verbesserten sich die APACHE II-Scores aller Gruppen während der folgenden Tage nur leicht. Die Kurven der ältesten und mittleren Altersgruppe lagen sehr eng beieinander. Diese Patienten verbesserten sich bis Tag 28 um 1,7 Punkte bzw. 2,5 Punkte. Bei den jungen Patienten war im selben Zeitraum eine Verbesserung um 4,9 Punkte zu verzeichnen (s. Abb. 12).

Die Kurvenverläufe der SAPS II ähneln denen der APACHE II-Scores. Das arithmetische Mittel des SAPS II lag am Aufnahmetag in der Gruppe jungen Patienten bei  $47,4 \pm 19,7$ , in der Gruppe mittelalten Patienten bei  $56,5 \pm 17,6$  und in der Gruppe sehr alten Patienten bei  $56,4 \pm 16,0$  Jahren ( $p < 0,001$ ). Die offensichtlichen signifikanten Mittelwertunterschiede bestanden zwischen den Gruppen der sehr alten und mittelalten Patienten einerseits und der Gruppe der jungen Patienten andererseits. Die Kurven der beiden älteren Altersgruppen verliefen während der gesamten Zeit nahezu identisch. Die Werte der Gruppe  $\leq 60$  Jahre lagen zwischen 8 und 10 Punkten darunter. Im Zeitraum von Tag 0 bis Tag 28 war in dieser Gruppe eine Verbesserung um 5,3 Punkte zu verzeichnen. Im selben Zeitraum verbesserten sich die Gruppe der 61- bis 74-Jährigen um 4,0 Punkte und die der sehr alten Patienten um 2,4 Punkte (s. Abb. 13).



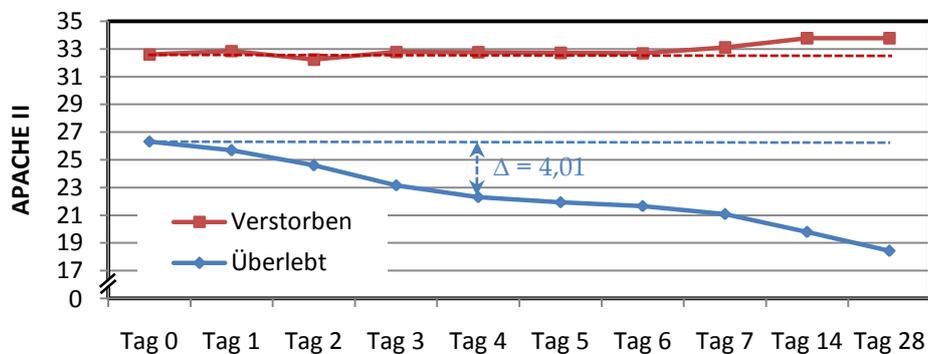
**Abbildung 13:** Mittlere SAPS II nach Altersgruppen (Ivcf)

Im Gegensatz zu den Kurvenverläufen des APACHE II- und SAPS II-Scores fällt bei der Analyse der SOFA-Scores auf, dass die Gruppe der mindestens 75-Jährigen stets bessere Werte aufwies, als die der mittelalten und jungen Patienten. Am Tag 1 zeigte sich in allen Gruppen ein Maximum mit  $12,6 \pm 4,9$  Punkten ( $\leq 60$  Jahre),  $12,0 \pm 4,0$  Punkten (61 - 74 Jahre) und  $11,3 \pm 4,3$  Punkten ( $\geq 75$  Jahre) bei  $p = 0,159$ . Ab diesem Zeitpunkt verbesserten sich die SOFA-Mittelwerte aller Altersgruppen bis zum Tag 28 kontinuierlich. Mit der Verbesserung um 2,6 Punkte verzeichnete die Gruppe  $\leq 60$  Jahre wiederum die beste Entwicklung (s. Abb. 14). Die Mittelwertunterschiede erreichten jedoch zu keiner Zeit die Signifikanzschwelle.



**Abbildung 14:** Mittlere SOFA-Scores nach Altersgruppen (Ivcf)

Abbildung 15 zeigt die Verläufe der mittleren APACHE II-Scores bei Unterteilung der Population nach dem Outcome. Der mittlere APACHE II-Wert der verstorbenen Patienten betrug am Aufnahmetag im Mittel  $32,5 \pm 8,7$ , der Wert der überlebenden Patienten betrug  $26,4 \pm 8,5$  ( $p < 0,001$ ). Dieser Aspekt zeigt, dass die überlebenden Patienten zum Aufnahmezeitpunkt in deutlich besserem klinischem und paraklinischem Zustand waren als die später unter der Sepsis verstorbenen Patienten. Der mittlere APACHE II-Score stieg bei den verstorbenen Patienten in den Folgetagen bis auf einen Wert von  $33,8 \pm 8,6$  weiter an, wohingegen der Score der überlebenden Patienten stetig bis auf  $18,4 \pm 7,8$  an Tag 28 abfiel. Die in den Abbildungen 12 bis 14 sichtbaren, nur geringen Verbesserungen der Scores trotz intensivmedizinischer Therapie sind folglich durch den Einfluss der anhaltend hohen Score-Werte der (zahlenmäßig dominierenden) verstorbenen Patienten erklärbar.



**Abbildung 15:** Mittlere APACHE II-Scores nach Outcome (lvcf)

## 4.3 Therapie

### 4.3.1 Behandlungsdauer

Die Dauer der Therapie auf der ITS war bei alten Patienten vergleichsweise kurz, wohingegen mittelalte und junge Patienten überdurchschnittlich lang behandelt wurden. Für die Berechnung der Aufenthaltsdauer zählte jeder angefangene Tag, den der Patient intensivmedizinisch behandelt wurde, als voller Behandlungstag. Die mittlere ITS-Aufenthaltsdauer betrug in der Gruppe der Patienten  $\leq 60$  Jahre  $15,4 \pm 15,1$  Tage (Median: 10,0 Tage), in der Gruppe der Patienten zwischen 61 und 74 Jahren  $17,9 \pm 19,9$  Tage (Median: 10,0 Tage) und in der Gruppe der Patienten  $\geq 75$  Jahre  $10,8 \pm 11,2$  Tage (Median: 6,0 Tage). Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren statistisch signifikant ( $p = 0,020$ ). Neben der mittleren Behandlungsdauer der älteren Patienten war auch der Anteil der Patienten, die länger als 14 Tage auf der ITS behandelt wurden (Langlieger), geringer als bei jüngeren Patienten. Der Anteil der Langlieger machte in der höchsten Altersgruppe nur 25,9% aus (22 Patienten). Bei den mittelalten lag der Anteil bei 38,2% (47 Patienten) und bei den jungen Patienten sogar bei 43,4% (43

Patienten). Die Unterschiede waren signifikant ( $p = 0,042$ ). Die kürzere intensivmedizinische Behandlungsdauer der alten Patienten muss vor dem Hintergrund der kürzeren Überlebenszeiten (vgl. Kap. 4.4) in dieser Gruppe betrachtet werden. Unter Ausblendung aller verstorbenen Patienten verblieben nicht signifikante Unterschiede bei der Behandlungsdauer. Unter den Überlebenden betrug die mittlere Aufenthaltsdauer auf der ITS demnach bei den jungen Patienten  $14,8 \pm 12,8$  Tage (Median: 9,0 Tage), bei den mittelalten Patienten  $20,2 \pm 20,6$  Tage (Median: 9,0 Tage) und bei den sehr alten Patienten  $12,4 \pm 14,2$  Tage (Median: 5,5 Tage;  $p = 0,063$ ).

### 4.3.2 Kausale Therapie

Der wichtigste kausale Therapieansatz bei schwerer Sepsis auf einer internistischen ITS besteht in der frühzeitigen Gabe von Antibiotika. Statistisch erhielten die 307 Patienten an 96% der Aufenthaltstage auf der ITS mindestens ein Antibiotikum (inklusive Antimykotika und Virostatika). Diese Rate war in allen Altersgruppen gleich. Die Dauer der erfassten Antibiotikatherapie korrelierte demnach direkt mit der Aufenthaltsdauer.

Unterschiede waren jedoch bei der im Verlauf statistisch pro Patient verordneten Anzahl verschiedener antibiotischer Wirkstoffe zu konstatieren. Die Patienten der Gruppen der Patienten  $\leq 60$  Jahre sowie 61 bis 74 Jahre erhielten durchschnittlich je  $6,1 \pm 4,3$  (Median: 5,0) verschiedene Antibiotika während der intensivmedizinischen Behandlung. Die mindestens 75-Jährigen hingegen erhielten lediglich  $4,2 \pm 3,4$  (Median: 3,0) unterschiedliche Wirkstoffe ( $p = 0,001$ ). Zu diesen Unterschieden führten sowohl der seltenere Wechsel des antibiotischen Regimes als auch die niedrigere pro Regimewechsel verordnete Anzahl an Wirkstoffen bei älteren Patienten. Insbesondere bei teuren Reserveantibiotika (Vancomycin, Linezolid, Daptomycin, Tigecyclin oder Synercid®) zeigte sich eine zurückhaltende Verwendung mit zunehmendem Alter. Mit mindestens einem Reserveantibiotikum wurden im Verlauf 41 junge Patienten (41,4% der Altersgruppe), 47 mittelalte Patienten (38,2% der Altersgruppe) sowie 24 sehr alte Patienten (28,2% der Altersgruppe) behandelt.

### 4.3.3 Volumensubstitution und Katecholamine

Alle Patienten erhielten zur initialen Kreislaufstabilisierung eine intravenöse Volumentherapie mit kristalloiden oder kolloiden Infusionslösungen. Diese erhöhte Flüssigkeitszufuhr wirkte sich positiv auf die Flüssigkeitsbilanzen aus. Im Durchschnitt lag die Bilanz am Aufnahmetag (ab dem Zeitpunkt der Aufnahme auf die ITS) bei  $+2.801 \pm 2.788$  ml; Am Folgetag betrug sie  $3.066 \pm 2.966$  ml. Relevante Bilanzunterschiede zwischen den Altersgruppen konnten nicht festgestellt werden.

Nach den aktuellen deutschen Leitlinien wird Hydroxyethylstärke-Lösung (HES) zur Therapie im septischen Schock auf Grund der befürchteten renalen Komplikationen und Zweifel an der Überlegenheit gegenüber kristalloiden Lösungen explizit nicht mehr empfohlen. Diese Leitlinienempfehlung existierte jedoch im beobachteten Zeitraum (vor 2010) noch nicht. Daher wurde HES bei 140 der 307 Patienten (45,6%) während der ersten acht Behandlungstage als Volumenersatzmittel zur hämodynamischen Stabilisierung eingesetzt. Stratifiziert nach dem Alter betraf dies 44,4% der Patienten  $\leq 60$  Jahre, 51,2% der Patienten 61 - 74 Jahre und 38,8% der Patienten  $\geq 75$  Jahre. Das dabei innerhalb der ersten acht Tage applizierte HES-Volumen belief sich auf durchschnittlich  $1.619 \pm 1.278$  ml pro Patient, wobei keine signifikanten Differenzen zwischen den drei Altersgruppen vorhanden waren. 48,6% der Patienten, die mit HES behandelt wurden, entwickelten innerhalb der ersten acht Tage eine akute Nierenschädigung (definiert durch Verdopplung des Kreatinin-Wertes oder die Durchführung der Dialysetherapie). Im übrigen Patientenkollektiv lag diese Rate bei 30,2%.

Neben der Volumentherapie erhielt eine Mehrzahl der Patienten supportiv Katecholamine. Innerhalb der ersten acht Behandlungstage kam Noradrenalin in insgesamt 247 Fällen (80,4%) und Dobutamin in 131 Fällen (42,7%) zur Anwendung. Bei 57 Patienten (18,6%) konnte auf die Applikation von Katecholaminen bis einschließlich Tag 7 verzichtet werden. Zur Auswertung wurde die höchste Tagesmitteldosis der applizierten Katecholamine im Verlauf der ersten acht Tage ermittelt und den folgenden Kategorien in Anlehnung an die Dosis-Einteilung nach dem SOFA-Score zugeordnet:

- niedrige / mittlere Dosis: Dobutamin für mindestens 1 Stunde oder Noradrenalin  $\leq 0,1 \frac{\mu\text{g}}{\text{kg} \times \text{min}}$  kontinuierliche Infusion
- hohe Dosis: Noradrenalin  $> 0,1 \frac{\mu\text{g}}{\text{kg} \times \text{min}}$  kontinuierliche Infusion

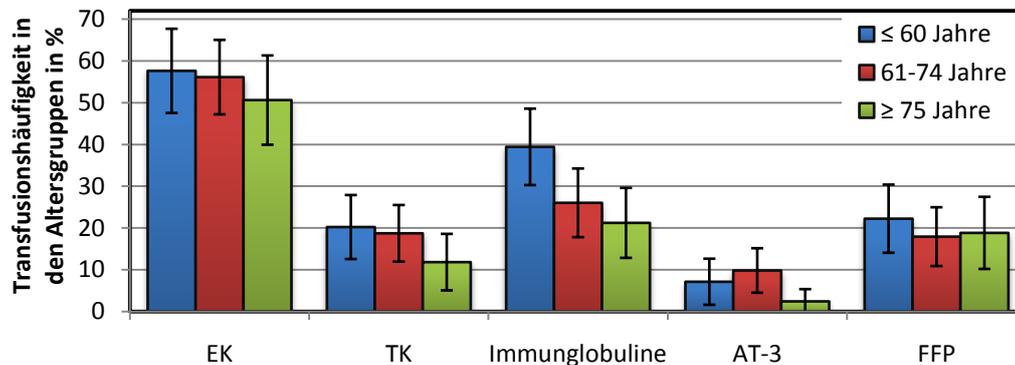
In allen Altersgruppen kamen zumeist hohe Katecholamin-Dosen zum Einsatz: 61,6% der jungen, 70,7% der mittelalten und 67,1% der sehr alten Patienten waren betroffen. Der Anteil der Patienten, der ausschließlich mittlere oder niedrige Dosen erhielt, war mit 17,2% ( $\leq 60$ -Jährige), 11,4% (61- bis 74-Jährige) bzw. 16,5% ( $\geq 75$ -Jährige) dagegen gering. Der durchschnittliche MAP der Patienten, die initial mit hohen Katecholamin-Dosen behandelt wurden, lag zum Zeitpunkt der ITS-Aufnahme bei 69,7 mmHg. In der Vergleichsgruppe ohne Hochdosis-Katecholamine betrug der MAP zur selben Zeit im Mittel 77,9 mmHg ( $p < 0,001$ ). Nach zwölf Stunden bestanden keine signifikanten Mittelwertunterschiede mehr zwischen Patienten mit (72,3 mmHg) bzw. ohne (74,4 mmHg) initiale Hochdosis-Katecholamintherapie ( $p = 0,169$ ).

Die günstigste Überlebensprognose hatten jene Patienten, bei denen keine oder nur niedrig dosierte Katecholamine von Nöten waren. Von ihnen überlebten 73,7% bzw.

71,1%. Von den Patienten, die mit hochdosierten Katecholaminen behandelt werden mussten, überlebten lediglich 34,1%. Auch hier war der Effekt bei den sehr alten Patienten am deutlichsten: Bei hohen Katecholamin-Dosen überlebten 21,1% der sehr alten Patienten. Im Gegensatz dazu lag die Überlebensrate bei 92,9%, wenn keine Katecholamine gegeben werden mussten.

#### 4.3.4 Transfusion von Blutbestandteilen

Aus Abbildung 16 geht hervor, wie viele Patienten der jeweiligen Altersgruppe (anteilig) Erythrozytenkonzentrate (EKs), Thrombozytenkonzentrate (TKs), Immunglobuline, Antithrombin 3 (AT-3) und Fresh Frozen Plasma (FFP) zwischen Tag 0 und Tag 7 erhalten haben. Insgesamt fällt auf, dass ältere Patienten in der Tendenz seltener diese Blutbestandteile erhalten haben als jüngere. Insbesondere wurden sehr alte Patienten signifikant seltener mit Immunglobulinen therapiert.



**Abbildung 16:** Häufigkeit der Transfusion von Blutbestandteilen nach Altersgruppen

Mehr als die Hälfte der insgesamt 169 Patienten, die EKs bis zum Tag 7 erhalten haben, bekamen diese bereits innerhalb der ersten 24 Stunden auf der ITS. Wiederum wurden lediglich 22,4% der sehr alten Patienten, jedoch 28,5% der mittelalten und 33,3% der jungen Patienten innerhalb der ersten 24 Stunden EKs transfundiert. Auffällig ist weiterhin die geringere Anzahl an EKs, die alte Patienten innerhalb der ersten acht Tage auf der ITS bekamen, wenn transfundiert wurde: bei sehr alten Patienten betrug die Anzahl der gegebenen Konserven  $3,2 \pm 2,1$  (Median: 2,0), bei den mittelalten bzw. jungen Patienten dagegen  $4,3 \pm 2,9$  (Median: 4,0) bzw.  $4,2 \pm 3,3$  (Median: 3,0) bei  $p = 0,023$ . Mit steigendem Alter sanken demnach die Häufigkeit und das Volumen der Transfusion von Erythrozyten. Im Folgenden sollte überprüft werden, ob die geringere Rate an EK-Transfusionen bei älteren Patienten möglicherweise durch einen geringeren Bedarf in dieser Gruppe erklärbar sein könnte. Unter Orientierung an den Zielparametern der „Early goal-directed therapy“ [35] diene der Hämatokrit als Triggerkriterium für die Transfusion. Von den Patienten, deren der Hämatokrit am ersten

Tag unter 0,3 lag, erhielten in der Gruppe  $\leq 60$  Jahre 70,0% (28 von 40 Patienten), in der Gruppe 61 - 74 Jahre 64,1% (25 von 39 Patienten) und in der Gruppe  $\geq 75$  Jahre 52,4% (11 von 21 Patienten) innerhalb der ersten 24 Stunden mindestens ein EK. Es kann also nicht davon ausgegangen werden, dass alte Patienten deshalb tendenziell weniger EKs bekommen haben, weil die Indikation dazu seltener vorgelegen hätte.

TKs wurden bei insgesamt 53 Patienten innerhalb der ersten acht Tage eingesetzt. Anteilig erhielten 20,2% (20 Patienten) der Gruppe  $\leq 60$  Jahre, 18,7% (23 Patienten) der Gruppe 61 - 74 Jahre und 11,8% (10 Patienten) der Gruppe  $\geq 75$  Jahre TKs. Die Anzahl der statistisch pro Fall transfundierten TKs war mit  $2,4 \pm 1,2$  (Median: 2,5) bei den sehr alten Patienten am geringsten. Die jungen Patienten erhielten je  $2,7 \pm 1,7$  (Median: 2,0) und die mittelalten Patienten je  $3,6 \pm 3,1$  (Median: 2,0) TKs. Die Verteilungsunterschiede zwischen den Gruppen waren nicht signifikant ( $p = 0,873$ ). In 28 Fällen, in denen TKs eingesetzt wurden, waren zuvor Thrombozytopenien  $< 20 \times 10^9/l$  aufgetreten. In 25 Fällen mit TK-Transfusion konnte eine solche Thrombozytopenie nicht nachvollzogen werden.

Der Nutzen von Immunglobulinen bei der Therapie der schweren Sepsis ist umstritten. Gleichwohl wurden junge Patienten abermals deutlich öfter mit Immunglobulinen therapiert. Während der ersten acht Tage auf der ITS erhielten 39 Patienten  $\leq 60$  Jahre (39,4% der Altersgruppe), 32 Patienten zwischen 61 und 74 Jahren (26,0% der Altersgruppe) und nur 18 Patienten  $\geq 75$  Jahre (21,2% der Altersgruppe) Immunglobuline.

AT-3 ist primär bei Massentransfusionen und relativem Antithrombin-Mangel indiziert. Im Zeitraum der ersten acht Tage wurde AT-3 in 21 Fällen eingesetzt. Nur zwei dieser Patienten waren der höchsten Altersgruppe zuzuordnen. Diese beiden Patienten erhielten je drei AT-3-Konzentrate, während zwölf Patienten der Gruppe 61 bis 74 Jahre im Mittel je  $12,8 \pm 7,2$  (Median: 12,5) und sieben Patienten der Gruppe  $\leq 60$  Jahre je  $8,3 \pm 6,3$  (Median: 10,0) Konzentrate bekamen ( $p = 0,141$ ).

Fresh Frozen Plasma wurde bei insgesamt 60 Patienten appliziert. Anteilig waren dies 22,2% der jungen, 17,9% der mittelalten und 18,8% der sehr alten Gruppe. Die Summe der während der ersten acht Tage durchschnittlich verabreichten FFP-Konzentrate betrug  $6,5 \pm 8,1$  (Median: 2,5) bei den Patienten  $\leq 60$  Jahre,  $5,0 \pm 5,2$  (Median: 2,0) bei den Patienten zwischen 61 und 74 Jahren und  $5,9 \pm 6,3$  (Median: 3,0) bei den Patienten  $\geq 75$  Jahre. Die Differenzen zwischen den Altersgruppen bezüglich der Anzahl der gegebenen FFP-Konserven sind bei  $p = 0,841$  als zufällig anzusehen.

Patienten, die während der ersten acht Tage EKs, TKs oder FFP erhalten haben, zeigten jeweils eine signifikant höhere Sterblichkeit als Patienten, bei denen diese supportiven Maßnahmen nicht zur Anwendung kamen (s. Tab. 7). Hierbei muss berücksichtigt

werden, dass die Patienten, welche mit genannten Blutbestandteilen behandelt wurden, am Aufnahmetag auch durchschnittlich höhere APACHE II-Werte als die anderen Patienten aufwiesen. Die Unterschiede der APACHE II-Werte waren bezüglich der EK- und FFP-Therapie signifikant. Daher kann davon ausgegangen werden, dass die höheren Mortalitätsraten bei diesen transfundierten Patienten primär Ausdruck des schlechteren klinischen Zustands (mit entsprechend schlechterer Prognose) der betroffenen Patienten waren, welcher erst eine supportive Intervention erforderte. Bezüglich TK-Therapie erreichten die APACHE II-Unterschiede keine ausreichende Signifikanz. Die erhöhte Mortalitätsrate erklärt sich jedoch durch die Folgen der ursächlichen Thrombozytopenie. So war die Sterblichkeit bei Thrombozytenzahlen  $< 20 \times 10^9/l$  innerhalb der ersten acht Tage mit 73,4% deutlich gegenüber der Sterblichkeit der übrigen Population von 50,5% erhöht ( $p = 0,009$ ). Die Mortalitäts- und APACHE II-Unterschiede in Abhängigkeit von Immunglobulin- und AT-3-Gabe waren nicht signifikant.

