

Aus der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie  
des Universitätsklinikum Düsseldorf  
(Direktor: Prof. Dr. med. Tom Lüdde, PhD, MHBA)

**Determinanten für den klinischen Verlauf der Sepsis  
und prognostischer Wert von Sepsis-Scores in der  
Arsi Region von Äthiopien**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
vorgelegt von

Johannes Hörner

2023

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen  
Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan/in: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter/in: Prof. Dr. rer. nat. Carsten Münk

Zweitgutachter/in: Prof. Dr. med. Colin MacKenzie

## I. Zusammenfassung

Die Früherkennung einer Sepsis ist essenziell für die optimale Behandlung betroffener Patient\*innen. Dennoch wird die Sepsis häufig nicht erkannt und diagnostiziert und ist daher mit einer hohen Mortalität assoziiert, wobei die Länder in Subsahara Afrika eine besonders hohe Krankheitslast tragen. Die vorliegende Studie befasst sich mit der Früherkennung, Analyse, Behandlung und dem Verlauf einer Sepsis bei Patient\*innen die sich mit Verdacht auf eine Sepsis im Asella Teaching and Referral Hospital vorstellten. Bei 170 Patient\*innen, die klinische Zeichen einer Infektion zeigten und  $\geq 2$  SIRS-Kriterien erfüllten, wurde der SOFA Score erhoben. Der sozioökonomische Status, klinische Daten und Blutkulturen der Studienteilnehmer\*innen wurden erfasst und sie wurden bis zur Entlassung oder dem Todeszeitpunkt beobachtet und gegebenenfalls nachträglich zur Ermittlung der 28-Tage Mortalität kontaktiert. Bei den 170 Teilnehmer\*innen der Studie lag die Mortalität bei 29.4 %. Es wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen Mortalität und Werten der SOFA ( $p < 0.001$ ) und qSOFA Scores ( $p = 0.001$  bei qSOFA Score  $< 2$ ), Gram-negativer Bakteriämie (42.9 % zu 16.7 % bei Gram-positiver Bakteriämie) und Antibiotika-Behandlung mit Ceftriaxon (35.7 % zu 19.2 %) oder Metronidazol (43.8 % zu 25.0 %), ermittelt. Das Vorliegen einer erhöhten Atemfrequenz ( $\geq 22$ ) oder eines erniedrigten systolischen Blutdrucks ( $\leq 100$  mmHG) war innerhalb dieser Grenzen nicht mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert. Bei Gram-negativen Isolaten waren erhöhte Antibiotikaresistenzen sehr häufig. Diese waren überwiegend durch  $\beta$ -Lactamase verursacht und in einem geringeren, aber dennoch relevanten Ausmaß durch Carbapenemasen. Bei erwachsenen Patient\*innen waren Sensitivität und Spezifität des qSOFA Scores für die korrekte Diagnose einer Sepsis mit 54.3 % und 66.7 % unzureichend. Da Sepsis häufig unerkannt bleibt und eine hohe Todesrate hat, sind zuverlässige und effiziente Diagnosemethoden erforderlich, um die Früherkennung dieser zu fördern. Die bisher zur Verfügung stehenden Scores zur Einstufung der Sepsis sind bis dato sowohl in ihrer praktischen Anwendung begrenzt, als auch in ihrer Aussagekraft ungenau. Der SOFA Score ist beispielsweise in seiner Anwendung komplex, da er die Erfassung vieler Werte erfordert (Oxygenierung des arteriellen Blutes, Zahl der

Thrombozyten in EDTA-Blut, Serum-Bilirubinwert, mittleren arteriellen Blutdruck, Gebrauch von Katecholaminen, Glasgow Coma Score (GCS) und Serum-Kreatininwert). Der qSOFA Score hingegen ist zwar in der Erfassung einfach (Erfassung von Atemfrequenz, Bewusstseinstörung und systolischem Blutdruck), jedoch liefert er trotz signifikantem Zusammenhang ( $p = 0.001$ ) auch vermehrt ungenaue Ergebnisse, da ein Wert von  $\geq 2$  lediglich eine Mortalitätsrate von 46.7 % hatte. Dies verdeutlicht die Notwendigkeit weiterer Evaluationen und ggf. Anpassungen der Scores an das entsprechende Umfeld. Regionale Faktoren wie Malaria und HIV-Prävalenz können den Einsatz verschiedener Scores beeinflussen. Weiterhin sind Antibiotikaresistenzen häufig und mit einer hohen Rate von ineffektiven empirischen Antibiotikatherapien assoziiert. Diese Ineffektivität wiederum führt zu einer erhöhten Mortalität (55.6 %,  $p = 0.098$ ). Statistiken zu regionalen Antibiotikaresistenzen sind zur effektiven Behandlung mit Antibiotika und zur Senkung der Todesrate durch Sepsis notwendig.

## II. Abkürzungsverzeichnis

AST	Antibiotikaempfindlichkeit
AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome
ASTU	Arsi Science and Technology University
ATRH	Asella Teaching and Referral Hospital
AUC	Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve
BMI	Body-Mass-Index
DAMP	damage-associated molecular patterns
DNA	Desoxyribonukleinsäure
ESBL	extended spectrum $\beta$ -Lactamase
GCS	Glasgow Coma Score
GNR	Gram-negative Stäbchenbakterien
GPC	Gram-positive Kokken
HHU	Heinrich-Heine-Universität
HITM	Hirsch Institute of Tropical Medicine
HIV	Human Immunodeficiency Virus
IV	intravenös
mSOFA	modified sequential organ failure assessment
PAMP	pathogen-associated molecular patterns
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PRR	pattern recognition receptors
qSOFA	quick sequential organ failure assessment
SIRS	systemic inflammatory response syndrome
SOFA	sequential organ failure assessment

SSA	Subsahara-Afrika
UKD	Universitätsklinikum Düsseldorf

### III. Inhaltsverzeichnis

I.	Zusammenfassung .....	2
II.	Abkürzungsverzeichnis .....	4
III.	Inhaltsverzeichnis .....	6
1	Einleitung .....	8
1.1	Bedeutung der Sepsis .....	8
1.2	Definition der Sepsis .....	8
1.3	Pathophysiologie der Sepsis.....	9
1.4	Sepsis-Scores.....	11
1.4.1	Die SIRS-Kriterien .....	12
1.4.2	Der SOFA Score .....	12
1.4.3	Der qSOFA Score .....	14
1.4.4	Der mSOFA Score .....	15
1.5	Sepsis in Subsahara-Afrika .....	16
1.6	Die lokale Situation in Äthiopien.....	17
2	Fragestellung der Arbeit .....	18
3	Material und Methoden .....	19
3.1	Studiendesign .....	19
3.2	Studienpopulation und Studienzentrum .....	19
3.3	Durchführung .....	20
3.4	Materialien und Geräte.....	20
3.5	Laborchemische Untersuchung der Blutproben.....	22
3.6	Mikrobiologische Untersuchung der Blutkulturen.....	23
3.7	Datenerhebung- und Management .....	24
3.8	Statistische Analyse .....	24
4	Ergebnisse.....	25
4.1	Studienpopulation .....	25
4.1.1	Demografische Daten .....	25
4.1.2	Medizinische Daten .....	25
4.2	Charakterisierung der Sepsis.....	26
4.2.1	Klinische Präsentation und Management der Sepsis .....	26
4.2.2	Klinischer Verlauf und Mortalität.....	28
4.3	Diagnostische Scores .....	29

4.4	Mikrobiologische Untersuchungen, Keimspektrum .....	30
4.4.1	Isolate der Blutkulturen .....	30
4.4.2	Antibiotikaresistenzen .....	31
4.5	Risikofaktoren für Mortalität und prädiktiver Wert der untersuchten Scores 34	
4.5.1	Sozioökonomische und medizinische Daten .....	34
4.5.2	Sepsis Scores.....	34
4.5.3	Keimnachweise .....	40
4.5.4	Einfluss der Therapie .....	41
5	Diskussion .....	43
5.1	Methodendiskussion.....	43
5.2	Ergebnisdiskussion.....	44
5.2.1	Studienpopulation .....	44
5.2.2	Charakterisierung der Sepsis .....	45
5.2.3	Prognostische Werte und Praktikabilität der Scores.....	47
5.2.4	Mikrobiologische Untersuchungen, Keimspektrum .....	51
5.2.5	Einfluss der Therapie .....	52
5.2.6	Antibiotikaresistenzen .....	53
6	Schlussfolgerungen.....	55
7	Ausblick.....	56
	Literatur- und Quellenverzeichnis .....	57
	Anhang - Fragebogen.....	68
8	Abbildungsverzeichnis .....	72
9	Tabellenverzeichnis .....	72

# 1 Einleitung

## 1.1 Bedeutung der Sepsis

Infektionskrankheiten sind die Ursache für jährlich schätzungsweise 300 Millionen Todesfälle weltweit. In Ländern unterhalb von Subsahara Afrika bilden sie die Haupttodesursache [Otu et al., 2015; Rudd et al., 2020]. Die Sepsis als Komplikation schwerer Infektionen bildet die Endstrecke einer Infektionskrankheit und ist dadurch häufig die direkte Todesursache von Menschen in Ländern mit einer hohen Prävalenz von Infektionskrankheiten. Jährlich kommt es weltweit zu etwa 49 Millionen Sepsisfällen, welche in etwa 11 Millionen Fällen tödlich verlaufen, was einen Anteil von 19.7 % der jährlichen Todesfälle weltweit ausmacht [Bauer et al., 2021; Otu et al., 2015; Rudd et al., 2020]. Dabei tragen Länder mit niedrigem und mittlerem Einkommen und insbesondere Subsahara-Afrika (SSA) die Hauptlast der Sepsis [Rudd et al., 2020].

Deutschland hat eine Inzidenz der Sepsis von 158/100.000 Einwohner. Auf den Intensivstationen deutscher Krankenhäuser liegt die Prävalenz der Sepsis bei 17.9 % [Fleischmann-Struzek et al., 2022]. Die Krankenhaussterblichkeitsrate durch Sepsis liegt in Deutschland, Stand 2021, bei 41.7 % [Bauer et al., 2021]. Eine Sepsis kann häufig durch einfache Maßnahmen im Anfangsstadium aufgehalten werden, wenn sie früh genug als solche erkannt und behandelt wird. Ein schwerer und möglicherweise tödlicher Verlauf der Sepsis kann deshalb durch eine frühe Diagnosestellung und Behandlung vermieden werden. Dazu gehören zum Beispiel die Fokussanierung des Infektionsherdes, die medikamentöse Behandlung mittels Antibiotika, sowie die hämodynamische Stabilisierung der Patient\*innen [Evans et al., 2021].

Weiterhin sind eingehende Hygienemaßnahmen für die Verhinderung von Infektionen im Krankenhaus ein wichtiger Beitrag zur Prävention der nosokomialen Sepsis [Reinhart et al., 2010].

## 1.2 Definition der Sepsis

Die Definition der Sepsis wurde in den vergangenen Jahren durch immer neue Ergebnisse klinischer Forschung mehrmals verändert. Die erste Definition von

1992 beschrieb Sepsis als „systemic inflammatory response syndrome“ (SIRS) und knüpfte die Diagnose an das Vorhandensein von zwei oder mehr SIRS-Kriterien bei Vorliegen einer Infektion [ACCP, 1992]. Da auf diese Weise unkomplizierte Infektionen nicht von denen im Stadium der Sepsis zu unterscheiden sind, wurde die Definition 2003 überarbeitet, wobei weitere diagnostische Parameter zur Definition der Sepsis vorgeschlagen, das Konzept der SIRS-Kriterien jedoch beibehalten wurde [Levy et al., 2003]. Erst seit 2016 wurde durch die dritte Definition von Sepsis das Konzept der SIRS-Kriterien für die Definition der Sepsis obsolet. Sepsis wird seither als „lebensbedrohliche Organdysfunktion aufgrund einer fehlregulierten Körperantwort auf eine Infektion“ definiert [Shankar-Hari et al., 2016]. Als klinisches Kriterium zur Definition der Sepsis dient seither der SOFA (sequential organ failure assessment) Score, welcher durch klinische Parameter und Laborparameter die Funktion von sechs Organsystemen mit Punktwerten beziffert. Ein Anstieg des SOFA Scores um zwei oder mehr Punkte dient als Kriterium zur Diagnose der Sepsis. Da der SOFA Score ein aufwändiges diagnostisches Instrument darstellt, wurde der quick-SOFA (qSOFA) Score zur Erkennung von Risikopatient\*innen außerhalb von Intensivstationen vorgeschlagen. Dieser erfasst drei einfache klinische Parameter, die in Folge einer Infektion verändert sein können [Shankar-Hari et al., 2016; Singer et al., 2016]. Allerdings hat sich in verschiedenen Studien gezeigt, dass die Aussagekraft eingeschränkt ist [Askim et al., 2017; Herwanto et al., 2019].

### 1.3 Pathophysiologie der Sepsis

Vor Beginn einer Sepsis treten in der Regel Erreger wie Bakterien, Viren, Pilze, Parasiten oder Protozoen in den Organismus ein. Es sind jedoch nicht die Erreger selbst, die die Symptome der Sepsis auslösen. Es sind die körpereigenen Immunabwehrmechanismen, die diese hervorrufen. Der Körper reagiert dabei auf sogenannte „danger-signals“, auf Virulenzfaktoren die man „pathogen-associated molecular patterns“ (PAMP) nennt. Diese PAMPs werden von „pattern recognition receptors“ (PRR), also strukturerkennenden Rezeptoren, identifiziert, welche sich auf immunkompetenten Zellen befinden. Dort lösen sie eine Immunantwort aus. Die PRR erkennen neben den PAMPs

auch die sogenannten „damage-associated molecular patterns“ (DAMPs), bei denen es sich um von untergegangenen Zellen freigesetzte, endogene Moleküle handelt. Über die PRR induzieren PAMPs und DAMPs eine Aktivierung der angeborenen, unspezifischen Immunantwort. Hierbei kommt es zur Aktivierung von Phagozyten und zur Ausschüttung von Entzündungsmediatoren, Akute-Phase-Proteinen und Zytokinen. Nach Bindung an PRRs bestehen drei möglichen Reaktionsmechanismen des betroffenen Gewebes: Zum einen die Einleitung der Apoptose exponierter Zellen, also der Untergang des Gewebes. Die zwei weiteren Reaktionsmöglichkeiten sind die Auslösung pro-inflammatorischer (SIRS); oder der anti-inflammatorischer Mechanismen, einem Abbruch der Entzündungsreaktion (CARS), welche dann eintritt, wenn durch erkannte Moleküle scheinbar keine Gefahr ausgeht, also eine Toleranz besteht. Zu welcher der drei möglichen Reaktionen es kommt, ist vom Zelltyp, dem Gewebe und einer eventuellen Toleranz abhängig. Entsprechend kommt es zur Aktivierung weiterer Mechanismen. Durch die Aktivierung pro-thrombotischer Faktoren, beispielsweise durch vermehrte Expression des tissue-factors auf Monozyten und Endothelzellen, sowie durch eine Hemmung der Fibrinolyse kommt es zur septischen Koagulopathie, einer lokalen Gerinnungsaktivierung. Bei dieser reduziert das Immunsystem die Vermehrung der Erreger durch einen erschwerten Zugang zu Nährstoffen und Sauerstoff. Durch den Einfluss von Endotoxinen, Zytokinen sowie durch oxidativen Stress kommt es zum Verlust der endothelialen Glykokalyx. Hieraus ergibt sich die endotheliale Dysfunktion sowie die Ausbildung des sogenannten Kapillarlecks. Durch den Verlust der Glykokalyx kommt es an der freiliegenden endothelialen Matrix zur verstärkten Leukozyten-Endothel-Interaktion und zu vermehrter Thrombozyten-Adhäsion sowie -Aggregation. Die Fähigkeit zur Blutdruckregulation durch die Endothel-vermittelte Regulation der NO-Ausschüttung wird hierdurch ebenfalls behindert, sodass es durch vermehrte NO-Ausschüttung zur Vasodilatation kommt. Die gestörte Barrierefunktion der freiliegenden endothelialen Matrix führt durch Verlust der selektiven Permeabilität zum Kapillarleck. Dies führt zum Auftreten peripherer und pulmonaler Ödeme sowie intravasalem Volumenmangel. Die Veränderung der Mikrozirkulation sorgt für eine unstete Versorgung des Gewebes mit Sauerstoff und Nährstoffen innerhalb verschiedener Bereiche eines Organs.

Durch Störungen der Atmungskette und die Entstehung reaktiver Sauerstoffspezies kommt es zur zytopathischen Hypoxie und zur zellulären Dysfunktion. All dies führt zu einem Multiorganversagen bei Patient\*innen, wobei vorgeschädigte Organe besonders gefährdet sind [Ertmer & Rehberg, 2016; Ince et al., 2016].

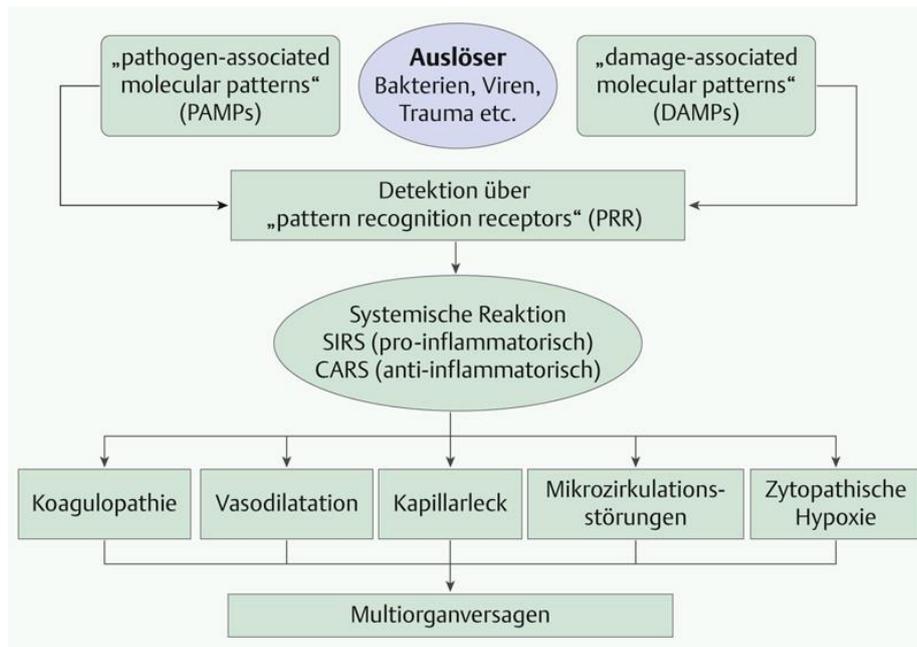


Abbildung 1: Pathophysiologie der Sepsis aus [Ertmer & Rehberg, 2016]

## 1.4 Sepsis-Scores

Studien haben in der Vergangenheit gezeigt, dass die SIRS-Kriterien oft nicht ausreichend zur Diagnose einer Sepsis sind [Khwannimit et al., 2018]. Loisa et al. [2003] etwa fanden heraus, dass 88.4 % der Patient\*innen bei Einlieferung auf die Intensivstation mindestens zwei SIRS-Kriterien erfüllten und von den schwer erkrankten Patient\*innen mindestens 93 % zwei SIRS-Kriterien während ihres Aufenthalts auf der Intensivstation erfüllten – eine zu hohe Anzahl verglichen mit den tatsächlich vorliegenden Sepsis-Fällen. Gleichzeitig ermittelten Loisa et al. [2003] ein Fehlen der SIRS-Kriterien in einem von acht an einer Sepsis erkrankten Patient\*innen. Aus diesem Grund wurden der sogenannte Sequential Organ Failure Assessment Score (SOFA Score), der quick SOFA Score (qSOFA) und der modified SOFA Score (mSOFA)

entwickelt, deren Anwendung zu präziseren Diagnosen führt als die Anwendung der SIRS-Kriterien.

