

Aus der Klinik für Anästhesiologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Benedikt Pannen

**Epidemiologie, Management und Behandlungsergebnisse
von Infektionen, Sepsis und Septischem Schock
in der Zentralen Notaufnahme**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin (Dr. med.)
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Nicole Wolfertz

2024

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

gez.:

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

Erstgutachter/in: Prof. Dr. med. Michael Bernhard

Zweitgutachter/in: Prof. Dr. med. Verena Keitel-Anselmino

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Wolfertz N, Böhm L, Keitel V, Hannappel O, Kümpers P, Bernhard M, Michael M. Epidemiology, management, and outcome of infection, sepsis, and septic shock in a German emergency department (EpiSEP study). *Front Med (Lausanne)*. 2022 Oct 17;9:997992. doi: 10.3389/fmed.2022.99

Zusammenfassung

Bereits seit Jahrtausenden beschäftigt sich die Menschheit mit der Prävention und Behandlung von Infektionen: Sei es die Prävention durch Hygienemaßnahmen, durch Eindämmung impfpräventabler Infektionen (z.B. Masern oder Tetanus), durch Isolationsmaßnahmen bei Infektionen (z.B. Norovirus) oder auch die Behandlung bakterieller Infektionen mit Hilfe von Antiinfektiva zur Reduktion von Folgeerkrankungen und Mortalität. Infektionen können im Extremfall lebensbedrohliche Krankheitsbilder in Form einer Sepsis oder eines septischen Schockes annehmen, wobei Kleinkinder und alte Menschen als die vulnerabelsten Gruppen gelten. Epidemiologische Daten zu diesen Erkrankungsbildern stammen in aller Regel aus intensivmedizinischen Patientenkollektiven und zeigen deutliche Unterschiede hinsichtlich regionaler, demographischer sowie versorgungsspezifischer Variablen, sodass die Übertragung dieser Daten auf die Realität in Zentralen Notaufnahmen in Deutschland nicht vollständig gegeben ist.

Die retrospektive, monozentrische EpiSEP- (Epidemiologie, Management und Behandlungsergebnisse von Infektionen, Sepsis und Septischem Schock in der Zentralen Notaufnahme) Studie ging nun erstmalig der Epidemiologie von Infektionen, Sepsis und septischen Schock in einer deutschen Zentralen Notaufnahme (ZNA) an einem Universitätsklinikum nach. In der Kohortenstudie wurden routinemäßig erfasste Daten aus dem Patienten-Daten-Management-System sowie dem Krankenhausinformationssystem ausgewertet. Eingeschlossen wurden alle erwachsenen Patienten, die sich in Zusammenhang mit einer Infektion im Studienzeitraum vom 01.01. bis 28.02.2019 in der ZNA des Universitätsklinikum Düsseldorf behandeln ließen. Ausschlusskriterien waren Patienten im Alter unter 18 Jahren sowie unvollständige Datensätze. Ein positives Ethikvotum der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität lag vor (Studiennummer: 2020-973).

Im benannten Studienzeitraum konnte bei 1.278 Patienten (19 %) von insgesamt 6.607 Notaufnahmekontakten eine Infektion nachgewiesen werden. Die Studienkohorte war zum Behandlungszeitpunkt im Mittel 56 ± 23 Jahre alt, in 50 % männlichen Geschlechts und wurde zur weiteren Evaluation entsprechend der SEPSIS-3-Definition in drei Gruppen eingeteilt: Infektion (Gruppe I: 86 %), Sepsis (Gruppe II: 10 %), Septischer Schock (Gruppe III: 4 %). Gruppenübergreifend dominierten der Respirationstrakt (35 %) sowie der Urogenitaltrakt (18 %) als Infektfokuse. Bei 0,2 % der Patienten konnte kein Infektfokus im Rahmen der Behandlung in der Notaufnahme gefunden werden. Insgesamt zeigte sich eine hohe Leitlinienadhärenz zur S3-Leitlinie Sepsis mit zunehmender Krankheitsschwere. Die 30-Tages-Mortalität nahm über die drei Gruppen deutlich zu (1,6 %, 12 % und 38 %).

Die retrospektive EpiSEP-Studie zeigt unter Berücksichtigung der geltenden Sepsisdefinitionen erstmals tatsächlichen Inzidenzraten von Infektionen, Sepsis und septischem Schock, deren Ursprung und wichtige Versorgungsdaten aus einer deutschen universitären ZNA.