**Tabelle 7:** Mortalität und APACHE II-Werte bei supportiver Therapie

		Fälle	Mortalität	p-Wert	APACHE II an Tag 0 $\pm$ SD	p-Wert
<b>EK</b>	ja	169 *	58,0%	0,037	31,8 $\pm$ 8,2	< 0,001
	nein	138	47,1%		26,9 $\pm$ 9,6	
<b>TK</b>	ja	53 **	67,9%	0,017	31,2 $\pm$ 8,2	0,196
	nein	254	50,0%		29,3 $\pm$ 9,3	
<b>Immunglobuline</b>	ja	89	55,6%	0,578	30,6 $\pm$ 8,8	0,231
	nein	218	52,1%		29,2 $\pm$ 9,3	
<b>AT-3</b>	ja	21	66,7%	0,197	32,4 $\pm$ 7,1	0,146
	nein	286	52,1%		29,4 $\pm$ 9,3	
<b>FFP</b>	ja	60	66,7%	0,019	31,8 $\pm$ 7,9	0,046
	nein	247	49,8%		29,1 $\pm$ 9,4	

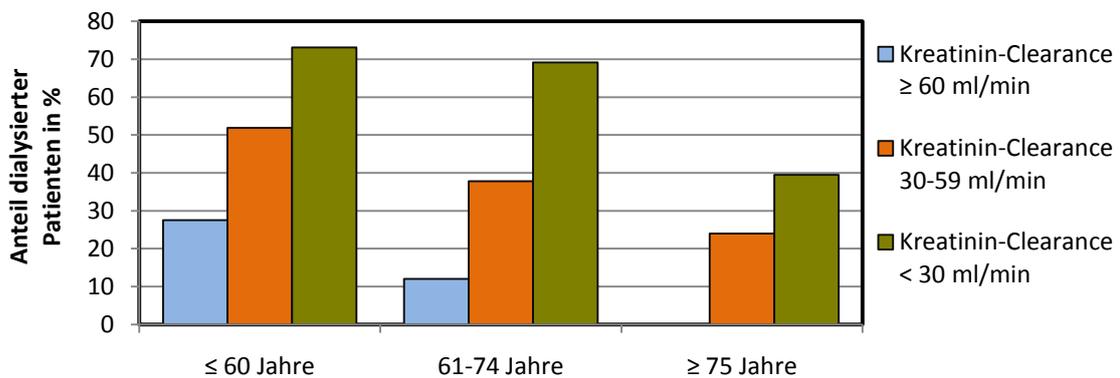
\* davon 158 (93,5%) mit Hkt  $< 0,3$

\*\* davon 28 (52,8%) mit Thrombozytenspiegeln  $< 20 \times 10^9/l$

#### 4.3.5 Hämodialyse

Nierenersatzverfahren wurden bei älteren Patienten seltener angewandt als bei jüngeren Patienten. Die Anteile der Patienten, die im Rahmen der Intensivtherapie dialysiert wurden, betragen: in der Gruppe  $\leq 60$  Jahre 45,5% (45 Patienten), in der Gruppe 61 bis 74 Jahre 47,2% (58 Patienten) und in der Gruppe  $\geq 75$  Jahre 29,4% (25 Patienten;  $p = 0,025$ ). Analog zu den Beobachtungen bei der Transfusion von Blutbestandteilen lag die Mortalität der Patienten, bei denen eine Dialyse durchgeführt werden musste, mit 64,1% über der Mortalität der nicht dialysierten Patienten von 45,3% ( $p = 0,001$ ). Die mittleren APACHE II-Scores am Aufnahmetag unterschieden sich ebenfalls signifikant: 31,6  $\pm$  8,7 bei späterer Dialyse bzw. 28,3  $\pm$  9,3 ohne Dialyse ( $p = 0,002$ ).

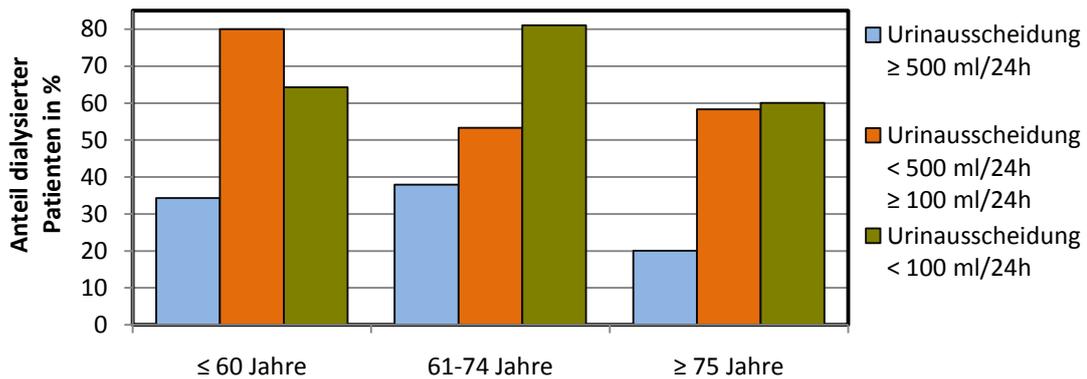
Generell sollten Dialyseverfahren im Rahmen der Sepsis-Therapie nur bei Erfolglosigkeit konservativer Therapieansätze und Vorliegen eindeutiger Zeichen eines akuten Nierenversagens angewandt werden. Die Indikation zu Nierenersatzverfahren ist dabei unter Berücksichtigung von klinischem Verlauf, Ausscheidung, Kreislaufsituation, Retentionsparametern, Elektrolytverteilung, dem Säure-Basen-Haushalt und andersartigen Therapieoptionen zu stellen [54]. Zur Untersuchung der Häufigkeitsverteilung des Dialyseeinsatzes zwischen den Altersgruppen in Relation zur Nierenfunktion am Aufnahmetag wurden die Patienten entsprechend ihrer Nierenfunktion (anhand der Parameter Urin-Ausscheidung und Kreatinin-Clearance an Tag 0) erneut in drei Subgruppen stratifiziert.



**Abbildung 17:** Dialyse in Abhängigkeit von der Kreatinin-Clearance an Tag 0

Aus Abbildung 17 wird ersichtlich, dass die Häufigkeit des Dialyseeinsatzes unabhängig von der Nierenfunktion mit steigendem Alter abnahm. Selbst bei einer Kreatinin-Clearance von weniger als 30 ml/min wurden nur 39,5% der mindestens 75-jährigen Patienten (17 von 43 Patienten) im Verlauf der Behandlung dialysiert. Bei den jungen Patienten betrug die Rate bei gleicher Kreatinin-Clearance 73,1% (19 von 26 Patienten). Umgekehrt wurden noch 27,5% der jungen Patienten mit einer anfänglichen Kreatinin-Clearance von mehr als 60 ml/min (11 von 40 Patienten) später dialysiert. In der sehr alten Gruppe war dies bei keinem Patienten der Fall.

Analog zu Abbildung 17 ist in Abbildung 18 die Häufigkeit des Dialyseeinsatzes bei normaler Urinmenge ( $\geq 500$  ml/24h), Oligurie ( $< 500$  ml/24h) und Anurie ( $< 100$  ml/24h) an Tag 0 dargestellt. Die Beziehung zwischen Urinausscheidung und Dialysehäufigkeit sowie Alter und Dialysehäufigkeit erschien hier nicht linear. In der Tendenz gilt jedoch auch bei dieser Betrachtung, dass der Anteil der dialysierten Patienten in allen Diurese-Subgruppen mit steigendem Alter abnahm. Aus der Zusammenschau beider Abbildungen (17, 18) kann geschlussfolgert werden, dass die Nierenersatzverfahren bei mittelalten und sehr alten Patienten unabhängig von der anfänglichen Nierenfunktion zurückhaltender eingesetzt wurden verglichen mit jungen Patienten.



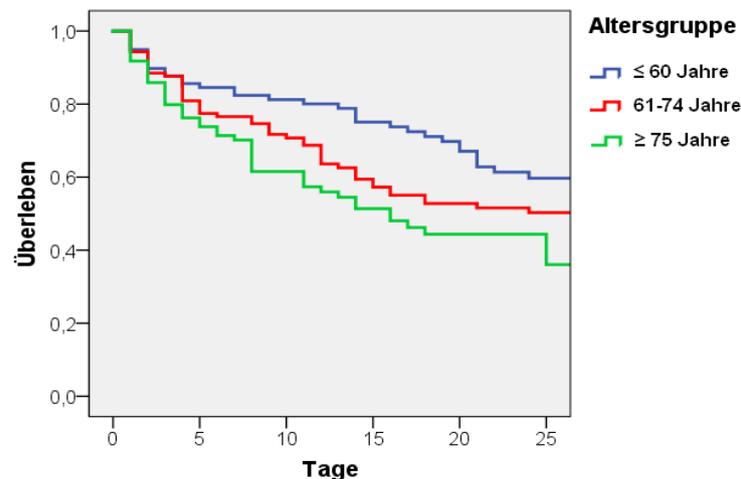
**Abbildung 18:** Dialyse in Abhängigkeit von der Ausscheidung an Tag 0

#### 4.4 Outcome und Prognose

Die Krankenhaus-Mortalität der gesamten Kohorte betrug 53,1%. Die höchste Sterblichkeit fand sich bei den älteren Patienten. Sie betrug bei den sehr alten Patienten 60,0% (51 von 85), bei den mittelalten Patienten 55,3% (68 von 123) und bei den jungen Patienten 44,4% (44 von 99). Abbildung 19 zeigt die Überlebenszeitanalyse der drei Altersgruppen nach Kaplan-Meier, wobei bei Entlassung eines Patienten aus der Klinik eine Zensurierung der Überlebensdauer vorgenommen wurde. Ab dem fünften Aufenthaltstag werden Unterschiede im Überleben grafisch ersichtlich: die älteste Gruppe weist zu jedem Zeitpunkt die niedrigste Überlebensrate und die jüngste Gruppe die höchste Überlebensrate auf. Die Überlebenskurve der mittelalten Patienten verläuft zwischen denen der beiden anderen Gruppen. Die Abbildung zeigt den Zeitraum bis zum Tag 25. Zu diesem Zeitpunkt waren noch insgesamt 94 von 307 Patienten (30,6%) am Leben und nachweislich in stationärer Behandlung. Nach der Log-Rank-Analyse sind die Unterschiede zwischen den drei Gruppen statistisch signifikant ( $p = 0,025$ ). Erklärbar ist der günstigere Verlauf der Überlebenskurven der jüngeren Patienten gegenüber den älteren einerseits durch die geringere Krankenhaus-Mortalität der jüngeren. Andererseits war aber auch die mittlere Überlebenszeit der auf der ITS verstorbenen Sepsis-Patienten in den Altersgruppen in der Tendenz unterschiedlich: Die verstorbenen Patienten der Gruppe  $\leq 60$  Jahre überlebten durchschnittlich  $16,5 \pm 17,7$  Tage, die der Gruppe 61 - 74 Jahre  $15,4 \pm 17,3$  Tage und die der Gruppe  $\geq 74$  Jahre lediglich  $9,3 \pm 8,5$  Tage ( $p = 0,062$ ).

Um den Einfluss des Alters auf das Überleben zu quantifizieren, wurde eine binär-logistische Regression durchgeführt. Ohne Berücksichtigung weiterer Einflussgrößen stieg das Risiko, im Krankenhaus zu versterben mit jedem Lebensjahr um den Faktor 1,023 ( $p = 0,003$ ). Um den Effekt des höheren Lebensalters möglichst genau zu erfassen, wurde ein logistisches Regressionsmodell erstellt, das weitere Variablen mit sig-

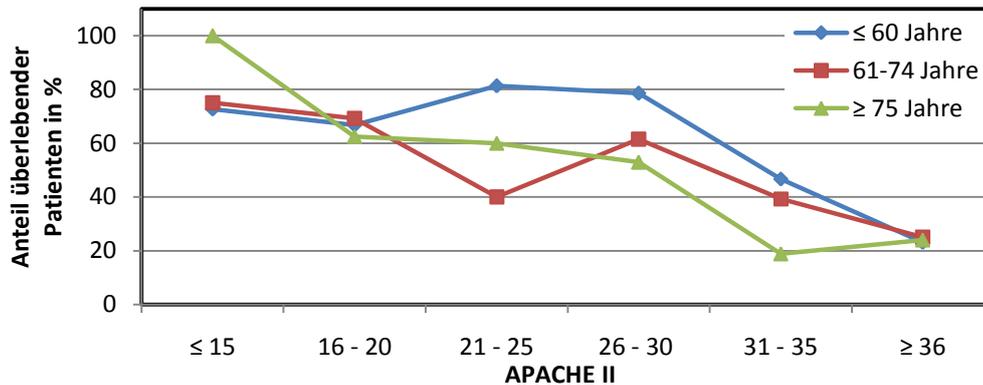
nifikantem Einfluss auf das Outcome berücksichtigt. Es wurden der Schweregrad der Erkrankung (auf Grundlage des APACHE II-Scores am Aufnahmetag sowie der Notwendigkeit von Nierenersatzverfahren und der Applikation hoher Katecholamin-Dosen), Vorerkrankungen und der Infektionsfokus berücksichtigt. Auch nach Aufnahme dieser Einflussgrößen verblieb ein signifikanter Effekt des Lebensalters auf die Mortalität. Diese stieg um den Faktor 1,028 pro Lebensjahr ( $p = 0,003$ ). Das Pseudo- $R^2$  nach Nagelkerke des Modells lag bei 0,290, der Modell-Chi-Quadrat-Wert unter 0,001. Im Sinne der Modellökonomie und einer geringen Multikollinearität wurden paraklinische Variablen, wie die Höhe der Inflammationsparameter oder hämodynamische Parameter, welche bereits im APACHE II-Score repräsentiert sind, nicht in das Modell aufgenommen.



**Abbildung 19:** Überlebenskurven nach Kaplan-Meier

In den vorangegangenen Kapiteln wurden zahlreiche Faktoren beschrieben, die das Outcome beeinflussen. In Kap. 4.2.6 wurden darüber hinaus die Verläufe des APACHE II-Scores im Sinne einer Schweregradeinschätzung dargestellt. Gleichsam wird der APACHE II im klinischen Alltag zur Abschätzung der Überlebenschance kritisch kranker Patienten auf der ITS eingesetzt. Um die Güte der prädiktiven Aussage des APACHE II in den drei Altersgruppen einschätzen zu können, ist in Abb. 20 die Krankenhaus-Überlebensrate in Relation zum Score-Wert am Aufnahmetag dargestellt. Es zeigte sich in allen Altersgruppen ein weitgehend linearer Zusammenhang zwischen steigendem APACHE II-Wert und abnehmender Überlebensrate, wobei das bessere globale Outcome der jüngeren Patienten zu berücksichtigen ist. Einzelne Abweichungen von dieser Korrelation sind durch den Zufall erklärbar. Insgesamt überlebten bei einem initialen APACHE II-Score von maximal 15 Punkten 76,5%, bei einem Score von über 35 Punkten lediglich 24,1% der Patienten. Die Anzahl der Patienten mit extrem niedrigen APACHE II-Werten ( $\leq 15$ ) am ersten Tag war allerdings mit 17 gering. Die Regressionsanalyse bezüglich des Outcomes ergab für den APACHE II einen Effekt-

koeffizienten von 1,085, d. h. dass ein um ein Punkt erhöhter APACHE II-Score am Aufnahmetag mit einer um den Faktor 1,085 erhöhten Mortalität einher ging ( $p < 0,001$ ). Auch unter Berücksichtigung von Alters und Vorerkrankungen blieb ein signifikanter Einfluss bestehen (Effektkoeffizient = 1,081;  $p < 0,001$ ). Demnach unterlag beispielsweise ein Patient mit einem initialen APACHE II Score von 30 gegenüber einem Patienten mit einem Score von 15 einem mehr als 3,2-mal so hohen Mortalitätsrisiko.

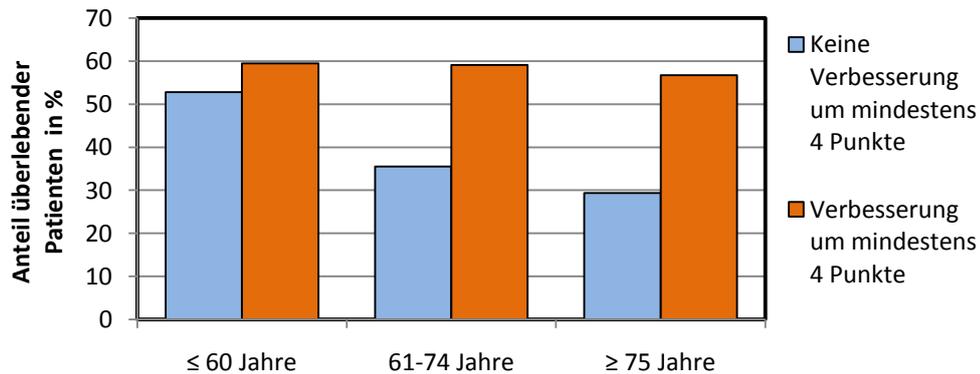


**Abbildung 20:** Überlebensrate in Abhängigkeit vom APACHE II-Score an Tag 0 nach Altersgruppen

Zur Abschätzung der Prognose von Sepsis-Patienten im Verlauf der intensivmedizinischen Behandlung eignet sich der Vergleich zwischen dem APACHE II-Score an Tag 4 und Tag 0. Wie Pilz und Werdan (1990) zeigen konnten, ist eine Verbesserung um mindestens vier Punkte in diesem Zeitraum bei schwerer Sepsis mit einer signifikant erhöhten Überlebensrate assoziiert [55]. Aus Abb. 21 wird ersichtlich, dass ein Abfall des APACHE II-Scores um mindestens vier Punkte binnen vier Tagen auch in dem hier vorliegenden Patientenkollektiv mit einer verbesserten Prognose einherging. Für die Darstellung wurde eine relevante Score-Verbesserung dann angenommen, wenn die Differenz zwischen dem APACHE II an Tag 0 und an Tag 4 mindestens 4 Punkte betrug. Wurde der Patient bereits vor Tag 4 verlegt oder verstarb er zuvor, so galt der letzte erhobene Score als Vergleichswert. Bei den mittelalten und sehr alten Patienten korrelierte die Score-Verbesserung mit einer erhöhten Überlebensrate ( $p = 0,012$  bzw.  $p = 0,020$ ). Der Mortalitätsunterschied bei jungen Patienten war nicht signifikant ( $p = 0,540$ ). Für Patienten, die älter als 74 waren und bei denen eine Verbesserung nicht gelang, bestand demnach die ungünstigste Prognose. Des Weiteren fällt auf, dass bei relevanter APACHE II-Verbesserung um mindestens vier Punkte die Überlebensraten mit 56,7% bis 59,5% über alle Altersgruppen hinweg annähernd gleich hoch waren.

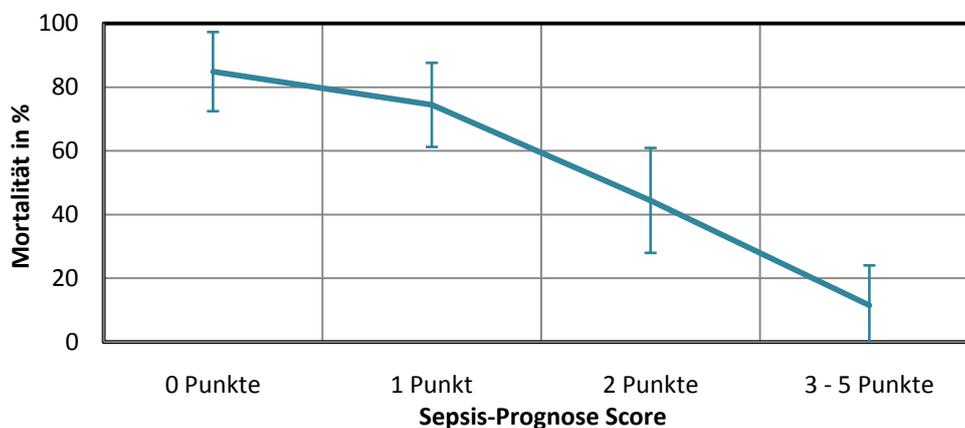
Statistisch gesehen ging eine Verbesserung des APACHE II an Tag 4 gegenüber dem Aufnahmetag um jeweils einen Punkt mit einer Reduktion der Mortalität um den Faktor 0,92 einher. Umgekehrt führte eine Verschlechterung um je einen Punkt zu einem Anstieg der Sterblichkeit um den Faktor 1,09 ( $p < 0,001$ ). Adjustiert man die Ergebnisse

noch für die Höhe des APACHE II am Aufnahmetag, verstärkt sich der Effekt der APACHE II-Veränderung am Tag 4 geringfügig auf die Faktoren 1,14 bzw. 0,88 ( $p < 0,001$ ).



**Abbildung 21:** Überleben in Abhängigkeit von einer relevanten Verbesserung des APACHE II-Scores innerhalb von 4 Tagen

Auf Basis der APACHE II-Entwicklung bis Tag 4 konnten in 60,1% der Fälle korrekte Voraussagen zum Outcome getroffen werden. Die höchste Vorhersagekraft war bei den sehr alten Patienten gegeben (65,4%). Eine höhere Genauigkeit konnte erzielt werden mit Hilfe eines eigens entwickelten Modells, das (analog zur Analyse der APACHE II-Scores) die Entwicklung paraklinischer Parameter bis Tag 4 mit signifikanter Korrelation zum Outcome berücksichtigt. Für das Modell wurde die Veränderung folgender Parameter innerhalb der ersten 4 Tage dichotomisiert: Thrombozytenzahl erhöht, Katecholamin-Dosis reduziert bzw. keine Katecholamine erforderlich, minimaler MAP um mindestens 10 mmHg erhöht, Extubation erfolgt (sofern zuvor invasive Beatmung notwendig war) Kreatinin-Spiegel um mindestens 20  $\mu\text{mol/l}$  reduziert (außer bei Dialyse). Jeder Kategorie wird ein Punktwert von eins zugewiesen. Die Summe ergibt den „SP-Score“ (Sepsis-Prognose-Score, s. Abb. 27). In der Studienpopulation korrelierte der Score-Wert signifikant mit der Überlebenschance (s. Abb. 22). Mit einem Cut-Off-Wert von 2 Punkten konnten 74,8% der Fälle korrekt prognostiziert werden (Pseudo- $R^2$  nach Nagelkerke 0,350). In der höchsten Altersgruppe waren 79,3% der Prognosen zutreffend.



**Abbildung 22:** Mortalität in Abhängigkeit vom SP-Score nach 4 Tagen

## 5. Diskussion

### 5.1 Einfluss des Alters auf die Mortalität

Die hier beobachtete Gesamt-Krankenhaus-Mortalität der schweren Sepsis von 53,1% ist im Vergleich zu vielen anderen intensivmedizinischen Krankheitsbildern sehr hoch. Dies unterstreicht die Bedeutung der Erkrankung und deren limitierte Therapierbarkeit. Mit 60,0% bzw. 55,3% war die Mortalität in den Gruppen der mittelalten und sehr alten Patienten überdurchschnittlich und deutlich höher als in der jungen Patientengruppe mit 44,4%. Auch die Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier belegte die signifikanten Mortalitätsunterschiede. Die höhere Krankenhaus-Mortalität der älteren Patienten war auf eine höhere Sterblichkeit sowohl auf der ITS als auch nach Verlegung auf eine Normalstation zurückzuführen. Darüber hinaus war die mittlere Überlebenszeit der verstorbenen Patienten in der Gruppe der über 74-Jährigen mit  $9,3 \pm 8,5$  Tagen circa eine Woche kürzer als in den Referenzgruppen. Die Überlebenszeit im Krankenhaus kann zwar kaum als sinnvolle Größe zur Bewertung des kollektiven oder individuellen Outcomes dienen, da der Nutzen einer Lebensverlängerung um wenige Tage für die meisten hospitalisierten Patienten eher fraglich sein dürfte. Gleichwohl lässt sich die längere Überlebenszeit der jungen Patienten als Hinweis auf eine längere und intensivere Therapie oder ein besseres Ansprechen auf die initiale Therapie interpretieren. In jedem Fall war das primäre Outcome bei schwerer Sepsis durch eine abnehmende Überlebenswahrscheinlichkeit mit steigendem Lebensalter gekennzeichnet. Mit Hilfe der logistischen Regressionsanalyse konnte gezeigt werden, dass der Einfluss des Lebensalters auf die Mortalität signifikant und unabhängig von anderen objektivierbaren Faktoren war. Pro Lebensjahr stieg danach das Sterberisiko um den Faktor 1,028. Rechnerisch hat damit ein 80-Jähriger ein dreifach erhöhtes Risiko bei schwerer Sepsis zu versterben, verglichen mit einem 40-Jährigen mit gleichen Vorerkrankungen und entsprechender Krankheitsschwere. Für das angewandte Regressionsmodell erreichte das Pseudo- $R^2$  nach Nagelkerke einen Wert von 0,290. Damit kann die Modellgüte bei einem Wert größer als 0,2 als akzeptabel bewertet werden [56].