#### 1.4.1 Die SIRS-Kriterien

Die bereits erwähnten SIRS-Kriterien beschreiben klinische Parameter und Laborparameter, die als Reaktion auf eine Infektion beobachtet werden können. Diese umfassen eine Körpertemperatur von  $<36\text{ °C}$  oder  $>38\text{ °C}$ , eine Herzfrequenz von  $>90/\text{min}$ , eine Atemfrequenz von  $>20/\text{min}$  oder einen  $\text{PaCO}_2 \leq 32\text{ mmHg}$ , sowie eine Leukozytenzahl von  $<4.000/\text{mm}^3$ ,  $>12.000/\text{mm}^3$  oder  $>10\%$  unreife Leukozyten im Blutaussstrich. Von diesen müssen zwei oder mehr vorliegen um von einer Sepsis ausgehen zu können [ACCP, 1992].

#### 1.4.2 Der SOFA Score

Der SOFA Score beschreibt die Funktion, bzw. Dysfunktion von sechs Organsystemen anhand klinischer Parameter und Laborparameter mit Punktwerten von eins bis vier. Diese umfassen die Oxygenierung des arteriellen Blutes, die Zahl der Thrombozyten in EDTA-Blut, den Serum-Bilirubinwert, den mittleren arteriellen Blutdruck sowie den Gebrauch von Katecholaminen, den Glasgow Coma Score (GCS) und den Serum-Kreatininwert [Vincent et al., 1996]:

SOFA score	1	2	3	4
<i>Respiration</i> PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> , mmHg	<400	<300	<200 —— with respiratory support ——	<100
<i>Coagulation</i> Platelets × 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	<150	<100	<50	<20
<i>Liver</i> Bilirubin, mg/dl (μmol/l)	1.2 – 1.9 (20 – 32)	2.0 – 5.9 (33 – 101)	6.0 – 11.9 (102 – 204)	>12.0 (>204)
<i>Cardiovascular</i> Hypotension	MAP < 70 mmHg	Dopamine ≤ 5 or dobutamine (any dose) <sup>a</sup>	Dopamine > 5 or epinephrine ≤ 0.1 or norepinephrine ≤ 0.1	Dopamine > 15 or epinephrine > 0.1 or norepinephrine > 0.1
<i>Central nervous system</i> Glasgow Coma Score	13 – 14	10 – 12	6 – 9	< 6
<i>Renal</i> Creatinine, mg/dl (μmol/l) or urine output	1.2 – 1.9 (110 – 170)	2.0 – 3.4 (171 – 299)	3.5 – 4.9 (300 – 440) or < 500 ml/day	> 5.0 (> 440) or < 200 ml/day

<sup>a</sup> Adrenergic agents administered for at least 1 h (doses given are in μg/kg·min)

Abbildung 3: SOFA Score aus [Vincent et al., 1996]

Bei einem Punktwert von mehr als zwei auf dem SOFA Score liegt die Mortalitätsrate bei über 10 %. Bei bereits vorgeschädigten Organen, wie beispielsweise einer Leberzirrhose, gilt beim SOFA Score ein Anstieg von zwei [Hübener et al., 2018]. Der SOFA Score hat die besten Resultate in der Differenzierung unter Patient\*innen auf Intensivstationen mit einer Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve (AUC) von 0.839 ergeben und erbrachte die genauesten Resultate in der Mortalitätsvorhersage im Vergleich zu SIRS-Kriterien (AUC 0.587,  $p < 0.0001$ ) und qSOFA Score (AUC 0.814,  $p = 0.003$ ) [Khwannimit et al., 2018].

Der SOFA Score findet vornehmlich Anwendung auf Intensivstationen und dient hier zur Einschätzung der Überlebenswahrscheinlichkeit und der Verweildauer kritisch kranker Patient\*innen. Aufgrund der Invasivität (arterielle Blutgasanalyse) und der hohen apparativen Ansprüche bei seiner Bestimmung findet der SOFA Score allerdings nur selten Anwendung außerhalb eines hochmodernen medizinischen Settings. In Äthiopien sind diagnostische Scores zur Erkennung und Einschätzung kritisch kranker Patient\*innen im klinischen Alltag, auch im Management schwerkranker Patient\*innen mit der Diagnose Sepsis, zum Zeitpunkt unserer Studie nicht etabliert [Fuchs et al., 2021]. In Ländern mit niedrigen und mittleren Einkommen sind die Sepsis Scores mangelhaft evaluiert. Khwannimit et al. beispielsweise, testeten alle drei Scores bei einer hohen Anzahl an

Patient\*innen (n = 2247), jedoch nur in Thailand, als Land mit mittlerem Einkommen [Khwannimit et al., 2018]. Auch in SSA ist die Evaluierung der Sepsis Scores unzureichend und es werden sehr wenige empirische Studien durchgeführt (siehe Kapitel 1.6).

### 1.4.3 Der qSOFA Score

Da die Erhebung des SOFA Scores, wie in 1.5.1 beschrieben, aufwändig und der Score damit zur schnellen Einschätzung eines Patient\*innen außerhalb der Intensivstation ungeeignet ist, wurde zur Erkennung von Risikopatient\*innen der qSOFA Score vorgeschlagen [Seymour, 2016]. Dieser erfasst drei einfache klinische Parameter, welche in Folge einer Infektion verändert sein können, die nicht-invasiv am Patientenbett bestimmt werden können. Diese Kriterien sind eine Atemfrequenz von 22/min oder mehr, eine Bewusstseinstörung (GCS unter 15), sowie ein systolischer Blutdruck von 100 mmHg oder weniger [Singer et al., 2016]. Wenn zwei oder mehr der Kriterien erfüllt sind, ist eine signifikante Organdysfunktion wahrscheinlich und der Score wird als positiv erachtet [Singer et al., 2016].

Tabelle 1: qSOFA Score nach [Singer et al., 2016]

Kriterien	Ausprägung
Atemfrequenz	$\geq 22/\text{min}$
Bewusstseinstörung	GCS $< 15$
Systolischer Blutdruck	$\leq 100 \text{ mm HG}$

Zwar haben Studien ergeben, dass der qSOFA Score mit AUC 0.814 weniger zuverlässig ist als der SOFA Score (AUC 0.839), jedoch immer noch genauer als die SIRS Kriterien (AUC 0.587). In der Vorhersage der Mortalität von Patient\*innen in der Notaufnahme erwies sich der qSOFA Score als zuverlässiger als die SIRS Kriterien [Khwannimit et al., 2018]. Seine Anwendung ist jedoch auf Patient\*innen über 18 Jahren limitiert [Singer et al., 2016].

### 1.4.4 Der mSOFA Score

Eine modifizierte Version des SOFA Scores (mSOFA Score) wurde als Abhilfe im Ressourcen-limitierten Setting vorgeschlagen und konnte in Studien eine ähnliche Aussagekraft hinsichtlich der Mortalität erzielen [Rahmatinejad et al., 2019; Ebrahimian et al., 2020].

Er wurde von Grissom et al. als einfachere Methode entworfen, die nur minimalen Einsatz labortechnischer Mittel bedarf [Grissom et al., 2013]. Der mSOFA Score eliminiert die Thrombozytenzählung, ersetzt die Oxygenierung des arteriellen Blutes durch Pulsoxymetrie und den Serum-Bilirubinwert durch die Ermittlung einer Gelbsucht. Der einzige laborchemische Wert, der für den mSOFA Score ermittelt wird, ist das Serum-Kreatinin, welches anhand einfacher point-of-care Verfahren ermittelt werden kann [Grissom et al., 2013].

MODIFIED SEQUENTIAL ORGAN FAILURE ASSESSMENT SCORE					
Organ System	0	1	2	3	4
Respiratory SpO <sub>2</sub> /FI <sub>O</sub> <sub>2</sub>	>400	≤400	≤315	≤235	≤150
Liver	No scleral icterus or jaundice			Scleral icterus or jaundice	
Cardiovascular, hypotension	No hypotension	MAP < 70 mm Hg	Dopamine ≤ 5 or dobutamine, any dose	Dopamine > 5, epinephrine ≤ 0.1, norepinephrine ≤ 0.1	Dopamine > 15, epinephrine > 0.1, norepinephrine > 0.1
CNS, Glasgow Coma Scale	15	13-14	10-12	6-9	< 6
Renal, creatinine, mg/dL	< 1.2	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9	> 5.0

Dopamine, dobutamine, epinephrine, and norepinephrine doses in micrograms per kilogram per minute. CNS, central nervous system; MAP, mean arterial pressure.

Abbildung 5: mSOFA Score aus [Grissom et al., 2013]

Tatsächlich ergab eine evaluative Studie von Rahmatinejad et al. [2019], dass der SOFA Score zwar laut AUC genauere Ergebnisse zur Prädiktion der Mortalität erzielt als der mSOFA Score (AUC 0.751 zu 0.739), jedoch nicht auf signifikanter Ebene ( $p = 0.186$ ). Eine Evaluation des mSOFA Scores in SSA fand bisher nicht statt.

## 1.5 Sepsis in Subsahara-Afrika

Die meisten Studien, die zur Evaluierung des SOFA und qSOFA Scores durchgeführt wurden, stammen aus Ländern mit hohem Einkommen und hohen Krankenhausstandards [Khwannimit et al., 2018; Loisa et al., 2003]. Die Studie von Khwannimit et al., die in Ländern mit mittlerem Einkommen durchgeführt wurde, ist bereits eine Ausnahme. Sepsis stellt jedoch eine der häufigsten Todesursachen in Ländern mit mittlerem und geringem Einkommen und insbesondere in SSA dar [Cheng et al., 2008]. Während die Mortalitätsraten durch HIV-Infektionen, Malaria und Tuberkulose dank eines starken Fokus, intensiver Programme und Finanzierungen rückläufig sind, stieg die Mortalität durch Sepsis in SSA zuletzt. Gleichzeitig kann ein Anstieg an Antibiotikaresistenzen verzeichnet werden, der die ohnehin limitierten Behandlungsmöglichkeiten von Sepsis in SSA zusätzlich erschwert [Fuchs et al., 2021]. Dabei ist das Wissen rund um und das Bewusstsein für Sepsis in SSA oft unzureichend [Cummings et al., 2017].

Eine Studie aus Uganda zur Behandlung von Sepsis zeigte eine Antibiotikaresistenz in 80 % der isolierten Gram-negativen Bakterien und nur in 14 % der Fälle war eine Antibiotikatherapie erfolgreich [Kabwe et al., 2016]. Eine Studie, die auch am ATRH durchgeführt wurde, befasste sich ebenfalls mit Gram-negativen Bakterien als Pathogene und ihren Resistenzmustern. Hier wurden in 57.6 % der untersuchten Isolate Gram-negative Bakterien identifiziert, bei 39.4 % der Isolate lagen Gram-positive Bakterien vor und lediglich bei 3.0 % konnten *Candida* nachgewiesen werden. Die Antibiotikatherapie war hier bei den Gram-negativen Isolaten bei 72.2 % der Patient\*innen ineffektiv. Die Studie schlussfolgerte, dass im Bereich der Antibiotikaresistenz in SSA akuter Forschungsbedarf herrscht [Tufa et al., 2022].

Eine weitere Studie aus SSA zeigte eine Mortalitätsrate von über 30 % bei Sepsis [Hamer et al., 2015], was deutlich über dem deutschen Schnitt liegt (vgl. Kapitel 1.1). Die Anzahl der Studien, die eine steigende Antibiotikaresistenz in SSA aufzeigen, häufen sich und zeigen deutlich die dadurch ansteigende Limitierung von Therapiemöglichkeiten für Sepsis [Dekker et al., 2018; Fuchs et al., 2021; Kajumbula et al., 2018; Majangara et al., 2018; Musicha et al.,

2017]. Murray et al. veröffentlichten 2022 die erste Studie, welche eine umfassende Bewertung zur globalen Problematik der Antibiotikaresistenz gibt und zudem die Verfügbarkeit von Daten evaluiert. Nach ihren Berechnungen kam es im Jahr 2019 zu 4.95 Millionen weltweiten Todesfällen, die mit einer bakteriellen Antibiotikaresistenz in Verbindung standen, wovon 1.27 Millionen Fälle ausschließlich einer Antibiotikaresistenz zuzuschreiben waren. Dabei wurde die höchste Todesrate, die auf Antibiotikaresistenzen zurückzuführen war mit 27.3 pro 100.000 Todesfällen in SSA ermittelt [Murray et al., 2022]. Daten zur Evaluierung und Behandlung von Sepsis, die aus dem globalen Norden stammen können, nicht bedenkenlos auf Länder in SSA übertragen werden und die Behandlungsmöglichkeiten der Sepsis sind dort oft unzureichend. Dies zeigt sich beispielsweise in der mangelhaften Verfügbarkeit von Infusionslösungen zur hämodynamischen Stabilisierung von Sepsispatient\*innen in SSA und der dadurch erhöhten Mortalitätsrate, wie bereits zuvor erläutert [Baelani et al., 2011; Murray et al., 2022; Stevenson et al., 2014]. Diese Problematik wird durch die limitierten Ressourcen, den Mangel an entsprechend ausgebildetem medizinischen Personal und adäquaten Mikrobiologie-Laboren noch verschärft [Fuchs et al., 2021].

## 1.6 Die lokale Situation in Äthiopien

Aktuell sind in Äthiopien keine spezifischen Leitlinien für die Diagnose- und Therapie der Sepsis implementiert. Weder der qSOFA noch der mSOFA Score, die beide einfach zu handhaben und leicht einsetzbar sind, werden dort standardmäßig eingesetzt und systematisch evaluiert. Es ist naheliegend, dass die limitierte medizinische Versorgung und die hohe Fallzahl an Sepsis-Erkrankungen, sowie eine erhöhte Antibiotikaresistenz auch dort bestehen [Fuchs et al., 2021; Tufa et al., 2022]. Eingehende Recherchen nach Studien zur Diagnose und Therapie von Sepsis bei Erwachsenen im äthiopischen Raum im Rahmen dieser Arbeit, ergaben wenige Treffer. Die Majorität der vorliegenden Studien stammen aus dem ATRH und der Forschungsgruppe des Hirsch Instituts [Tufa et al., 2022]. Am ehesten kann die Studie von Rudd & Tutaryebwa [2017], durchgeführt in Uganda, zu Sepsis in Bezug auf Mortalität, Prävalenz und Management in SSA vergleichend herangezogen werden.

## 2 Fragestellung der Arbeit

Aus den oben genannten Faktoren ergeben sich für die vorliegende Dissertation folgende Fragestellungen:

1. Wie sind die Prävalenz und Mortalität von Patient\*innen mit Sepsis in Äthiopien?
2. Welche Erreger sind bei Patient\*innen mit Sepsis in Äthiopien häufig und mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert?
3. Welche Vorhersagekraft für das Mortalitätsrisiko bei Patient\*innen mit Sepsis in Äthiopien haben der SOFA und den qSOFA Score?
4. Welche Praktikabilität in der Anwendung haben der SOFA und der qSOFA Score bei Patient\*innen im klinischen Setting eines Krankenhauses in Äthiopien?
5. Welche Rolle spielen sozioökonomischen und medizinischen Parameter für den Verlauf einer Sepsis bei Patient\*innen in Äthiopien?

## 3 Material und Methoden

### 3.1 Studiendesign

In dieser prospektiven Querschnitts-Beobachtungsstudie haben wir die Inzidenz der Sepsis nach der Sepsis-III Definition im Asella Teaching and Referral Hospital (ATRH), in Äthiopien, sowie Determinanten für deren klinischen Verlauf, untersucht. Allerdings wurde ein zweischrittiges Verfahren angewandt, bei dem im ersten Schritt die SIRS-Kriterien bei den Patient\*innen geprüft wurden. Im zweiten Schritt wurde dann bei allen Patient\*innen mit mindestens zwei zutreffenden SIRS-Kriterien der SOFA Score bzw. der qSOFA Score (für Patient\*innen über 18 Jahren) ermittelt. Diese Vorgehensweise wurde auch durch Adegbite et al. vorgeschlagen [Adegbite et al. 2021]. Demnach wurden der SOFA und qSOFA Score als diagnostische Werkzeuge zur Erkennung der Sepsis und zur Voraussage der 28-Tage-Mortalität am Studienzentrum evaluiert. Unsere Studie fand über einen Zeitraum von 10 Monaten (März 2017 bis April 2018) statt und umfasste 170 Studienteilnehmer\*innen.