Abstract

For thousands of years, humans have been engaged with the prevention and treatment of infections: Whether it is prevention through hygiene measures, through vaccine-preventable infections (e.g. measles or tetanus), through isolation procedures in the presence of infections (e.g. norovirus) or even the treatment of bacterial infections using anti-infectives to reduce secondary diseases and mortality. In extreme circumstances, infections can take on life-threatening clinical manifestations in the form of sepsis or septic shock, with young children and the elderly being considered the most vulnerable groups. Epidemiological data on these disease entities are usually based on intensive care patient populations and show significant differences with regard to regional, demographic and care-specific variables, so that the transfer of these data to the reality in central emergency departments in Germany is not completely given.

The retrospective, single-center EpiSEP (Epidemiology, Management and Outcome of Infections, Sepsis and Septic Shock in the Central Emergency Department) study was the first to investigate the epidemiology of infections, sepsis and septic shock in a German emergency department at a university hospital. The cohort study evaluated routinely collected data from the patient data management system and the hospital information system. All adult patients who received treatment related to an infection in the emergency department of the University Hospital Düsseldorf during the study period from 01/01 to 28/02/2019 were included. Exclusion criteria were patients under 18 years of age and incomplete data sets. The study protocol was approved by the Medical Faculty of Heinrich Heine University (study number: 2020-973).

During the study period, infection was detected in 1,278 patients (19 %) of a total of 6,607 emergency department visits. The study cohort had a mean age of 56 ± 23 years, was male in 50 %, and was divided into three groups for further evaluation according to the SEPSIS-3 definition: Infection (group I: 86 %), Sepsis (group II: 10 %), Septic Shock (group III: 4 %). Across these groups, the respiratory tract (35 %) and genitourinary tract (18 %) were the predominant foci of infection. In 0.2 % of patients, no infectious focus could be identified during the treatment in the emergency department. Overall, there was a high guideline adherence to the S3 guideline sepsis with increasing disease severity. The 30-day mortality increased significantly across the three groups (1.6 %, 12 %, and 38 %, respectively).

The retrospective EpiSEP study shows for the first time actual incidence rates of infections, sepsis and septic shock, their origin and important care data from a German university emergency department, taking into account the current sepsis definitions.

Abkürzungsverzeichnis

ABS	Antibiotic Steward Ship
AUC	Area Under the Curve
BGA	Blutgasanalyse
CT	Computertomographie
e.g. /z.B.	Exempli gratia/zum Beispiel
ED/ ZNA	Emergency Department/Zentrale Notaufnahme
EGDT	Early Goal-Directed Therapy/frühe zielgerichtete Sepsistherapie
EMS	Emergency medical services/Rettungsdienst
FiO₂	Inspiratorische Sauerstofffraktion
GBA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCS	Glasgow Coma Scale
h	Hour/Stunden
HCAI	Health-care-associated infection/Gesundheitssystem-assoziierte Infektion
HNO	Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
i.d.R.	In der Regel
i.v.	Intravenös
ICD-10	10. Version der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
ICU	Intensive Care Unit/Intensivstation
IMC	Intermediate Care(Überwachungsstation)
IQR	Interquartilsabstand
KH-intern	Krankenhausintern
MAP	Mean arterial blood pressure/mittlere arterielle Blutdruck
MEDS-Score	Mortality in Emergency Department Sepsis Score
MEWS	Modified Early Warning Score
mg/dl	Milligramm pro Deziliter
MKG	Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mmol/l	Millimol pro Liter
MRT	Magnetresonanztomographie
MTS	Manchester Triage System
NEWS	National Early Warning Score
p	Signifikanzwert
paO₂	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
POCT	Point-of-care Test
PRESEP-Score	Prehospital Early Sepsis Detection Score
qSOFA-Score	Quick Sequential Organ Failure Assessment Score
RSV	Human Respiratory Syncytial Virus
SARS-CoV2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus Typ 2
SIRS	Systemic inflammatory response syndrome
SOFA	Sepsis-Related Organ Failure Assessment Score
SOP	Standard Operating Procedure
SSC	Surviving Sepsis Campaign
TTE	Transthorakale Echokardiographie
UKD	Universitätsklinikum Düsseldorf
WHO	World Health Organization/Weltgesundheitsorganisation
Z.n.	Zustand nach
ZNS	Zentrales Nervensystem