Sehr alte Patienten wurden vier Tage kürzer als jüngere Patienten intensivmedizinisch behandelt. Dieser signifikante Unterschied konnte nicht allein durch die höhere Mortalität in dieser Altersgruppe erklärt werden. Daher ist zu vermuten, dass alte Patienten früher auf periphere Stationen verlegt wurden. Gestützt wird diese Annahme durch die erhöhte Sterblichkeit der sehr alten Sepsis-Patienten nach Verlegung (10,6%).

In allen Altersgruppen korrelierte die Mortalität mit der Höhe des APACHE II-Scores am Aufnahmetag. Folglich war die Überlebenswahrscheinlichkeit maßgeblich von der Schwere der Sepsis-Erkrankung abhängig. Hatte sich der APACHE II-Wert bis zum

Tag 4 relevant um mindestens vier Punkte verbessert, erhöhte sich auch die Überlebenswahrscheinlichkeit deutlich. Dies galt in erster Linie für die sehr alten und mittelalten Patienten. Bei jungen Patienten mit ohnehin vergleichsweise niedriger Mortalität erwies sich die APACHE II-Verbesserung an Tag 4 nicht als prädiktiver Parameter.

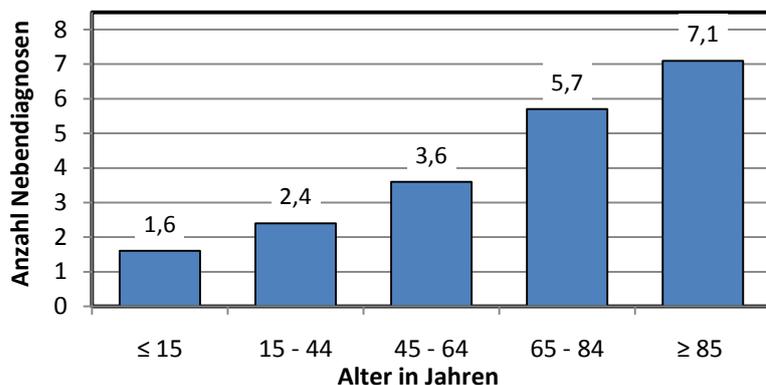
## 5.2 Interpretation der altersassoziierten Mortalitätsunterschiede

Die Erkenntnis, dass alte Patienten mit schwerer Sepsis unter intensivmedizinischer Therapie häufiger und früher versterben als jüngere Patienten, wirft folgerichtig Fragen nach den Ursachen für diese Mortalitätsunterschiede und nach möglichen Verbesserungsansätzen auf. Grundsätzlich sollten zwei Faktorenkomplexe zur Erklärung der altersassoziierten Übersterblichkeit bedacht werden: Erstens Unterschiede in der Risikostruktur der Patienten sowie Unterschiede im natürlichen Krankheitsverlauf (intrinsische Faktoren); Zweitens Unterschiede hinsichtlich medizinischer Maßnahmen bei Diagnose und Therapie der schweren Sepsis (extrinsische Faktoren).

### 5.2.1 Intrinsische Faktoren

Alle Aspekte, die das Risikoprofil der Patienten und den natürlichen Krankheitsverlauf betreffen, können beschrieben werden, sind aber von außen wenig beeinflussbar. Das Risikoprofil älterer Menschen ist unter anderem gekennzeichnet durch eine zunehmende Prävalenz chronischer Erkrankungen. Abbildung 23 zeigt die gemittelte Anzahl von Nebendiagnosen der

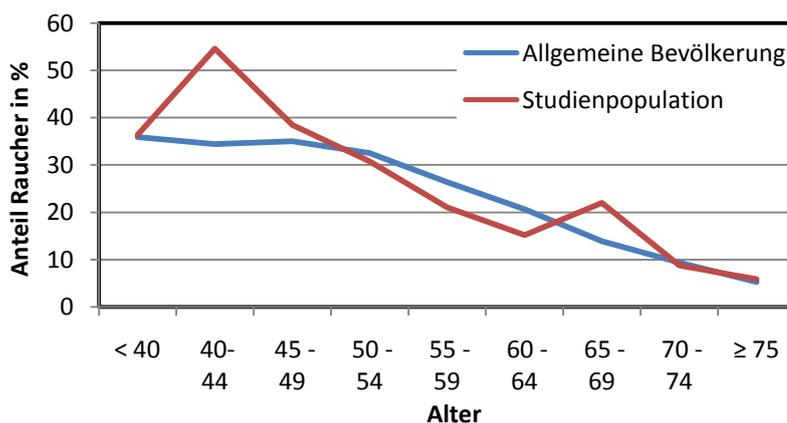
in deutschen Krankenhäusern behandelten Patienten in Abhängigkeit vom Lebensalter. Es zeigt sich ein näherungsweise linearer Anstieg der Nebenerkrankungen. So überrascht es kaum, wenn auch in



**Abbildung 23:** Nebendiagnosen je Krankenhausfall im Jahr 2007 in Deutschland nach Alter [57]

dieser Studienpopulation ein Anstieg in der Häufigkeit verbreiteter Volkskrankheiten (hier vorrangig arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz, Apoplex) in Abhängigkeit vom Lebensalter zu verzeichnen war (vgl. Kap. 4.1.2). Möglicherweise besteht bei Patienten mit derartigen Vorerkrankungen ein höheres Risiko unter der zusätzlichen Belastung einer systemischen Infektionsreaktion akute irreversible Organschäden zu entwickeln und daran zu versterben. In Studien konnte ein Zusammenhang zwischen Begleiterkrankungen und der Mortalität sowohl bei intensivmedizinisch be-

handelten Patienten im Allgemeinen [58] als auch bei septischen Patienten im Speziellen beobachtet werden [59]. Unter Berücksichtigung der Odds Ratios bezüglich des Versterbens und der Vorerkrankungen konnte eine derartige Korrelation in dieser Studienpopulation allerdings nicht belegt werden (s. Tab. 1). Allein bei Immunsuppression zeigte sich eine Übersterblichkeit. Angesichts der infektiösen Genese der schweren Sepsis ist dieser Zusammenhang gut erklärbar. Womöglich hätte eine detailliertere Erfassung und Analyse der bestehenden Vorerkrankungen unter Berücksichtigung von Schweregraden eine stärkere Korrelation zwischen Vorerkrankungen und Mortalität erbracht. Grundsätzlich sollten die Informationen zu Vorerkrankungen jedoch kritisch betrachtet werden, da sie stark von vormaliger Diagnostik und Qualität der Anamneseerhebung abhängig sind. So ist es beispielsweise denkbar, dass Patienten, die zuvor nicht in ärztlicher Behandlung gewesen waren, fälschlich als gesund galten, obwohl sie an einer nicht diagnostizierten Hypertonie oder einem Diabetes litten. Im Speziellen sind auch die Aussagen zum Rauchverhalten problematisch, da sie teilweise fremdanamnestisch erhoben wurden und nicht verifizierbar sind. Jedoch belegt der Vergleich der Raucher-Anteile nach Altersgruppen mit den Ergebnissen eines Mikrozensus aus dem Jahr 2009 die Repräsentativität der Daten (Abb. 24). Des Weiteren könnte auch das hohe Durchschnittsalter dafür verantwortlich gewesen sein, dass kein grundlegender Zusammenhang zwischen Mortalität und Vorerkrankungen belegt werden konnte. So konnte in der US-Epidemiologie-Studie von Angus et al. (2001) gezeigt werden, dass der belegbare Einfluss von Begleiterkrankungen auf die Sterblichkeit mit steigendem Alter geringer wird [8]. Ursächlich dafür mag die ohnehin hohe Mortalitätsrate hochaltriger Patienten sein, die den statistischen Nachweis von Mortalitätsunterschieden zwischen verschiedenen Risiko-Subgruppen erschwert.

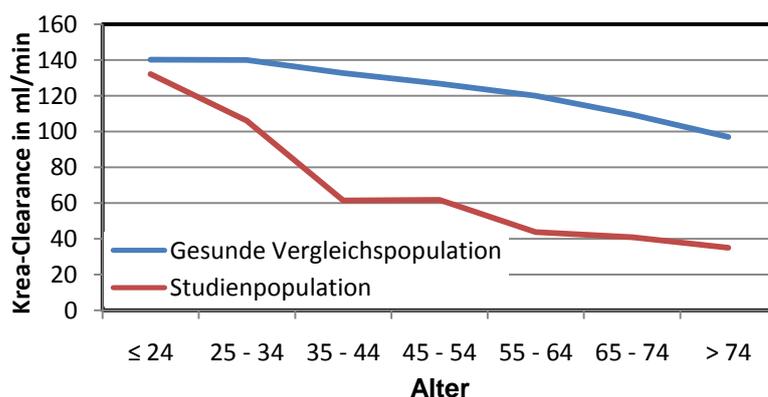


**Abbildung 24:** Vergleich der Studienpopulation mit der deutschen Bevölkerung hinsichtlich des Rauchverhaltens [60]

Zweifellos hat die Schwere des Krankheitsverlaufs großen Einfluss auf das Outcome. Konsekutiv würde ein signifikanter Unterschied in der mittleren Sepsis-Schwere zwischen den drei Altersgruppen wahrscheinlich einen erheblichen Einfluss auf die gruppenspezifische Mortalität ausüben. Mit Hilfe der klinischen Scores am Aufnahmetag lässt sich die Schwere der Erkrankung näherungsweise abbilden. Die APACHE II-Werte am Aufnahmetag unterschieden sich

nicht signifikant. Die SAPS II-Werte der jungen Patienten lagen 9,1 bzw. 9,0 Punkte unter den Werten der anderen Gruppen. Da das Alter aber mit einem erheblichen Anteil in die Berechnung des Gesamtpunktwertes einfließt, sind die Differenzen zwischen den Altersgruppen vorrangig Ausdruck der Score-Architektur. Die Auswertung des altersunabhängigen SOFA-Scores deutet dagegen sogar auf ein etwas weniger schweres (bzw. weniger häufiges) multiples Organversagen bei den sehr alten Patienten hin (s. Kap. 4.2.6). Folglich kann eine größere Schwere der Erkrankung auf Grundlage der intensivmedizinischen Scores am Aufnahmetag bei alten Patienten nicht festgestellt werden.

Neben den klinischen Scores kann auch die Häufigkeit von Komplikationen im Sinne von sepsisassoziierten Organschädigungen als Maßstab für die Krankheitsschwere herangezogen werden. So kann beispielsweise die akute, irreversible Schädigung des Myokards limitierend für die Prognose sein. Der pathologische Anstieg des Troponins stellt dabei einen wichtigen Laborindikator für die Myokardischämie dar. Ursächlich dafür kommen hier u.a. die septische Kardiomyopathie und die koronare Herzkrankheit in Frage. Zur Differentialdiagnose müssten weitere Untersuchungen angestrengt werden, z. B. invasives hämodynamisches Monitoring, Echokardiografie und EKG [61]. In diesem Patientenkollektiv waren bis einschließlich Tag 7 bei 42,0% der Patienten  $\geq 75$  Jahre und 33,3% der Patienten  $\leq 60$  Jahre pathologisch erhöhte Troponin I-Werte messbar. Die Unterschiede waren aber nicht signifikant. Weitere Rückschlüsse auf die Genese der myokardialen Schäden wären ohnehin nicht möglich. Es gilt weiterhin zu bedenken, dass Troponin I zumindest teilweise renal eliminiert wird und somit die Nierenfunktion Einfluss auf die Troponin-Konzentration im Blut nimmt [62,63].



**Abbildung 25:** Vergleich der Studienpopulation (Tag 0) mit einer gesunden Vergleichspopulation [65] hinsichtlich der durchschnittlichen Kreatinin-Clearance

Zur Abschätzung der Nierenfunktion diente die Formel zur Berechnung der Kreatinin-Clearance nach Cockcroft und Gault [52]. Die errechneten Werte der Kreatinin-Clearance sind als gute Näherung an die tatsächliche glomeruläre Filtrationsrate

zu verstehen. Der Vorteil dieser Berechnungsmethode liegt in ihrer Einfachheit und in der Anwendbarkeit unabhängig vom Alter [64]. Sehr alte Patienten hatten am Aufnahmetag mit 35 ml/min eine im Durchschnitt circa 50% niedrigere Kreatinin-Clearance

gegenüber den Patienten der jüngsten Altersgruppe (s. Kap. 4.2.4). Zwar kann man mit fortschreitendem Alter bei den meisten Menschen eine physiologische Abnahme der Kreatinin-Clearance um circa 0,75 - 0,90 ml/min/Jahr beobachten [65,66]. Wie der Vergleich mit den Resultaten einer Querschnittstudie an nierengesunden Probanden aus dem Jahr 1975 verdeutlicht (Abb. 25), war der altersassoziierte Abfall der durchschnittlichen Nierenfunktion aber zu groß, um ausschließlich durch den physiologischen Altersprozess erklärt zu werden. Einerseits muss daher hier die mit dem Alter ansteigende Rate vorbestehender chronischer Niereninsuffizienzen bedacht werden. Darüber hinaus ist es andererseits möglich, dass die akute Schädigung der Niere als Komplikation der schweren Sepsis bei den älteren Patienten initial stärker ausgeprägt war als bei den jüngeren. Statistisch konnte innerhalb der folgenden acht Tage keine erhöhte Rate akuter Nierenschädigungen (im Sinne einer Kreatinin-Verdopplung oder Dialysetherapie) bei alten Patienten nachgewiesen werden.

Die Auswertung der Hämodynamik beschränkte sich auf die Parameter arterieller Blutdruck und ZVD. Auf die Analyse weiterer Parameter (z. B. HZV, Pulmonalarterien-Druck, Wedge-Druck) wurde verzichtet, weil die dazu nötigen invasiven Messmethoden nicht bei allen Patienten durchgeführt bzw. dokumentieren worden waren und statistische Verzerrungen daher nicht auszuschließen sind. Das Ausgangsniveau der mittleren arteriellen Drücke bei ITS-Aufnahme war in allen Gruppen beinahe gleich (s. Kap. 4.2.5). Während die Drücke bei den jungen und mittelalten Patienten in der Folgezeit gesteigert werden konnten, fiel der mittlere arterielle Druck bei den Patienten  $\geq 75$  Jahre innerhalb von zwölf Stunden um 4,5 mmHg ab. Das gleiche Bild bot sich bei der Auszählung der Schockpatienten. Ihr Anteil an der Altersgruppe wuchs innerhalb von sechs Stunden nach ITS-Aufnahme bei den sehr alten Patienten um 11,8%. In den anderen Gruppen sank der Anteil der Schockpatienten dagegen. Initial zeigte sich also bei den sehr alten Patienten (gemessen am MAP) eine schlechtere hämodynamische Stabilisierbarkeit. Der ZVD ist u. a. ein Maß für das zirkulierende Flüssigkeitsvolumen. Auf dessen Grundlage erfolgt die Steuerung der Volumentherapie, wobei die Aussagekraft des ZVD begrenzt ist [67]. Die höchste Altersgruppe zeigte zum Aufnahmezeitpunkt einen durchschnittlich 2 mmHg niedrigeren ZVD im Vergleich zum Rest der Kohorte. In den folgenden Stunden gelang in jener Gruppe jedoch eine überproportionale Anhebung des mittleren ZVD. Trotzdem war der Anteil der Patienten, die den nach „Early goal-directed therapy“ [35] angestrebten ZVD von mindestens 8 bzw. 12 mmHg nicht erreichten, in der Gruppe der über 74-Jährigen während der ersten 24 Stunden tendenziell höher als in den anderen Altersgruppen (s. Tab.6). Zusammenfassend litten ältere Patienten initial somit häufiger unter Störungen der Makrozirkulation und dem Verfehlen hämodynamischer Zielparameter.

In der Zusammenschau liefern Troponin-Werte und Kreatinin-Clearance am Aufnahme-tag Hinweise auf vermehrte Sepsis-bedingte Läsionen an Myokard und Nieren bei den ältesten Patienten. Zu Beginn der Therapie war außerdem eine etwas ausgeprägtere hämodynamische Instabilität in dieser Gruppe zu verzeichnen. Hierin können statistische Hinweise auf häufigere organische Komplikationen im Rahmen der Sepsis bei sehr alten Patienten gesehen werden. Dagegen deuten die Vergleiche der klinischen Scores nicht auf eine durchschnittlich schwerer verlaufende Sepsis bei den alten Patienten hin. Angesichts der hohen Validität der Scores und der eingeschränkten Aussagekraft der mit dem Alter gestiegenen Komplikationsraten sind die Gründe für die geringere Überlebensrate Älterer daher wahrscheinlich nicht in einer mutmaßlich stärkeren Krankheitsausprägung zu suchen. Auch die Analyse der Inflammationsparameter konnte keinen Anhalt für eine größere Schwere der Sepsis bei alten Patienten erbringen. Vielmehr waren bei älteren Patienten tendenziell niedrigere PCT-Spiegel messbar. Zumindest an Tag 1 waren die Gruppenunterschiede signifikant (s. Kap. 4.2.2). Wie Tab. 8 zeigt, unterschieden sich die CRP- und PCT-Spiegel hingegen an Tag 0 nicht signifikant. Einzig die Leukozytenzahlen waren im Mittel bei den sehr alten Patienten höher. CRP und Leukozyten müssen als eher unspezifische Entzündungsparameter angesehen werden. Ferner sollte bei dem Mittelwertvergleich der Leukozyten bedacht werden, dass auch eine Leukopenie als Ausdruck einer Sepsis vorkommt. In anderen Studien fanden sich Hinweise, dass PCT ungeachtet seines unbestrittenen generellen klinischen Nutzens gerade bei alten Patienten weniger sensitiv und in seiner Aussagekraft begrenzt ist [68,69]. Ein Zusammenhang zwischen niedrigeren PCT-Spiegeln bei älteren Patienten und der Immunoseneszenz wäre denkbar.

**Tabelle 8:** Entzündungsparameter am Aufnahmetag (Arithmetisches Mittel  $\pm$  SD)

	$\leq 60$ Jahre	61 - 74 Jahre	$\geq 75$ Jahre	<i>p</i> -Wert
PCT (ng/ml)	16,0 $\pm$ 23,2	18,7 $\pm$ 37,6	13,8 $\pm$ 21,4	0,823
CRP (mg/l)	213,4 $\pm$ 147,8	204,0 $\pm$ 140,5	164,3 $\pm$ 121,9	0,100
Leukos ( $10^3/\text{mm}^3$ )	13,6 $\pm$ 10,2	16,1 $\pm$ 9,7	18,0 $\pm$ 9,8	0,005

Ein weiterer Erklärungsansatz für den altersassoziierten Mortalitätsanstieg liegt in möglichen Unterschieden bei Foci und Erregern. Besonders virulente und resistente Keime könnten eine erfolgreiche Therapie erschweren und das Outcome nachteilig beeinflussen [70]. In diesem Patientenkollektiv konnte tatsächlich eine leichte altersassoziierte Zunahme von bakteriellen Infektionen durch Enterobacteriaceae und Staphylococcus aureus festgestellt werden, die allerdings nicht signifikant war. Die Gruppe der Enterobacteriaceae ist häufig verantwortlich für endogen bedingte oder nosokomial erworbene Septitiden. Obwohl Resistenzen in dieser Familie zunehmen, stehen meist wirksame Antibiotika zur Verfügung. Mit Ausnahme multiresistenter Varianten sind

Staphylokokken aus chemotherapeutischer Sicht ebenfalls unproblematisch. Allerdings war die beobachtete Häufigkeit von MRSA-Infektionen in allen Altersgruppen annähernd gleich ( $\leq 60$  Jahre: 6,1%; 61 - 74 Jahre: 5,7%;  $\geq 75$  Jahre: 5,9%). Bei älteren Patienten konnte somit keine vermehrte Antibiotikaresistenz der Bakterien festgestellt werden. Ohnehin erschiene eine direkte Korrelation zwischen der Mortalität und dem nachgewiesenen Keimspektrum nicht zwingend. So konnten Damas et al. (2011) in einem Kollektiv von 2.422 Intensivpatienten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Art oder Resistenzen der Erreger und der Sterblichkeit finden [71]. Dagegen bestanden Unterschiede in dem hier untersuchten Patientenkollektiv bezüglich des Infektionsfokus: Bei älteren Patienten wurden gehäuft urogene Infektionswege angenommen (21,1% der sehr alten versus 6,1% der jungen Patienten). Diese Häufung könnte auf die höhere Prävalenz von Prostatahyperplasien mit Restharnbildung und oftmalige Katheterisierung bei alten Menschen zurückzuführen sein. Lark et al (2001) fanden Hinweise darauf, dass ein pneumogener Fokus ein unabhängiger Risikofaktor für ein schlechtes Outcome ist. Ein urogener Fokus soll dagegen mit einer verminderten Mortalität assoziiert sein [72]. Tatsächlich hatten in dieser Population Patienten mit urogenem Fokus eine signifikant niedrigere Letalität (Odds ratio 0,285,  $p = 0,001$ ). Der pneumogene Fokus konnte dagegen nicht als Risikofaktor identifiziert werden. Die Überrepräsentation urogener Infektionsherde hätte sich daher sogar positiv auf das statistische Outcome bei alten Patienten ausgewirkt. Demnach lieferten die Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich des Keimspektrums und der Infektionsquellen keine plausible Erklärung für die niedrigere Überlebensrate älterer Patienten.

Seit einigen Jahren verdichten sich die Anhaltspunkte dafür, dass sich die Pathomechanismen bei der schweren Sepsis zwischen jungen und alten Individuen im Detail unterscheiden könnten. So konnten im Tiermodell bei älteren im Vergleich zu jüngeren Individuen schwerere lokale und systemische Reaktionen auf einen definierten Infektionsreiz hin beobachtet werden. Dabei waren erhöhte Konzentrationen von Zytokinen und Hitzeschockproteinen feststellbar [73,74]. Sollten ähnliche Phänomene auch beim Menschen auftreten, lägen darin eine theoretische Erklärung für die ansteigende Sepsis-Mortalität sowie ein Anknüpfungspunkt für eine individualisierte Therapie. Auch das Ausmaß vegetativer Dysfunktionen ist möglicherweise vom Lebensalter abhängig [75].