### 3.2 Studienpopulation und Studienzentrum

Das Hirsch Institut für Tropenmedizin (HITM) ist eine 2010 in Zusammenarbeit mit der Adama Science and Technology University (ASTU) gegründete und 2013 eröffnete Außenstelle der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf. Seit der Abspaltung des Uni Campus Asella von der ASTU 2014 wird die Kooperation mit der neu gegründeten Arsi University fortgeführt. Das HITM befindet sich auf dem Gelände des Asella Teaching and Referral Hospital (ATRH), des Universitätsklinikums der Arsi University in Asella, Äthiopien. Im Rahmen verschiedener klinischer Studien arbeiten das ATRH und das HITM eng miteinander zusammen. Das ATRH hat 297 Betten und ist das medizinische Referenzzentrum für eine Population von 3.5 Millionen Menschen im Einzugsgebiet der Arsi und Bale Zone im Hochland im östlichen Teil Äthiopiens. Als tropenmedizinisches Forschungszentrum widmen sich im HITM deutsche und äthiopische Wissenschaftler\*innen Studien auf den

Gebieten der Infektiologie, Tropenmedizin, Hygiene, Mikrobiologie sowie public health. Das HITM beschäftigt etwa 20 Mitarbeiter\*innen und sieht seinen Auftrag in der Durchführung klinischer Studien und der Ausbildung deutscher sowie äthiopischer Ärzt\*innen und Wissenschaftler\*innen.

Asella liegt auf 2450 m Höhe am Fuße des Mount Chilalo an der Kante zum großen Afrikanischen Graben, 170 km südlich von Addis Abeba. Die mehr als 110.000 Einwohner Asellas sind ethnisch sowie religiös gemischt. Der sozioökonomische Standard in Äthiopien, und damit auch in Asella, ist einer der geringsten weltweit [IMF, 2022; UKD, 2022; HKP-Africa, 2022].

### 3.3 Durchführung

Alle Patient\*innen auf den Stationen und in der Notaufnahme des ATRH, die laut behandelnden Ärzt\*innen klinische Zeichen einer Infektion zeigten, wurden im Rahmen der Studie auf SIRS-Kriterien untersucht. Allen Patient\*innen mit zwei oder mehr positiven SIRS-Kriterien wurde nach erfolgter Einwilligung die Studienteilnahme angeboten. Von diesen Patient\*innen wurden eine aerobe und eine anaerobe Blutkultur angelegt sowie der SOFA und qSOFA Score erhoben. Medizinische und sozioökonomische Daten wurden mithilfe standardisierter Fragebögen (siehe Anhang) erhoben. Patient\*innen mit einem SOFA Score von zwei oder mehr wurden in die Studie eingeschlossen. Bei allen eingeschlossenen Patient\*innen wurden täglich Vitalparameter und medizinische Daten (wie Antibiotikatherapie) erhoben sowie nach 48 +/- 24h erneut der SOFA und qSOFA Score erhoben und je eine aerobe sowie anaerobe Blutkultur angelegt. Bei bereits entlassenen Patient\*innen wurde das Überleben nach 28 Tagen telefonisch ermittelt. Ausschließlich Patient\*innen mit erfolgreicher Rückverfolgung wurden in die Studie aufgenommen.

### 3.4 Materialien und Geräte

Zur Erhebung der SIRS-Kriterien wurden die Herzfrequenz, die Atemfrequenz und die Körpertemperatur gemessen sowie die Anzahl der weißen Blutkörperchen bestimmt (entsprechend Angaben in Kapitel 1.4). Zur

Erhebung des SOFA Scores wurden aus einer arteriellen Blutprobe der Sauerstoffpartialdruck, die Thrombozytenzahl, der Bilirubinwert und der Kreatininwert bestimmt, sowie der mittlere arterielle Blutdruck und der Glasgow-Coma-Score ermittelt (entsprechend Angaben in Kapitel 1.5.1). Zur Ermittlung des Sauerstoffpartialdruckes und zur Messung des Lactatwertes wurde ein i-STAT11 Analyzer mit i-STAT CG4+ Kartuschen der Firma Abbott Laboratories verwendet. Zur photometrischen Bestimmung des Serum-Bilirubinwertes sowie des Serum-Kreatininwertes wurde ein Photometer 5010 V5+ der Firma RIELE verwendet. Zur Bestimmung der Thrombozytenzahl sowie der Leukozytenzahl aus EDTA-Blut wurde ein BC-300Plus Auto Hematology Analyzer der Firma Mindray verwendet. Die Körpertemperatur wurde mit einem Covidien Genius 2 Ohrthermometer mit Covidien 2 Tympanic Probe Covers bestimmt. Zur Ermittlung des mittleren arteriellen Blutdruckes wurden der systolische und diastolische Blutdruck am Oberarm der Patient\*innen gemessen und mit der Formel  $\text{diastolischer Druck} + \frac{1}{2} (\text{systolischer Druck} - \text{diastolischer Druck})$  berechnet. Wir verwendeten Blutdruckmanschetten des Typs FlexiPort Reusable Blood Pressure Cuff der Firma Welch Allyn in der Größe Adult 11 mit Roeser Barometer. Der Glasgow-Coma-Score wurde von sprachkundigem Studienpersonal nach den Vorgehensvorschriften des Royal College of Physicians and Surgeons of Glasgow (The Glasgow Structured Approach to Assessment of the Glasgow Coma Scale) erhoben. Bei Blutentnahmen verwendeten wir zur Venenpunktion sowie zur arteriellen Punktion Blutentnahme-Sets mit Luer-Adapter der Firma Guangzhou Improve Medical Instruments CO., Ltd. Zur Gewinnung von EDTA-Blut wurden 4ml, 13x75mm EDTA.K3 Tubes aus Glas von Weihai Hongyu medical devices Co., LTD. verwendet. Zur Gewinnung von Blutserum wurden 5 ml Serum Separator Tubes aus Glas von Weihai Hongyu medical devices Co., LTD. verwendet. Zur Gewinnung des Serum-Überstandes verwendeten wir eine Eppendorf Centrifuge 5702. Alle Pipettiertätigkeiten wurden mit geeichten Pipetten des Typs Eppendorf Research plus 100µl und 1000µl, sowie Eppendorf Reference 1000µl und Eppendorf Reference 2 300µl durchgeführt.

Zur Ermittlung des qSOFA Scores wurden die Atemfrequenz ( $\geq 22/\text{min}$ ), die Bewusstseinstörung ( $\text{GCS} < 15$ ) und der systolische Blutdruck ( $\leq 100 \text{ mmHg}$ ) am Patientenbett erfasst (entsprechend Angaben in Kapitel 1.5.2).

### 3.5 Laborchemische Untersuchung der Blutproben

Eingesetzte Protokolle und Geräte:

- Laborprotokoll für die Ermittlung des Serum-Bilirubinwertes: Bilirubin D+T liquicolor testkit von HUMAN
- Laborprotokoll für die Ermittlung des Serum-Kreatinin-Wertes: Creatinine liquicolor testkit von HUMAN
- Zentrifuge: Eppendorf Centrifuge 5702
- Photometer: RIELE Photometer 5010 V5+
- Pipetten: Eppendorf Research plus 100ul und 1000ul sowie Eppendorf Reference 1000ul und Eppendorf Reference 2 300ul
- Serum-Röhrchen: 5ml Serum Separator Tube, Glass von Weihai Hongyu medical deices Co., LTD
- EDTA-Röhrchen: 4ml, 13x75mm EDTA.K3 Tube, Glass von Weihai Hongyu medical deices Co., LTD
- Set zur Arterien- und Venenpunktion: Blood Collection Set with Multiple Sample Luer Adapter von Guangzhou Improve Medical Instruments CO., Ltd.

### 3.6 Mikrobiologische Untersuchung der Blutkulturen

Alle Blutkulturen wurden in uns verfügbaren Blutkulturflaschen (aerobe und anaerobe Flaschen, BacT/ALERT1, bioMerieux, Marcy-l'Etoile, France) in einem Heraeus B 5060 EK-CO<sub>2</sub> Inkubator bei 38°C inkubiert und nach 24 Stunden und nach 120 Stunden auf Gramfärbung unter einem Lichtmikroskop untersucht. Blutkulturen, die nach 120 Stunden kein Wachstum zeigten, wurden als steril betrachtet. Positive Blutkulturen wurden zur Identifikation von Subkulturen auf Blut-Agar, MacConkey-Agar und Chocolate-Agar ausgestrichen und erneut unter 5 % CO<sub>2</sub>-angereicherter Atmosphäre bebrütet. Die Subkulturen wurden mit standardisierten Antibiotikapellets auf mikrobielle Resistenzen untersucht. Die Interpretation der mikrobiologischen Ergebnisse erfolgte hierbei nach den Richtlinien des Clinical & Laboratory Standards Institute (CLSI).

Zur Qualitätskontrolle wurden alle isolierten Bakterienstämme in das Institut für Klinikhygiene des Universitätsklinikum Düsseldorf (UKD) geschickt und dort ebenfalls analysiert. Hier wurden die Proben abermals mit MALDI-TOF-Massenspektrometrie (matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry) analysiert und die Antibiotikaempfindlichkeit (AST) wurde unter standardisierten Laborverfahren getestet. Die Interpretation der AST Resultate folgte den EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Guidelines.

Die Identifikation von bakterienresistenten Genen wurde unter kontrollierter molekularbiologischer Analyse durchgeführt. Nach der DNA-Extraktion wurden Bakterienstämme bei denen eine Produktion von extended-spectrum  $\beta$ -Laktamasen (ESBL) oder Carbapenemasen vermutet wurde, mittels PCR untersucht. Hierbei wurde das Protokoll von Strauß et al. zur Identifikation von  $\beta$ -Laktamasen *bla*CTX-M, *bla*SHV und *bla*TEM Genen und das Protokoll von Wendel et al. zur Ermittlung von Carbapenemasen (*bla*VIM, *bla*NDM, *bla*KPC, *bla*IMP, *bla*GES, *bla*OXA) befolgt [Fuchs et al., 2021; Strauß et al., 2015; Wendel et al., 2013].

Zusätzlich wurde eine Öl-Immersionmikroskopie der Blutausstriche der Studienteilnehmer\*innen unter einem 110x-Objektiv unter einer Giemsa-

Einfärbung durchgeführt. Dies diente dazu, mögliche Infektionen zu ermitteln, welche durch Endoparasiten ausgelöst wurden.

### 3.7 Datenerhebung- und Management

Sozioökonomische und medizinische Daten wurden bei Studieneinschluss sowie im Rahmen des Follow-ups (Ermittlung des Überlebens nach 28 Tagen) von sprachkundigem Studienpersonal nach Einwilligung der Patient\*innen anhand von standardisierten Fragebögen (siehe Anhang) erhoben. Alle Mitarbeiter\*innen des HITMs, die mit der Datenerhebung und der körperlichen Untersuchung sowie Blutentnahme im Rahmen unserer Studie betraut waren, verfügten über eine medizinische Grundausbildung und waren befähigt, die notwendigen medizinischen Prozeduren fachgerecht auszuführen. Nach Studieneinschluss sowie nach Feststellung des 28-Tage Überlebens erfolgte die Dateneingabe in IBM SPSS Statistics for Windows Version 25.0. Zur Qualitätssicherung erfolgte eine doppelte Dateneingabe mit späterem Abgleich der Datensätze und Korrektur. Die Dateneingabe erfolgte unter Anonymisierung der Patient\*innen.

### 3.8 Statistische Analyse

Die statistische Analyse wurde mithilfe von IBM SPSS Statistics for Windows Version 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) zweifach vorgenommen. Häufigkeiten und Prozentangaben wurden zur Beschreibung qualitativer Variablen verwendet. Für quantitative Variablen mit Normalverteilung wurden Mittelwerte und Standardabweichungen verwendet. Für nicht-normalverteilte Datensätze wurden Median und Interquartilsabstände verwendet. Zur Ermittlung der Verteilungen wurde der Shapiro-Wilk-Test eingesetzt [Shapiro & Wilk, 1965]. Zur Berechnung von Gruppenunterschieden wurden der Chi-Quadrat-Test nach Pearson und der exakte Test nach Fisher eingesetzt [Mehta & Patel, 1983]. Das Signifikanzniveau wurde bei  $p < 0.05$  festgelegt [Fritz et al., 2012].

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Studienpopulation

Anhand der in der Studie eingesetzten Fragebögen, wurden sowohl demografische als auch medizinische Patientendaten der 170 Studienteilnehmer\*innen erfasst, um eventuelle Korrelationen zu Auftreten und Verlauf einer Sepsis zu ermitteln.

#### 4.1.1 Demografische Daten

Die für die vorliegende Studie ausgewählten, relevanten demografischen Daten der 170 Patient\*innen können Tabelle 1 entnommen werden.

Tabelle 2: Demografische Patientendaten (n = 170)

Variable	% (n)
<b>Geschlecht</b>	
männlich	51.2 % (87)
weiblich	48.8 % (83)
<b>Altersgruppe</b>	
<18	17.6 % (30)
18-65	72.9 % (124)
>65	9.4 % (16)

Wie den Angaben aus Tabelle 1 zu entnehmen ist, war der Anteil an männlichen und weiblichen Patient\*innen in etwa gleich groß (51.2 % vs. 48.8 %). Die meisten Patient\*innen gehörten zur größten der drei Altersgruppen von 18-65 Jahren (72.9 %). Dies ist von Relevanz, da der qSOFA Score nicht bei Patient\*innen unter 18 Jahren angewandt wurde.

#### 4.1.2 Medizinische Daten

Ebenfalls erfasst wurden mittels einer Anamnese die medizinischen Daten der Studienteilnehmer\*innen.

Tabelle 3: Medizinische Patientendaten (n = 170)

Variable	% (n)
<b>Chronische Erkrankungen</b>	21.8 % (37)
<b>HIV Infektion</b>	11.8 % (20)
<b>Offene Wunden</b>	15.3 % (26)
<b>Ernährungszustand</b>	
übergewichtig	4.7 % (8)
normalgewichtig	64.1 % (109)
untergewichtig	23.5 % (40)
keine Angabe	7.6 % (13)

Die Angaben zu vorliegenden Erkrankungen aus Tabelle 3 zeigen auf, dass mit 21.8 % ein recht großer Teil der Patient\*innen an chronischen Erkrankungen litt und auch offene Wunden traten vermehrt auf (15.3 %). Eine HIV-Infektion lag verhältnismäßig häufig vor (11.8 %). Der Ernährungszustand der Patient\*innen war überwiegend normal (64.1 %). Übergewicht wurde bei sehr wenigen Patient\*innen der Studie ermittelt (4.7 %), Untergewicht hingegen häufiger (23.5 %).

## 4.2 Charakterisierung der Sepsis

Spezifischer wurden die Patientendaten rund um die Sepsis erfasst, um zu ermitteln was die Sepsis hervorgerufen hat. Auch erfasst wurde das Management der Sepsis, also die vorgenommenen Behandlungen im ATRH, der klinische Krankheitsverlauf und die Mortalität der Patient\*innen.

### 4.2.1 Klinische Präsentation und Management der Sepsis

Von den 170 Fällen, in denen eine Sepsis oder ein septischer Schock vorlag, wurde diese nur in 21 Fällen (12.4 %) während der Routineuntersuchung durch die medizinischen Mitarbeiter\*innen des ATRHs diagnostiziert. Es wurde jedoch kein Unterschied in der Sterberate zwischen Patient\*innen, bei denen eine Sepsis diagnostiziert wurde und solchen, bei denen keine Sepsis diagnostiziert wurde, festgestellt (28.6 % vs. 29.5 %,  $p = 0.61$ ).

Die folgende Grafik zeigt die der Sepsis zugrundeliegenden Fokuse der Patient\*innen (Angaben in %) nach Meinung der behandelnden Ärzt\*innen. Diese wurden bei Aufnahme der Patient\*innen und nach Diagnose der Sepsis (SOFA Score  $\geq 2$ ) ermittelt.

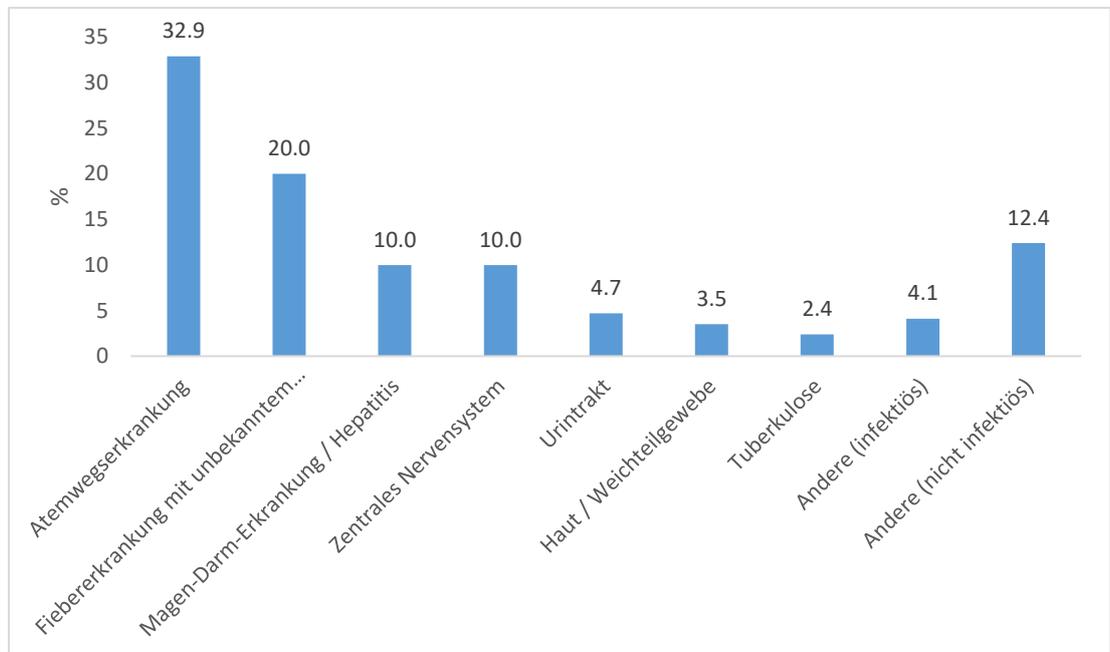


Abbildung 6: Infektionsursachen bei Patient\*innen mit Sofa Score  $\geq 2$  (n = 170) aus [Fuchs et al., 2021]

Wie aus Abbildung 6 hervorgeht, war die am häufigsten diagnostizierte Ursache für eine Infektion eine Atemwegserkrankung (32.9 %). Bei 20 % der Patient\*innen konnte kein Fokus für die fieberhafte Infektion identifiziert werden. Die übrigen Infektionsursachen traten mit geringerer Häufigkeit auf (2.4-12.4 %).

Des Weiteren wurde erfasst, ob die Patient\*innen bei Aufnahme im ATRH mit Antibiotika behandelt wurden und ob intravenöse Flüssigkeit verabreicht wurde. Die Angaben hierzu können Tabelle 4 entnommen werden.