Inhaltsverzeichnis

1.	<i>Einleitung</i>	1
1.1	<i>Bedeutung der Sepsis im klinischen Alltag</i>	1
1.2	<i>Bedeutung der Sepsis für die Gesellschaft</i>	4
1.3	<i>Stadieneinteilungen eines infektiösen Geschehens</i>	6
1.3.1	<i>Infektion</i>	6
1.3.2	<i>Sepsis</i>	6
1.3.3	<i>Septischer Schock</i>	7
1.4	<i>Sequential Organ Failure Assessment Score</i>	8
1.5	<i>Sepsis-Leitlinie und Surviving Sepsis Campaign</i>	9
1.6	<i>Ziele der Arbeit und Fragestellungen</i>	10
1.7	<i>Ethikvotum</i>	11
2.	<i>Publizierte Originalarbeiten</i>	12
3.	<i>Diskussion</i>	13
3.1	<i>Zuweisungsart in die Zentrale Notaufnahme</i>	16
3.2	<i>Fokusverteilung von Infektionen, Sepsis und septischen Schock in der Zentralen Notaufnahme</i>	18
3.3	<i>Identifizierung einer Sepsis oder eines septischen Schockes in der Zentralen Notaufnahme</i>	21
3.4	<i>Sepsisscores</i>	22
3.5	<i>Diagnostik und Therapie</i>	26
3.5.1	<i>Laktat als weiterer Früherkennungsparameter einer Sepsis und septischen Schocks</i>	28
3.6	<i>Behandlungsergebnis</i>	29
3.6.1	<i>Vergleich mit intensivmedizinischen Forschungsergebnissen</i>	30
3.7	<i>Leitlinienadhärenz</i>	34
3.7.1	<i>Laborabnahme, Laktatmessung und Blutkulturen</i>	34
3.7.2	<i>Volumentherapie, Antibiotikagabe und Vasopressoren</i>	37
3.8	<i>Limitationen</i>	40
3.9	<i>Schlussfolgerung</i>	42
4	<i>Literatur- und Quellenverzeichnis</i>	45

1. Einleitung

1.1 Bedeutung der Sepsis im klinischen Alltag

Infektionen sind ein fester Bestandteil des klinischen Alltags im Krankenhaus. Neben der Diagnostik, Therapie und Infektionskontrolle manifester Infektionen, gehört insbesondere auch die Vermeidung potenzieller Infektionen und deren Komplikationen zur täglichen Routine: Dabei umfasst das Spektrum potenzieller Basismaßnahmen beispielsweise die Händehygiene, das Screening auf multiresistente Erreger bei Krankenhausaufnahme, die perioperative Antibiotikagabe zur Vermeidung postoperativer Infekte, die Atemtherapie zur Pneumonieprophylaxe und auch Isolationsmaßnahmen zur Vermeidung einer Verbreitung pathogener Keime. Aufgrund zunehmender Resistenzmechanismen der Erreger gegenüber gängigen Antiinfektiva wird seit Jahren die Implementierung von Antibiotic Stewardship (ABS) Programmen gefördert, welche unter anderem eine „kontinuierliche Verbesserung der Verordnungsqualität von Antiinfektiva“ zum Ziel hat, „um beste klinische Behandlungsergebnisse des Patienten unter Beachtung einer Minimierung von Toxizität zu erreichen“ [1].

In der Medizingeschichte, aber auch im heutigen Alltag finden sich seit jeher Bestrebungen zur Vermeidung infektionsbedingter Erkrankungen durch sich fortwährend weiterentwickelnde Maßnahmen (z.B. Hygiene, Impfungen) und dennoch gehören Infektionen auch heute noch zu den häufigsten Behandlungsanlässen in Notaufnahmen. Die Relevanz von Infektionserkrankungen wurde dem Gesundheitswesen und der Gesellschaft bereits 2014 durch die befürchtete Ebola-Epidemie sowie gegenwärtig durch die anhaltende SARS-CoV2-Pandemie vor Augen geführt. Insbesondere in solchen Ausnahmesituationen, nimmt die Kenntnis über die regionale Epidemiologie von Infektionen und standardisierte Diagnostik- und Behandlungsabläufe einen hohen Stellenwert ein.