Ein wichtiger, aber in seiner Bedeutung für die Mortalität nur schwer quantifizierbarer Unterschied zwischen Patienten verschiedenen Alters liegt womöglich in den physiologischen Alternsvorgängen begründet. Es erscheint durchaus schlüssig, dass abnehmende Funktionsreserven der Organe, Anpassungsdefizite an Belastungsereignisse und ein seneszenten Immunsystem zu höherer Mortalität bei älteren Menschen in Folge schwerer Infektionen führen. Weil eine direkte Analyse dieser recht unspezifischen

additiven Einflüsse jedoch nur schwer durchführbar ist, handelt es sich hierbei um einen Erklärungsansatz, der über Ausschlussverfahren verifiziert werden muss. Dieser Beweisführung folgend wird auch in der Mehrzahl der Mortalitätsstudien in Ermangelung anderer statistischer Erklärungen das Alter als unabhängiger Risikofaktor bezeichnet. Die angeführten (patho-)physiologischen Veränderungen mit steigendem Lebensalter waren sicher auch in dem untersuchten Patientenkollektiv von Bedeutung.

### 5.2.2 Extrinsische Faktoren

Neben diesen intrinsischen Merkmalen lohnt sich die Betrachtung der therapeutischen und diagnostischen Einflussfaktoren. Diese unterliegen weitgehend der ärztlichen Verantwortung und sind damit aus Sicht des Patienten als extrinsisch anzusehen. Grundsätzlich wurden in diesem Patientenkollektiv die ältesten Patienten im Mittel vier Tage kürzer auf der ITS behandelt als die Patienten der beiden anderen Gruppen. Einerseits war diese Abweichung Ausdruck eines statistischen Effekts durch die höhere Mortalität der sehr alten Patienten. Andererseits war auch ohne diesen Effekt die Behandlungsdauer junger und mittelalter Patienten tendenziell 3,5 Tage länger bei einem größeren Anteil langliegender Patienten ( $\leq 60$  Jahre: 43,4%; 61 - 74 Jahre: 38,2%;  $\geq 75$  Jahre: 25,9%). Diese Erkenntnis ist durchaus überraschend, insbesondere wenn man bedenkt, dass in deutschen Akutkrankenhäusern die allgemeine Verweildauer bei älteren Patienten um 2,5 Tage gegenüber den unter 65-jährigen Patienten verlängert ist [60].

Das wichtigste Element der Sepsisbehandlung besteht in der kausalen Therapie. Gruppenspezifische Unterschiede wären hier besonders eklatant. Chirurgische Therapieansätze spielten in dieser Beobachtungskohorte keine relevante Rolle. Hinsichtlich der Dauer der Antibiotikatherapie zeigten sich keine Differenzen. Hingegen unterschied sich das Spektrum der eingesetzten Antibiotika. Die über 74-jährigen Patienten erhielten während ihres ITS-Aufenthaltes im Durchschnitt 4,2 verschiedene Wirkstoffe und damit 1,9 weniger als die Patienten der anderen Gruppen. Wahrscheinlich wird dieser Unterschied durch die längere Behandlungsdauer jüngerer Patienten mitverursacht. Schließlich erhöht eine längere Aufenthaltsdauer die Wahrscheinlichkeit, Infektionen zu diagnostizieren und die Therapie antibiogrammgerecht anzupassen. In diesem Zusammenhang fiel außerdem auf, dass nur 28,2% der sehr alten Patienten ein teures Reserveantibiotikum erhielt. Mit abnehmendem Patientenalter stieg deren Verordnungshäufigkeit an (38,2% der mittelalten bzw. 41,4% der jungen Patienten).

Im Bereich der supportiven Therapien zeigte sich ebenfalls eine Minderversorgung der höchsten Altersgruppe. EK, TK, AT-3 und FFP erhielt diese Gruppe tendenziell seltener als die beiden anderen. Darüberhinaus bestanden signifikante Unterschiede bei

der Häufigkeit von Immunglobulin-Gaben und der Anzahl der EK-Transfusionen (s. Abb. 16). Selbst bei einem initialen Hämatokrit von weniger als 0,3 wurden ältere Patienten seltener transfundiert. Zwar sollte die Transfusionsindikation nach den Prinzipien der „Early goal-directed therapy“ [35] primär anhand der zentralvenösen Sauerstoffsättigung gestellt werden. Da dieser Wert jedoch häufig nicht zur Verfügung stand, kann die Nutzung des Sekundärkriteriums Hämatokrit als Annäherung an den tatsächlichen Transfusionsbedarf verstanden werden. Immunglobuline wurden zur Therapie der schweren Sepsis nach den ersten deutschen Leitlinien von 2005 nicht empfohlen. Vor dem Hintergrund einer insgesamt widersprüchlichen Studienlage kann der Einsatz von IgM-angereicherten Immunglobulinen entsprechend den revidierten Leitlinien (2010) erwogen werden [6,24]. Angesichts dieser Kontroverse kann die seltenere Verordnung von Immunglobulinen bei alten Patienten nicht als hartes Kriterium für eine Unterversorgung gewertet werden. Ein Hinweis auf eine Minderversorgung kann jedoch durchaus abgeleitet werden, da es im Umkehrschluss nicht erklärlich ist, warum altersassoziierte Unterschiede in der Applikationshäufigkeit bestehen sollten. Ähnliches gilt für den Einsatz von AT-3 und FFP. Beide sind nicht primär bei schwerer Sepsis, sondern u. a. bei disseminierter intravasaler Gerinnung bzw. bei Massentransfusion indiziert. Der tendenziell seltenere Einsatz beider Therapeutika im Alter fügt sich in das Bild einer insgesamt reduzierten supportiven Therapie bei den sehr alten Patienten ein. Keine altersspezifischen Unterschiede waren dagegen bei der Flüssigkeitssubstitution und der Applikation von Katecholaminen feststellbar. Der Bedarf an Volumen und sympathomimetischer Stimulation war in allen Altersgruppen hoch (s. Kap. 4.3.3).

Nierenersatzverfahren kamen insgesamt bei sehr alten Patienten (29,4%) deutlich seltener zum Einsatz als bei jüngeren (45,5%) und mittelalten Patienten (47,2%). Dies galt für die Betrachtung der gesamten Kohorte ebenso wie für Subgruppen mit initial eingeschränkter Kreatinin-Clearance oder verminderter Urinausscheidung. Im Einzelfall erfolgt die Entscheidung für die Hämodialyse zwar nicht alleinig auf Grundlage dieser beiden Parameter, sondern in der Gesamtschau aller Befunde und sonstigen Therapieoptionen. Unübersehbar bleibt jedoch die Diskrepanz zwischen schlechterer Nierenfunktion und seltenerem Dialyseeinsatz bei alten Patienten (s. Kap. 4.3.5).

Unter Umständen könnte neben den therapeutischen Ungleichheiten auch die diagnostische Latenz, die sowohl aus einer verspäteten Zuweisung in das Krankenhaus als auch aus innerklinischen Verzögerungen resultieren kann, mitverantwortlich für die hohe Krankenhaus-Mortalität im Alter gewesen sein. Da ältere septische Patienten in vielen Fällen nur durch unspezifische Krankheitssymptome auffallen, ist die Diagnosestellung in dieser Risikogruppe häufig erschwert. Jeder Zeitverzug bei der Diagnosestellung und Therapieeinleitung geht dabei mit einer rapiden Verschlechterung der

Prognose einher [76]. Grundsätzlich ist die mögliche Verschlechterung der Prognose durch eine verzögerte Diagnosestellung als extrinsischer Risikofaktor anzusehen, da die korrekte Befunderhebung und die zeitnahe Einleitung suffizienter Therapieschritte originäre Bestandteile der ärztlichen Tätigkeit darstellen. Gleichwohl zeigen die häufig unspezifischen oder atypischen Krankheitssymptome bei alten Menschen auch Aspekte eines patientenbezogenen intrinsischen Risikos. Bezüglich des konkreten Einflusses der mutmaßlichen diagnostischen Latenz auf die Mortalitätsraten in den drei Altersgruppen kann anhand der vorliegenden Daten retrospektiv keine Aussage getroffen werden. Zu diesem Zweck wären u. a. detaillierte Informationen aus dem Bereich der Notfallambulanz und der Prähospitalphase nötig.

Zusammenfassend ist zu konstatieren, dass in dieser Beobachtungskohorte bei alten Patienten eine kürzere ITS-Aufenthaltsdauer, ein eingeschränkter Antibiotikaeinsatz, ein restriktiveres Transfusionsregime sowie seltener eingesetzte Nierenersatzverfahren im Vergleich zu den jüngeren Patienten auffällig waren. Vor dem Hintergrund der erhöhten Mortalitätsrate hochaltriger Patienten gilt es aber auch, intrinsische altersassoziierte Risikofaktoren (z. B. vermehrte Vorerkrankungen, mutmaßliche Unterschiede im Pathomechanismus, physiologische Alternsprozesse) zu bedenken. Die letztgenannten Faktoren sind bei der Akutbehandlung der Sepsis durch ärztliches Handeln praktisch nicht beeinflussbar und als unabänderlich zu akzeptieren. Umso mehr sollte eine Optimierung bei Diagnose und Therapie für Patienten jeden Alters angestrebt werden. Für dieses Ziel ist eine kritische Auseinandersetzung mit den möglichen Ursachen für die festgestellte Minderversorgung bei alten Patienten erforderlich.

### 5.3 Studienvergleich der Mortalitätsraten

In der Vergangenheit wurde weltweit eine Vielzahl von Studien zur Sepsis-Epidemiologie durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Studien sind wegen unterschiedlicher Designs und Definitionen häufig nur schwer vergleichbar. Dies gilt insbesondere für Untersuchungen aus der Zeit vor der ACCP/SCCM-Konsensuskonferenz (1991).

Tabelle 9 zeigt die Ergebnisse wichtiger europäischer und amerikanischer Studien zur Epidemiologie der schweren Sepsis. Die Mortalitätsraten zeigen dabei z.T. erhebliche Differenzen. Diese sind einerseits durch unterschiedliche Endpunkte erklärbar: so wurde statt der Krankenhaus-Mortalität in einigen Studien die 28-Tage-, 30-Tage- bzw. ITS-Mortalitätsrate angegeben. Andererseits unterschieden sich die Studienpopulationen in ihrer Zusammensetzung hinsichtlich des mittleren Alters und der durchschnittlichen Krankheitsschwere. Beispielsweise beobachten Annane et al. (2003) [77] bei Patienten mit septischem Schock eine sehr hohe Mortalitätsrate von 61,2%, wohingegen

Martin et al. (2006) [11] in ihre Auswertung auch Sepsis-Patienten ohne Organkomplikationen einschlossen und eine entsprechend niedrigere Sterblichkeit von 24,4% errechneten. Die Mortalitätsrate unserer Untersuchung erscheint mit 53,1% vergleichsweise hoch. Allerdings lag auch das Durchschnittsalter mit 64,3 Jahren (Median 68 Jahre) teilweise deutlich über dem der angeführten Vergleichsstudien. Des Weiteren muss bedacht werden, dass die Sepsis-Mortalität in großen Krankenhäusern bzw. Universitätskliniken auf Grund der Zuweisung schwer kranker Patienten zumeist erhöht ist.

**Tabelle 9:** Studienvergleich zur Epidemiologie der schweren Sepsis

Autor	Fallzahl	Region	Krankenhaus-Mortalität (%)	Alter (Jahre)	Liegedauer ITS (Tage)	Altersassoziierter Mortalitätsanstieg	Alter als unabhängiger Risikofaktor
Sands et al., 1997 [78]	1.342	USA	34,0 <sup>a</sup>	59,0	17,7	n.v.	n.v.
Angus et al., 2001 [8]	192.980	USA	28,6	63,8	11,1	ja	n.v.
Alberti et al., 2002 [79]	2.174	Europa, Kanada, Israel	25,5 - 56,3 <sup>b</sup>	63,0	7 - 23 <sup>b</sup>	n.v.	n.v.
Teres et al., 2002 [80]	2.434	USA	36,3	63,6	8,5	n.v.	n.v.
Anname et al., 2003 [77]	8.251	Frankreich	61,2 <sup>c</sup>	61,4 <sup>c</sup>	15,2 <sup>c</sup>	ja	ja
Padkin et al., 2003 [81]	15.362	UK	47,3	65 <sup>d</sup>	3,6	ja	n.v.
Brun-Buisson et al., 2004 [82]	546	Frankreich	35,0 <sup>e</sup>	65 <sup>d</sup>	11 <sup>d</sup>	ja	n.v.
Flaatten, 2004 [83]	2.121	Norwegen	27,1	57,9	n.v.	ja	n.v.
Záhorec et al., 2005 [84]	121	Slowakei	51,2	57 <sup>d</sup>	13,7	ja	n.v.
Harrison et al., 2006 [85]	92.672	UK	44,7 - 48,3 <sup>f</sup>	59,5 - 62,2 <sup>f</sup>	3,2 - 4,6 <sup>f</sup>	n.v.	n.v.
Martin et al., 2006 [11]	10,4 Mio.	USA	24,4 <sup>g</sup>	64,1 - 68,2 <sup>fg</sup>	n.v.	ja	ja
Vincent et al., 2006 [70]	1.177	Europa	32,2 <sup>h</sup>	65 <sup>d</sup>	6,9	ja	ja
Engel et al., 2007 [9]	415	Deutschland	55,2	68 <sup>d</sup>	12,3	ja	nein
Karlsson et al., 2007 [86]	470	Finnland	28,3	59,6	8,2	ja	n.v.
Blanco et al., 2008 [87]	311	Spanien	54,3	68 <sup>d</sup>	10 <sup>d</sup>	ja	ja
Beale et al., 2009 [12]	12.570	Weltweit	49,6	60,4	14,6	n.v.	n.v.
Martin et al., 2009 [88]	1.238	Kanada	38,1	61,2	10,3	ja	ja
Vergleich UKH	307	Halle	53,1	64,3 (68 <sup>d</sup> )	15,2 (9 <sup>d</sup> )	ja	ja

a 28-Tage-Mortalitätsrate

b Abhängig von Ort und Zeitpunkt der Infektion

c Patienten mit septischem Schock

d Median

e 30-Tage-Mortalitätsrate

f Spannweite innerhalb des Beobachtungszeitraumes

g einschließlich „einfacher“ Sepsis

h ITS-Mortalitätsrate

Die wichtigste Studie zur Sepsis-Epidemiologie in Deutschland lieferte das Kompetenznetzwerk Sepsis (SepNet). In dieser Querschnittsstudie wurden im Zeitraum 2003 - 2004 auf 454 Intensivstationen insgesamt 3.877 Patienten gescreent. 34,8% von ihnen hatten nachgewiesene Infektionen, 12,2% (473 Patienten) erfüllten die Sepsis-Definition, 10,7% (415 Patienten) entsprachen den Kriterien der schweren Sepsis. Die Krankenhaus-Mortalität aller 415 Patienten mit schwerer Sepsis lag bei 55,2%. Betrachtet man nur die Intensivstationen der zehn teilnehmenden Universitätskliniken, so lag die Sterblichkeit sogar bei 60,0% und damit 6,9% über der Mortalität in unserer Beobachtungsgruppe. Das mediane Alter der Patienten war in unserer Untersuchung mit 68,0 Jahren exakt so hoch wie in der SepNet-Studie. Gut vergleichbar war ebenfalls die altersassoziierte Mortalität. Tabelle 10 zeigt eine Gegenüberstellung der Mortalitätsraten in den jeweiligen Altersklassen zwischen der SepNet-Studiengruppe und der hier untersuchten Population. Bei leicht differierenden Altersgrenzen liegen die Sterberaten sehr eng beieinander. Sowohl die absolute Höhe der Sepsis-Letalität als auch ihr relativer Anstieg mit dem Lebensalter lagen folglich am Uniklinikum Halle im Bereich des bundesdeutschen Durchschnitts. In der Population der SepNet-Studie konnte nach Bildung von Terzilen entsprechend dem Lebensalter das Alter mittels multivariater Analyse nicht als unabhängiger Risikofaktor nachgewiesen werden [9].

**Tabelle 10:** Mortalität nach Altersgruppen - Vergleich mit der SepNet-Studie [9]

	<b>≤ 59 Jahre</b>	<b>60 - 72 Jahre</b>	<b>≥ 73 Jahre</b>
<b>SepNet-Studie</b>	46,0%	60,8%	58,6%
	<b>≤ 60 Jahre</b>	<b>61 - 74 Jahre</b>	<b>≥ 75 Jahre</b>
<b>Uniklinikum Halle</b>	44,4%	55,3%	60,0%

Neben dem deutschen SepNet-Register gibt es weltweit zahlreiche nationale und internationale Studien, die den Zusammenhang zwischen höherem Lebensalter und steigender Sepsis-Letalität belegen konnten. In allen in Tab. 9 aufgeführten Studien, bei denen altersassoziierte Unterschiede bezüglich der Mortalität untersucht wurden, konnte ein Anstieg der Sterblichkeit mit steigendem Lebensalter beobachtet werden. Mit Ausnahme der SepNet-Studie war dieser Anstieg stets - sofern angegeben - unabhängig von anderen Faktoren (z.B. Vorerkrankungen, Krankheitsschwere). Padkin et al. (2003) beobachteten im Zeitraum 1995 - 2000 an 15.362 Patienten mit schwerer Sepsis bei einer Gesamtmortalität von 47,3% eine Erhöhung der Sterblichkeit bei über 85-Jährigen circa auf das Vierfache verglichen mit 16- bis 19-jährigen Patienten (64,4% versus 17,4%) [81]. Für Finnland errechnete die Finnsepsis Study Group eine Krankenhaus-Mortalität von insgesamt 28,3%. Dabei hatten die über 65-Jährigen gegenüber den unter 65-Jährigen ein circa zweifach erhöhtes Risiko (40,0% versus

20,4%), während der Behandlung zu versterben [86]. In der Slowakei führten Záhorec et al. (2005) eine Studie zur Sepsis-Epidemiologie an zwölf Intensivstationen im Jahr 2002 durch. Obwohl die Fallzahl mit 121 relativ gering war, konnte ein signifikanter Einfluss des Alters auf die Sterblichkeit festgestellt werden. Lag die Mortalitätsrate der unter 50-Jährigen konstant zwischen 36,4% und 38,0%, so stieg sie danach kontinuierlich bis auf 80,0% bei den über 80-Jährigen an [84]. Weycker et al. (2003) untersuchten die Kurz- und Langzeitmortalität der schweren Sepsis in den Vereinigten Staaten mit Hilfe einer retrospektiven Analyse von Krankenkassendaten. Sie identifizierten 16.019 Patienten, die zwischen 1991 und 2000 wegen schwerer Sepsis behandelt werden mussten. 21,2% dieser Patienten verstarben. Auch hier lag die Mortalitätsrate der sehr alten Patienten mit 25,7% ( $\geq 85$  Jahre) deutlich über der Mortalitätsrate der jüngeren Patienten mit 11,0% (18 - 44 Jahre). Ebenso war die Langzeitsterblichkeit bei den alten Patienten signifikant erhöht [89]. Im Gegensatz zur Mehrheit der Studien konnte in einzelnen Untersuchungen ein signifikanter und unabhängiger Zusammenhang zwischen dem Alter und der Sepsis-Mortalität nicht nachgewiesen werden [90-92]. Diese Studien bezogen sich jedoch zumeist auf ein selektiertes Patientengut und wiesen nur eine relativ geringe Fallzahl auf.

#### **5.4 Minderversorgung bei alten Patienten**

Mit der vorliegenden Arbeit kann letztlich keine Kausalität zwischen der weniger intensiven Therapie und dem schlechten Outcome bei alten Patienten bewiesen werden. Ähnlich wie in dieser Analyse konnte allerdings in zahlreichen Studien ein regelhafter Zusammenhang zwischen hohem Lebensalter und zunehmender Minderversorgung mit medizinischen Maßnahmen beobachtet werden. So konnte in einer kanadischen Studie gezeigt werden, dass Mediziner bei älteren Patienten mit lebensbedrohlicher Sepsis deutlich häufiger eine Begrenzung der Therapie anstreben als bei jüngeren Patienten [93]. Die Ergebnisse einer australischen Studie belegen darüber hinaus einen indirekt proportionalen Zusammenhang zwischen dem Alter und der Häufigkeit von ITS-Aufnahmen bei Sepsis-Erkrankungen. Demnach wurde besonders nach dem 80. Lebensjahr zunehmend auf eine intensivmedizinische Intervention verzichtet [94].

Offensichtlich ist die Benachteiligung alter Patienten nicht nur bei der Behandlung schwerer Septitiden festzustellen sondern ein generelles Phänomen. In einer multizentrischen Kohortenstudie aus Frankreich wurden die ITS-Behandlungsdaten von 3.175 Patienten jenseits des 80. Lebensjahres mit denen von 65- bis 79-Jährigen verglichen. Danach wurden die sehr alten Patienten auch nach Adjustierung für die Schwere der Erkrankung signifikant kürzer intensivmedizinisch behandelt, seltener beatmet und weniger häufig dialysiert [95]. Zu einem vergleichbaren Ergebnis kamen bereits Hamel et

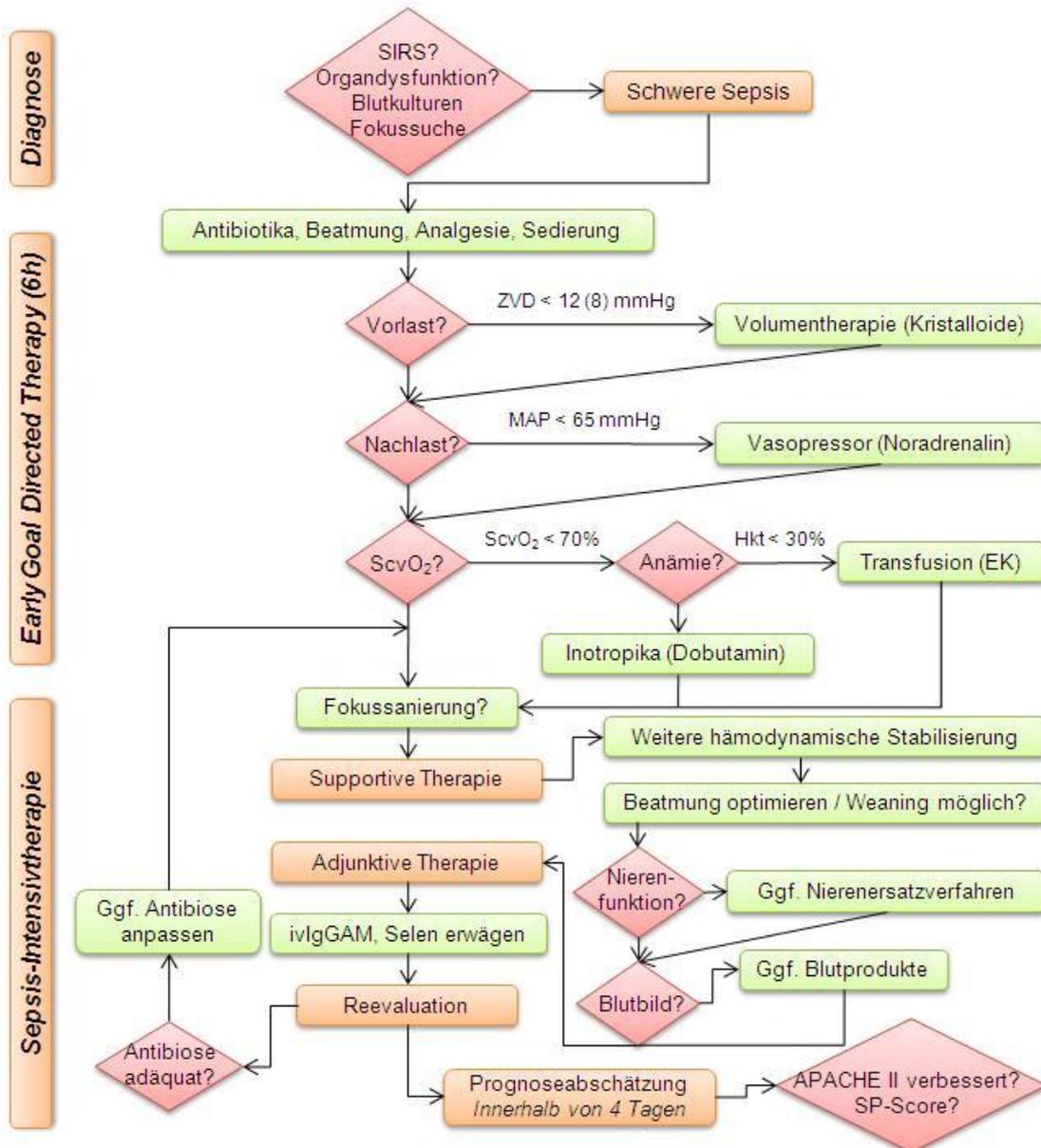
al. (1999) in einer Auswertung der SUPPORT-Studie: Unter 9.105 schwer kranken Patienten wurden die älteren signifikant seltener dialysiert, operiert und beatmet. Die Behandlungsunterschiede zu jüngeren Patienten waren nur durch das Alter erklärbar [96]. Ein Review von insgesamt 57 Artikeln (1996 - 2001) zum Thema Sepsis und Alter bestätigte diesen Trend zur weniger aggressiven Therapie bei älteren Patienten [97].