Tabelle 4: Antibiotikabehandlung und IV-Flüssigkeitsverabreichung (n = 170)

Variable	% (n)
<b>Antibiotikabehandlung</b>	
Ja	70 % (119)
Nein	30 % (51)
<b>IV-Flüssigkeitsverabreichung</b>	
Ja	64.7 % (110)
Nein	32.4 % (55)
keine Angabe	2.9 % (5)

Die Angaben aus Tabelle 4 zeigen, dass über zwei Drittel der Patient\*innen im ATRH mit Antibiotika behandelt (70 %) und die Mehrheit auch mit intervenöser Flüssigkeit versorgt wurden (64.7 %).

#### 4.2.2 Klinischer Verlauf und Mortalität

Im Falle einer Antibiotikaverabreichung (n = 119) wurde deren Wirksamkeit anhand der phänotypischen Resistenztestung, sowie die Mortalitätsrate der Patient\*innen nach 28 Tagen ermittelt. Die entsprechenden Daten können Tabelle 5 entnommen werden.

Tabelle 5: Antibiotikawirksamkeit nach AST und Mortalitätsrate nach 28 Tagen

Variable	% (n)
<b>Antibiotikawirksamkeit</b>	<b>(n = 119)</b>
wirksam	10.6 % (18)
nicht wirksam	89.4 % (101)
<b>Mortalität</b>	<b>(n = 170)</b>
lebend	55.9 % (95)
verstorben	23.5 % (40)
keine Angabe	20.6 % (35)

Wie die Daten aus Tabelle 5 zeigen, war das verabreichte Antibiotikum nach AST Analyse in den meisten Fällen nicht wirksam (89.4 %). Von den Studienteilnehmer\*innen verstarb weniger als ein Viertel (23.5 %), wobei

beachtet werden muss, dass zu 20.6 % der Patient\*innen keine Daten zur Mortalität nach 28 Tagen vorlagen.

### 4.3 Diagnostische Scores

Bei allen Patient\*innen der Studie wurde das zweistufige Modell, wie auch von Adegbite et al. [2021] vorgeschlagen, angewandt. Es wurden zuerst die SIRS-Kriterien ermittelt. Anschließend wurde bei den Patient\*innen mit zwei zutreffenden SIRS-Kriterien der SOFA Score und bei allen Patient\*innen über 18 Jahren auch der qSOFA Score (n = 149) erfasst. Die Daten in Tabelle 5 zeigen, dass die meisten der Patient\*innen einen SIRS Wert von 3 hatten (55.9 %), beim SOFA Score die Verteilung jedoch primär im unteren Score-Bereich (Score 2-4 vs. 73.4 %) lag. Beim qSOFA Score lag die Verteilung vorwiegend bei einem Score von 1 (49.0 %) und 2 (55.7 %).

Tabelle 6: Score-Ergebnisse SIRS, SOFA und qSOFA Score

Variable	% (n)
<b>SIRS Score</b>	<b>(n = 170)</b>
2	18.8 % (32)
3	55.9 % (95)
4	25.3 % (43)
<b>SOFA Score</b>	<b>(n = 170)</b>
2	37.0 % (63)
3	22.3 % (38)
4	14.1 % (24)
5	9.4 % (16)
6	5.9 % (10)
7	4.1 % (7)
8	1.8 % (3)
9	2.4 % (4)
10	1.2 % (2)
11	0.6 % (1)
12	0.6 % (1)

	13	0.6 % (1)
<b>qSOFA Score</b>		<b>(n = 149)</b>
	0	4.0 % (6)
	1	49.0 % (73)
	2	55.7 % (83)
	3	5.3 % (8)

## 4.4 Mikrobiologische Untersuchungen, Keimspektrum

Die Daten der mikrobiologischen Untersuchungen der Blutkulturen aus der Studie werden im Folgenden dargestellt.

### 4.4.1 Isolate der Blutkulturen

Bei 119 der Patient\*innen (70 %) wurde eine Antibiotikatherapie eingesetzt (siehe Kapitel 4.2.1). Die Resistenztestung ergab, dass die empirisch eingesetzte Antibiotikatherapie in 10.6 % (n = 18) der Patient\*innen gegen die nachgewiesenen Stämme eine Effektivität hatte. Bei 5.3 % (n = 9) der Patient\*innen wurden Koagulase-negative Staphylokokken isoliert. In jeweils 44.4 % der Proben (n = 8) wurden Gram-positive Kokken (GPC) und Gram-negative Stäbchenbakterien (GNR) isoliert. Das am häufigsten nachgewiesene Bakterium war *Staphylococcus aureus* mit 38.9 % (n = 7). In 11.1 % (n = 2) der Fälle wurden Hefepilze der Gruppe *Candida spp.* isoliert. Die genauen Daten der Blutkulturisolate können Tabelle 7 entnommen werden.

Tabelle 7: Ergebnisse der Blutkulturisolate

<b>Isolate</b>	<b>% (n)</b>
<b>Gram-positive Kokken</b>	<b>44.4 % (8)</b>
<i>Staphylococcus aureus</i>	38.9 % (7)
<i>Enterococcus faecalis</i>	(1)
<b>Gram-negative Stäbchen</b>	<b>44.4 % (8)</b>
<i>Escherichia coli</i>	22.2 % (4)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	11.1 % (2)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	(1)

<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	(1)
<b>Hefepilze</b>	<b>11.1 % (2)</b>
<i>Candida spp.</i> ( <i>C. albicans</i> und <i>C. tropicalis</i> )	11.1 % (2)

#### 4.4.2 Antibiotikaresistenzen

Von den Gram-positiven waren 71.4 % der *Staphylococcus aureus* Isolate gegen Cotrimoxazol und 28.6 % gegen Clindamycin resistent. Bei keinem der isolierten *Staphylococcus aureus* Stämme handelte es sich um MRSA (*methicillin resistant Staphylococcus aureus*). Bei den Gram-negativen Stäbchen traten deutlich häufiger Antibiotikaresistenzen auf. Enterobakterien waren zu 83.3 % gegen Aminopenicillin in Kombination mit  $\beta$ -Lactamase-Inhibitoren resistent, zu 66.7 % gegen Cephalosporine der dritten Generation, zu 66.7 % gegen Chinolone und zu 83.5 % gegen Sulfonamid. Weniger häufig waren Resistenzen gegen Aminoglykoside (33.3 %, n = 2) und Carbapeneme (n = 1). Sämtliche Ergebnisse zu ermittelten Antibiotikaresistenzen können Tabelle 8 entnommen werden.

Tabelle 8: Ermittelte Antibiotikaresistenzen in % (n) aus [Fuchs et al., 2021]

Antibiotikaresistenzen in % (n)				
Antibiotikum (getestete Substanz)	Gram-positive Kocken		Gram-negative Stäbchen	
	<i>S. aureus</i> (n=7)	<i>Enterococcus faecalis</i> (n=1)	<i>Enterobacterales</i> (n=6)	Nicht-fermentierende Gram-negative Stäbchen (n=2)
Benzylpenicillin (Penicillin)	85.7 (6)	1	nt	100 (2)
Isoxazolynpenicillin (Oxacillin)	0 (0)	1	nt	100 (2)
Aminopenicillin (Ampicillin oder Amoxicillin)	nt	1	83.3 (5)	100 (2)
Aminopenicillin + $\beta$ -	0 (0)	nt	83.3 (5)	100 (2)

Lactamaseinhibitor (BLI) (Clavulansäure oder Sulbactam)				
Ureidopenicillin (Piperacillin)	<i>nt</i>	<i>nt</i>	83.3 (5)	100 (2)
Ureidopenicillin + BLI (Piperacillin/Tazobactam)	0 (0)	<i>nt</i>	50 (3)	50 (1)
Erste Generation Cephalosporin (Cefazolin oder Cefalexin)	0 (0)	<i>nt</i>	<i>nt</i>	100 (2)
Zweite Generation Cephalosporin (Cefuroxime oder Cefoxitin)	0 (0)	<i>nt</i>	66.7 (4)	100 (2)
Dritte Generation Cephalosporin (Defotaxime oder Ceftazidime)	0 (0)	<i>nt</i>	66.7 (4)	100 (2)
Carbapeneme (Imipenem oder Meropenem)	0 (0)	<i>nt</i>	16.7 (1)	50 (1)
Chinolone (Ciprofloxacin oder Moxifloxacin)	0 (0)	<i>nt</i>	66.7 (4)	100 (2)
Glycopeptide (Vancomycin)	0 (0)	0 (0)	<i>nt</i>	<i>nt</i>
Sulfonamide (Trimethoprim- Suldamethoxazole)	71.4 (5)	100 (1)	83.3 (5)	100 (1)*
Aminoglycoside (Amikacin oder Gentamicin)	0 (0)	<i>nt</i>	33.3 (2)	50 (1)
Lincosamide (Clindamycin)	28.6 (2)	<i>nt</i>	<i>nt</i>	<i>nt</i>
Macrolide (Azythromycin oder Clarithromycin)	<i>nt</i>	<i>nt</i>	<i>nt</i>	<i>nt</i>
Tetracycline	42.9	<i>nt</i>	<i>nt</i>	100 (2)

(Tetracyclin)	(3)			
Oxazolidinone (Linezolid)	0 (0)	0 (0)	nt	nt
Glycylcycline (Tigecycline)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	50 (1)
Epoxid Antibiotika (Phosphomycin)	0 (0)	nt	nt	nt
Lipopeptid Antibiotika (Daptomycin)	0 (0)	nt	nt	nt
nt = nicht getestet				
* = nicht getestet in <i>Pseudomonas</i> Isolaten				

Eine genauere Analyse der Gram-negativen Stäbchen wies eine Produktion von  $\beta$ -Lactamase mit erweitertem Wirkungsspektrum bei 75 % (n = 6) und von Carbapenemasen (NDM-1 und OXA-51) bei 25 % (n = 2) der Isolate auf. Nur bei einem der multiresistenten Gram-negativen Bakterienstränge wurde keines der getesteten Resistenzgene gefunden. Die ESBL-Gene *bla*CTX-M-1 und *bla*TEM waren die am häufigsten isolierten Resistenzgene (Tabelle 9).

Tabelle 9: Resistenzgene in isolierten Gram-negativen Bakterien [Fuchs et al., 2021]

Bakterienisolate	ESBL			Carbapenemase	
	CTX-M-1	TEM	SHV	NDM-1	OXA-51
<i>E. coli</i>	+	-	-	-	-
<i>E. coli</i>	+	+	-	-	-
<i>E. coli</i>	-	+	-	-	-
<i>E. coli</i>	-	-	-	-	-
<i>K. pneumoniae</i>	+	+	+	-	-
<i>K. pneumoniae</i>	+	+	+	+	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	+	+	-	-	-
<i>Acinetobacter baumannii</i>	-	-	-	+	+
<b>Prozente gesamt</b>	<b>62.5</b>	<b>62.5</b>	<b>25.0</b>	<b>25.0</b>	<b>12.5</b>
ESLB = extended spectrum $\beta$ -Lactamase					

## 4.5 Risikofaktoren für Mortalität und prädiktiver Wert der untersuchten Scores

Im Weiteren werden nun die erhobenen Faktoren, die zu einer erhöhten Mortalität führten, dargestellt und die prognostischen Werte der drei eingesetzten Scores aufgezeigt. Auch wird die Mortalitätsrate in Zusammenhang mit nachgewiesenen Keimen dargestellt, und wie wirkungsvoll die eingesetzten Therapiemaßnahmen waren.

### 4.5.1 Sozioökonomische und medizinische Daten

Nur wenige der sozioökonomischen Daten konnten in Zusammenhang mit einer erhöhten Mortalität gebracht werden. Erhöhtes Alter (>65 %) hatte eine signifikant höhere Sterberate zur Folge (60.0 % vs. 25.6 %,  $p = 0.022$ ). Korrelationen zwischen der Mortalität und dem Geschlecht, dem Ernährungsstatus, chronischen Erkrankungen oder HIV-Status der Patient\*innen lagen nicht vor. Auch zwischen Patient\*innen mit positiven oder sterilen Blutkulturen und der Mortalitätsrate gab es keine Signifikanz (40.0 % vs. 28.1 %,  $p = 0.25$ ).

### 4.5.2 Sepsis Scores

#### 4.5.2.1 SIRS Kriterien

Die Sterblichkeitsrate für einen SIRS Wert von 2 lag bei 31.0 %, von 3 bei 28.0 % und von 4 bei 31.3 % (Abbildung 7). Eine Korrelation zwischen der 28-Tage Sterblichkeitsrate und dem SIRS Wert bestand hierbei nicht ( $p = 0.923$ ).

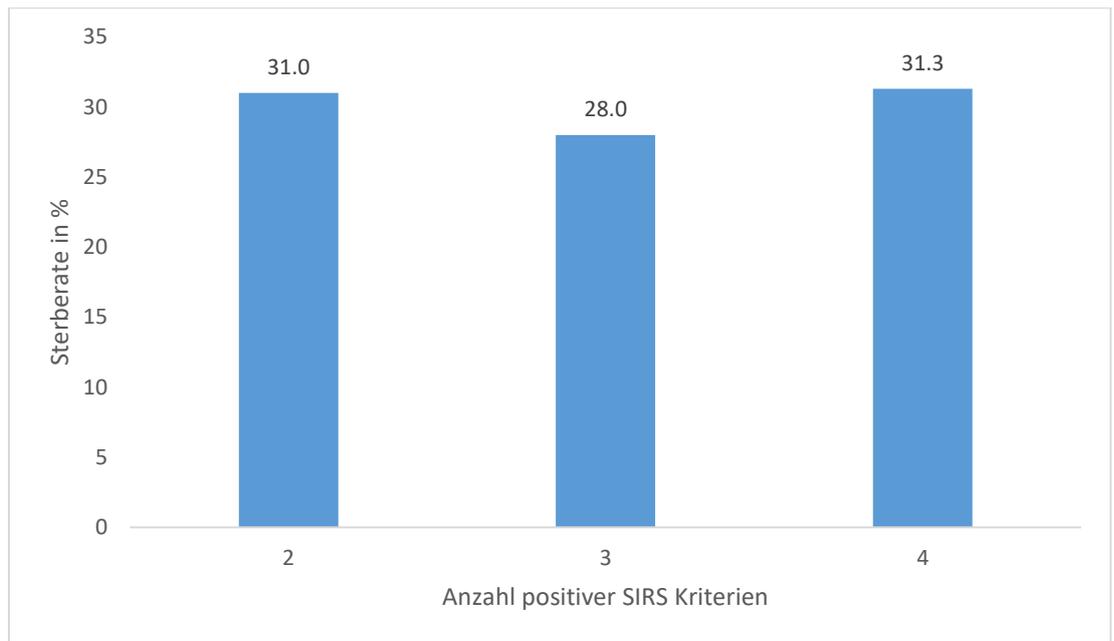


Abbildung 7: Mortalität in Zusammenhang mit SIRS Wert (n = 170) aus [Fuchs et al., 2021]

#### 4.5.2.2 SOFA Score

Bei einem SOFA Score von 2 lag die Sterblichkeitsrate bei 3.7 %, von 3 bei 5.56 %, von 4 bei 14.81 % und bei  $\geq 5$  bei bis zu 22.69 %. Hier war der Zusammenhang zwischen dem SOFA Score Level und der Mortalität statistisch signifikant ( $p < 0.001$ ). Die genauen Ergebnisse zu Mortalität bei entsprechendem SOFA Score können Abbildung 8 entnommen werden.

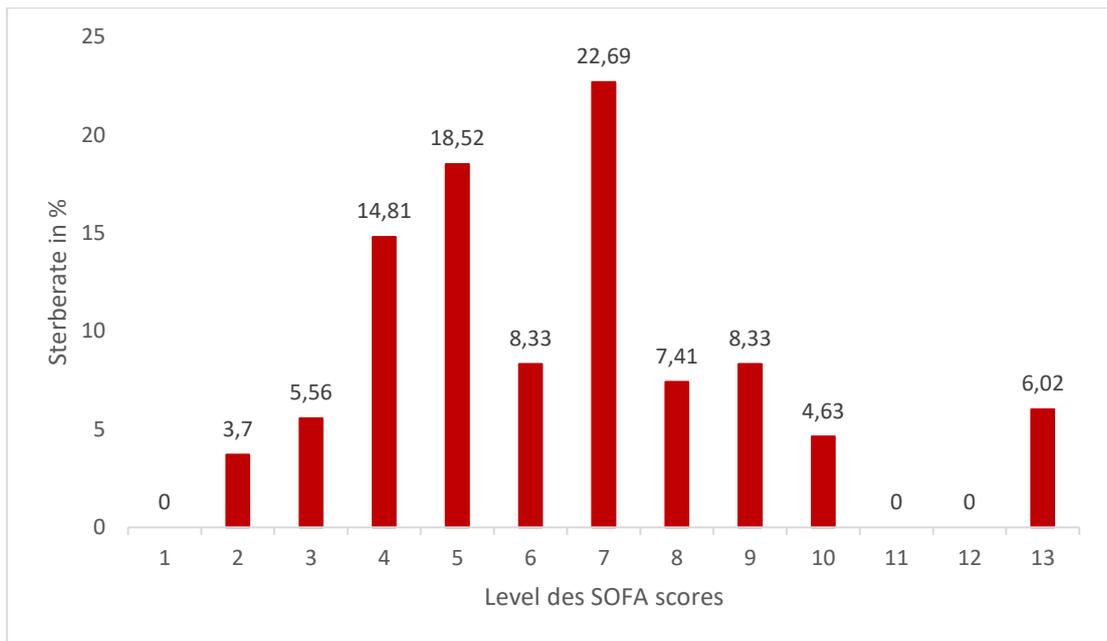


Abbildung 8: Mortalität in Zusammenhang mit SOFA Score (n = 170)

#### 4.5.2.3 qSOFA Score

Unter erwachsenen Studienteilnehmer\*innen ( $\geq 18$  Jahre) mit vollständig erfassten Daten zur 28-Tage Mortalität (n = 110), lag die Sterblichkeitsrate bei einem qSOFA Score von 0 bei 0 %, von 1 bei 17.4 %, von 2 bei 44.4 % und von 3 bei 66.7 % (Abbildung 9). Insgesamt lag die 28-Tage Mortalität bei einem qSOFA Score von  $\geq 2$  bei 46.7 % (28/60). Dieser Zusammenhang zwischen qSOFA Score von  $\geq 2$  und Mortalität war statistisch signifikant ( $p = 0.001$ ).