Zur Prävention, Detektion und Behandlung einer Infektion werden epidemiologische Kenntnisse über die Häufigkeitsverteilung der Infektfokusse benötigt, welche insbesondere in Zusammenhang mit Infektionen, Sepsis und septischem Schock in Zentralen Notaufnahmen fehlen. Die Fokussuche bei Verdacht auf Infektion, Sepsis

oder septischem Schock sollte sich, gemäß dem Ausspruch „Häufiges ist häufig, seltenes ist selten“, von Häufigerem zu Seltenerem orientieren, um eine gezielte, zügige und ressourcenschonende Diagnostik und Therapie einleiten zu können.

Der demographische Wandel, mit einer zunehmend älter werdenden Gesellschaft, geht mit einer zunehmenden Versorgung alter beziehungsweise (bzw.) kranker Menschen in häuslicher Umgebung und Pflegeeinrichtungen einher, wodurch sich auch die Epidemiologie von Infektionen verändert. Der Begriff „nosokomiale“ Infektion, welcher eine mit einer Krankenhausversorgung assoziierten Infektion beschreibt, wurde inzwischen um die sogenannte Health-Care-Associated Infection (HCAI) ergänzt. Die HCAI beschreibt dabei eine Infektion, welche in Zusammenhang mit einer Gesundheitsversorgung im häuslichen Umfeld, Pflegeheim oder auch im Krankenhaus steht [2]. Infektionen und deren Therapie kommen nicht zuletzt auch im Zusammenhang mit multiresistenten Erregern und mangelnder antimikrobieller Therapiefortschritte immer wieder ins Gespräch. So müssen in der Notaufnahme neben der Versorgung außerhalb des Krankenhauses, aufgrund der zunehmenden Globalisierung der Arbeitswelt und des Reiseverhaltens, auch eine positive Reiseanamnese im Rahmen der Fokussuche erfasst werden, um das zu erwartende Erregerspektrum und damit einhergehende Infektionen eingrenzen zu können.

Auf Grundlage einer Infektion kann, bei inadäquater Wirtsantwort und ausbleibender Therapie oder ausbleibenden Therapieansprechens, eine Sepsis und schlimmstenfalls ein septischer Schock entstehen. Letztere sind mit einer beschriebenen Mortalität von ca. 40 % gefürchtete Komplikationen einer Infektion [3-5]. Auch das Überleben der Komplikationen einer Sepsis wird mit einer erhöhten Morbidität assoziiert [6, 7], sodass die Prävention bzw. frühestmögliche Diagnose sowie Therapie zur Reduktion der Morbidität und Mortalität von Sepsis und septischem Schock, einen hohen Stellenwert einnehmen.

Die Datenlage zu Infektionen, Sepsis und septischem Schock beschränkt sich überwiegend auf Daten aus intensivmedizinischen Studien. Hieraus geht eine valide epidemiologische Datenlage hervor, aus welcher Schlüsse auf die häufigsten Infektfokusse, aber auch auf die am ehesten notwendige Diagnostik- und sinnvollsten resultierenden Therapieansätze zu ziehen sind. Auffällig sind hierbei

jedoch die in vielen Studien genannten nosokomialen Infektionen, welche im Rahmen eines Krankenhausaufenthaltes und in Assoziation zur Therapie auf einer Intensivstation oder auch stattgehabten Interventionen entstanden sind [3, 8-10].