Es deutet somit viel darauf hin, dass ein alter Patient mit lebensbedrohlichen Erkrankungen, wie der Sepsis, im Allgemeinen statistisch weniger intensiv behandelt wird als ein jüngerer Patient mit ansonsten gleichen Voraussetzungen. Die einfachste Erklärung dafür läge in der Ablehnung der Behandlung durch die Patienten. So könnten auch bei bewusstlosen Patienten bestimmte invasive Maßnahmen auf Grundlage von Patientenverfügungen und in Absprache mit Angehörigen ausgeschlossen werden. Bei weitgehender Ablehnung medizinischer Maßnahmen gäbe es jedoch keinen Grund für einen prolongierten Aufenthalt auf einer ITS, sodass diese Patienten statistisch nicht erfasst würden. Darüber hinaus ist denkbar, dass aus verschiedenen Gründen auch jüngere Patienten bestimmte Behandlungen ablehnen. Die beobachtete altersassoziierte Minderversorgung könnte dadurch also kaum erklärt werden.

Womöglich ist die Minderversorgung alter Patienten eine bewusste Entscheidung der behandelnden Ärzte. Dahinter könnte die Befürchtung stehen, dass ältere Menschen von einer intensiven Therapie nicht profitieren oder durch Nebenwirkungen überproportional stark beeinträchtigt werden könnten. Diese Befürchtungen sind aber häufig nicht gerechtfertigt. In einer retrospektiven Studie aus Frankreich von Lerolle et al. (2010) konnte gezeigt werden, dass auch sehr alte Patienten von einer adäquaten und intensiven Therapie profitieren. Dazu wurden Therapiemaßnahmen und die ITS-Mortalität von über 80-jährigen Patienten einer ITS in einem zeitlichen Abstand von einer Dekade verglichen. Innerhalb dieser zehn Jahre wurden alte Patienten zunehmend intensiver behandelt. Dieser Wandel in der Behandlung ging mit einem deutlichen Anstieg der Überlebensraten einher. Der Anstieg war deutlich größer als in einer jüngeren Vergleichsgruppe und konnte daher nicht durch die allgemeine Verbesserung der Überlebenschancen im Zuge des medizinischen Fortschritts ausreichend erklärt werden [98]. Daraus lässt sich ableiten, dass der Verzicht auf intensivmedizinische Maßnahmen aus Furcht vor deren Wirkungslosigkeit oder Nebenwirkungen in erheblichem Maß zu den schlechteren Überlebenschancen alter Patienten beiträgt.

Es ist davon auszugehen, dass eine Verbesserung der Überlebenschancen bei alten Patienten durch intensivere Therapie, wie sie Lerolle et al. (2010) [98] an einem unselektierten Patientengut beobachtet haben, auch bei Sepsis-Patienten möglich ist. In einem Review beschäftigten sich Rajapakse S und Rajapakse A (2009) mit der Frage, ob die Sepsis-Leitlinien, deren Erstellung zumeist auf Grundlage von Studien an

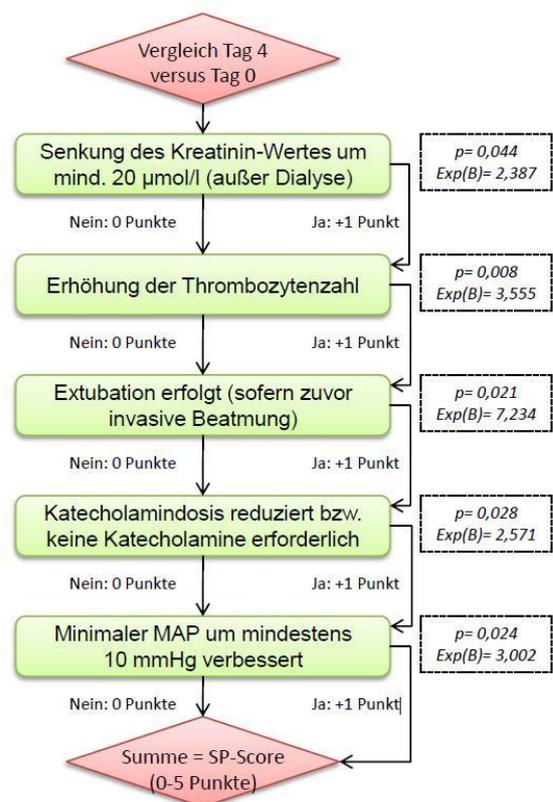
jüngeren Patienten erfolgte, auch für alte Patienten geeignet seien. Mit Blick auf pharmakologische Besonderheiten und die zunehmende Zahl an Vorerkrankungen bei älteren Patienten fordern sie zur abschließenden Klärung neue Studien, die alte Menschen explizit einbeziehen. Bis dahin sehen die Autoren keinen Anhalt dafür, dass ältere Patienten grundlegend anders oder gar zurückhaltender behandelt werden sollten [99].



**Abbildung 26:** Algorithmus zur Therapie bei schwerer Sepsis [24,35]

Abbildung 26 zeigt ein Schema zur leitliniengerechten Behandlung bei schwerer Sepsis. Nach der Diagnosestellung sollten demnach ggf. bereits in der Notaufnahme die Maßnahmen und Zielkriterien der „Early goal-directed therapy“ umgesetzt werden [35]. Die dabei angestrebten hämodynamischen Parameter haben auch für die folgende intensivmedizinische Therapie Gültigkeit. Alle Patienten sollten zunächst vollumfänglich den genannten kausalen, supportiven und ggf. adjunktiven Therapien sowie allgemei-

nen medizinischen Maßnahmen (u.a. Thromboseprophylaxe, Blutzuckerkontrolle, Ulkusprophylaxe, Ernährung, Sedierung, Analgesie, Pflege) zugeführt werden, sofern keine gewichtigen Gründe (z. B. Patientenwille, Kontraindikationen) dem entgegenstehen. Aus verschiedenen Gründen kann im Einzelfall nach der Initialphase durchaus eine Therapiebegrenzung sinnvoll sein. Zur Einschätzung der Prognose bieten sich etablierte Scores an, beispielsweise der APACHE II-Score. In unserem Patientenkollektiv war eine Verbesserung des APACHE II-Scores um je einen Punkt innerhalb der ersten vier Behandlungstage mit einer Mortalitätssenkung um ca. 8% verbunden. Anhand einer Verbesserung um mindestens 4 Punkte in diesem Zeitraum konnten bei 60,1% der Patienten zutreffende Prognoseaussagen getroffen werden. Mit Hilfe des SP-Scores, der dichotomisiert die Senkung des Kreatinin-Spiegels um  $\geq 20 \mu\text{mol/l}$ , die Erhöhung der Thrombozytenzahl, eine erfolgreiche Extubation, die Reduzierung der applizierten Katecholamin-Dosis bzw. Ausbleiben einer Katecholamin-Abhängigkeit sowie die Steigerung des minimalen MAP um  $\geq 10 \text{ mmHg}$  berücksichtigt, konnte die Rate korrekter Voraussagen auf 74,8% verbessert werden (s. Abb. 22). Alle genannten Faktoren hatten signifikanten Einfluss auf das Überleben (s. Abb. 27) und können als Surrogatparameter für die Besserung der Nierenfunktion, das Ausbleiben bzw. die Verhinderung einer disseminierten intravasalen Gerinnung, eine ausreichende Spontanatmung sowie die erfolgreiche hämodynamische Stabilisierung angesehen werden. Bei den über 74-jährigen Patienten konnte auf dieser Grundlage in 79,3% der Fälle das Outcome richtig zugeordnet werden (s. Kap. 4.4). Folglich sollte mit Hilfe der etablierten Risiko-Scores sowie des SP-Scores unter Einbeziehung des klinischen Hintergrundes auch bei sehr alten Patienten eine vorsichtige Einschätzung der Prognose möglich sein, um nach einer initialen Maximaltherapie eine Therapiebegrenzung im Einzelfall zu rechtfertigen. Indes korrelierte die Minderversorgung in dieser Studienpopulation kaum mit einer schlechteren Prognose im Sinne einer schlechteren Score-Entwicklung innerhalb von vier Tagen.



**Abbildung 27:** Berechnung des SP-Scores (mit p-Werten und Effektkoeffizienten  $\text{Exp}(B)$  der einzelnen Summanden)

Statistisch war ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe mit APACHE-II-Verbesserung um mindestens 4 Punkte gegenüber der Gruppe ohne diese Verbesserung lediglich für die Häufigkeit der Applikation von TKs (21,1% versus 11,2%,  $p=0,028$ ) und FFP (25,0% versus 12,1%,  $p=0,007$ ) zu belegen.

#### 5.4.1 Ökonomische Aspekte

In zunehmendem Maße sehen sich die Leistungserbringer im deutschen Gesundheitssystem einem steigenden Kostendruck ausgesetzt, der auch im Bereich der stationären Versorgung zu einer Orientierung nach betriebswirtschaftlichen Gesichtspunkten zwingt. Bei einem Bettenanteil von fünf Prozent macht die Behandlung von ITS-Patienten dabei circa ein Fünftel der gesamten Krankenhauskosten aus [100,101]. Unter den Intensivpatienten verursachen wiederum septische Patienten überproportional hohe Kosten. Befragungen auf 51 deutschen Intensivstationen (zufällig ausgewählt unter den Teilnehmern der SepNet-Studie) ergaben, dass die Behandlungskosten eines Sepsis-Patienten mit durchschnittlich  $1.090 \pm 422$  € pro Tag signifikant über denen eines nicht-septischen Patienten mit durchschnittlich  $745 \pm 255$  € pro Tag liegen. Darüber hinaus verursachen lang liegende Patienten, Beatmete und Patienten mit Multiorganversagen überdurchschnittlich hohe Kosten [102]. In den USA wurden im Jahr 1995 Tagestherapiekosten für Sepsis-Patienten von 22.100 \$ errechnet. Daraus ergäben sich Gesamtkosten von 16,7 Mrd. \$ für das US-amerikanische Gesundheitssystem pro Jahr [8]. Nicht zuletzt bewirkt der demografische Wandel mit einer steigenden Zahl älterer Menschen zusätzliche Kostensteigerungen.

Moerer et al. (2002) erarbeiteten eine Aufschlüsselung der direkten Kosten, welche auf der ITS bei der Behandlung septischer Patienten entstehen. Danach wurden circa 40% der Tagestherapiekosten durch die Basis-Intensivtherapie verursacht. Dazu zählten die Autoren unter anderem Pflege, Überwachung, Routineuntersuchungen, Ernährung und Volumentherapie. Die Belastungen durch Beatmung und Dialyse waren mit durchschnittlich 1% bzw. 3% der Gesamtkosten gering. Die Transfusion von Blutprodukten verursachte den größten Kostenanteil (43%). Die Kosten für die spezielle Therapie der Sepsis wurden auf 13% beziffert. Die medikamentöse Therapie mit Antibiotika und Katecholaminen machte dabei den größten Teil der speziellen Therapiekosten aus [103].

In dieser Aufschlüsselung nicht berücksichtigt war die Anwendung von Drotrecogin Alfa, ein im Jahr 2002 in Europa zur adjunktiven Therapie der schweren Sepsis zugelassenes Präparat. Auch wenn der Wirkstoff nach den enttäuschenden Ergebnissen der PROWESS-SHOCK-Studie [104] vom Markt genommen wurde, kann an diesem Beispiel der Einfluss ökonomischer Zwänge auf konkrete Therapieentscheidungen

exemplarisch nachvollzogen werden. Im Jahr 2001 belegte die PROWESS-Studie eine mortalitätssenkende Wirkung von Drotrecogin Alfa bei schwerer Sepsis [105]. Anhand einer Kosten-Nutzen-Analyse konnten Angus et al. (2003) zeigen, dass Drotrecogin Alfa trotz seines extrem hohen Preises ab einem APACHE II-Score von 25 kosteneffektiv eingesetzt werden kann [106]. In der Folgezeit wurden entsprechende Empfehlungen in die Leitlinien aufgenommen. Eine Umfrage unter deutschen Chefärzten zeigte jedoch die schlechte Akzeptanz des Präparates auf. Danach wurde im Jahr 2003 auf 94% der Intensivstationen Drotrecogin Alfa überhaupt nicht oder nur äußerst selten eingesetzt. Als Hauptgrund wurden die hohen Kosten angeführt. Außerdem wurden insbesondere bei alten Patienten mögliche Komplikationen (vorrangig schwere Blutungen) als Argument für die bewusste Rationierung angeführt [107]. Ely et al. (2003) konnten jedoch nachweisen, dass die Mortalitätsreduktion und die Häufigkeit schwerer Nebenwirkungen weitgehend unabhängig vom Alter waren [108]. In ähnlicher Art und Weise führten wirtschaftliche Aspekte auch dazu, dass das kostenintensive Reserveantibiotikum Linezolid trotz nachgewiesener Wirksamkeit nur schleppend Einzug in die Therapie multiresistenter *Staphylococcus aureus*-Infektionen gehalten hat [107]. Diese Beispiele belegen, dass finanzielle Zwänge zur Zurückhaltung bei der Anwendung neuer Behandlungsoptionen trotz anerkannten medizinischen Nutzens führen können.

Wenn man unterstellt, dass medizinischer Fortschritt stets mit steigenden Kosten einher geht, so ergeben sich zwangsläufig große wirtschaftliche und moralische Probleme. Dahinter steht letztendlich die Frage, ob sich eine Gesellschaft medizinischen Fortschritt für alle leisten kann und will. Aber auch jeder einzelne behandelnde Arzt muss bei der Wahl seiner Therapie wirtschaftliche Belange berücksichtigen. Aus gesundheitsökonomischer Sicht ergibt sich hier ein Problem der Ressourcenallokation. Da die zur Verfügung stehenden Ressourcen begrenzt sind, muss der Zugang zu einer allumfassenden Therapie eingeschränkt werden [109]. Dabei ist es nötig, Kriterien für diese Einschränkung zu finden, welche einen optimalen Gesamtnutzen gewährleisten. Einige Autoren fordern, das Alter als ein solches Kriterium zu berücksichtigen [110,111]. Alten Menschen solle bewusst eine womöglich lebensrettende aber teure Therapie vorenthalten werden. Gleichzeitig sollen jüngere Menschen uneingeschränkt vom medizinischen Fortschritt profitieren können. Begründet wird diese Ungleichbehandlung mit der höheren statistisch verbleibenden Lebenserwartung jüngerer Menschen. Der optimale Gesamtnutzen ergibt sich demnach aus der Anzahl der durch die Therapie gewonnenen Lebensjahre. Als ökonomische Maßzahl dafür gelten die Kosten pro gewonnenes Lebensjahr. In verschiedenen Studien wurden so auch die Kosten für die Therapie der schweren Sepsis errechnet. Die Ergebnisse reichten von 1.150 \$ bis 575.054 \$ pro Lebensjahr. Die Kosten stiegen proportional zum Lebensalter [112].

Folglich gibt es Tendenzen, der ökonomischen Logik folgend, eine Rationierung der Therapiemaßnahmen bei alten Patienten vorzunehmen. Eine Umfrage unter deutschen Geriatern bestätigte, dass dies in vielen Kliniken der Fall sei [113].

#### **5.4.2 Ethische Aspekte und Alternativen zur altersbasierten Rationierung**

Nicht nur in gesundheitsökonomischen Fachkreisen, sondern auch in der Allgemeinbevölkerung scheint die Ansicht verbreitet zu sein, dass alten Menschen bei der medizinischen Versorgung nur eine untergeordnete Priorität zukommen sollte. Eine repräsentative Befragung in Großbritannien aus dem Jahr 1995 ergab, dass die überwiegende Mehrheit der Bevölkerung die Behandlung älterer Patienten mit lebensbedrohlichen Erkrankungen lediglich als nachrangige Aufgabe des Gesundheitswesens ansieht. 50% der Befragten war darüber hinaus der Meinung, junge Patienten sollten alten Patienten gegenüber bevorzugt behandelt werden. Bemerkenswerter Weise vertraten vorrangig jüngere Befragte diese Standpunkte, wohingegen die über 65-Jährigen die Behandlung alter Patienten mehrheitlich als wichtig erachteten [114].

Aus ethischer Sicht erscheint eine altersbasierte Zuteilung medizinischer Ressourcen höchst fragwürdig. Bei lebensbedrohlichen Erkrankungen (wie der Sepsis), bei denen kaum alternative Therapiekonzepte zur Verfügung stehen, stellt sich diese Problematik im besonderen Maße. Im Endeffekt wird durch die bewusste Rationierung eine Personengruppe vom medizinischen Fortschritt ausgeschlossen und dadurch ihr Versterben billigend in Kauf genommen. Da das Leben an sich aber keinen Preis haben kann, ist es unmoralisch, Geld und die Chance auf das Überleben einander gegenüberzustellen. So darf auch die verbleibende Lebenserwartung verschiedener Menschen nicht gegeneinander aufgerechnet werden. Pointiert argumentiert der Bioethiker John Harris, dass schließlich auch ein Mord unabhängig vom Alter des Opfers immer ein Verbrechen sei. Die Schwere des Verbrechens ändere sich nicht, egal ob man einen jungen oder einen alten Menschen töte [115]. Eine Rationierung in Abhängigkeit vom Alter bedeutet jedoch nichts anderes als eben diese qualitative Abstufung des Rechts auf Leben. Eine derartige Abwägung ist allein deshalb fragwürdig, weil im Einzelfall die Zahl der gewonnenen Lebensjahre und die individuelle Lebenserwartung nicht aus einer allgemeinen Statistik abgeleitet werden können. Somit kann das chronologische Lebensalter auch nicht als alleiniges Kriterium für die individuelle Ressourcenzuteilung gelten. Einen Automatismus, der eine teure aber wirkungsvolle Therapie ab einem bestimmten Alter ausschließt, darf es aus ethischer Sicht nicht geben [116].

Ferner erscheint die erwähnte Annahme, medizinischer Fortschritt sei untrennbar mit steigenden Kosten verbunden, zweifelhaft. Mit zahlreichen Beispielen lässt sich im

Bereich der Sepsis-Therapie belegen, dass eine solche Behauptung zu pauschal ist. So trugen die Entwicklung optimaler Sedierungs- und Weaningprotokolle [117], Strategien zur lungenprotektiven Beatmung [118] und Richtlinien für die enterale und parenterale Ernährung [119] zu einer signifikanten Verbesserung des Outcomes bei. Darüber hinaus sind sie kostengünstig und mit geringem personellem Mehraufwand umsetzbar. Medizinischer Fortschritt kann gleichsam darin bestehen, den idealen Zeitpunkt für eine Therapiemaßnahme festzulegen. So ermöglicht nur der schnellstmögliche Beginn einer angemessenen Antibiotika-Applikation die optimale Wirksamkeit [76]. Auch die richtungsweisende „Early goal-directed therapy“ [35] ist im Prinzip eine systematisierte Anwendung etablierter Maßnahmen, welche sich an definierten paraklinischen Zielparametern orientieren. Zur weiteren Optimierung zeitlicher Abläufe wurden entsprechend den Leitlinien der Surviving Sepsis Campaign Bündel zur initialen Therapie der schweren Sepsis geschaffen. Diese Bündel sind Handlungsempfehlungen, bestehend aus diagnostischen und therapeutischen Sofortmaßnahmen (z. B. Abnahme von Blutkulturen, hämodynamische Stabilisierung) sowie Interventionen, die innerhalb von 24 Stunden eingeleitet werden sollen (z. B. Gabe von Hydrocortison). Unter Berücksichtigung der lokalen Bedingungen sollten auf Grundlage der Sepsis-Bündel in allen Krankenhäusern Behandlungsprotokolle erstellt werden [120]. Die Implementierung dieses standardisierten Vorgehens gewährleistet eine zeitnahe Umsetzung aller notwendigen Maßnahmen bei allen Patienten, wodurch die Mortalität signifikant gesenkt werden kann [121,122]. Wie in Studien außerdem belegt werden konnte, ermöglicht die Etablierung von Sepsis-Protokollen eine Verkürzung der Behandlungsdauer und damit eine relevante Kostensenkung [123,124]. Offenbar bestehen jedoch in den Krankenhäusern erhebliche Defizite bei der praktischen Umsetzung. Laut einer retrospektiven Studie an der University of Pennsylvania führten u. a. organisatorische Hindernisse dazu, dass 67% der Sepsis-Patienten nicht entsprechend den existierenden Protokollen behandelt wurden [125]. An dieser Stelle ist ein nicht unerheblicher Optimierungsbedarf erkennbar.

Des Weiteren sollte kritisch hinterfragt werden, ob und warum Patienten höheren Lebensalters im Allgemeinen überproportional hohe Kosten verursachen. In der Tat kann im deutschen Gesundheitssystem eine exponentielle Zunahme der Pro-Kopf-Ausgaben mit steigendem Alter beobachtet werden. Die Ursache dafür ist aber vor allem im Anstieg chronischer Erkrankungen zu suchen [126]. Andererseits deuten die Ergebnisse einiger Studien darauf hin, dass die Fallkosten im Speziellen für die intensivmedizinische Therapie weitgehend altersunabhängig sind [127,128]. Bei der Behandlung der schweren Sepsis konnten Angus et al. (2001) in den USA sogar einen umgekehrt proportionalen Zusammenhang zwischen Alter und Therapiekosten pro Patient beobach-

ten. Danach war ab dem 70. Lebensjahr ein Abfall der Fallkosten sowie der volkswirtschaftlichen Gesamtkosten zu verzeichnen. Angesichts der steigenden Sepsis-Inzidenz in den höheren Alterssegmenten interpretierten die Autoren den unerwarteten Kostenrückgang bei alten Patienten u. a. als Ausdruck einer weniger aggressiven Therapie [8]. Zwar lassen sich diese Ergebnisse nicht unmittelbar auf das heutige deutsche Gesundheitssystem übertragen. Dennoch wird deutlich, dass die Kosten intensivmedizinischer Therapie weniger vom Lebensalter als von Begleiterkrankungen abhängen.