Abbildung 9: Mortalität in Zusammenhang mit qSOFA Score (n = 140) aus [Fuchs et al., 2021]

Da Atemfrequenz und Blutdruck in hohem Grade altersbedingt sind und der qSOFA Score nicht bei Patient\*innen unter 18 Jahren erhoben wurde, wurde eine Analyse dieser zwei Kriterien nur bei erwachsenen Sepsispatient\*innen durchgeführt (n = 140). Sowohl die Ermittlung einer Atemfrequenz von  $\geq 22$ /min als auch das Vorliegen eines systolischen Blutdrucks auf  $\leq 100$  mmHg sind entscheidende Bestandteile des Scores. Sie werden jeweils mit einem Punkt datiert. Der qSOFA Score wird als positiv gewertet, wenn zwei Punkte erreicht werden (siehe Kapitel 1.5.2).

Das ATRH liegt 2450 m über dem Meeresspiegel, die durchschnittliche Atemfrequenz lag dort bei 29.5/min (95%CI [24-36]). 89.3 % der Studienteilnehmer\*innen hatten eine Atemfrequenz von  $\geq 22$ /min. Jedoch bestand kein signifikanter Unterschied zwischen der Anzahl an Patient\*innen mit erhöhter Atemfrequenz und SOFA Score (89.7 % der Patient\*innen mit SOFA Score 2-3 und 88.7 % der Patient\*innen mit SOFA Score  $\geq 4$ ;  $p = 0.528$ ).

Bei den erwachsenen Patient\*innen lag der durchschnittliche systolische Blutdruck bei 101.5 mmHg (95%CI [90.3-116.0]). Bei 50.0 % der Patient\*innen lag der systolische Blutdruck zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme bei  $\leq 100$  mmHg. Es gab keinen signifikanten Zusammenhang

zwischen Patient\*innen mit Blutdruck von  $\leq 100$  mmHg und SOFA Score 2-3 oder SOFA Score  $\geq 4$  (20.5 % vs. 32.3 %;  $p = 0.83$ ).

Ein Zusammenhang zwischen Mortalitätsrate und erhöhter Atemfrequenz ( $\geq 22$ /min: 31.6 %;  $< 22$  /min: 41.7 %,  $p = 0.346$ ) oder verringertem systolischen Blutdruck ( $\leq 100$  mmHg: 29.1 %;  $> 100$  mmHg: 36.4 %,  $p = 0.271$ ) wurde nicht ermittelt.

Der qSOFA Score konnte (unabhängig von der Erfassung der 28-Tage Mortalität) bei 149 Patient\*innen erfasst werden (siehe Kapitel 4.3).

Nachdem der SOFA Score von  $\geq 2$  als Maßstab festgelegt wurde, lag die Quote für die korrekte Diagnose einer Sepsis durch den qSOFA Score bei 54.3 %. Bei Patient\*innen mit einem höheren ( $\geq 4$ ) im Vergleich zu einem niedrigeren SOFA Score (2 oder 3), war die Präzision signifikant besser (72.6 % vs. 39.7 %;  $p < 0.001$ ) (siehe Abbildung 10). Die Präzision des qSOFA Scores für die Diagnose einer Sepsis lag bei 66.7 %. Von 54 erwachsenen Patient\*innen, bei denen keine Sepsis vorlag, wurde bei 36 ein qSOFA Score von  $< 2$  ermittelt. Der positive prognostische Wert des qSOFA Scores ( $n = 140$ ) bei der Diagnose einer Sepsis lag bei 80.4 %, der negative prognostische Wert bei 36.0 %.

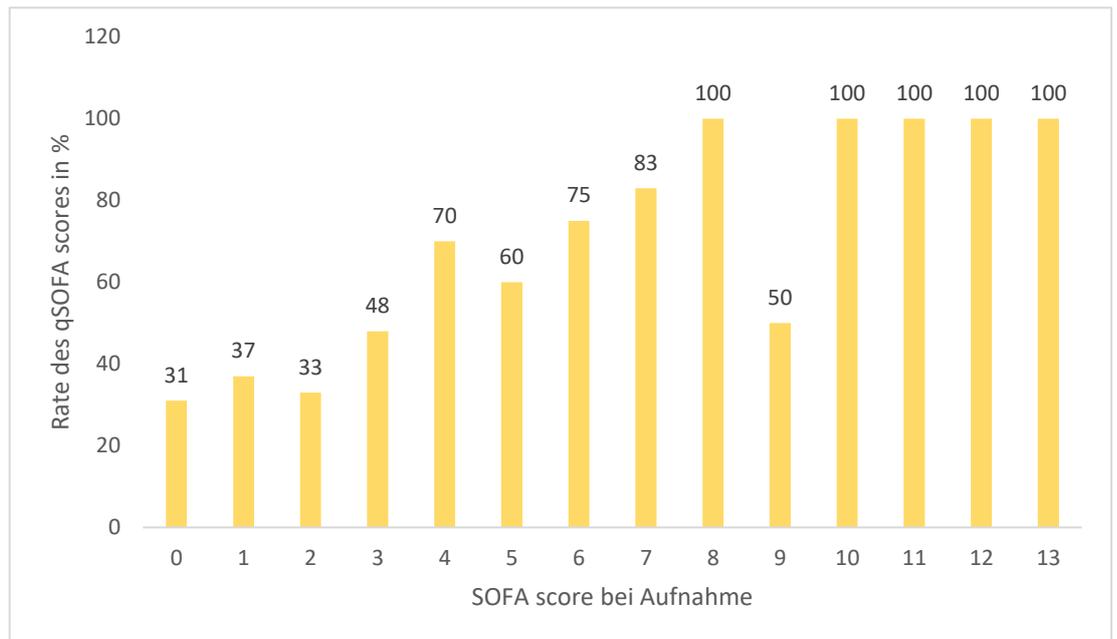


Abbildung 10: Rate an Patient\*innen mit positivem qSOFA Score ( $\geq 2$ ) aus [Fuchs et al., 2021]

#### 4.5.2.4 Follow-up

Für 53 der 170 Patient\*innen (31.2 %) war das Ermitteln von Follow-up Daten des SIRS, SOFA und qSOFA Scores nach 48 Stunden möglich. Davon waren 14 (26.4 %) bereits verstorben. Bei 53.8 % (n = 21) Patient\*innen mit vollständigen Follow-up Daten konnte ein Sinken des SOFA Scores festgestellt werden. 28.2 % (n = 11) blieben unverändert und bei 17.9 % (n = 7) stieg der SOFA Score an. Patient\*innen bei denen kein Absinken des SOFA Scores verzeichnet werden konnten, wiesen eine signifikant höhere Mortalitätsrate auf als solche, bei denen der SOFA Score gesunken war (50.0 % vs. 19.0 %,  $p = 0.041$ ). Dies galt nicht für den SIRS und qSOFA Score (Tabelle 10).

Tabelle 10: Mortalität nach 48 Stunden ( $\pm 24$  h)

Mortalität (%)			
Score	Bei Follow-up gesunken	Bei Follow-up gleich oder gestiegen	<i>P</i>
<i>SIRS</i>	26.7	37.5	0.367
<i>SOFA</i>	19.0	50.0	0.044
<i>qSOFA</i>	14.3	42.3	0.171

### 4.5.3 Keimnachweise

Es bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen positiven Keimnachweisen und SOFA, qSOFA Score oder SIRS Werten. Jedoch zeigten Patient\*innen mit einem SOFA Score von  $\geq 5$  eine Tendenz zu positiven Keimnachweisen in 17.8 % der Fälle, im Gegensatz zu 8.1 % bei einem SOFA Score von 2-4 ( $p = 0.201$ ). Ein SOFA Score von  $\geq 5$  stand in signifikantem Zusammenhang mit einem Nachweis Gram-negativer Bakterien (11.1 % vs. 2.4 %,  $p = 0.028$ ), aber nicht mit Gram-positiven Bakterien oder *Candida spp.*

Insgesamt lag die Sterberate bei Patient\*innen mit positivem Keimnachweis bei 40.0 % und bei Patient\*innen mit sterilen Blutkulturen lediglich bei 28.1 % ( $p = 0.34$ ). Bei Patient\*innen bei denen *Candida spp.* nachgewiesen werden konnte ( $n = 2$ ), lag die Mortalität bei 100.0 %, bei Patient\*innen mit Gram-negativer Sepsis bei 42.9 % (3/7) und bei Patient\*innen mit Gram-positiver Sepsis bei 16.7 % (1/6) (Abbildung 11). Keiner der Werte weist jedoch einen signifikanten Zusammenhang zwischen Auftreten der Keime und Mortalität auf.

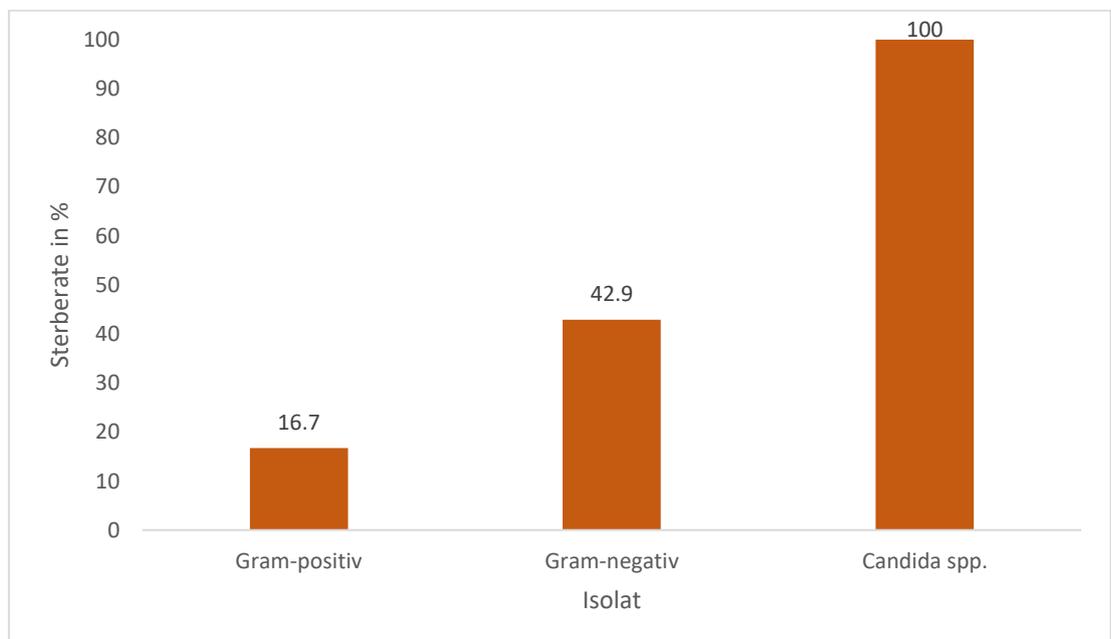


Abbildung 11: Mortalität nach Keimnachweis aus [Fuchs et al., 2021]

#### 4.5.4 Einfluss der Therapie

Der Großteil der Patient\*innen der Studie wurde bei Aufnahme ins ATRH mit Antibiotika behandelt (70.0 %, 119/170). Alle Antibiotikatherapien wurden nach empirischen Vorgaben durchgeführt. 74.8 % der Patient\*innen, denen Antibiotika verabreicht wurden (89/119), erhielten mehr als einen Wirkstoff. Durch die Ärzt\*innen des ATRH wurden genauso viele Patient\*innen, bei denen eine Sepsis diagnostiziert wurde mit Antibiotika behandelt, wie solche, bei denen keine Sepsis vorlag ( $\geq 2$  Antibiotikasubstrate, 52.4 % vs. 52.3 %,  $p = 0.592$ ). Weiterhin bestand kein signifikanter Unterschied im SOFA Score zwischen Patient\*innen, die eine kombinatorische Antibiotikatherapie und solchen, die eine Monotherapie erhielten (SOFA Score  $\geq 4$ , 46.1 % vs. 34.6 %,  $p = 0.085$ ). Der qSOFA Score hingegen war signifikant häufiger positiv bei Patient\*innen, die eine kombinatorische Antibiotikatherapie erhielten gegenüber denen, die eine Monotherapie erhielten (qSOFA Score  $\geq 2$ , 63.9 % vs. 44.1 %,  $p = 0.015$ ). Die am häufigsten eingesetzte Substanz der Antibiotikatherapie war Ceftriaxon (87.4 %,  $n = 104$ ), gefolgt von Metronidazol (30.2 %,  $n = 36$ ) in Kombination mit Vancomycin (22.7 %,  $n = 27$ ) (Abbildung 12).

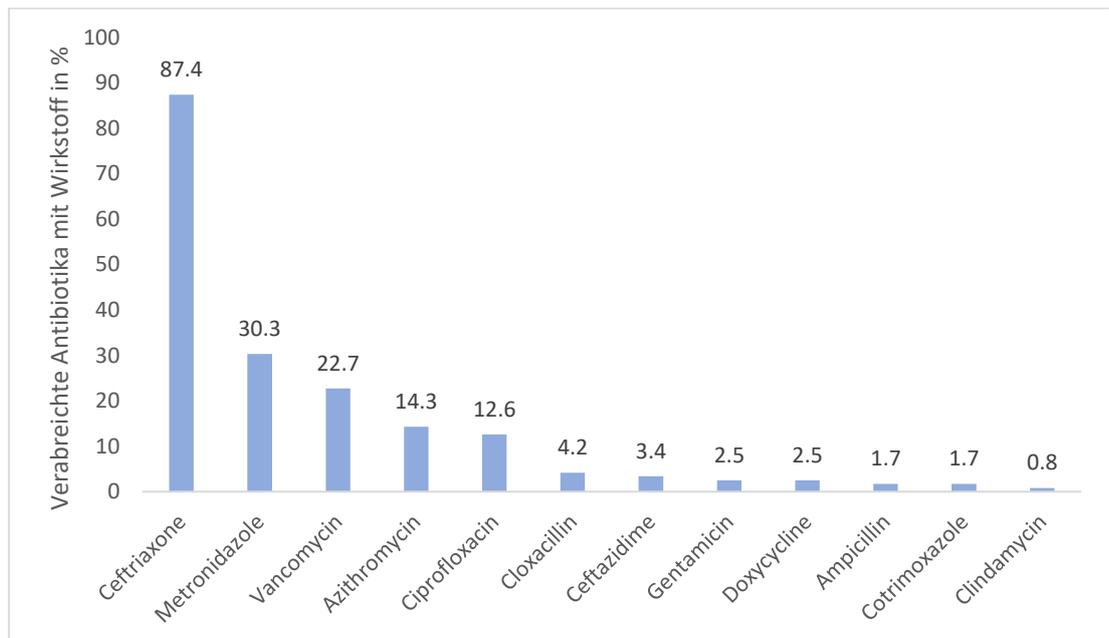


Abbildung 12: Verteilung der eingesetzten Antibiotika ( $n = 119$ ) [Fuchs et al., 2021]

Ein signifikanter Anteil an Patient\*innen, die laut SOFA Score an einer Sepsis litten, erhielten keine Antibiotikabehandlung (30.0 %, n =51). Einen signifikanten Zusammenhang zwischen Mortalität und Einsatz oder Ausbleiben einer Antibiotikatherapie gab es jedoch nicht (32.7 % [32/98] vs. 21.1 % [8/38],  $p = 0.13$ ). Bei Einsatz von Ceftriaxon wurde eine signifikant höhere Mortalität nachgewiesen (35.7 % vs. 19.2 %,  $p = 0.03$ ). Gleiches gilt für Antibiotikabehandlungen mit Metronidazol (43.8 % vs. 25.0 %,  $p = 0.037$ ). Beim Einsatz von Vancomycin konnte keine signifikant erhöhte Mortalität ermittelt werden (31.6 % vs. 29.1 %,  $p = 0.508$ ). Die Mortalität bei Patient\*innen, die mehrere Antibiotikawirkstoffe erhielten lag bei 34.7 %, bei Patient\*innen die nur einen Wirkstoff verabreicht bekamen bei 29.6 %, was keinen signifikanten Unterschied ergab ( $p = 0.410$ ).

Den Antibiotikaresistenzen zufolge war eine antibiotische Substanz in 27.8 % der Fälle (5/18) gegen das isolierte Pathogen wirksam. Isolierte Pathogene waren zu 44.4 % (4/9) anfällig für die Behandlung mit Ceftriaxon, zu 50.0 % (1/2) für die Behandlung mit Ciprofloxacin und zu 33.3 % (1/3) für die Behandlung mit Vancomycin. Metronidazol wurde häufig in kombinierten Therapien eingesetzt, jedoch wurden keine anaeroben Bakterien isoliert. Alle Patient\*innen, bei denen das isolierte Pathogen auf zumindest eines der verschriebenen Antibiotika reagierte, überlebten. Die Mortalität bei Patient\*innen bei denen keines der verschriebenen Antibiotika gegen die isolierten Organismen wirkte lag bei 55.6 % ( $p = 0.098$ ).

## 5 Diskussion

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Prävalenz und Mortalität durch Sepsis und die dabei mit einer hohen Mortalität assoziierten Erreger, sowie deren Antibiotikaresistenzen in Oromia, Äthiopien, zu erfassen. Zudem sollten der SOFA und der qSOFA Score in ihrer Praktikabilität im Setting eines Krankenhauses in SSA evaluiert werden. Auch die sozioökonomischen und medizinischen Parameter, die Einfluss auf den Verlauf und die Mortalität bei Sepsispatient\*innen haben, sollten ermittelt werden. Anlass für die durchgeführte Studie war ein Mangel an entsprechenden Daten, die sowohl Maßnahmen der Prävention ermöglichen können, aber auch als Basis für die empirische Therapie dienen können. Damit sollte die Studie zur Schließung der entsprechenden Wissenslücken in Subsahara Afrika, das einen erheblichen Teil der Sepsis-Krankheitslast trägt, beitragen.

### 5.1 Methodendiskussion

Zur umfassenden Erhebung der Daten bei den eingeschlossenen Patient\*innen wurden unterschiedliche Methoden eingesetzt. Zu Beginn der Studie steht der Fragebogen, welcher bei allen Patient\*innen der Studie eingesetzt wurde (siehe Anhang). Dieser hat sich während der Datenerhebung am ATRH in Teilen als nicht praktikabel erwiesen und musste im Verlauf angepasst werden. Wie aus dem im Anhang dargestellten Fragebogen hervorgeht, erfasst dieser umfangreichen demografischen Daten zu den Patient\*innen, von denen für die vorliegende Arbeit nur ein kleiner Teil in die Datenauswertung einbezogen wurde. Zahlreiche zusätzliche Informationen wie beispielsweise Frage 3 aus dem sozioökonomischen Bereich: „How many people live with you in one household?“, wurden für diese Arbeit nicht verwendet. Bei den Folgestudien wurde der zu erhebende Datensatz unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Studie insgesamt verschlankt.