Vor diesem Hintergrund ist davon auszugehen, dass die Epidemiologie der Sepsis und des septischen Schockes einer Intensivstation nicht 1:1 auf das Umfeld der Zentralen Notaufnahme übertragen werden kann. Da die Prävention, Diagnostik und Therapie von Infektionen aber bereits in der Zentralen Notaufnahme, als erste Anlaufstelle für viele Patienten, beginnt, sollte die Studienlage auch das spezifische Patientenkollektiv für dieses Umfeld erfassen. Andere Infektionsfokusse und damit auch andere mikrobielle Erreger spielen eine große Rolle für die dann in der Notaufnahme durchzuführende Diagnostik und Therapie. Entsprechende Studiendaten bildet das Fundament für die weitere Behandlung, auf welche dann auch die Behandlung der intensivmedizinisch versorgten Patienten aufbaut. Ohne ein tragfähiges Fundament, kann das weitere therapeutische Vorgehen mit erheblichen Verzögerungen oder Komplikationen aufgrund einer fehlgeleiteten Diagnostik oder Therapie assoziiert sein. Nicht nur die Detektion einer manifesten Infektion spielt hierbei eine Rolle, sondern auch eine potenzielle Gefährdung für den weiteren Krankenhausaufenthalt durch Risikofaktoren oder Vorerkrankungen. Auf Grundlage einer guten Anamnese, Diagnostik und Therapieeinleitung in der Zentralen Notaufnahme, kann im weiteren Krankenhausaufenthalt eine patientenorientierte, zielgerichtete Prävention und adaptierte Therapie durchgeführt werden. Die stetig steigenden jährlichen Patientenkontakte in Zentralen Notaufnahmen in Verbindung mit vielen ambulant führbaren Fällen legen zudem nahe, dass auch viele Patienten mit Infektionen ambulant weiterbehandelt werden können, wobei hierzu ebenfalls eine verlässliche Studienlage zu relevanten Infektionsfokussen fehlt. Die Voraussetzung für eine mögliche ambulante Weiterbehandlung ist jedoch die Kenntnis über die Epidemiologie und gegebenenfalls (ggf.) Morbidität und Mortalität einer Infektion, unter Berücksichtigung des individuellen Patienten. Auch aufgrund der zunehmenden Ressourcenverknappung und hohen Personalfuktuation innerhalb des Gesundheitswesens, werden optimierte Behandlungsabläufe und Therapien benötigt, welche auf validen epidemiologischen Daten auch aus Zentralen Notaufnahmen aufbauen müssen.

1.2 Bedeutung der Sepsis für die Gesellschaft

Die Gesundheit gilt als eines der Menschheit größten Güter. Bereits ab frühester Kindheit wird versucht durch präventive Maßnahmen (z.B. Händehygiene, Impfkampagnen) vor Infektionserkrankungen und damit das Leben zu schützen.

Insbesondere in jungem und höherem Lebensalter, bei in früher Kindheit noch fehlender und im Alter abnehmender Immunkompetenz, steigt das Risiko für eine Infektion und damit einhergehender Komplikationen mit resultierend steigender Morbidität und Mortalität deutlich an. Hauptrisikogruppen für eine hohe Morbidität und Mortalität der Sepsis und des septischen Schockes sind folglich Kinder und ältere Menschen [11, 12].

Das Bewusstsein der Gesellschaft für das individuelle Risiko eine Sepsis zu erleiden ist gering: Eine Sepsis ist in der Regel als „Blutvergiftung“ bekannt, welche sich der Vorstellung nach „durch einen roten Strich bemerkbar machen würde, welcher in Richtung Herz wandere und bei dortiger Ankunft zum Tode führe“ [13]. Letztlich ist der hier beschriebene rote Strich Ausdruck einer Lymphangitis und ist zur sicheren Diagnose einer Sepsis gänzlich ungeeignet.

Während Infektionen häufig ambulant behandelt werden können, ergibt sich bei Sepsis oder septischem Schock die Notwendigkeit einer stationären Therapie. Die Sepsis und der septische Schock sind selbst bei rascher Therapieeinleitung mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert. Tatsächlich ist die Sepsis ein sich sehr heterogen präsentierendes Krankheitsbild, welches insbesondere im Anfangsstadium auch für medizinisches Personal schwer zu detektieren sein kann. Umso wichtiger ist eine hohe Fachkompetenz des medizinischen Personals, um die klinische Präsentation der Patienten richtig einschätzen und eine rasche Diagnose stellen zu können.

Die Epidemiologie, aber auch die Diagnostik und Therapie von Infektionen, Sepsis und septischem Schock sind regional unterschiedlich und maßgebend vom sozioökonomischen Status und dem Gesundheitssystem eines jeweiligen Landes abhängig. Dieser Umstand begründet, warum verschiedene Studienergebnisse auf Grundlage ihrer Datenherkunft nicht zwangsläufig auf die europäische bzw. sogar deutsche Gesellschaft übertragen werden kann.