### **5.5 Langzeitüberleben und Lebensqualität**

Die überwiegende Zahl der Studien zur Sepsis-Epidemiologie nutzt (ebenso wie die vorliegende Arbeit) die Krankenhaus-, ITS- oder 28-Tage-Mortalität als primären Endpunkt. Die Erhebung solcher Kurzzeitüberlebensdaten wird häufig als wenig aussagekräftig für den tatsächlichen Nutzen einer medizinischen Behandlung kritisiert. Schließlich müsse deren Effektivität anhand von Langzeitüberlebenszahlen bewertet werden. Tatsächlich beobachteten Sasse et al. (1995) frühzeitig, dass bei Sepsis-Patienten die 1-Jahres-Mortalitätsrate circa 20% über der Krankenhaus-Mortalitätsrate lag (71,9% versus 51,0%) [129]. In einer anderen Studie von Angus et al. (2004) wurde der Unterschied auf 41,1% versus 29,7% beziffert [130]. In einem Kollektiv von über 70-jährigen Patienten mit schwerer Sepsis fanden Regazzoni et al. (2008) sogar eine beinahe dreifach höhere Mortalität nach einem Jahr [131]. Des Weiteren zeigten Quartin et al. (1997), dass sich die verbliebene Lebenserwartung eines Patienten nach einer überlebten Sepsis-Episode im Vergleich zu Kontrollpatienten auf die Hälfte verringert. Der Effekt war unabhängig von Begleiterkrankungen oder sonstigen Faktoren [132]. Möglicherweise werden also bei Fixierung auf die Krankenhaus-Mortalität die gesundheitsschädlichen und langfristig letalen Auswirkungen von persistierenden Organalterationen in Folge der Sepsis-Episode bzw. von Nebenwirkungen der Therapie unterschätzt. Zu diesem Schluss kamen auch Winters et al. (2010) in einem Review von 30 Studien zu Langzeitüberleben und Lebensqualität nach einer Sepsis-Erkrankung [10]. Andererseits kann bei der Analyse von Langzeitüberlebensraten die Kausalität zwischen vor-maliger Sepsis-Episode und dem späteren Versterben angezweifelt werden. Insbesondere bei alten Patienten mit kürzerer statistischer Lebenserwartung ist der Vergleich von Kurz- und Langzeitüberleben problematisch. Mit zunehmender Nachbeobachtungsdauer werden die Differenzen beider Überlebenszahlen immer weniger spezifisch für die Sepsis-Erkrankung sein, da unterstellt werden muss, dass viele (ehemalige) Patienten auch ohne die durchgemachte Sepsis-Episode verstorben wären.

Bei der Bewertung von Studienergebnissen wird gelegentlich bemängelt, dass neben der Mortalitätsrate auch stets die verbliebene Lebensqualität zu berücksichtigen sei.

Daher müssen behandelnde Ärzte bei ihren Therapieentscheidungen stets die Wahrscheinlichkeit zur Wiedererlangung der Lebensqualität und die diesbezüglichen Wünsche des Patienten berücksichtigen. Besonders im Nachgang eines MODS wird häufig ein umfangreicher, irreversibler Hirnschaden in Folge einer transienten Hypoxämie befürchtet. Der Frage, ob ältere Menschen verstärkt von geistigen und körperlichen Defiziten nach intensivmedizinischer Behandlung betroffen sind, ist in zahlreichen Studien nachgegangen worden. Zur Evaluation der Lebensqualität eignen sich Gesundheitsfragebögen, z. B. der Quality of Life Index [133] oder der EQ-5D [134], sowie geriatrische Assessments, z.B. der Barthel Index [135] oder der Lawton Index [136]. Eine amerikanische Studie konnte anhand von Befragungen vier bis sechs Monate nach einem ITS-Aufenthalt zeigen, dass die vormalige Lebensqualität betagter Patienten unabhängig vom Alter erhalten blieb [137]. Aus einer anderen Studie von Sacanella et al. (2011) geht hervor, dass besonders gesunde Patienten auch in hohem Alter eine gute Chance auf Wiederherstellung der Lebensqualität haben [138]. Eine deutsche Studie [139] zu diesem Thema untersuchte den Zusammenhang zwischen dem Auftreten von MODS und der Lebensqualität sechs Monate nach dem ITS-Aufenthalt. Es überrascht kaum, dass die Patienten nach überlebtem MODS verglichen mit anderen Patienten von einer durchschnittlich schlechteren Lebensqualität berichteten. Jedoch erwies sich auch hier das Alter nicht als unabhängiger Prädiktor für das Outcome. Einschränkend muss erwähnt werden, dass in den drei angeführten Studien internistische Intensivpatienten unabhängig vom Krankheitsbild eingeschlossen wurden. Winters et al. (2010) zeigten darüber hinaus, dass in den allermeisten sepsisspezifischen Studien auch nach längerer Zeit Einschränkungen der Lebensqualität bei Sepsis-Patienten gegenüber der Normalbevölkerung auftraten. Jedoch kritisierten die Autoren die insgesamt niedrige bis mäßige Studienqualität sowie die ungenügende Adjustierung der Ergebnisse für die alterstypische Entwicklung einer Vergleichsgruppe [10].

In der Zusammenschau dieser Erkenntnisse muss festgestellt werden, dass die alleinige Erhebung der Krankenhaus-Mortalität bei schwerer Sepsis einerseits die langfristige Sterblichkeit unterschätzen könnte und andererseits den andauernden Verlust der individuellen Lebensqualität ausblendet. Allerdings konnte nicht eindeutig gezeigt werden, dass die Diskrepanzen zwischen Kurz- und Langzeiterhebungen überzufällig vom Alter der Patienten abhängig gewesen wären. In dem Wissen um die systematische Unterschätzung der langfristigen Folgen der Sepsis-Episode ist daher die Krankenhaus-Mortalität durchaus geeignet, altersspezifische Unterschiede bezüglich des Outcomes zu untersuchen. Gleichwohl sind zukünftig Studien, die die Langzeitergebnisse der Sepsis-Behandlung speziell bei alten Patienten untersuchen, wünschenswert.

## 5.6 Ausblick

Noch immer ist die Sterblichkeit bei schwerer Sepsis weltweit unannehmbar hoch. Alte Menschen stellen dabei eine herausgehobene Risikogruppe mit besonders hoher Mortalität dar. Das Universitätsklinikum Halle bildete hier keine Ausnahme. Da mit einer Zunahme des Anteils alter Menschen an der Bevölkerung zu rechnen ist, werden auch die Fälle schwerer Sepsis ansteigen. Gleichzeitig wachsen die ökonomischen Zwänge im Gesundheitswesen. Am Beispiel von Drotrecogin Alfa und Linezolid wurden die Folgen deutlich: Rationierung und nur zögerliche Einführung neuer Therapien. Aus ethischer Sicht wäre es kaum vertretbar, den älteren Menschen, also den am stärksten von der schweren Sepsis Betroffenen, neue Therapieoptionen vorzuenthalten.

Die bisherige Entwicklung neuer, spezifischer Therapieansätze verlief weitgehend enttäuschend. Solange keine alternativen Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen, ist eine Senkung der Sepsis-Mortalität wohl nur über eine nachhaltige und flächendeckende Umsetzung aktueller Leitlinien-Empfehlungen zu erreichen [122]. Dennoch sehen Forscher verheißungsvolle Perspektiven für Innovationen zur Behandlung der schweren Sepsis. Neben der „klassischen“ Sepsis-Therapie sind zielgerichtete und individualisierte Eingriffe in die pathophysiologischen Abläufe denkbar. Dies gelänge beispielsweise mit Hilfe von Molekülen oder Enzymen, die gegen Endotoxine, bakterielle Mediatoren oder endogene proinflammatorische Zytokine gerichtet sind. Vielversprechend erscheinen auch Antioxidantien sowie Wirkstoffe, die gezielt in die Gerinnungs- und Komplementkaskaden oder das Immunsystem eingreifen können. Eine Vielzahl von Substanzen ist diesbezüglich gegenwärtig Gegenstand vorklinischer Forschung [140]. Es finden sich beispielsweise deutliche Hinweise auf den Nutzen von Statinen bei septischem Multiorganversagen [141-143]. Unklar bleibt das Potential weiterer adjuvanter Therapieansätze, die bereits heute verfügbar aber umstritten sind. So besteht etwa für Immunglobuline, Glukokortikoide und Selen weiterer Forschungsbedarf. Auch sepsisspezifische Dialysesysteme, z. B. mit gleichzeitiger Caspase-Inhibitor-Applikation oder Interleukin-Filtration, in der Routineanwendung sollten weiter untersucht werden [144]. Wünschenswert wären randomisierte Studien, die im Unterschied zu vielen früheren Anwendungsstudien explizit alte Probanden einschließen, um die Wirkungen der neuen Therapieansätze repräsentativ einschätzen zu können.

## 5.7 Methodenkritik

Die vorliegende Arbeit beruht auf retrospektiv erhobenen und analysierten Behandlungsdaten. Daraus ergeben sich methodische Schwächen. So existieren in einigen Bereichen Datenlücken, die die Ergebnisse möglicherweise beeinflussen können. Die

Auswahl der erfassten Fälle erfolgte nach Vorselektion anhand der ITS-Aufnahmedokumentation aus der Gesamtheit aller im Zeitraum 2000 - 2009 auf der internistischen ITS behandelten Patienten. Fand sich in der Aufnahmedokumentation kein Anhalt für eine systemische Infektion, wurden die Akten der betreffenden Patienten nicht überprüft. Fehlerhafte Aufnahmedokumentation könnte also dazu geführt haben, dass septische Patienten irrtümlich nicht in die Datenbank aufgenommen wurden. Eine umfassende Erfassung aller Behandlungsakten war mit vertretbarem Aufwand nicht umsetzbar. Des Weiteren konnten einige Akten mit unklarem Verbleib nicht aus dem Archiv bestellt werden. Die 307 erfassten Fälle repräsentieren daher mutmaßlich nur einen Teil der im Zeitraum 2000 – 2009 auf der ITS behandelten Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock. Folglich können keine Rückschlüsse auf Prävalenz und Inzidenz gezogen werden. Die absolute Zahl der Fälle von 307 war jedoch ausreichend hoch, um einen aussagekräftigen Vergleich der Altersgruppen zu ermöglichen. Lediglich bei der Bildung von weiteren Subgruppen (z. B. nach Kreatinin-Clearance) entstanden kleinere Gruppen mit geringerer Repräsentativität.

In dieser Untersuchung wurde das Outcome anhand der Krankenhaus- bzw. ITS-Mortalität bewertet. Da keine Nachverfolgung der Patienten stattfand, ist das weitere Schicksal der Patienten unklar. Gegebenenfalls würde ein späteres Versterben in diesen Daten nicht berücksichtigt worden sein. Ebenfalls nicht umfassend erfassbar waren „weiche“ Faktoren, wie der funktionelle Leistungsstatus vor der Erkrankung bzw. der Gesamteindruck eines Patienten oder die subjektive Einschätzung der behandelnden Ärzte. So mag es im Einzelfall nachvollziehbare Gründe geben, die eine Abweichung von den Leitlinien in der Behandlung rechtfertigen. Da diese Faktoren jedoch kaum quantifizierbar sind, muss sich eine statistische Auswertung zwangsläufig auf die Analyse objektiver Daten beschränken.

Problematisch erscheinen ferner die Vergleiche der Therapiemaßnahmen sowie Laborparameter im Zeitraum der ersten 24 Stunden zwischen den Gruppen. Tatsächlich wurden auf Grund des Studiendesigns hier nur die Informationen im Bezug auf die ITS unter Ausblendung etwaiger Anbehandlung in der Notaufnahme ausgewertet. Der Zeitpunkt der Aufnahme auf die ITS muss dabei nicht mit dem der Diagnose oder der Erkrankung identisch sein. Folglich bildet der 24-Stunden-Zeitraum, ebenso wie die anderen angeführte Zeitintervalle, auch nicht den unmittelbaren Zeitraum nach Diagnosestellung ab, sondern stellt eine vereinfachende Vergleichsgrundlage für die frühe Therapie und Diagnostik auf der ITS dar. Zur genaueren Analyse zeitlicher Abläufe wären umfassende Daten zu vorangegangener Diagnostik und Therapie nötig.

Es ist zu beachten, dass die Daten an einer internistisch geführten ITS mit entsprechend selektiertem Patientengut erhoben wurden. Die Resultate sind daher nur einge-

schränkt auf Kollektive mit einer anderen Patientenstruktur übertragbar. Auch durch das monozentrische Design der Untersuchung ist die Generalisierbarkeit der Ergebnisse begrenzt. Regionale Besonderheiten der Risikostruktur in der Bevölkerung sowie lokale Charakteristika der Aufnahme- und Verlegungspolitik können die Ergebnisse beeinflusst haben. Andererseits sind Verzerrungen in Folge von unterschiedlichen Therapiestandards, wie sie bei multizentrischen Studien auftreten, weitgehend ausgeschlossen. Ein weiterer Vorteil des retrospektiven, monozentrischen Studiendesigns liegt in der objektiven und unbeeinflussten Abbildung des klinischen Alltags in Bezug auf die intensivmedizinische Behandlung älterer im Vergleich zu jüngeren Patienten. Die Ergebnisse der SepNet-Studie, die sehr gut mit den hier vorgestellten korrelierten, legen nahe, dass die internistische ITS des Uniklinikums Halle hier exemplarisch für viele Krankenhäuser der Maximalversorgung in Deutschland gelten kann.

## 6. Zusammenfassung

Für die vorliegende Arbeit wurden Informationen von 307 Fällen schwerer Sepsis, die zwischen 2000 und 2009 auf der internistischen Intensivstation des Uniklinikums Halle therapiert wurden, retrospektiv erfasst und ausgewertet. Ziele waren die Berechnung altersgruppenspezifischer Mortalitätsraten sowie die statistische Identifikation altersassoziierter Unterschiede in Entität, Verlauf und Therapie der Erkrankung.

Das mediane Alter des Gesamtkollektivs lag bei 68 Jahren (arithmetisches Mittel 64,3 Jahre). Bei einer beobachteten Gesamt-Krankenhaus-Mortalität von 53,1% stellten sehr alte Patienten ( $\geq 75$  Jahre) mit einer Mortalitätsrate von 60,0% eine herausgehobene Risikogruppe dar. Bei mittelalten (61 - 74 Jahre) bzw. jungen Patienten ( $\leq 60$  Jahre) war die Sterblichkeit mit 55,3% bzw. 44,4% geringer. Es konnte gezeigt werden, dass mit steigendem Alter die Überlebenszeit signifikant abnahm. Die Prävalenz von Vorerkrankungen (v.a. Hypertonie, Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz und Schlaganfälle) stieg mit dem Alter an. Hingegen war das Rauchen bei jüngeren Patienten verbreiteter. Jedoch konnte nur bei vorbestehender Immunsuppression eine Mortalitätssteigerung statistisch belegt werden. Über alle Altersgruppen hinweg wurde mehrheitlich die Lunge als Fokus angesehen (52,4%). Mit dem Alter stieg der Anteil urogenitaler Infektionsherde. Bei einer adjustierten Odds ratio von 0,285 zeigten Patienten mit urogenem Fokus eine signifikant niedrigere Sterblichkeit. In lediglich 24,4% aller Fälle gelang der Keimnachweis aus einer Blutkultur bis einschließlich Tag 4 (37,2% während des gesamten Zeitraumes), wobei Patienten  $\geq 75$  Jahre die niedrigste Nachweisrate aufwiesen. Signifikante Unterschiede im Keimspektrum bestanden nicht. Die Auswertungen der Laborparameter Troponin I und Kreatinin-Clearance sowie der Ausscheidung, der

arteriellen und zentralvenösen Drücke legen nahe, dass ältere Patienten häufiger von Alterationen der Niere und des Herz-Kreislauf-Systems betroffen waren. Bei einem mittleren APACHE II-Score von  $29,6 \pm 9,1$  am Aufnahmetag bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Altersgruppen bezüglich der Score-Verläufe.

Die Dauer der ITS-Behandlung war bei den sehr alten Patienten 4 Tage kürzer verglichen mit der Restpopulation. Auch der Anteil nach Verlegung verstorbener Patienten war bei den sehr alten Patienten erhöht (10,6% versus 4,1% bei mittelalten und 1,0% bei jungen Patienten). Weiterhin bestanden zwischen den Gruppen Unterschiede im Bezug auf die Anzahl der pro Patient im Verlauf eingesetzten antibiotischen Wirkstoffe ( $\leq 60$  Jahre und 61 - 74 Jahre:  $6,1 \pm 4,3$ ;  $\geq 75$  Jahre:  $4,2 \pm 3,4$ ). Speziell Reserveantibiotika wurden bei sehr alten Patienten seltener verwandt. Bei der Volumen- und Katecholaminapplikation war keine Abhängigkeit vom Lebensalter festzustellen. Dagegen erhielten sehr alte Patienten seltener und weniger EKs und Immunglobuline. Des Weiteren sank der Anteil dialysierter Patienten mit steigendem Alter unabhängig von der initialen Nierenfunktion. Es konnte gezeigt werden, dass sich die Wahrscheinlichkeit eines letalen Outcomes bei schwerer Sepsis pro Lebensjahr um den Faktor 1,023 erhöhte. Der APACHE II-Score am Aufnahmetag erwies sich als Marker für die Krankenhaus-Mortalität. Außerdem war eine Verbesserung des APACHE II-Scores bis Tag 4 mit einer signifikanten Erhöhung der Überlebenswahrscheinlichkeit assoziiert. Zusätzlich konnte einem Modell, das Veränderungen der Hämodynamik, der Beatmungssituation, des Katecholaminbedarfs, der Nierenfunktion sowie der Thrombozytenzahlen im gleichen Zeitraum berücksichtigt, eine prädiktive Aussage zuerkannt werden.

Insgesamt zeigte sich also in Übereinstimmung mit der mehrheitlichen Studienlage ein schlechteres Outcome bei alten Patienten im Vergleich zu jüngeren. Zugleich waren tendenziell eine geringere Dauer und Aggressivität der Therapie bei diesen Hochrisikopatienten nachweisbar. Für eine allgemeine Minderversorgung alter Patienten im Rahmen der Intensivmedizin finden sich in zahlreichen Untersuchungen klare Hinweise. Die Gründe für diese Minderversorgung mögen vielfältig und im Einzelfall auch gerechtfertigt sein. Gleichwohl dürfen Therapieentscheidungen nicht ausschließlich auf Grundlage des Alters getroffen werden. Vielmehr sind eine Sensibilisierung für die Anforderungen und Bedürfnisse alter Patienten sowie die konsequente Umsetzung etablierter Leitlinien für die Verbesserung des Outcomes bei Sepsiserkrankungen nötig.

## Literaturverzeichnis

- 1 Brunkhorst FM (2006) Epidemiologie, Ökonomie und Praxis - Ergebnisse der deutschen Prävalenzstudie des Kompetenznetzwerkes Sepsis (SepNet). *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 41:43-44.
- 2 Rubulotta FM, Ramsay G, Parker MM, Dellinger RP, Levy MM, Poeze M (2009) An international survey: public awareness and perception of sepsis. *Crit Care Med* 37:167-170.
- 3 Schuster HP, Müller-Werdan U: Definition und Diagnose von Sepsis und Multiorganversagen. In: Werdan K, Schuster HP, Müller-Werdan U (Hrsg.): *Sepsis und MODS*. 4. Auflage, Springer, Heidelberg, 2005, S.1-22.
- 4 Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ (1992) Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 101:1644-1655.
- 5 Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G (2003) 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International sepsis definitions conference. *Intensive Care Med* 29:530-538.
- 6 Reinhart K, Brunkhorst F, Bone H, Gerlach H, Gründling M, Kreyman G, Kujath P, Marggraf G, Mayer K, Meier-Hellmann A, Peckelsen C, Putensen C, Quintel M, Ragaller M, Rossaint R, Stüber F, Weiler N, Welte T, Werdan K (2006) Diagnose und Therapie der Sepsis. *Internist* 47:356-373.
- 7 Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M (2003) The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *NEJM* 348:1546-1554.
- 8 Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR (2001) Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 29:1303-1310.
- 9 Engel C, Brunkhorst FM, Bone HG, Brunkhorst R, Gerlach H, Grond S, Gruendling M, Huhle G, Jaschinski U, John S, Mayer K, Oppert M, Olthoff D, Quintel M, Ragaller M, Rossaint R, Stuber F, Weiler N, Welte T, Bogatsch H, Hartog C, Loeffler M, Reinhart K (2007) Epidemiology of sepsis in germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Med* 33:606-618.
- 10 Winters BD, Eberlein M, Leung J, Needham DM, Pronovost PJ, Sevransky JE (2010) Long-term mortality and quality of life in sepsis: a systematic review. *Crit Care Med* 38:1276-1283.
- 11 Martin GS, Mannino DM, Moss M (2006) The effect of age on the development and outcome of adult sepsis. *Crit Care Med* 34:15-21.
- 12 Beale R, Reinhart K, Brunkhorst F, Dobb G, Levy MM, Martin G, Martin C, Ramsey G, Silva E, Vallet B, Vincent JL, Janes J, Sarwat S, Williams M (2009) Promoting global research excellence in severe sepsis (PROGRESS): lessons from an international sepsis registry. *Infection* 37:222-232.
- 13 Garnacho-Montero J, Garcia-Garmendia JL, Barrero-Almodovar A, Jimenez-Jimenez FJ, Perez-Paredes C, Ortiz-Leyba C (2003) Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. *Crit Care Med* 31:2742-2751.
- 14 Staubach KH (2005) Pilzsepsis – Therapeutische Strategie. *Mycoses* 48:72-77.
- 15 Hauber HP, Zabel P (2009) Pathophysiologie und Keimspektrum der Sepsis. *Internist* 50:779-787.
- 16 Müller-Werdan U, Schuster HP: Abriss der Pathophysiologie als Grundlage der Therapie. In: Werdan K, Schuster HP, Müller-Werdan U (Hrsg.): *Sepsis und MODS*. 4. Auflage, Springer, Heidelberg, 2005, S. 23-61.
- 17 Bauer M, Brunkhorst F, Welte T, Gerlach H, Reinhart K (2006) Sepsis. Aktuelle Aspekte zu Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. *Anaesthesist* 55:835-845.