Bezüglich der mikrobiologischen Untersuchung der Blutproben wäre eine Streichung der Zweitprüfung sämtlicher Proben im Sinne einer Qualitätskontrolle durch das Universitätsklinikum in Düsseldorf anzudenken. Diese doppelte Prüfung der Blutproben war ein hoher Kosten- und

Aufwandsfaktor in der Studie. Da sich trotz einiger Korrekturen bei der Bestimmung der Keime keine grundlegenden Änderungen der Daten durch die Kontrolle der Ergebnisse in Deutschland ergeben haben, sollte überlegt werden, diese auszulassen oder lediglich in Stichproben durchzuführen. Dies würde Kosten sparen und den Ablauf der Studie effizienter gestalten.

Ein weiterer Faktor, der die Methode der Studie beeinflusst ist die Höhenlage des Studienortes (2450 m über dem Meeresspiegel) und die damit einhergehenden Änderungen der Standardwerte für Atemfrequenz und Blutdruck bei den Patient\*innen. Hier sind eigens zu ermittelnde Standardwerte erforderlich, um die Validität der Daten zu garantieren.

In unserem Fragebogen wird die Diagnose der Ärzt\*innen abgefragt, wobei hierbei nicht explizit gefragt wurde, ob die Patient\*innen zusätzlich zum postulierten Infektfokus auch septisch sein könnten. In den meisten Fällen war die Frage mit der offensichtlichsten Antwort („wound infection“, „respiratory tract infection“) abgegolten. Der Rückschluss, die lokalen Ärzt\*innen hätten die Diagnose „Sepsis“ in sehr vielen Fällen verfehlt, ist deshalb zweifelhaft.

## 5.2 Ergebnisdiskussion

### 5.2.1 Studienpopulation

Die Studienpopulation war mit 51.2 % Männern und 48.8 % Frauen recht ausgeglichen und es waren alle Altersgruppen vertreten, weshalb die Studienpopulation als repräsentativ eingestuft werden kann [Bortz & Döring, 2006]. Auch der Anteil an Patient\*innen, die unter 18 Jahren waren und somit für eine Datenerhebung für den qSOFA Score entfielen, war nicht so erheblich, dass der Datensatz für die Analyse des qSOFA Scores nicht ausreichend gewesen wäre (n = 140) [Cohen, 1988; Ryan, 2013].

Zwar wurde mit 11.8 % eine für SSA überdurchschnittlich häufige HIV-Infektion bei den Sepsispatient\*innen diagnostiziert, jedoch ergab sich hier keine Korrelation zur Mortalitätsrate. Diese erhöhte Diagnose von HIV/AIDS bei Sepsispatient\*innen wurde bereits in anderen Sepsis Studien in SSA festgestellt [Waite et al., 2015; Rudd & Tutaryebwa, 2017]. Diese Erkenntnis legt einen möglichen Zusammenhang zwischen dem HIV-Status und dem Auftreten von Sepsis bei Patient\*innen nahe.

Fast ein Viertel der Patient\*innen war untergewichtig (23.5 %). Zwar stehen keine Vergleichsdaten von der allgemeinen Bevölkerung zur Verfügung, jedoch sind Anzeichen für Mangelernährung und niedrigen BMI ( $<20 \text{ kg/m}^2$ ) in der Bevölkerung Äthiopiens gängig [Alemu & Lindtjørn, 1995]. Auch hier konnte keine Korrelation zur Mortalitätsrate durch Sepsis ermittelt werden. Mit Ausnahme von erhöhtem Alter ( $>65$  Jahre) (welches generell mit erhöhter Mortalität assoziiert ist), wurde insgesamt keine Korrelation zwischen den medizinischen oder sozioökonomischen Daten und Mortalität ermittelt. Dies ist vorläufig ein Indikator dafür, dass diese Parameter zum einen nicht zwingend für eine Sepsis-Diagnose erfasst werden müssen, zum anderen kein Grund für eine erhöhte Besorgnis oder abgeänderten Therapie im Falle einer Sepsis sind. Allerdings gibt es Belege dafür, dass sozioökonomische Faktoren der Patient\*innen durchaus Einfluss auf die Mortalität bei den meisten Erkrankungen haben [Dragano et al., 2020; Wachtler et al., 2020]. Daher gilt die Erfassung dieser Daten als sinnvoll. Patient\*innen im Alter von über 65 Jahren, bei denen eine Sepsis diagnostiziert wird, sollten stets als Risikopatient\*innen identifiziert werden [Hagel et al., 2013].

### 5.2.2 Charakterisierung der Sepsis

Nur in 12.4 % der Fälle wurde eine Sepsis vom medizinischen Personal im ATRH diagnostiziert, wenn diese laut gültiger Definition vorlag. Dies ist ein Hinweis darauf, dass die medizinischen Mitarbeiter\*innen entweder nicht ausreichend mit dem Krankheitsbild und der Diagnosestellung der Sepsis vertraut waren, oder dass zumindest ein zu geringes Bewusstsein für das Vorhandensein dieser Erkrankung bestand. Da das ATRH zu einem der Krankenhäuser mit erhöhtem Standard gehört [UKD, 2022; HKP-Africa, 2022], ist davon auszugehen, dass die Identifikation von Sepsispatient\*innen in anderen Krankenhäusern ähnlich unzureichend, wenn nicht sogar unpräziser ausfällt. Da das ATRH zudem für die krankenhausmedizinische Versorgung von etwa 3.5 Millionen Menschen zuständig ist und die Sepsis in SSA in der Inzidenz steigend ist [Fuchs et al. 2021], ist dieses Defizit als prekär einzustufen.

Zwar war die Sterberate derer Patient\*innen, bei denen die Sepsis nicht initial diagnostiziert wurde, nicht signifikant höher als bei denjenigen bei denen die Sepsis sofort erkannt wurde (28.6 % vs. 29.5 %,  $p = 0.61$ ), jedoch kann dieser Fakt möglicherweise darauf zurückgeführt werden, dass zum Zeitpunkt der Datenerhebung im Rahmen unserer Studie zusätzliches medizinisches Personal im ATRH tätig war und einen gesonderten Fokus auf die möglicherweise vorliegende Sepsis gelegt hat, wodurch diese in der Folge zeitnah erkannt wurde. Eine erhöhte Mortalität durch die nicht-Diagnose der Sepsis in SSA ist demnach durchaus wahrscheinlich und alarmierend. Da die am häufigsten diagnostizierten Ursachen für eine Sepsis am ATRH Atemwegserkrankungen (32.9 %) und Fiebererkrankungen (20.0 %) waren, ist hier ein besonderer Fokus zu setzen. Diese Daten stimmen auch mit Angaben überein, denen zufolge Atemwegserkrankungen, wie beispielweise Tuberkulose, oder Fiebererkrankungen, wie zum Beispiel Malaria, in Ländern in SSA vermehrt auftreten [Kwenti, 2018]. Atemwegs- und Fiebererkrankungen stellen im Falle einer Sepsis in SSA eine besondere Gefahr dar.

Mit der Mortalitätsrate von 23.5 % während der Studie, lag diese höher als in Ländern mit höherem Durchschnittseinkommen (17.9 %) [Bauer et al., 2021; Kaukonen et al., 2014; Stoller et al., 2016], jedoch nicht über den beschriebenen Werten für andere Länder mit niedrigem oder mittlerem Einkommen (z. T. >30 %) [Hamer et al., 2015; Jacob et al., 2009; Waitt et al., 2015]. Zwar war eine Analyse der Therapiequalität nicht Teil der vorliegenden Studie, jedoch ist davon auszugehen, dass sich die begrenzten Diagnose- und Therapiemöglichkeiten, sowie ein Mangel an speziell geschultem Personal negativ auf die Sterberate auswirken.

Gleichzeitig muss bei der Betrachtung der Daten beachtet werden, dass bei Patient\*innen im Rahmen unserer Studie zusätzliche Diagnostik, beispielsweise die Ermittlung der Leber- und Nierenwerte durchgeführt wurde. Diese gehört in Deutschland zur Basisdiagnostik, wurde am ATRH jedoch aus Kostengründen nicht standardmäßig durchgeführt. Dadurch konnten gegebenenfalls bessere Therapieentscheidungen getroffen werden, was die Mortalitätsrate beeinflusst haben kann.

### 5.2.3 Prognostische Werte und Praktikabilität der Scores

Wie zu erwarten, zeigen die Studienergebnisse einen signifikanten Anstieg der Mortalitätsrate bei Zunahme der Schwere der Sepsis, wie sie auch durch die Evaluation durch den SOFA und qSOFA Score angezeigt wurden.

#### 5.2.3.1 SIRS-Kriterien

Die Evaluation der SIRS-Kriterien zeigt keinen signifikanten Anstieg der Mortalität bei höherer Anzahl positiver SIRS-Kriterien (SIRS 2: 31.0 %, SIRS 3: 28.0 %, SIRS 4: 31.3 %;  $p = 0.923$ ). Zwar ist davon auszugehen, dass die SIRS-Kriterien einen Hinweis auf die Schwere der Sepsis geben, jedoch zeigen die hier vorliegenden Daten der Studie, dass die SIRS-Kriterien für eine Vorhersage der Mortalität bei Sepsispatient\*innen in SSA nicht ausreichend sind, was den Studiendaten zur Präzision der SIRS-Kriterien aus westlichen Ländern entspricht [Levy et al., 2003; Khwannimit et al., 2018].

#### 5.2.3.2 SOFA Score

Anders als bei den SIRS-Kriterien, ergab die Studie einen Anstieg der Mortalitätsrate bei steigendem SOFA Score, welcher sogar statistisch signifikant war ( $p < 0.001$ ). Zwar gibt der SOFA Score Werte bis 13 an, jedoch lag die Sterblichkeitsrate bei einem Score von 5 bereits bei 18.52 % und erreicht bei einem SOFA Score von 7 ihren Höchststand (22.69 %). Er hat, ähnlich wie in westlichen Ländern [Khwannimit et al., 2018], demnach auch für Patient\*innen in SSA einen sehr guten prognostischen Wert. Die Ermittlung des SOFA Scores beinhaltet allerdings invasive Maßnahmen an Patient\*innen und ist teuer und aufwendig in seiner Erhebung. Daher ist er trotz seiner guten prognostischen Ergebnisse nicht für den alltäglichen Einsatz in SSA-Regionen praktikabel, wo die Ressourcen sehr begrenzt sind.

### 5.2.3.3 qSOFA Score

Obwohl der prognostische Wert des qSOFA Scores mit einer Signifikanz assoziiert war ( $p = 0.001$ ) war seine Spezifität zur Diagnose der Sepsis bei erwachsenen Patient\*innen in der Studie, gering (Sterblichkeitsrate qSOFA 0: 0 %, qSOFA 1: 17.4 %, qSOFA 2: 44.4 %, qSOFA 3: 66.7 %), was auch durch die Follow-up Daten bestätigt wurde. Allerdings war die Spezifität für die Diagnose einer Sepsis mit 54.3 % der Patient\*innen mit nachgewiesener Sepsis nach gültiger Definition die einen SIRS Wert von  $\geq 2$  hatten, vergleichsweise höher als die Spezifität bei vorherigen Studien (16.3-32 %). Insgesamt lag die Präzision zur Diagnose der Sepsis des qSOFA Scores mit 66.7 % in der vorliegenden Studie unter dem bekannten Präzisionswert von 96.1-98 % [Dorsett et al., 2017; Askim et al., 2017; Williams et al., 2017]. Wichtig zu beachten ist hierbei der hohe Anteil an Patient\*innen, bei denen eine erhöhte Atemfrequenz festgestellt wurde ( $\geq 22$ /min: 31.6 %;  $< 22$  /min: 41.7 %,  $p = 0.346$ ). Hier könnte ein Zusammenhang zur hohen Lage des Studienzentrums (2450 m) bestehen und dem damit einhergehenden niedrigeren Luftdruck. Das könnte die Datenerhebung für den qSOFA Score beeinflusst haben, da bekannt ist, dass Atemfrequenz, Sauerstoffsättigung und Blutdruck durch Höhenlagen bedingt werden und somit die Normalwerte für diese Parameter am Studienort verändern [Beall, 2007]. Ein solcher Zusammenhang wurde auch in einer Folgestudie von Früh et al. [2021] bestätigt.

Obwohl die Präzision des qSOFA Scores zur Diagnose der Sepsis in der vorliegenden Studie negativ von bereits veröffentlichten Werten in der Literatur abweicht, erscheint der qSOFA Score im Umfang bzw. Aufwand der Erhebung als passendes Werkzeug in Ressourcen-limitierten Gebieten. Ein einfach zu erhebender Score, für den keine tiefergehenden medizinischen Vorkenntnisse oder wesentliche apparative Diagnostik benötigt wird, wäre kostengünstig und für den Einsatz in SSA. Durch eine lokale Adaptation der Grenzwerte für die einzelnen Parameter könnte ggf. eine Verbesserung der Sensitivität und Spezifität erreicht werden.

#### *5.2.3.4 Verringerte PaO<sub>2</sub>-Werte am Studienzentrum*

Wie unter Kapitel 5.2.3.3 bereits erwähnt, ist davon auszugehen, dass die hohe Lage des Studienzentrums Einfluss auf die im Rahmen des SOFA und qSOFA Scores erhobenen Daten zu Atemfrequenz und Blutdruck genommen hat. Zwar bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen Mortalitätsrate und erhöhter Atemfrequenz oder verringertem Blutdruck ( $p = 0.528$ ), jedoch ist dies ein Einflussfaktor, der nicht unbeachtet bleiben sollte.

Der von uns gemessene arterielle Sauerstoffpartialdruck war bei den meisten Patient\*innen verringert (durchschnittlich 101.5 mmHg). Es ist anzunehmen, dass dies physiologische Folge der erhöhten Lage des Studienzentrums auf 2450 m ist. Obwohl jedoch der Sauerstoffpartialdruck in unserer Studienpopulation im Mittel deutlich verringert war, war es die Sauerstoffsättigung des Blutes nicht. Es ist anzunehmen, dass ein adaptiver Mechanismus für diesen Umstand ursächlich ist. Da der Sauerstoffpartialdruck im SOFA Score zur Errechnung des Horowitz Quotienten herangezogen wird, spielt dieser Umstand für die Ermittlung des SOFA Score an unserem Studienzentrum eine erhebliche Rolle. Da es in der Literatur keine höhenadaptierten Werte für den Horowitz-Quotienten im SOFA Score gibt, wurde hier keine Korrektur vorgenommen. Es sind deshalb besonders viele Studienteilnehmer\*innen wegen eines geringen Horowitz-Quotienten als septisch klassifiziert worden, welche möglicherweise unter Normalbedingungen nicht als solche gegolten hätten.

#### *5.2.3.5 Vergleich der Scores auf praktische Anwendbarkeit am Studienzentrum*

Die Erhebung des SOFA Scores ist mit der Durchführung einer arteriellen Blutgasanalyse verbunden. Eine solche Analyse setzt die Verfügbarkeit entsprechender Laborgeräte voraus. Das im ATRH installierte Radiometer ABL war zum Zeitpunkt der Studie nicht in Betrieb, weil es Wartungsschwierigkeiten gab. Ebenfalls war das Personal des ATRH in der Nutzung des Gerätes nicht geschult. Eine Erhebung des SOFA Scores wäre

für das Krankenhauspersonal am Studienort zum Zeitpunkt der Studie also gar nicht möglich gewesen. Zusätzlich zur Blutgasanalyse werden bei der Bestimmung des SOFA Scores die Thrombozytenzahl, der Serum-Bilirubinwert sowie der Serum-Kreatininwert erhoben. Die Bestimmung dieser Laborwerte setzt ebenfalls die Verfügbarkeit entsprechender Geräte sowie von geschultem Personal voraus. Das ATRH ist im Allgemeinen hinreichend ausgestattet, diese Laborwerte bei jedem\*r Patient\*in initial und im Verlauf zu bestimmen. Die Kosten für medizinische Prozeduren und Laboranalysen werden in Äthiopien von den Patient\*innen privat bezahlt. Da die Kosten für die Bestimmung des Serum-Bilirubinwertes sowie des Serum-Kreatininwertes für die Patient\*innen relativ hoch sind, werden diese nur bei entsprechend strenger Indikation durchgeführt. Es ist deshalb anzunehmen, dass eine entsprechende Laboruntersuchung zur frühen Diagnostik der Sepsis von als Risikopatient\*innen identifizieren Patient\*innen häufig abgelehnt wird.

Der qSOFA Score ist eine sehr unkomplizierte, kostenlose und schnelle Methode zur klinischen Evaluation eines\*r Patient\*in und kann innerhalb weniger Minuten von entsprechend geschultem Personal am Patientenbett erhoben werden. Das ATRH verfügt über ausreichend medizinisch geschultes Personal, um den qSOFA Score bei jedem\*r Patient\*in anzuwenden.

Die SIRS-Kriterien umfassen neben einfachen klinischen Parametern die Bestimmung der Leukozytenzahl. Die Leukozytenzahl ist in einem einfachen Blutbild enthalten, welches am ATRH bei Patient\*innen mit klinischen Zeichen einer Infektion routinemäßig erhoben wird. Die klinischen Parameter der SIRS-Kriterien können von entsprechend geschultem Personal innerhalb weniger Minuten am Patientenbett erhoben werden. Das ATRH verfügt über ausreichend medizinisch geschultes Personal und technische Ausstattung, um auch die SIRS-Kriterien bei jedem\*r Patient\*in zu bestimmen.

Demzufolge sind von den drei in der Studie getesteten Verfahren der qSOFA Score und die SIRS-Kriterien für das ATRH tatsächlich praktikabel anwendbar. Der SOFA Score fällt durch seinen technischen und finanziellen Aufwand bedingt raus.

#### 5.2.4 Mikrobiologische Untersuchungen, Keimspektrum

Die mikrobiologischen Untersuchungen ergaben eine identische Häufigkeit für Gram-positive Kokken und Gram-negative Stäbchen von 44.4 %, jedoch war die Mortalitätsrate bei Patient\*innen mit Infektionen durch Gram-negative Erreger deutlich höher als bei solchen mit Gram-positiven Erregern (16.7 % vs. 42.9 %). Unter den Patient\*innen, die mit Hefen der Gruppe *Candida spp.* infiziert waren, lag die Todesrate bei 100 % und war somit am höchsten. Zwar ergab sich für keine der Daten eine Signifikanz, dies ist jedoch auf die insgesamt kleinen Datensätze für die jeweiligen Isolate zurückzuführen [Cohen, 1988; Ryan, 2013]. Es besteht die Möglichkeit, dass der effektive Einsatz von Antibiotika die Daten beeinflusst hat, da dieser bei Patient\*innen mit Gram-positiven Isolaten effektiver war als bei solchen mit Gram-negativen Isolaten oder Pilzinfektionen.