Der „Report on the Burden of Endemic Health Care Associated Infection Worldwide“ der World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation, WHO) beschreibt,

dass in Ländern mit hohem Einkommen rund 30 % der Patienten auf Intensivstationen von mindestens einem Fall von therapieassoziierten Infektionen (HCAI) betroffen sind [2]. Zudem werden in einkommensstarken Ländern (z.B. Deutschland) immer mehr Menschen in Pflegeeinrichtungen betreut [2]. Erste Studienergebnisse hierzu legen nahe, dass jeder Bewohner einer Pflegeeinrichtung im Durchschnitt von ein bis drei Infektionen jährlich betroffen ist. Führende Infektfokusse sind in dem Umfeld der Pflegeeinrichtungen Harnwegsinfektionen und Lungenentzündungen. Auch konnte nachgewiesen werden, dass eine in diesem Zusammenhang erworbene Infektion die häufigste Ursache für eine Krankenhauseinweisung und den Tod von Bewohnern aus Langzeitpflegeeinrichtungen ist [14, 15]. Entsprechend sollte bei Bewohnern von Pflegeeinrichtungen, auch bei fehlender wegweisender klinischer Präsentation, differentialdiagnostisch in der Zentralen Notaufnahme immer an die Möglichkeit einer in diesem Umfeld erworbenen Infektion gedacht werden.

Die Sepsis gilt laut WHO weltweit als die häufigste Ursache für vermeidbare Todesfälle. Die Prävention der Sepsis beginnt mit dem Versuch, Infektionen zu vermeiden bzw. zügig und gezielt zu behandeln. Die Vermeidung von Infektionen gelingt mittels Hygiene, Impfprävention, Verhinderung von Hospital-Acquired-Infections (HAIs) oder auch sicheren Geburten [16]. Aber auch die Sensibilisierung der Gesellschaft für Hygiene, die Inanspruchnahme von Impfangeboten (z.B. mediale Werbung für eine Meningokokkenimpfung) oder auch durch Aufklärung über die Vermeidung des Verzehrs von Wasser oder bestimmter Speisen aufgrund mangelnder Wasserhygiene an Urlaubsdestinationen.

Im Rahmen des demographischen Wandels, mit steigender Lebenserwartung und der damit steigenden Zahl von häuslicher oder stationärer pflegerischer Betreuung, ist eine gleichbleibende oder gar steigende Zahl an Infektionen, Sepsis und septischem Schock zu erwarten. Gesellschaftlich relevant sind auch die mit Infektionen, Sepsis und septischem Schock assoziierten Kosten, die Ressourcenbindung und Morbidität, welche nur durch eine gezielte Prävention oder einer frühzeitigen und zielgerichteten Therapie gesenkt werden können. Die aus solchen Erkrankungen resultierende Morbidität führt zu einer weiteren sozioökonomischen Belastung und steigenden Ressourcenbindung (z.B. Notwendigkeit von Pflege in Langzeitpflegeeinrichtungen nach dem Überleben einer Sepsis aufgrund fehlender Unabhängigkeit des Patienten).

1.3 Stadieneinteilungen eines infektiösen Geschehens

1.3.1 Infektion

Nach den Angaben der Definitionen und Interpretation des Robert Koch-Institutes (RKI) aus dem Jahr 2015 wird eine Infektion folgendermaßen definiert [17]: „Eine Infektion beschreibt den Vorgang des Eindringens und der Entwicklung oder Vermehrung eines infektiösen Agens in einen Organismus mit der Folge einer symptomatischen oder asymptomatischen (aber nachweisbaren) Reaktion (...). Das Zustandekommen einer Infektion erfordert, dass drei Voraussetzungen gegeben sind:

- ein **Erreger** mit seinen spezifischen Eigenschaften, unter denen die potenziell krankheitsauslösenden Eigenschaften besonders bedeutsam sind,
- ein **Übertragungsvorgang**, der von fördernden oder hemmenden Faktoren abhängig ist, und
- ein **Wirtsorganismus** mit der Eigenschaft der Empfänglichkeit und weiteren Eigenschaften.

Ein Organismus der einen Art lebt dabei als Parasit auf Kosten einer anderen Art, des Wirtes. Infektion ist nicht Infektionskrankheit, kann aber zur Infektionskrankheit führen. Das Ausmaß der klinischen Folgen einer Infektion (gradient of infection) reicht von der völligen Inapparenz bis zum tödlichen Verlauf einer manifesten Erkrankung (...)“ [17].