- 18 Namas R, Zamora R, Namas R, An G, Doyle J, Dick TE, Jacono FJ, Androulakis IP, Nieman GF, Chang S, Billiar TR, Kellum JA, Angus DC, Vodovotz Y (2011) Sepsis: something old, something new, and a systems view. *J Crit Care* 97:114-119.
- 19 Opal SM, Esmon CT (2003) Bench-to-bedside review: functional relationships between coagulation and the innate immune response and their respective roles in the pathogenesis of sepsis. *Crit Care* 7:23-38.
- 20 Werdan K, Schmidt H, Ebelt H, Zorn-Pauly K, Koidl B, Hoke RS, Heinroth K, Müller-Werdan U (2009) Impaired regulation of cardiac function in sepsis, SIRS, and MODS. *Can J Physiol Pharm* 87:266-274.
- 21 Hotchkiss RS, Karl IE (2003) The pathophysiology and treatment of sepsis. *NEJM* 348:138-150.
- 22 Brunkhorst FM, Reinhart K (2009) Diagnose und kausale Therapie der Sepsis. *Internist* 50:810-816.
- 23 Hettwer S, Wilhelm J, Schürmann M, Ebelt H, Hammer D, Amoury M, Hofmann F, Oehme A, Wilhelms D, Kekulé AS, Klöss T, Werdan K (2012) Microbial diagnostics in patients with presumed severe infection in the emergency department. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 107:53-62.
- 24 Reinhart K, Brunkhorst FM, Bone HG, Bardutzky J, Dempfle CE, Forst H, Gastmeier P, Gerlach H, Grundling M, John S, Kern W, Kreyman G, Kruger W, Kujath P, Marggraf G, Martin J, Mayer K, Meier-Hellmann A, Oppert M, Putensen C, Quintel M, Ragaller M, Rossaint R, Seifert H, Spies C, Stuber F, Weiler N, Weimann A, Werdan K, Welte T (2010) Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge der Sepsis: 1. Revision der S-2k Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG) und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI). *Ger Med Sci: GMS e-journal* 8:Doc14.
- 25 Widmer AF (2005) Infektionen und Sepsis durch intravenöse Katheter. *Internist* 46:643-651.
- 26 Herzum I, Renz H (2008) Inflammatory markers in SIRS, sepsis and septic Shock. *Curr Med Chem* 15(6):581-587.
- 27 Werdan K, Buerke M, Kuhn C, Müller-Werdan U, Schuster HP: Systematik der Therapie bei Sepsis und Multiorgandysfunktionssyndrom (MODS). In: Werdan K, Schuster HP, Müller-Werdan U (Hrsg.): *Sepsis und MODS*. 4. Auflage, Springer, Heidelberg, 2005, S.78-133.
- 28 Elebute EA, Stoner HB (1983) The grading of sepsis. *Br J Surg* 70:29-31.
- 29 Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG (1996) The SOFA (sepsis-related organ failure assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med* 22:707-710.
- 30 Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F (1993) A new simplified acute physiology score (SAPS II) based on a european/north american multicenter study. *JAMA* 270:2957-2963.
- 31 Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE (1985) APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 13:818-829.
- 32 Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, Moerer O, Grundling M, Oppert M, Grond S, Olthoff D, Jaschinski U, John S, Rossaint R, Welte T, Schaefer M, Kern P, Kuhnt E, Kiehntopf M, Hartog C, Natanson C, Loeffler M, Reinhart K (2008) Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *NEJM* 358:125-139.
- 33 Russell JA (2006) Management of sepsis. *NEJM* 355:1699-1713.
- 34 McKinley BA, Moore LJ, Sucher JF, Todd SR, Turner KL, Valdivia A, Sailors RM, Moore FA (2011) Computer protocol facilitates evidence-based care of sepsis in the surgical intensive care unit. *J Trauma* 70:1153-1167.
- 35 Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M (2001) Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *NEJM* 345:1368-1377.

- 36 Statistisches Bundesamt (2009) Bevölkerung Deutschlands bis 2060 - 12. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung. <http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Content/Publikationen/Fachveroeffentlichungen/Bevoelkerung/Vorausberechnung/Bevoelkerung/BevoelkerungDeutschland2060Presse5124204099004,property=file.pdf>. abgerufen am 03.10.2012.
- 37 Weiland SK, Rapp K, Klenk J, Keil U (2006) Zunahme der Lebenserwartung: Größenordnung, Determinanten und Perspektiven. *Dtsch Arztebl* 103:1072-1077.
- 38 Gatzweiler HP, Maretzke S: Städte im demographischen Wandel – Stadtentwicklung zwischen Sub- und Reurbanisierung, Wachstum und Schrumpfung. In: Maretzke S (Hrsg.): Städte im demografischen Wandel. Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung, Wiesbaden, 2008, S. 17-30.
- 39 Statistisches Landesamt Sachsen Anhalt (2010) 5. Regionalisierte Bevölkerungsprognose 2008 bis 2025. [http://www.statistik.sachsen-anhalt.de/bevoelkerung/prognose/ind\\_ex.html](http://www.statistik.sachsen-anhalt.de/bevoelkerung/prognose/ind_ex.html). abgerufen am 22.02.2011.
- 40 Luy M (2006) Perspektiven für die zukünftige Entwicklung der Lebenserwartung. Rostocker Zentrum zur Erforschung des Demografischen Wandels – Diskussionspapier. [http://www.rostockerzentrum.de/publikationen/rz\\_diskussionpapier\\_4.pdf](http://www.rostockerzentrum.de/publikationen/rz_diskussionpapier_4.pdf). abgerufen am 19.02.2011.
- 41 Ebert N, Schäffner E (2010) Niereninsuffizienz im Alter. *Nephrologe* 5:326-330.
- 42 Opal SM, Girard TD, Ely EW (2005) The immunopathogenesis of sepsis in elderly patients. *Clin Infect Dis* 41:504-512.
- 43 Weksler ME, Goodhardt M, Szabo P (2002) The effect of age on b cell development and humoral immunity. *Springer Semin Immunopathol* 24:35-52.
- 44 O'Mahony, Holland, Jackson, Feighery, Hennessy, Mealy (1998) Quantitative intracellular cytokine measurement: age-related changes in proinflammatory cytokine production. *Clin Exp Immunol* 113:213-219.
- 45 Brüünsgaard H, Pedersen BK (2003) Age-related inflammatory cytokines and disease. *Immunol Allergy Clin North Am* 23:15-39.
- 46 Shaw AB (1996) Age as a basis for healthcare rationing. Support for agist policies. *Drugs & Aging* 9:403-405.
- 47 De Gaudio AR, Rinaldi S, Chelazzi C, Borracci T (2009) Pathophysiology of sepsis in the elderly: clinical impact and therapeutic considerations. *Current Drug Targets* 10:60-70.
- 48 Saß AC, Wurm S, Ziese T: Alter = Krankheit? – Gesundheitszustand und Gesundheitsentwicklung. In: Böhm K, Tesch-Römer C, Ziese T (Hrsg.): Gesundheit und Krankheit im Alter – Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Robert Koch-Institut, Berlin, 2009, S.31-112.
- 49 Vogel CU, Peiter A, Feuring M, Wehling M (2001) Drug therapy in the old age. drug effects in the elderly. *MMV Fortschritte der Medizin* 13:51-52.
- 50 Girard TD, Opal SM, Ely EW (2005) Insights into severe sepsis in older patients: from epidemiology to evidence-based management. *Clin Infect Dis* 40:719-727.
- 51 Müller-Werdan U, Buerke M, Christoph A, Flieger R, Heinroth K, Herklotz A, Ruß M, Schlitt A, Schmidt H, Söffker G, Werdan K (2006) Septische Kardiomyopathie. *Intensivmed Notfallmed* 43:486-497.
- 52 Cockcroft DW, Gault MH (1976) Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 16:31-41.
- 53 Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, Reinhart K, Angus DC, Brun-Buisson C, Beale R, Calandra T, Dhainaut J-F, Gerlach H, Harvey M, Marini JJ, Marshall J, Ranieri M, Ramsay G, Sevransky J, Thompson BT, Townsend S, Vender JS, Zimmerman JL, Vincent JL (2008) Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 36:296-327.

- 54 Lewington A, Kanagasundaram S (2011) Renal association clinical practice guidelines on acute kidney injury. *Nephron Clin Pract* 118:c349-c390.
- 55 Pilz G, Werdan K (1990) Cardiovascular parameters and scoring systems in the evaluation of response to therapy in sepsis and septic shock. *Infection* 18:253-262.
- 56 Backhaus K, Erichson B, Plinke W, Weiber R: *Multivariate Analysemethoden - Eine anwendungsorientierte Einführung*. 13. Auflage, Springer, Berlin, 2011, S.249-303.
- 57 Statistisches Bundesamt (2010) *Gesundheit auf einen Blick - 2009*. [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/BroschuereGesundheitBlick0120011099004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/BroschuereGesundheitBlick0120011099004.pdf?__blob=publicationFile). abgerufen am 10.01.2013.
- 58 Bagshaw SM, Webb SA, Delaney A, George C, Pilcher D, Hart GK, Bellomo R (2009) Very old patients admitted to intensive care in australia and new zealand: a multi-centre cohort analysis. *Crit Care* 13:R45.
- 59 Pittet D, Thiévent B, Wenzel RP, Li N, Gurman G, Suter PM (1993) Importance of pre-existing co-morbidities for prognosis of septicemia in critically ill patients. *Intensive Care Med* 19:265-272.
- 60 Statistisches Bundesamt (2011) *Gesundheit im Alter*. <http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Content/Publikationen/Fachveroeffentlichungen/Gesundheit/Gesundheitszustand/GesundheitimAlter5230002119004.property=file.pdf>. abgerufen am 22.07.2011.
- 61 Werdan K, Oelke A, Hettwer S, Nuding S, Bubel S, Hoke R, Ruß M, Lautenschläger C, Müller-Werdan U, Ebel H (2011) Septic cardiomyopathy: hemodynamic quantification, occurrence, and prognostic implications. *Clin Res Cardiol* 100:661-668.
- 62 Ziebig R, Lun A, Hoher B, Priem F, Altermann C, Asmus G, Kern H, Krause R, Lorenz B, Mobes R, Sinha P (2003) Renal elimination of troponin T and troponin I. *Clin Chem* 49:1191-1193.
- 63 Buhaescu I, Izzedine H, Covic A (2005) Cardiac troponins in renal failure – time for an optimistic consensus? *Int J Clin Pract* 59:1317-1325.
- 64 Helou R (2010) Should we continue to use the cockcroft-gault formula? *Nephron Clin Pract* 116:c172-c186.
- 65 Rowe JW, Andres R, Tobin JD, Norris AH, Shock NW (1976) The effect of age on creatinine clearance in men: a cross-sectional and longitudinal study. *J Gerontol* 31:155-163.
- 66 Lindeman RD, Tobin J, Shock NW (1985) Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. *JAGS* 33:278-285.
- 67 Marik PE, Baram M, Vahid B (2008) Does central venous pressure predict fluid responsiveness? *Chest* 134:172-178.
- 68 Stucker F, Herrmann F, Graf J-D, Michel J-P, Krause KH, Gavazzi G (2005) Procalcitonin and infection in elderly patients. *J Am Geriatr Soc* 53:1392-1395.
- 69 Steichen O, Bouvard E, Gateau G, Bailleul S, Capeau J, Lefevre G (2009) Diagnostic value of procalcitonin in acutely hospitalized elderly patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 28 1471-1476.
- 70 Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, Moreno R, Carlet J, Le Gall JR, Payen D (2006) Sepsis in european intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med* 34:344-353.
- 71 Damas P, Layios N, Seidel L, Nys M, Melin P, Ledoux D (2011) Severity of ICU-acquired pneumonia according to infectious microorganisms. *Intensive Care Med* 37:1128-1135.
- 72 Lark RL, Saint S, Chenoweth C, Zemencuk JK, Lipsky BA, Plorde JJ (2001) Four-year prospective evaluation of community-acquired bacteremia: epidemiology, microbiology, and patient outcome. *Diagn Microbiol Infect Dis* 41:15-22.

- 73 Turnbull IR, Clark AT, Stromberg PE, Dixon DJ, Woolsey CA, Davis CG, Hotchkiss RS, Buchman TG, Coopersmith CM (2009) Effects of aging on the immunopathologic response to sepsis. *Crit Care Med* 37:1018-1023.
- 74 McConnell KW, Fox AC, Clark AT, Chang N-YN, Dominguez JA, Farris AB, Buchman TG, Hunt CR, Coopersmith CM (2011) The role of heat shock protein 70 in mediating age-dependent mortality in sepsis. *J Immunol* 186:3718-3725.
- 75 Schmidt H, Müller-Werdan U, Hoffmann T, Francis DP, Piepoli MF, Rauchhaus M, Prondzinsky R, Loppnow H, Buerke M, Hoyer D, Werdan K (2005) Autonomic dysfunction predicts mortality in patients with multiple organ dysfunction syndrome of different age groups. *Crit Care Med* 33:1994-2002.
- 76 Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, Suppes R, Feinstein D, Zanotti S, Taiberg L, Gurka D, Kumar A, Cheang M (2006) Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 34:1589-1596.
- 77 Annane D, Aegerter P, Jars-Guincestre MC, Guidet B (2003) Current epidemiology of septic shock: the CUB-Rea network. *Am J Respir Crit Care Med* 168:165-172.
- 78 Sands K, Bates D, Lanken P, Graman PSMD, Hibberd P, Kahn K, Parsonnet J, Panzer R, Orav JE, Snyderman D, Black E, Schwartz SJ, Moore R, Johnson LB, Platt R (1997) Epidemiology of sepsis syndrome in 8 academic medical centers. *JAMA* 278:234-240.
- 79 Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, Martin C, Goodman S, Artigas A, Sicignano A, Palazzo M, Moreno R, Boulmé R, Lepage E, Le Gall J (2002) Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Med* 28:108-121.
- 80 Teres D, Rapoport J, Lemeshow S, Kim S, Akhras K (2002) Effects of severity of illness on resource use by survivors and nonsurvivors of severe sepsis at intensive care unit admission. *Crit Care Med* 30:2413-2419.
- 81 Padkin A, Goldfrad C, Brady AR, Young D, Black N, Rowan K (2003) Epidemiology of severe sepsis occurring in the first 24 hrs in intensive care units in england, wales, and northern ire-land. *Crit Care Med* 31:2332-2338.
- 82 Brun-Buisson C, Meshaka P, Pinton P, Vallet B; EPISEPSIS Study Group (2004) EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in french intensive care units. *Intensive Care Med* 30:580-588
- 83 Flaatten H (2004) Epidemiology of sepsis in Norway in 1999. *Crit Care* 8:R180-184.
- 84 Záhorec R, Firment J, Straková J, Mikula J, Malík P, Novák I, Zeman J, Chlebo P (2005) Epidemiology of severe sepsis in intensive care units in the slovak republic. *Infection* 33:122-128.
- 85 Harrison DA, Welch CA, Eddleston JM (2006) The epidemiology of severe sepsis in england, wales and northern ireland, 1996 to 2004: secondary analysis of a high quality clinical database, the ICNARC case mix programme database. *Crit Care* 10:R42.
- 86 Karlsson S, Varpula M, Ruokonen E, Pettilä V, Parviainen I, Ala-Kokko T, Kolho E, Rintala E (2007) Incidence, treatment, and outcome of severe sepsis in ICU-treated adults in finland: the finnsepsis study. *Intensive Care Med* 33:435-443.
- 87 Blanco J, Muriel-Bombin A, Sagredo V, Taboada F, Gandia F, Tamayo L, Collado J, Garcia-Labattut A, Carriedo D, Valledor M, De Frutos M, Lopez MJ, Caballero A, Guerra J, Alvarez B, Mayo A, Villar J (2008) Incidence, organ dysfunction and mortality in severe sepsis: a spanish multicentre study. *Crit Care* 12:R158.
- 88 Martin CM, Priestap F, Fisher H, Fowler RA, Heyland DK, Keenan SP, Longo CJ, Morrison T, Bentley D, Antman N (2009) A prospective, observational registry of patients with severe sepsis: the canadian sepsis treatment and response registry. *Crit Care Med* 37:81-88.

- 89 Weycker D, Akhras KS, Edelsberg J, Angus DC, Oster G (2003) Long-term mortality and medical care charges in patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 31:2316-2323.
- 90 Greenberg BM, Atmar RL, Stager CE, Greenberg SB (2005) Bacteraemia in the elderly: predictors of outcome in an urban teaching hospital. *J Inf* 50:288-295.
- 91 Harbarth S, Garbino J, Pugin Jr, Romand JA, Lew D, Pittet D (2003) Inappropriate initial antimicrobial therapy and its effect on survival in a clinical trial of immunomodulating therapy for severe sepsis. *Am J Med* 115:529-535.
- 92 Uzun O, Akalin HE, Hayran M, Unal S (1992) Factors influencing prognosis in bacteremia due to gram-negative organisms: evaluation of 448 episodes in a turkish university hospital. *Clin Infect Dis* 15:866-873.
- 93 Hall RI, Rocker GM (2000) End-of-life care in the ICU. *Chest* 118:1424-1430.
- 94 Sundararajan V, MacIsaac CM, Presneill JJ, Cade JF, Visvanathan K (2005) Epidemiology of sepsis in victoria, australia. *Crit Care Med* 33:71-80.
- 95 Boumendil A, Aegerter P, Guidet B, the CUBRN (2005) Treatment intensity and outcome of patients aged 80 and older in intensive care units: a multicenter matched-cohort study. *JAGS* 53:88-93.
- 96 Hamel MB, Teno JM, Goldman L, Lynn J, Davis RB, Galanos AN, Desbiens N, Connors AF, Wenger N, Phillips RS (1999) Patient age and decisions to withhold life-sustaining treatments from seriously ill, hospitalized adults. *Ann Intern Med* 130:116-125.
- 97 Destarac LA, Ely EW (2002) Sepsis in older patients: an emerging concern in critical care. *Advances in Sepsis* 2:15-22.
- 98 Lerolle N, Trinquart L, Bornstain C, Tadiè JM, Imbert A, Diehl JL, Fagon JY, Guérot E (2010) Increased intensity of treatment and decreased mortality in elderly patients in an intensive care unit over a decade. *Crit Care Med* 38:59-64.
- 99 Rajapakse S, Rajapakse A (2009) Age bias in clinical trials in sepsis: how relevant are guidelines to older people? *J Crit Care* 24:609-613.
- 100 Martin E (1998) Sind die Fortschritte in der Intensivmedizin noch finanzierbar? *JAI* 2:1-9.
- 101 Martin J, Neurohr C, Bauer M, Weiß M, Schleppers A (2008) Kosten der intensivmedizinischen Versorgung in einem deutschen Krankenhaus. *Anaesthesist* 57:505-512.
- 102 Moerer O, Plock E, Mgbor U, Schmid A, Schneider H, Wischnewsky MB, Burchardi H (2007) A German national prevalence study on the cost of intensive care: an evaluation from 51 intensive care units. *Crit Care* 11(3):R69.
- 103 Moerer O, Schmid A, Hofmann M, Herklotz A, Reinhart K, Werdan K, Schneider H, Burchardi H (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* 28:1440-1446.
- 104 Ranieri VM, Thompson BT, Barie PS, Dhainaut J-F, Douglas IS, Finfer S, Gardlund B, Marshall JC, Rhodes A, Artigas A, Payen D, Tenhunen J, Al-Khalidi HR, Thompson V, Janes J, Macias WL, Vangerow B, Williams MD (2012) Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock. *NEJM* 366:2055-2064.
- 105 Bernard GR, Vincent JL, Laterre P-F, LaRosa SP, Dhainaut J-F, Lopez-Rodriguez A, Steingrub JS, Garber GE, Helterbrand JD, Ely EW, Fisher CJ (2001) Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *NEJM* 344:699-709.
- 106 Angus DC, Linde-Zwirble WT, Clermont G, Ball DE, Basson BR, Ely EW, Laterre P-F, Vincent JL, Bernard G, van Hout B (2003) Cost-effectiveness of drotrecogin alfa (activated) in the treatment of severe sepsis. *Crit Care Med* 31:1-11.
- 107 Boldt J, Papsdorf M (2005) Neue teure Therapie-Optionen in der Intensivmedizin in Deutschland - werden sie genutzt? *Dtsch Med Wochenschr* 130:87-91.

- 108 Ely EW, Angus DC, Williams MD, Bates B, Qualy R, Bernard GR (2003) Drotrecogin alfa (activated) treatment of older patients with severe sepsis. *Clin Infect Dis* 37:187-195.
- 109 Strech D, Danis M, Löb M, Marckmann G (2009) Ausmaß und Auswirkungen von Rationierung in deutschen Krankenhäusern. *Dtsch med Wochenschr* 134:1261-1266.
- 110 Fleck LM (2010). Just caring: in defense of limited age-based healthcare rationing. *Camb Q Healthc Ethics* 19:27-37.
- 111 Shaw AC, Joshi S, Greenwood H, Panda A, Lord JM (2010) Aging of the innate immune system. *Curr Opin Immunol* 22:507-513.
- 112 Talmor D, Shapiro N, Greenberg D, Stone PW, Neumann PJ (2006) When is critical care medicine cost-effective? a systematic review of the cost-effectiveness literature. *Crit Care Med* 34:2738-2747.
- 113 Esslinger AS, Meier F, Roller-Wirnsberger RE, Heppner HJ (2011) Einstellungen zur altersbedingten Rationierung von Gesundheitsleistungen: Ergebnisse einer Analyse in Deutschland und Österreich. *Wien Klin Wochenschr* 123:422–431.
- 114 Bowling A (1996) Health care rationing: the public's debate. *BMJ* 312:670-674.
- 115 Harris J (1999) Cardiac surgery in the elderly. *Heart* 82:119-120.
- 116 Jecker NS, Pearlman RA (1989) Ethical constraints on rationing medical care by age. *JAGS* 37(11):1067-1075.
- 117 Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, Thomason JWW, Schweickert WD, Pun BT, Taichman DB, Dunn JG, Pohlman AS, Kinniry PA, Jackson JC, Canonico AE, Light RW, Shintani AK, Thompson JL, Gordon SM, Hall JB, Dittus RS, Bernard GR, Ely EW (2008) Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (awakening and breathing controlled trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 371:126-134.
- 118 Amato MBP, Barbas CSV, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, Kairalla RA, Deheinzelin D, Munoz C, Oliveira R, Takagaki TY, Carvalho CRR (1998) Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *NEJM* 338:347-354.
- 119 Kreymann KG, Berger MM, Deutz NEP, Hiesmayr M, Jolliet P, Kazandjiev G, Nitenberg G, van den Berghe G, Wernerman J, Ebner C, Hartl W, Heymann C, Spies C (2006) ESPEN guidelines on enteral nutrition: intensive care. *Clin Nutr* 25:210-223.
- 120 Toussaint S, Gerlach H (2010) Klinischer Stellenwert der Sepsisbündel und Möglichkeiten der Implementierung. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 45:566-572.
- 121 Gao F, Melody T, Daniels DF, Giles S, Fox S (2005) The impact of compliance with 6-hour and 24-hour sepsis bundles on hospital mortality in patients with severe sepsis: a prospective observational study. *Crit Care* 9:R764-770.
- 122 Levy MM, Dellinger R, Townsend S, Linde-Zwirble W, Marshall J, Bion J, Schorr C, Artigas A, Ramsay G, Beale R, Parker M, Gerlach H, Reinhart K, Silva E, Harvey M, Regan S, Angus D (2010) The surviving sepsis campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Intensive Care Med* 36:222-231.
- 123 Zambon M, Ceola M, Almeida-de-Castro R, Gullo A, Vincent JL (2008) Implementation of the surviving sepsis campaign guidelines for severe sepsis and septic shock: we could go faster. *J Crit Care* 23:455-460.
- 124 Shorr AF, Micek ST, Jackson WL Jr., Kollef MH (2007) Economic implications of an evidence-based sepsis protocol: can we improve outcomes and lower costs?. *Crit Care Med* 35:1257-1262.
- 125 Mikkelsen ME, Galeski DF, Goyal M, Miltiades AN, Munson JC, Pines JM, Fuchs BD, Shah CV, Bellamy SL, Christie JD (2010) Factors associated with nonadherence to early goal-directed therapy in the ED. *Chest* 138:551-558.