Aufgrund der hohen Lage des Studienzentrums (2450 m über dem Meeresspiegel), spielten Malariaerkrankungen keine entscheidende Rolle innerhalb der Studienpopulation; anders als bei anderen Sepsis-Studien in SSA. Es wurde kein Fall von *P. falciparum* Malaria diagnostiziert und drei Fälle von *P. vivax* Malaria verliefen in der Studie nicht tödlich.

Bei den Gram-negativen Blutkulturen mit Antibiotikaresistenzen wurden am häufigsten die Resistenzgene *bla*CTX-M-1 (62.5 %) und *bla*TEM (62.5 %) festgestellt. Obwohl Carbapeneme im ARTH nur in absoluten Ausnahmefällen eingesetzt werden, wurden in 25 % der Fälle Pathogene isoliert, die Carbapenemasen (NDM-1 und OXA-51) trugen. Diese Entdeckung deckt sich mit den Angaben anderer Studien aus Äthiopien, die von einem Vorherrschen von Genen für ESBL und (seltener) Carbapenemasen in Gram-negativen Isolaten berichten [Zeynudin et al., 2018; Pritsch et al., 2017].

Diese Daten geben demnach Hinweis darauf, dass Sepsispatient\*innen in SSA, die mit Gram-negativen Bakterien infiziert sind, als Risikopatient\*innen identifiziert werden müssen, und hier die Behandlungsmöglichkeiten gegebenenfalls noch weiter erforscht und optimiert werden sollten. Gleiches gilt für die Sepsis durch *Candida spp.* als Erreger.

### 5.2.5 Einfluss der Therapie

Obwohl Sepsis bei der initialen Untersuchung durch das medizinische Personal des ATRH nur in 12.3 % der Fälle diagnostiziert wurde, erhielt eine Mehrheit der Patient\*innen eine Antibiotikatherapie, in vielen Fällen sogar mit mehreren Wirkstoffen. Mehr als zwei Drittel der Patient\*innen erhielten bei stationärer Aufnahme eine Form der Antibiotikatherapie (70 %).

Patient\*innen mit schwerem Krankheitsverlauf laut qSOFA Score erhielten eher eine kombinatorische Antibiotikabehandlung. Jedoch war die Behandlung mit Antibiotika, gemessen an der mikrobiologischen Testung, nur in 10.6 % der Fälle nachweislich effektiv. Mehr als die Hälfte aller Patient\*innen (56 %), bei denen in bakteriellen Isolaten der Blutkulturen Erreger mit Resistenzen gegen die verabreichten Medikamente nachgewiesen wurden, verstarben. Alle Patient\*innen bei denen mindestens einer der Wirkstoffe bei einer kombinatorischen Antibiotikabehandlung nachweislich wirksam war, überlebten hingegen bis zum Ende des Follow-ups.

Ceftriaxon war das am häufigsten verwendete Antibiotikum (87.4 %). Jedoch war die Anzahl an Ceftriaxon-Resistenzen in Gram-negativen Isolaten hoch (50 %). Dies könnte den Zusammenhang zwischen erhöhter Mortalität und Behandlung mit Ceftriaxon erklären ( $p = 0.03$ ). Des Weiteren war eine Metronidazol-Therapie mit einer erhöhten Mortalitätsrate assoziiert ( $p = 0.037$ ). Es wurden keine Pathogene isoliert, bei denen Metronidazol wirkungsvoll war. Jedoch müssen auch diese Daten mit Vorsicht betrachtet werden, da der Datensatz nicht sehr groß ist ( $n = 36$ ) [Cohen, 1988; Ryan, 2013].

Die hier erfassten Daten geben Hinweis darauf, dass die empirische Behandlung mit Ceftriaxon und Metronidazol bei Sepsispatient\*innen in SSA hinterfragt werden sollte. Außerdem sind sie Indiz dafür, dass bei verringerten medizinischen Ressourcen und nur beschränkten Möglichkeiten, Blutkulturen zu untersuchen, bei einer Sepsis eine kombinierte Antibiotikatherapie besser für eine positive Therapie ist.

Die Mortalitätsrate der Studie kann auch durch das Ausbleiben einer Antibiotikabehandlung beeinflusst worden sein, denn ein signifikanter Anteil

an Patient\*innen die einen positiven SOFA Score aufwiesen, demnach also an einer Sepsis litten, erhielt keine Antibiotikatherapie (30.0 %). Zwar wurde kein signifikanter Zusammenhang zwischen Sterblichkeitsrate und vorgenommener Antibiotikatherapie ermittelt ( $p = 0.098$ ), dennoch ist es medizinischer Konsens, dass eine effektive Antibiotikabehandlung eine der wichtigsten Therapiemaßnahmen bei Sepsis ist, und somit wichtig für deren Behandlung [Rahmel, 2018].

Ein Zusammenhang zwischen Ausbleiben der Verabreichung intravenöser Flüssigkeit und Sterberate wurde nicht ermittelt. Dennoch ist es ebenfalls medizinischer Konsens, dass eine rechtzeitige intravenöse Flüssigkeitssubstitution eine wichtige Therapiemaßnahme der Sepsis ist, und somit wichtig für deren Behandlung [Rahmel, 2018]. Allerdings gibt es Hinweise darauf, dass in Afrika eine intensive Flüssigkeitstherapie mit erhöhter Mortalität assoziiert ist [Maitland et al., 2011]. Die Ursachen dafür sind nicht ganz klar. Es wird angenommen, dass das Fehlen von Beatmungsmöglichkeiten und die Phase der Sepsis in der die Patient\*innen sich befinden hier Einflussfaktoren sind.

Hier kann bezüglich Antibiotikatherapie und Flüssigkeitssubstitution jedoch argumentiert werden, dass aufgrund der, wie in Kapitel 5.2.3.4 beschrieben, anzunehmenden erhöhten Rate an fälschlich als septisch klassifizierten Patient\*innen unter den Studienteilnehmer\*innen eine hohe Anzahl an Patient\*innen trotz fehlender Therapie überlebt haben. Hierdurch kann der Zusammenhang einer fehlenden Antibiotika- und einer ausbleibenden oder intensiven Infusionstherapie und erhöhter Mortalität bei Sepsispatient\*innen in unserer Studie verschleiert worden sein. Es ist wahrscheinlich, dass die Faktoren am ehesten der unter Umständen schädliche Effekt einer intensiven Flüssigkeitstherapie [Maitland et al., 2011] ist oder die Tatsache, dass die allgemeine Antibiotikatherapie aufgrund von Resistenzen nicht effektiv sind. Auch eine ineffektive Antibiotikatherapie ist als Therapie zu werten.

### 5.2.6 Antibiotikaresistenzen

Unsere Studie hat ergeben, dass bei den Gram-negativen Blutkulturen häufig Antibiotikaresistenzen auftraten (bis zu 83.5 %). Gegen die am ATRH

regelmäßig verwendeten antibiotischen Wirkstoffe Sulfonamid und Lincosamid wurden ebenfalls Antibiotikaresistenzen ermittelt (83.3 % und 28.6 %).

Obwohl Antibiotikaresistenzen ein globales Problem darstellen, gibt es nur unzureichende Daten zu Antibiotikaresistenzen in Ressourcen-limitierten Ländern [Fuchs et al., 2021; Tufa et al., 2022]. Antibiotikatherapien werden zumeist auf rein empirischer Grundlage verfolgt, bis der eigentliche Keim identifiziert ist. Diese Daten benötigt man zur besseren Steuerung der empirischen Therapie. In dieser Studie ergab sich keine positive Auswirkung von empirischer Antibiotikabehandlung auf die Mortalitätsrate ( $p = 0.13$ ). Dies spiegelt sehr wahrscheinlich die erhöhte Antibiotikaresistenz wider, die auch bei unserem Patientenstamm vorlag (55.6 %). Generell lagen in der Studie nicht viele positive Blutkulturen vor ( $n = 16$ ). Insgesamt wurden jedoch auch nur wenige Proben untersucht, da ein Mangel an Material bestand und die Kosten für die Kontrolle der Blutkulturen hoch sind [Cheng et al., 2019]. Zudem bestand bei einem großen Teil unserer Studienteilnehmer\*innen eine Abneigung dagegen, größere Mengen Blut abgenommen zu bekommen, da offenbar die Überzeugung bestand, bereits die Abnahme kleiner Blutproben könne eine Gefahr für die Gesundheit darstellen. Für die optimale Abnahme von Blutkulturen sind jedoch im Vergleich mit anderen Laboruntersuchungen verhältnismäßig große Mengen an Blut erforderlich (2x10 ml).

Die Daten der vorliegenden Studie zeigen, dass weitere Studien zur Analyse der immer weiter zunehmenden Antibiotikaresistenzen in SSA durchgeführt werden müssen. Eine extensive Ausbreitung dieser würde zu einer deutlichen Erschwerung der Sepsis-Therapien führen und somit die Mortalitätsrate erhöhen.

## 6 Schlussfolgerungen

Sepsis, die in SSA häufig und dort mit hoher Sterberate assoziiert ist, ist in der klinischen Praxis unterdiagnostiziert [Rudd et al., 2020; Tufa et al., 2022]. Die SIRS-Kriterien erwiesen sich in dieser Studie als unzureichendes Werkzeug zur Erkennung von Sepsispatient\*innen, ein erhöhter Wert korrelierte auch nicht mit der Mortalität bei diesen. Der SOFA Score war sehr zuverlässig als Werkzeug zur Erkennung von Sepsispatient\*innen ist jedoch sehr aufwendig in der Handhabung und erfordert einen invasiven Eingriff bei den Patient\*innen. Zudem ist er mit hohen Kosten verbunden, so dass er für den routinemäßigen Einsatz in Ländern mit niedrigem Einkommen ungeeignet ist. Der deutlich einfacher einsetzbare qSOFA Score erwies sich im Vergleich zu anderen Evaluationsdaten als unpräzise für die Diagnostik der Sepsis in SSA.

Die Analyse von Blutkulturen erwies sich in der vorliegenden Studie als komplex. Sie benötigt erhöhte Studienzahlen. Gram-negative Bakterien wurden in einen signifikanten Zusammenhang mit einer erhöhten Mortalitätsrate gebracht. Dabei wiesen die Gram-negativen Isolate sehr häufig eine erhöhte Rate an hochgradiger Antibiotikaresistenz und eine Ineffektivität bei empirischen Antibiotikatherapien auf.

Unsere Daten indizieren einen Bedarf an systematischen Evaluierungen der bereits bestehenden klinischen Techniken zur Diagnose von Sepsis an ressourcenlimitierten Standorten. Mögliche Optionen für Optimierungen wurden bereits erörtert.

Es muss auch berücksichtigt werden, dass die korrekte Diagnose der Sepsis nur ein Aspekt von vielen notwendigen ist, wenn es um die angemessene Behandlung dieser äußerst komplexen und kritischen Erkrankung geht. Unabhängig von Spektrum und Resistenzmustern der Bakterien bedarf es verbesserter Behandlungsmöglichkeiten für Patient\*innen mit Sepsis und Multiorganversagen in Ländern in SSA. Nur so kann die Mortalitätsrate durch Sepsis in diesen Ländern gesenkt werden.

## 7 Ausblick

Unsere Studie verdeutlicht den Bedarf für verschiedene erweiterte Forschungsaspekte im Bereich der Sepsis in SSA. Zum einen sollte der bereits vermehrt festgestellte Zusammenhang zwischen der erhöhten Anzahl an HIV-Infektion in Verbindung mit Sepsis tiefergehend untersucht werden. Auch wenn hier keine erhöhte Mortalitätsrate ermittelt wurde, ist dieses Phänomen bereits in ähnlichen Studien aufgetreten [Waite et al., 2015; Rudd & Tutaryebwa, 2017]. Eine mögliche Korrelation und ihre Ursache sollten demnach untersucht werden, um die Behandlung von HIV-positiven Sepsispatient\*innen zu optimieren. Auch weitere Zusammenhänge, wie beispielsweise der zwischen Tuberkulose und Sepsis-Erkrankungen oder Pilz-Infektionen und Sepsis-Erkrankungen sollten wissenschaftlich untersucht werden. Denn auch hier wurde bereits ein Zusammenhang zwischen Befall bzw. Erkrankung und Sepsis-Erkrankung ermittelt [Ertmer & Rehberg, 2016]

Da große Populationen (etwa 389 Millionen Menschen) auf Höhen über 1500 m leben (in Mexico City allein 8 Millionen Menschen auf über 2300 m) [Cohen & Small, 1998], sind zudem weitere Studien zum Einfluss der physiologischen Anpassungsmechanismen des Organismus auf diese Höhen und die Ermittlung von Standardwerten für diese Populationen erforderlich. Die Höhenlage war in vielen Aspekten unserer Studie ein Einflussfaktor und sollte demnach eingehender untersucht werden.

Die Studie hat außerdem gezeigt, dass der SOFA Score zwar für Patient\*innen in SSA zuverlässig, jedoch mit zu hohen Kosten und Aufwand verbunden ist, und der qSOFA Score zwar praktikabel, aber zur Diagnostik nicht zuverlässig genug ist. Hier wäre es sinnvoll, ein alternatives Diagnoseverfahren, wie beispielsweise den unter 1.5.3 vorgestellten mSOFA Score, zu testen und zu evaluieren. Dieser bietet im Gegensatz zum SOFA den Vorteil, dass er kostengünstig und einfach zu erheben ist und gleichzeitig bisher vielversprechender in seiner Determination für den klinischen Verlauf der Sepsis war als der qSOFA Score. Die Entwicklung eines adaptierten und einfach anzuwendenden Scores ist das Ziel von Folgestudien zur Sepsis im ATRH.

## Literatur- und Quellenverzeichnis

Adegbite BR, Edoa JR, Ndzebe Ndoumba WF, et al. A comparison of different scores for diagnosis and mortality prediction of adults with sepsis in Low-and-Middle-Income Countries: a systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2021; **42**(101184). doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101184.

Askim Å, Moser F, Gustad LT, *et al.* Poor performance of quick-SOFA (qSOFA) score in predicting severe sepsis and mortality – a prospective study of patients admitted with infection to the emergency department. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2017; **25**(56). <https://doi.org/10.1186/s13049-017-0399-4>

Alemu T, Lindtjørn B. Physical activity, illness and nutritional status among adults in a rural Ethiopian community. *Int J Epidemiol*. 1995; **24**: 977–983. <https://doi.org/10.1093/ije/24.5.977>.

*American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis*. *Crit Care Med*. 1992; **20**(6): 864-74.

Askim Å, Moser F, Gustad LT, Stene H, Gundersen M, Åsvold BO, et al. Poor performance of quick-SOFA (qSOFA) score in predicting severe sepsis and mortality—a prospective study of patients admitted with infection to the emergency department. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2017; **25**(56). <https://doi.org/10.1186/s13049-017-0399-4>.

Baelani I, Jochberger S, Laimer T, Otieno D, Kabutu J, Wilson I, et al. Availability of critical care resources to treat patients with severe sepsis or septic

shock in Africa: a self-reported, continent-wide survey of anaesthesia providers. *Crit Care Lond Engl*. 2011; 15: R10. <https://doi.org/10.1186/cc9410>.

Bauer M, Groesdonk HV, Preissing F, et al. Sterblichkeit bei Sepsis und septischem Schock in Deutschland. Ergebnisse eines systematischen Reviews mit Metaanalyse. *Anaesthetist*. 2021; 70: 673–680. <https://doi.org/10.1007/s00101-021-00917-8>.

Beall CM. Two routes to functional adaptation: Tibetan and Andean high-altitude natives. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007; 104 Suppl 1: 8655–8660. <https://doi.org/10.1073/pnas.0701985104>.

Bortz J, Döring N. *Forschungsmethoden und Evaluation: Für Human- und Sozialwissenschaftler*; Springer Medizin Verlag: Berlin/Heidelberg, Germany, 2006.

Cheng AC, West TE, Limmathurotsakul D, Peacock SJ. Strategies to reduce mortality from bacterial sepsis in adults in developing countries. *PLoS Med*. 2008; 5: e175. <https://doi.org/10.1371/journal>.

Cheng MP, Stenstrom R, Paquette K, Stabler SN, Akhter M, Davidson AC, et al. Blood Culture Results Before and After Antimicrobial Administration in Patients With Severe Manifestations of Sepsis: A Diagnostic Study. *Ann Intern Med*. 2019; <https://doi.org/10.7326/M19-1696>.

Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*; Lawrence Erlbaum Associates: Hillsdale, NJ, USA, 1988.

Cohen JE, Small C. Hypsographic demography: the distribution of human population by altitude. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998; 95: 14009–14014. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.24.14009>.

Cummings MJ, Goldberg E, Mwaka S, Kabajaasi O, Vittinghoff E, Cattamanchi A, et al. A complex intervention to improve implementation of World Health Organization guidelines for diagnosis of severe illness in low-income settings: a quasi-experimental study from Uganda. *Implement Sci IS*. 2017; 12: 126. <https://doi.org/10.1186/s13012-017-0654-0>.

Dekker D, Krumkamp R, Eibach D, Sarpong N, Boahen KG, Frimpong M, et al. Characterization of *Salmonella enterica* from invasive bloodstream infections and water sources in rural Ghana. *BMC Infect Dis*. 2018; 18: 47. <https://doi.org/10.1186/s12879-018-2957-4>.

Dorsett M, Kroll M, Smith CS, Asaro P, Liang SY, Moy HP. qSOFA Has Poor Sensitivity for Prehospital Identification of Severe Sepsis and Septic Shock. *Prehospital Emerg Care Off J Natl Assoc EMS Physicians Natl Assoc State EMS Dir*. 2017; 21: 489–497. <https://doi.org/10.1080/10903127.2016.1274348>.

Dragano N, Rupprecht CJ, Dortmann O, Schneider M, Wahrendorf M. Higher risk of COVID-19 hospitalization for unemployed: an analysis of 1,298,416 health insured individuals in Germany. *medRxiv*. 2020; <https://doi.org/10.1101/2020.06.17.20133918>.