1.3.2 Sepsis

Die Sepsis wird entsprechend der „Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock“ (SEPSIS-3-Definition) als eine akut lebensbedrohliche Organdysfunktion aufgefasst, welche im Rahmen einer dysregulierten Immunreaktion des Wirtes als Reaktion auf eine nachgewiesene oder vermutete Infektion verursacht wird. Die Objektivierung der Organdysfunktion erfolgt definitionsgemäß über die Veränderung des Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Score um ≥ 2 Punkte [18].

1.3.3 Septischer Schock

Eine Sepsis kann bei unzureichender, verspäteter oder fehlender Behandlung in einen septischen Schock münden. Dem septischen Schock liegt eine schwerwiegende Kreislaufstörung zugrunde, welcher zu einer deutlich erhöhten Mortalität führt.

Der septische Schock wird, nach oben genannter SEPSIS-3-Definition, als eine zugrundeliegende Infektion mit Organdysfunktion (Sepsis) mit Notwendigkeit einer Vasopressortherapie zur Aufrechterhaltung eines mittleren arteriellen Blutdrucks (MAP) von ≥ 65 mmHg sowie einem vorliegenden Serum-Laktatwert > 2 mmol/L trotz adäquater Volumentherapie definiert [18]. Der septische Schock wird aufgrund seiner Pathophysiologie als ein distributiver Schock beschrieben, welcher über eine Mikrozirkulationsstörung mit endothelialer Dysfunktion, fehlreguliertem Gefäßtonus und erhöhter vaskulärer Permeabilität (Capillary-Leak-Syndrom) zu einer Volumenverschiebung in das Interstitium führt. Zusätzlich besteht die Gefahr einer Verbrauchskoagulopathie [19-21].

1.4 Sequential Organ Failure Assessment Score

Der Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)-Score stellt die Grundlage für die klinische Diagnose einer Sepsis nach der aktuellen SEPSIS-3-Definition dar und dient der Detektion einer vorliegenden Organdysfunktion. Der SOFA-Score wurde auf Grundlage intensivmedizinischer Daten entwickelt und etablierte sich als geeignetes Instrument zur Früherkennung einer Sepsis. Die dem SOFA-Score zugrundeliegenden Kriterien umfassen die in **Tabelle 1** erfassten Kriterien.

Mit dem SOFA-Score werden verschiedene Organdysfunktionen detektiert (z.B. Lunge, Niere, Leber, Herz/Kreislaufsystem, Zentrales Nervensystem und Blutkompartimente). Für die Bestimmung des SOFA-Scores sind diagnostische Maßnahmen inkl. der Beatmungsfunktion, Laborwerte, Blutgasanalyse und weitere Vitalfunktionen zu bestimmen. Die erfassten Organdysfunktionen werden dann bewertet, summiert und kommen in Form eines Summenscores zum Ausdruck. Eine Sepsis liegt bei einer Infektion in Verbindung mit einer Punktwertsteigerung des SOFA-Scores von ≥ 2 Punkten vor [18, 22].

Tabelle 1: SOFA (Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment)- Score
(nach Vincent JL, et al. Intensive Care Med 1996; 22: 707-710)

		Punkte			
Organ	Parameter	1	2	3	4
Lunge	paO ₂ /FiO ₂ [mmHg]	<400	<300	<200 mit Beatmung	<100 mit Beatmung
Nieren	Creatinin [mg/dl]	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9	$\geq 5,0$
	Urinausfuhr [ml/d]			<500	<200
Leber	Bilirubin [mg/dl]	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	≥ 12
Herz/ Kreislauf	MAP [mmHg]	<70	Katecholamine niedrig*	Katecholamine mittel*	Katecholamine hoch*
ZNS	GCS	14-13	12-10	9-6	<6
Blut	Thrombozytenzahl $\times 10^3/\mu\text{l}$	<150	<100	<50	<20
<p>paO₂: arterieller O₂-Partialdruck, FiO₂: inspiratorische Sauerstofffraktion, d: Tag, MAP: Mittlerer arterieller Blutdruck, ZNS: Zentrales Nierensystem, GCS: Glasgow Coma Scale</p>					
<p>Katecholamindosis: Niedrig = Dopamin ≤ 5 oder Dobutamin (jede Dosis) für mind. 1 Stunde Mittel = Dopamin > 5 oder Adrenalin/ Noradrenalin $\leq 0,1 \mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{min}$ Hoch = Dopamin < 15 oder Adrenalin/ Noradrenalin $> 0,1 \mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{min}$</p>					

1.5 Sepsis-Leitlinie und Surviving Sepsis Campaign

Als Grundlage für eine evidenzbasierte Diagnostik und Therapie der Sepsis und des septischen Schocks dient die S3-Leitlinie „Sepsis - Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge“ von 2018 in Verbindung mit den Empfehlungen der Surviving Sepsis Campaign (SSC)-Guideline von 2021 [23, 24].