- 126 Robert Koch-Institut (2006) Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Gesundheit in Deutschland. [http://www.gbe-bund.de/gbe10/owards.prc\\_show\\_pdf?p\\_id=9965&p\\_sprache=d&p\\_uid=gast&p\\_aid=24200527&p\\_lfd\\_nr=1](http://www.gbe-bund.de/gbe10/owards.prc_show_pdf?p_id=9965&p_sprache=d&p_uid=gast&p_aid=24200527&p_lfd_nr=1). abgerufen am 06.10.2011.
- 127 Kreymann KG (2000) Internistische Intensivmedizin im hohen Lebensalter. *Internist* 41:553-562.
- 128 Chelluri L, Mendelsohn AB, Belle SH, Rotondi AJ, Angus DC, Donahoe MP, Sirio CA, Schulz R, Pinsky MR (2003) Hospital costs in patients receiving prolonged mechanical ventilation: does age have an impact? *Crit Care Med* 31:1746-1751.
- 129 Sasse KC, Nauenberg E, Long A, Anton B, Tucker HJ, Hu T-w (1995) Long-term survival after intensive care unit admission with sepsis. *Crit Care Med* 23:1040-1047.
- 130 Angus DC, Laterre P-F, Helterbrand J, Ely EW, Ball DE, Garg R, Weissfeld LA, Bernard GR, the PI (2004) The effect of drotrecogin alfa (activated) on long-term survival after severe sepsis. *Crit Care Med* 32:2199-2206.
- 131 Regazzoni CJ, Zamora RJ, Petrucci E, Pisarevsky AA, Saad AK, Mollein DD, Luna CM, Poderoso JJ (2008) Hospital and 1-year outcomes of septic syndromes in older people: a cohort study. *J Gerontol Biol Med Sci* 63:210-212.
- 132 Quartin AA, Schein RMH, Kett DH, Peduzzi PN (1997) Magnitude and duration of the effect of sepsis on survival. *JAMA* 277:1058-1063.
- 133 Ferrans CE, Powers MJ (1985) Quality of life index: development and psychometric properties. *ANS Adv Nurs Sci* 8:15-24.
- 134 Rabin R, de Charro F (2001) EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol group. *Ann Med*. 33:337-343.
- 135 Mahoney FI, Barthel DW (1965) Functional evaluation: the barthel index. *Md State Med J* 14:61-65.
- 136 Lawton MP, Brody EM (1969) Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 9:179-186.
- 137 Kleinpell RM, Ferrans CE (2002) Quality of life of elderly patients after treatment in the ICU. *Res Nurs Health* 25:212-221.
- 138 Sacanella E, Perez-Castejon JM, Nicolas JM, Masanes F, Navarro M, Castro P, Lopez-Soto A (2011) Functional status and quality of life 12 months after discharge from a medical ICU in healthy elderly patients: a prospective observational study. *Crit Care* 15:R105.
- 139 Wehler M, Geise A, Hadzionerovic D, Aljukic E, Reulbach U, Hahn EG, Strauss R (2003) Health-related quality of life of patients with multiple organ dysfunction: individual changes and comparison with normative population. *Crit Care Med* 31:1094-1101.
- 140 Delsesto D, Opal SM (2011) Future perspectives on regulating pro-and anti-inflammatory responses in sepsis. *Contrib Microbiol* 17:137-156.
- 141 Pruefer D, Makowski J, Schnell M, Buerke U, Dahm M, Oelert H, Sibelius U, Grandel U, Grimminger F, Seeger W, Meyer Jr, Darius H, Buerke M (2002) Simvastatin inhibits inflammatory properties of staphylococcus aureus  $\alpha$ -Toxin. *Circulation* 106:2104-2110.
- 142 Schmidt H, Hennen R, Keller A, Russ M, Müller-Werdan U, Werdan K, Buerke M (2006) Association of statin therapy and increased survival in patients with multiple organ dysfunction syndrome. *Intensive Care Med* 32:1248-1251.
- 143 Buerke U, Carter JM, Schlitt A, Russ M, Schmidt H, Sibelius U, Grandel U, Grimminger F, Seeger W, Müller-Werdan U, Werdan K, Buerke M (2008) Apoptosis contributes to septic cardiomyopathy and is improved by simvastatin therapy. *Shock* 29:497-503.
- 144 Honore P, Jacobs R, Joannes-Boyau O, De Regt J, Boer W, De Waele E, Collin V, Spapen H (2011) Septic AKI in ICU patients. diagnosis, pathophysiology, and treatment type, dosing, and timing: a comprehensive review of recent and future developments. *Ann Intensive Care* 1:32.

## Tabellenanhang

### Anhang I - Täglich erhobene Verlaufsparemeter

Laborparameter (täglich)	
Natrium [mmol/l]	Kalium [mmol/l]
Calcium [mmol/l]	Harnstoff [mmol/l]
Kreatinin [ $\mu\text{mol/l}$ ]	Bilirubin [ $\mu\text{mol/l}$ ]
ASAT [ $\mu\text{mol/l}$ ]	ALAT [ $\mu\text{mol/l}$ ]
$\gamma$ -GT [ $\mu\text{mol/l}$ ]	Alkalische Phosphatase [ $\mu\text{mol/l}$ ]
Amylase [ $\mu\text{mol/l}$ ]	Lipase [ $\mu\text{mol/l}$ ]
Albumin [g/l]	CRP [mg/l]
Leukozyten [Gpt/l]	Erythrozyten [Tpt/l]
Hämoglobin [mmol/l]	Hämatokrit
Thrombozyten [Gpt/l]	Il-6 [pg/ml]
PCT [ng/ml]	Cholinesterase [kU/l]
TSH [mU/l]	NSE [ng/ml]
T3 [nmol/l]	T4 [nmol/l]
fT3 [pmol/l]	fT4 [pmol/l]
Cholesterol [mmol/l]	HDL-Cholesterol [mmol/l]
LDL-Cholesterol [mmol/l]	Triglyceride [mmol/l]
Laborparameter (6-stündlich)	
CK [ $\mu\text{mol/l}$ ]	CK-MB [ $\mu\text{mol/l}$ ]
Myoglobin [ $\mu\text{g/l}$ ]	Troponin I [ng/ml]
BNP [pg/ml]	LDH [ $\mu\text{mol/l}$ ]
Glukose [mmol/l]	D-Dimere [mg/l]
INR	Quick [%]
PTT [s]	TZ [s]
Fibrinogen [g/l]	AT III [%]
Hämodynamik (6-stündlich)	
Herzindex [ $\text{l/min/m}^2$ ]	Herzfrequenz [ $\text{min}^{-1}$ ]
Herzzeitvolumen [l/min]	Pulmonalarterieller Druck [mmHg]
Wedge-Druck [mmHg]	Zentralvenöser Druck [mmHg]
Systolischer Druck [mmHg]	Mittlerer arterieller Druck [mmHg]
Diastolischer Druck [mmHg]	
Beatmung & Blutgasanalysen (täglich)	
Beatmungs-Modus	Tidalvolumen [ml]
Beatmungsfrequenz [ $\text{min}^{-1}$ ]	Inspiratorische $\text{O}_2$ -Fraktion [%]
Spitzendruck [mbar]	PEEP [mbar]
Inspirationsdruck [mbar]	Verhältnis Inspiration:Expiration
Arterieller pH (Maximum/Minimum)	$\text{O}_2$ -Partialdruck (Maximum/Minimum)[kPa]
$\text{CO}_2$ -Partialdruck (Maximum/Minimum) [kPa]	Bicarbonat (Maximum/Minimum) [mmol/l]
Base Excess (Maximum/Minimum) [mmol/l]	Sauerstoffsättigung [%]
Sonstiges (täglich)	
Urinproduktion [ml]	Flüssigkeitsbilanz [ml]
Körpertemperatur [°C]	Katecholamin-Applikation
Substitution von Blutbestandteilen	Dialyse
APACHE II, SOFA, SAPS II	

## Anhang II - Berechnung des SOFA-Scores

(nach Vincent et al., 1996)

Organsystem	Parameter	Punkte			
		1	2	3	4
Lunge	PaO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub> (mmHg)	<400	<300	<200 mit Beatmung	<100 mit Beatmung
Niere	Kreatinin (µmol/l) oder Ausfuhrmenge (ml/Tag)	110 - 170	171 - 299	300 - 440  <500	>440  <200
Leber	Bilirubin (µmol/l)	20 - 32	33 - 101	102 - 204	>204
Herz/ Kreislauf	MAP (mmHg) und Katecholamine	<70	Katechol. niedrig	Katechol. mittel	Katechol. hoch
Gerinnung	Thrombozyten (1.000/mm <sup>3</sup> )	<150	<100	<50	<20
ZNS	Glasgow Coma Scale	14-13	12-10	9-6	<6

## Anhang III - Berechnung des SAPS II

(nach Le Gall et al., 1993)

Variable	Erniedrigte Werte				Norm	Erhöhte Werte				
Alter (Jahre)					< 40	40-59 <b>7</b>	60-69 <b>12</b>	70-74 <b>15</b>	75-79 <b>16</b>	≥ 80 <b>18</b>
HF (/min)			< 40 <b>11</b>	40-69 <b>2</b>	70- 119	120-159 <b>4</b>	≥ 160 <b>7</b>			
Systolischer Druck (mmHg)			< 70 <b>13</b>	70-99 <b>5</b>	100- 199	≥ 200 <b>2</b>				
Temperatur (°C)					< 39	≥ 39 <b>3</b>				
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (kPa)		< 13,3 <b>11</b>	13,3-26,5 <b>9</b>	≥ 26,6 <b>6</b>						
Harn (l/Tag)			< 0,5 <b>11</b>	0,5-0,99 <b>4</b>	≥ 1					
Harnstoff (mmol/l)					< 10	10-29,9 <b>6</b>	≥ 30 <b>10</b>			
Leukozyten (1.000/mm <sup>3</sup> )				< 1,0 <b>12</b>	1,0- 19,9	≥ 20 <b>3</b>				
Kalium (mmol/l)				< 3,0 <b>3</b>	3,0- 4,9	≥ 5,5 <b>3</b>				
Natrium (mmol/l)				< 125 <b>5</b>	125- 144	≥ 145 <b>1</b>				
Bicarbonat (mmol/l)			< 15 <b>6</b>	15-19 <b>3</b>	≥ 20					
Bilirubin (mg/dl)					< 4,0	4-5,9 <b>4</b>	≥ 6,0 <b>9</b>			
Glasgow-Coma- Scale	< 6 <b>26</b>	6-8 <b>13</b>	9-10 <b>7</b>	11-13 <b>5</b>	14-15					
Aufnahmetyp	Elektive OP → <b>0</b>				Medizinisch (keine OP) → <b>6</b>			Ungeplante OP → <b>8</b>		
Vorerkrankun- gen	Metastasiertes Karzinom → <b>9</b>				Maligne hämatologische Erkrankung → <b>10</b>			AIDS → <b>17</b>		

Anhang IV - Berechnung des APACHE II-Scores

(nach Knaus et al., 1985)

Variable	Erhöhte Werte				±0	Erniedrigte Werte			
	+4	+3	+2	+1		+1	+2	+3	+4
Temperatur (°C)	≥ 41	39,0-40,9		38,5-38,9	36,0-38,4	34,0-35,9	32,0-33,9	30,0-31,9	≤ 29,9
MAP (mmHg)	≥ 160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤ 49
HF (/min)	≥ 180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤ 39
Oxygenierung* AaDO <sub>2</sub>	≥ 500	350-499	200-349		< 200				
PaO <sub>2</sub> (mmHg)					> 70	61-70		55-60	< 55
pH arteriell	≥ 7,7	7,6-7,69		7,5-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	≤ 7,15
Natrium (mmol/l)	≥ 180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤ 110
Kalium (mmol/l)	≥ 7,0	6,0-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3,0-3,4	2,5-2,9		≤ 2,5
Kreatinin** (mg/100ml)	≥ 3,5	2,0-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		< 0,6		
Hämatokrit	≥ 60		50-59,9	46-59,9	30-45,9		20-29,9		< 20
Leukozyten (1.000/mm <sup>3</sup> )	≥ 40		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		< 1
Glasgow-Coma-Scale	Punktwert = 15 - Glasgow-Coma-Score								

\* bei FiO<sub>2</sub> ≥ 0,5 wird die Alveolo-arterielle O<sub>2</sub>-Differenz berücksichtigt (AaDO<sub>2</sub>); ansonsten PaO<sub>2</sub>

\*\*verdoppeln bei akutem Nierenversagen

Alter (Jahre)	≤ 44 → ± 0	45 - 54 → +2	55 - 64 → +3	65 - 74 → +5	≥ 75 → +6
---------------	------------	--------------	--------------	--------------	-----------

Chronische Erkrankung	Nicht operiert → +5	nach Notfall-OP → +5	nach elektiver OP → +2
Leberzirrhose und portale Hypertension			
Obere gastrointestinale Blutung in der Vorgeschichte (durch portale Hypertension)			
Herzinsuffizienz NYHA IV			
Chronische Lungenerkrankung mit schwerer Einschränkung			
Chronische Hypoxie, Hyperkapnie, sekundäre Polyzythämie, pulmonaler Hypertonus			
Terminale Niereninsuffizienz			
Immunsuppression, Chemotherapie, Bestrahlung			
Leukämie, AIDS, sonstige Immunschwäche			

## Thesen

1. Mit steigendem Lebensalter der Patienten ist ein deutlicher Anstieg der Krankenhaus-Mortalität bei schwerer Sepsis zu verzeichnen. Des Weiteren weisen ältere Patienten eine signifikant kürzere Überlebenszeit im Krankenhaus verglichen mit jüngeren Patienten auf.
2. Erwartungsgemäß waren in der Studienpopulation alte Patienten häufiger von Komorbiditäten, wie arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus, stattgehabten Apoplexien und Herzinsuffizienz betroffen. Die Nikotinabhängigkeit war bei jungen Patienten verbreiteter. Eine signifikant erhöhte Mortalität konnte nur bei vorheriger Immunsuppression nachgewiesen werden.
3. Die Mehrzahl der Sepsis-Erkrankungen war auf einen pulmonalen Fokus zurückzuführen. Es war ein Anstieg der urogenen Infektionsherde mit steigendem Alter zu erkennen. Patienten mit urogener Sepsis hatten gegenüber den anderen Patienten eine geringere Sterblichkeit. Zwischen den Altersgruppen existierten keine signifikanten Unterschiede im Spektrum der nachgewiesenen Keime.
4. Es zeigten sich zwischen den Altersgruppen keine signifikanten Unterschiede in der Schwere der Erkrankung am Aufnahmetag, wenn die klinischen Scores APACHE II, SOFA und SAPS II als Grundlage für den Vergleich gewählt und der Einfluss des Alters auf Berechnung der Scores berücksichtigt werden.
5. Das Alter ist ein unabhängiger Risikofaktor für das Versterben bei schwerer Sepsis. Die wachsende Mortalität mit steigendem Alter war nicht allein durch andere Faktoren, wie einen höheren Schweregrad der Erkrankung, vorbestehende Morbidität oder unterschiedliche Erregerspektren und Infektionsherde, erklärbar.
6. Anhand paraklinischer Parameter fanden sich Hinweise, dass alte Patienten überproportional häufig von Organkomplikationen, insbesondere renalen, myokardialen und hämodynamischen Alterationen, betroffen sind. Inwieweit vorbestehende Organschäden im Sinne chronischer Leiden dabei von Bedeutung sind, ist offen.
7. Die Mortalitätsraten zwischen den internationalen Sepsis-Studien variieren erheblich, da wesentliche Unterschiede bezüglich Einschlusskriterien und zugrunde gelegter Definitionen bestehen. Die Krankenhaus-Mortalität von 53,1% am Uniklinikum Halle war vergleichsweise hoch. Allerdings lagen auch das mittlere Alter und die mittlere Krankheitsschwere über dem Durchschnitt anderer Studien. Wie der Vergleich mit der SepNet-Studie zeigt, können sowohl die Gesamt-Mortalität als auch die altersassoziierte Sterblichkeit als repräsentativ angesehen werden.
8. Die Krankenhaus-Mortalität lässt sich einfach und objektiv nachvollziehbar erheben. Sie ist ein gutes Maß für die Kurzzeit-Sterblichkeit bei schwerer Sepsis.

Nachbeobachtungsstudien beweisen jedoch, dass die Langzeit-Mortalität deutlich höher liegt. Des Weiteren ist die Lebensqualität nach einer Sepsis-Episode teilweise deutlich reduziert. Sowohl der Verlust von Lebensqualität als auch die Langzeit-Mortalität sind aber nicht zwingend abhängig vom Lebensalter.

9. Der APACHE II-Score ist vielfach validiert und anerkannt. Auch in dieser Beobachtungskohorte existierte in allen Altersgruppen ein direkter Zusammenhang zwischen dem APACHE II-Score am Aufnahmetag und der Mortalitätsrate. Darüber hinaus signalisierte eine Verbesserung des APACHE II-Scores an Tag 4 um mindestens vier Punkte eine Erhöhung der Überlebenschancen. Dieser Zusammenhang war vornehmlich bei alten Patienten nachweisbar.
10. Mit Hilfe des SP-Scores (Sepsis-Prognose-Score), der dichotomisiert die Veränderung paraklinischer Parameter nach vier Tagen berücksichtigt (Erhöhung der Thrombozytenzahl, Reduzierung der Katecholamin-Dosis bzw. keine Katecholamine erforderlich, Erhöhung des minimalen MAP um mindestens 10 mmHg, erfolgreiche Extubation, Reduktion des Kreatinin-Spiegels um mindestens 20 µmol/l), können valide Prognoseaussagen getroffen werden.
11. Alte Patienten wurden signifikant kürzer intensivmedizinisch behandelt und verstarben häufiger nach Verlegung auf periphere Stationen als jüngere Patienten. Alten Patienten wurden weniger und seltener Blutbestandteile transfundiert; sie wurden zurückhaltender antibiotisch behandelt und seltener dialysiert. Diese Minderversorgung war nicht auf Unterschiede bei der Indikation zurückzuführen.
12. Unabhängig vom Krankheitsbild werden alte Patienten im Vergleich zu jüngeren kürzer und weniger aggressiv intensivmedizinisch behandelt. Gründe für diese Minderversorgung können u. a. die Furcht vor einem ungünstigen Nutzen-Risiko-Verhältnis und die Angst vor einem Überleben mit deutlich reduzierter Lebensqualität sein. Auch finanzielle Zwänge führen zu einer Rationierung kostenintensiver Maßnahmen, von der alte Patienten besonders betroffen sind.
13. Ältere septische Patienten sollen grundsätzlich genauso behandelt werden wie jüngere. Empfehlenswert ist die Etablierung und konsequente Implementierung leitliniengerechter Behandlungsprotokolle. Der frühzeitige Therapiebeginn ist entscheidend für das Outcome, daher sollten Ärzte für die häufig atypische Symptomatik bei alten Patienten sensibilisiert werden. Über mindestens vier Tage sollten alle Patienten einer maximalen Therapie zugeführt werden. Zukünftige therapeutische Innovationen sollten explizit auch an alten Patienten auf ihre Wirksamkeit hin geprüft und müssen ggf. allen Patienten unabhängig vom chronologischen Lebensalter zugänglich gemacht werden.

## Lebenslauf

<b>Name</b>	Robert Paleschke
<b>Geburtsdatum</b>	29.03.1986
<b>Geburtsort</b>	Halle (Saale)
<b>Staatsangehörigkeit</b>	Deutsch
<b>Familienstand</b>	Ledig

### Schulbildung

---

1992 - 1996	Grundschule Ulrich von Hutten Halle (Saale)
1996 - 2002	Adolf-Reichwein-Gymnasium Halle (Saale)
2002 - 2005	Südstadt-Gymnasium Halle (Saale)
	Abschluss: Abitur

### Zivildienst / Wehrdienst

---

November 2005 - Juli 2006	Zivildienst am Universitätsklinikum der MLU Halle-Wittenberg
---------------------------	--

### Studium

---

Oktober 2006 - Dezember 2012	Studium der Humanmedizin an der MLU Halle-Wittenberg
September 2008	1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Dezember 2012	2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

### Famulaturen

---

Februar 2009 - März 2009	Medizinische Klinik II des Krankenhauses St. Elisabeth und St. Barbara Halle, Prof. Dr. Willenbrock
Februar 2010 - März 2010	Klinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikums Halle, Prof. Dr. Vordermark
März 2010 - April 2010	Klinik für Augenheilkunde des Universitätsklinikums Halle, Prof. Dr. Duncker
Juli 2010 - August 2010	Klinik für Innere Medizin III des Universitätsklinikums Halle, Prof. Dr. Werdan
August 2010 - September 2010	Klinik für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie der BG Kliniken Bergmannstrost Halle, Prof. Dr. Dr. Hofmann

**Praktisches Jahr**

---

August 2011 - Dezember 2011	Innere Medizin: Medizinische Klinik der BG Kliniken Bergmannstrost Halle, PD Dr. Barth
Dezember 2011 - März 2012	Anästhesie: Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin des Universitätsklinikums Halle, Prof. Dr. Bucher
März 2012 - Juli 2012	Chirurgie: Klinik für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie der BG Kliniken Bergmannstrost Halle, Prof. Dr. Dr. Hofmann

**Berufliche Tätigkeit**

---

April 2008 - August 2011	Studentische Hilfskraft in der Klinik für Gefäßchirurgie des Krankenhauses St. Elisabeth und St. Barbara Halle, Dr. Wollert
Seit Februar 2013	Facharztausbildung Innere Medizin in der Klinik für Innere Medizin I des Krankenhauses Martha-Maria Halle-Dörlau, Dr. Seige

## **Selbständigkeitserklärung**

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Ich versichere, dass ich für die inhaltliche Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen habe. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Halle, 05.12.2013

Robert Paleschke

## **Frühere Promotionsversuche**

Hiermit bestätige ich, dass ich bisher keine Promotionsversuche unternommen habe.

Halle, 05.12.2013

Robert Paleschke

## **Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer Herrn Prof. Dr. Michael Buerke für die Überlassung des Themas sowie die sachkundige und verständnisvolle Beratung in allen Fragen. Des Weiteren danke ich Herrn Prof. Dr. Karl Werdan für das Ermöglichen der Arbeit und die konstruktive Kritik.

Frau Katharina Buse danke ich für die vertrauensvolle Zusammenarbeit bei der Erhebung der Daten und den regen fachlichen Austausch.

Daneben danke ich Frau Michaela Jäger und den Mitarbeitern des Archivs für die zuverlässige Hilfe bei den Aktenanforderungen.

Darüber hinaus möchte ich meiner Lebensgefährtin Diana Döhler für die unendliche Geduld, das Verständnis und Motivation sowie meinen Eltern für die unablässige Unterstützung danken.