Ebrahimian A., Shahcheragh S., Fakhr-Movahedi A. *Comparing the Ability and Accuracy of mSOFA, qSOFA, and qSOFA-65 in Predicting the Status of Nontraumatic Patients Referred to a Hospital Emergency Department: A Prospective Study*. *Indian J Crit Care Med*. 2020; **24**(11): 1045-1050.

Ertmer C., Rehberg S. *Pathophysiologie der Sepsis*. Dtsch Med Wochenschr. 2016; **141**: 1067–1073.

Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Executive Summary: Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for the Management of Sepsis and Septic Shock 2021, Critical Care Medicine. 2021; **49**(11): 1974-1982. doi: 10.1097/CCM.0000000000005357.

Fleischmann-Struzek C, Schwarzkopf D, Reinhart, K. Inzidenz der Sepsis in Deutschland und weltweit. *Med Klin Intensivmed Notfmed*, 2022; **117**, 264–268. <https://doi.org/10.1007/s00063-021-00777-5>.

Fritz CO, Morris PE, Richler JJ. Effect size estimates: Current use, calculations, and interpretation. *J. Exp. Psychol. Gen.* 2012; 141, 2–18. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Früh J, Fuchs A, Tufa TB, Früh L, Hurissa Z, Orth HM, et al. Variation of vital signs with potential to influence the performance of qSOFA scoring in the Ethiopian general population at different altitudes of residency: A multisite cross-sectional study. *PLoS ONE*. 2021; **16**(2): e0245496. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245496>

Fuchs A, et al. *Clinical and microbiological characterization of sepsis and evaluation of sepsis scores*. *PLoS One*. 2021; **16**(3): e0247646.

Giamarellos-Bourboulis EJ, et al. *Validation of the new Sepsis-3 definitions: proposal for improvement in early risk identification*. *Clin Microbiol Infect*. 2017; **23**(2): 104-109.

Grissom CK, Brown SM, Kuttler KG, et al. A modified sequential organ failure assessment score for critical care triage. *Disaster Med Public Health Prep.* 2010; 4: 277–84.

Hagel S, Pletz M, Brunkhorst F, et al. Bakteriämie und Sepsis. *Internist.* 2013; 54, 399–407. <https://doi.org/10.1007/s00108-012-3185-4>.

Hamer DH, Darmstadt GL, Carlin JB, Zaidi AKM, Yeboah-Antwi K, Saha SK, et al. Etiology of bacteremia in young infants in six countries. *Pediatr Infect Dis J.* 2015; 34: e1–8. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000000549>.

Herwanto V, Shetty A, Nalos M, Chakraborty M, McLean A, Eslick G, Tang B. Accuracy of Quick Sequential Organ Failure Assessment Score to Predict Sepsis Mortality in 121 Studies Including 1,716,017 Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Critical Care Medicine.* 2019; 1(9). doi: 10.1097/CCE.0000000000000043

HKP-Afrika, 2022. Sepsis Projekte. Retrieved from: <https://www.hkp-afrika.de/asella-ethiopia-duesseldorf/> (24.02.2022, 16:01 Uhr)

Hübener P, Braun G, Fuhrmann V. Das akut-auf-chronische Leberversagen als diagnostische und therapeutische Herausforderung der Intensivmedizin [Acute-on-chronic liver failure: a diagnostic and therapeutic challenge for intensive care]. *Med Klin Intensivmed Notfmed.* 2018; 113(8):649-657. German. doi: 10.1007/s00063-017-0263-3

Ince C, Mayeux PR, Nguyen T, Gomez H, Kellum JA, Ospina-Tascón GA, Hernandez G, Murray P, De Backer D; ADQI XIV Workgroup. THE

ENDOTHELIUM IN SEPSIS. Shock. 2016; **45**(3):259-70. doi:  
10.1097/SHK.0000000000000473 . PMID: 26871664 ; PMCID: PMC5281063.

International Monetary Fund (2022). World Economic Outlook Data Base.  
<https://www.imf.org/en/Publications/WEO/weo-database/2022/April>  
(20.06.2022, 15:38 Uhr)

Jacob ST, Moore CC, Banura P, Pinkerton R, Meya D, Opendi P, et al. Severe Sepsis in Two Ugandan Hospitals: a Prospective Observational Study of Management and Outcomes in a Predominantly HIV-1 Infected Population. PLoS ONE. 2009; 4. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0007782>.

Kabwe M, Tembo J, Chilukutu L, Chilufya M, Ngulube F, Lukwesa C, et al. Etiology, Antibiotic Resistance and Risk Factors for Neonatal Sepsis in a Large Referral Center in Zambia. *Pediatr Infect Dis J*. 2016; 35: e191–198.  
<https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001154>.

Kajumbula H, Fujita AW, Mbabazi O, Najjuka C, Izale C, Akampurira A, et al. Antimicrobial Drug Resistance in Blood Culture Isolates at a Tertiary Hospital, Uganda. *Emerg Infect Dis*. 2018; 24: 174–175.  
<https://doi.org/10.3201/eid2401.171112>.

Kaukonen K-M, Bailey M, Suzuki S, Pilcher D, Bellomo R. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000–2012. *JAMA*. 2014; 311: 1308–1316.  
<https://doi.org/10.1001/jama.2014.2637>.

Khwannimit B, Bhurayanontachai R, Vattanavanit V. Comparison of the performance of SOFA, qSOFA and SIRS for predicting mortality and organ

failure among sepsis patients admitted to the intensive care unit in a middle-income country. *Journal of Critical Care*. 2018; 44, 156-160.

Kwenti T. Malaria and HIV coinfection in sub-Saharan Africa: prevalence, impact, and treatment strategies. [Res Rep Trop Med](#). 2018; 9: 123–136.

Murray et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. 2022; 399(10325): 629-655. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02724-0.

Levy MM, et al. *2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference*. *Intensive Care Med*. 2003; **29**(4): 530-8.

Loisa P, Rinne T, Laine S, Hurme M, Kaukinen, S. Anti-inflammatory cytokine response and the development of multi organ failure in severe sepsis. *Anaesthesiologica Scandinavica*. 2003; **47**(3), 319-325.

Maitland K, et al. Mortality after fluid bolus in African children with severe infection. *N Engl J Med*. 2011; **364**(26): 2483-95. doi: 10.1056/NEJMoal101549.

Majangara R, Gidiri MF, Chirenje ZM. Microbiology and clinical outcomes of puerperal sepsis: a prospective cohort study. *J Obstet Gynaecol J Inst Obstet Gynaecol*. 2018; 38: 635–641. <https://doi.org/10.1080/01443615.2017.1399112>.

Mehta CR, Patel NR. A Network Algorithm for Performing Fisher's Exact Test in  $r \times c$  Contingency Tables. *J. Am. Stat. Assoc*. **1983**; (78)427.

Musicha P, Cornick JE, Bar-Zeev N, French N, Masesa C, Denis B, et al. Trends in antimicrobial resistance in bloodstream infection isolates at a large urban hospital in Malawi (1998–2016): a surveillance study. *Lancet Infect Dis.* 2017; 17: 1042–1052. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30394-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30394-8).

Otu A, Elston J, Nsutebu E. *Sepsis in Africa: practical steps to stem the tide.* *Pan Afr Med J,* 2015; **21**: 323.

Pritsch M, Zeynudin A, Messerer M, Baumer S, Liegl G, Schubert S, et al. First report on bla NDM-1-producing *Acinetobacter baumannii* in three clinical isolates from Ethiopia. *BMC Infect Dis.* 2017; 17: 180. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2289-9>.

Rahmatinejad Z, et al., *Predictive performance of the SOFA and mSOFA scoring systems for predicting in-hospital mortality in the emergency department.* *Am J Emerg Med,* 2019; **37**(7): 1237-1241.

Rahmel T. Behandlung der Sepsis und des septischen Schocks – die neuen Leitlinien. SSC International Guideline 2016 – Management of Sepsis and Septic Shock. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2018; **53**(02): 142-148.

Reinhart K, et al. *Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge der Sepsis: Erste Revision der S2k-Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG) und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI).* *Intensivmed,* 2010; **47**(3): p. 185-207.

Rudd KE, Tutaryebwa LK, West TE. Presentation, management, and outcomes of sepsis in adults and children admitted to a rural Ugandan hospital: A

prospective observational cohort study. PloS One. 2017; 12: e0171422.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171422>.

Rudd et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study, Lancet. 2020; **395**(1): 200–211.

Ryan TP. Sample Size Determination and Power; Wiley Series in Probability and Statistics; John Wiley & Sons Inc.: Hoboken, NJ, USA, 2013.

Seymour CW, et al. *Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)*. JAMA, 2016; **315**(8): 762-74.

Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; **315**(8):775–787. doi:10.1001/jama.2016.0289.

Shapiro SS, Wilk MB. (1965). An analysis of variance test for normality (complete samples). *Biometrika*, **52**(3/4): 591-611.

Singer M, et al. *The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)*. JAMA, 2016; **315**(8): 801-10.

Stevenson EK, Rubenstein AR, Radin GT, Wiener RS, Walkey AJ. Two decades of mortality trends among patients with severe sepsis: a comparative meta-analysis\*. Crit Care Med. 2014; 42: 625–631.

<https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000026>.

Stoller J, Halpin L, Weis M, Aplin B, Qu W, Georgescu C, et al. Epidemiology of severe sepsis: 2008–2012. *J Crit Care*. 2016; 31: 58–62.

<https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2015.09.034>.

Strauß LM, Dahms C, Becker K, Kramer A, Kaase M, Mellmann A. Development and evaluation of a novel universal  $\beta$ -lactamase gene subtyping assay for blaSHV, blaTEM and blaCTX-M using clinical and livestock-associated *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother*. 2015; 70: 710–715.

<https://doi.org/10.1093/jac/dku450>.

Tufa TB, Mackenzie CR, Orth HM, et al. Prevalence and characterization of antimicrobial resistance among gram-negative bacteria isolated from febrile hospitalized patients in central Ethiopia. *Antimicrob Resist Infect Control*, 2022; **11**(8). <https://doi.org/10.1186/s13756-022-01053-7>.

UKD, 2022. Asella, Ethopia – Düsseldorf. AMR Network. Retrieved from: <https://www.uniklinik-duesseldorf.de/patienten-besucher/klinikeninstitutezentren/klinik-fuer-gastroenterologie-hepatologie-und-infektiologie/hirsch-institute-of-tropical-medicine/projekte/sepsis-projekte> (24.02.2022, 15:49 Uhr)

Vincent JL, et al. *The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine*. *Intensive Care Med*, 1996; **22**(7): 707-10.

Waite PI, Mukaka M, Goodson P, Simukonda FD, Waite CJ, Feasey N, et al. Sepsis carries a high mortality among hospitalised adults in Malawi in the era of antiretroviral therapy scale-up: A longitudinal cohort study. *J Infect*. 2015; 70: 11–19. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2014.07.004>.

Wachtler B, Hoebel J, et al. Sozioökonomische Ungleichheit und COVID-19 – Eine Übersicht über den internationalen Forschungsstand. *Journal of Health Monitoring*. 2020; **5**(S7), 3–18.

Wendel AF, Brodner AHB, Wydra S, Ressina S, Henrich B, Pfeffer K, et al. Genetic Characterization and Emergence of the Metallo- $\beta$ -Lactamase GIM-1 in *Pseudomonas* spp. and Enterobacteriaceae during a Long-Term Outbreak. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013; **57**: 5162–5165.  
<https://doi.org/10.1128/AAC.00118-13>.

Williams JM, Greenslade JH, McKenzie JV, Chu K, Brown AFT, Lipman J. Systemic Inflammatory Response Syndrome, Quick Sequential Organ Function Assessment, and Organ Dysfunction: Insights From a Prospective Database of ED Patients With Infection. *Chest*. 2017; **151**: 586–596.  
<https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.10.057>.

Zeynudin A, Pritsch M, Schubert S, Messerer M, Liegl G, Hoelscher M, et al. Prevalence and antibiotic susceptibility pattern of CTX-M type extended-spectrum  $\beta$ -lactamases among clinical isolates of gramnegative bacilli in Jimma, Ethiopia. *BMC Infect Dis*. 2018; **18**: 524. <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3436-7>.

## Anhang - Fragebogen

IDA-SEPSIS Case Report Form

ID number (filled by HITM):

1. \_\_\_\_ On what time and date did you enter the Hospital? \_\_\_\_\_
2. \_\_\_\_ What are your main symptoms?
  - Diarrhea
  - Nausea or Vomiting
  - Cough
  - Fever
  - Skin Rash
  - Chronic Diarrhea (>3 weeks)
  - Abdominal pain
  - Chronic Cough(>4weeks)
  - Weight Loss
  - other, specify: \_\_\_\_\_
3. \_\_\_\_ How many people live with you in one household? \_\_\_\_\_
4. \_\_\_\_ Do you regularly take any medication besides current?  No  Yes, specify:  
\_\_\_\_\_
5. \_\_\_\_ When did you consult a doctor for the last time? \_\_\_\_\_
6. \_\_\_\_ Have you been inpatient at the hospital in the last 30 days?  No  Yes, specify:  
When: \_\_\_\_\_ diagnosis: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_
7. \_\_\_\_ Do or did you drink alcoholic beverage?  No  Yes, specify:  
 Daily  >3times/week  <3times/week
8. \_\_\_\_ Do or did you smoke cigarettes?  No  Yes, pack years:  
 1-5\_  5-10  10-20  20-30  >30
9. \_\_\_\_ Do you regularly consume khat?  No  Yes

*This is to be filled out by the investigator after examination of the patient*

1. \_\_\_\_ Weight: \_\_\_\_\_ Height: \_\_\_\_\_
2. \_\_\_\_ BMI: \_\_\_\_\_ (in children) Brachial diameter: \_\_\_\_\_

3. \_\_\_ Open wounds?  No  Yes

4. \_\_\_ Vitalparameters

**HR** \_\_\_\_\_ /min  not measured

**RR** \_\_\_\_\_ /min  not measured

**BP** \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_  not measured

**Temp** \_\_\_\_\_ °C  not measured

**GCS** \_\_\_\_\_  not measured

5. \_\_\_ Fluid Management

\_\_\_ *Iv. 1/24h:*

*size:*  18  20  22  24

When was fluid resusciation started? \_\_\_\_\_

6. Antibiotic Treatment

Treatment begin

*name & dosage of antibiotics:* \_\_\_\_\_

(Date: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_)

\_\_\_\_\_  
(Date:

<b>qSOFA Score</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	date	date
--------------------	----------	----------	------	------

\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_)

\_\_\_\_\_  
(Date:

\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_)

*When was antibiotic treatment started?* \_\_\_\_\_

7. If diagnosis sepsis, when was the diagnosis made?

\_\_\_\_\_

<b>CNS Glasgow Coma Score</b>	15	13-3		
<b>Sys BP mmHg</b>	>100	<100		
<b>Respiratory Rate/min</b>	<22	>22		
<b>Score count</b>				
<b>SIRS Score</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	date	date
<b>Temperature tymp. °C</b>	36-38	<36 >38		
<b>Leukocytes mm<sup>3</sup></b>	4000-12000	< 4000 or >12000		
<b>Respiratory Rate/min</b>	<20	>20		
<b>Heartrate</b>	<90	>90		
<b>Score count</b>				

8. How is the medical treatment paid for in your case?

private                       insurance

other: \_\_\_\_\_

9. SIRS/qSOFA on bedside evaluation:

10. If SIRS  $\geq$  2 take arterial blood sample for evaluation of SOFA:

SOFA Score:  $\geq$ 2: continue on follow-up Chart

<2: continue on next site

Below, fill in measured parameters in the last field of

SOFA Score	0	1	2	3	4	Date
<b>Respiration</b> PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> (mm Hg) SaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub>	>400	<400 221–301	<300 142–220	<200 67–141	<100 <67	
<b>Coagulation</b> Platelets 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	>150	<150	<100	<50	<20	
<b>Liver</b> Bilirubin (mg/dL)	<1.2	1.2–1.9	2.0–5.9	6.0–11.9	>12.0	
<b>Cardiovascular<sup>b</sup></b> Hypotension	No hypotension	MAP <70	Dopamine </=5 or dobutamine (any)	Dopamine >5 or norepinephrine </=0.1	Dopamine >15 or norepinephrine >0.1	
<b>CNS</b> Glasgow Coma Score	15	13–14	10–12	6–9	<6	
<b>Renal</b> Creatinine (mg/dL) or urine output (mL/d)	<1.2	1.2–1.9	2.0–3.4	3.5–4.9 or <500	>5.0 or <200	
Score count						

the Chart

Patient was excluded due to SOFA-Score  $\leq 1$

## 8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Pathophysiologie der Sepsis aus [Ertmer und Rehberg, 2016] .....	9
Abbildung 2: SIRS-Kriterien aus [ACCP, 1992].....	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>
Abbildung 3: SOFA Score aus [Vincent et al., 1996] .....	13
Abbildung 4: qSOFA Score aus [Singer et al., 2016].....	14
Abbildung 5: mSOFA Score aus [Grissom et al., 2013] .....	15
Abbildung 6: Infektionsursachen bei Patient*innen mit Sofa Score $\geq 2$ (n = 170) aus [Fuchs et al., 2021].....	27
Abbildung 7: Mortalität in Zusammenhang mit SIRS Wert (n = 170) aus [Fuchs et al., 2021].....	365
Abbildung 8: Mortalität in Zusammenhang mit SOFA Score (n = 170).....	35
Abbildung 9: Mortalität in Zusammenhang mit qSOFA Score (n = 140).....	35
Abbildung 10: Anzahl an Patient*innen mit positivem qSOFA Score ( $\geq 2$ ) aus [Fuchs et al., 2021] .....	36
Abbildung 11: Mortalität nach Keimnachweis aus [Fuchs et al., 2021].....	37
Abbildung 12: Verteilung der Eingesetzten Antibiotika (n = 119) aus [Fuchs et al., 2021].....	39

## 9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Demografische Patientendaten (n = 170) .....	25
Tabelle 2: Medizinische Patientendaten (n = 170) .....	26
Tabelle 3: Antibiotikabehandlung und IV-Flüssigkeitsverabreichung (n = 170).....	28
Tabelle 4: Antibiotikawirksamkeit nach AST und Mortalitätsrate nach 28 Tagen .....	28
Tabelle 5: Score-Ergebnisse SIRS, SOFA und qSOFA Score .....	29
Tabelle 6: Ergebnisse der Blutkulturisolate.....	30
Tabelle 7: Mortalität nach Follow-up Daten $48 \pm 24$ h .....	39