Die Empfehlungen der SSC-Guideline umfassen das sogenannte 1-Stunden-Bündel mit der Forderung der Durchführung in **Abbildung 1** dargestellten Maßnahmen innerhalb einer Stunde nach Diagnosestellung einer Sepsis

1 Stunde-Sepsisbündel

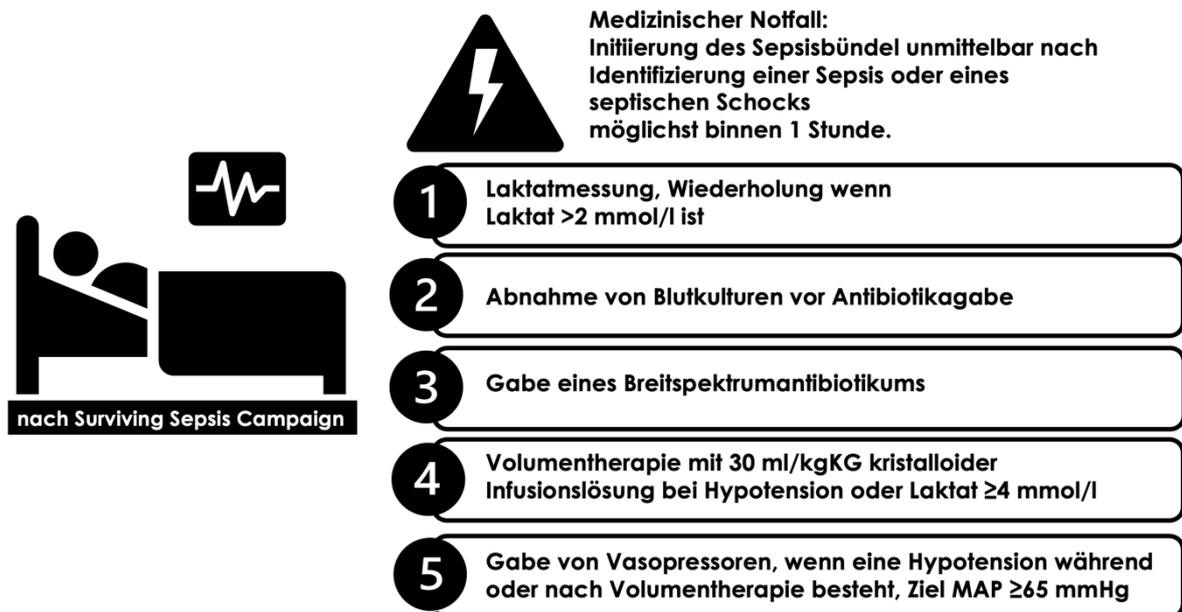


Abb. 1: Das 1-Stunden-Sepsisbündel. Therapieempfehlungen nach der Surviving Sepsis Campaign für die erste Stunde nach Erkennung einer Sepsis oder eines septischen Schocks (mod. nach [25]). mmol/l: millimol pro Liter, ml/kgKG: milliliter pro Kilogramm Körpergewicht, MAP: Mittlerer arterieller Blutdruck

1.6 Ziele der Arbeit und Fragestellungen

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die retrospektive Datenerhebung in einem vorab definierten Patientenkollektiv an erwachsenen Patienten über einen zweimonatigen Zeitraum zu den Entitäten Infektionen, Sepsis und septischen Schock in einer universitären Zentralen Notaufnahme in Deutschland.

Dabei sollte folgenden Fragestellungen in der vorliegenden Untersuchung im Detail nachgegangen werden:

1. Wie setzt sich das Patientenkollektiv einer deutschen universitären Zentralen Notaufnahme in Bezug auf die Epidemiologie (Alter, Geschlecht) für die Krankheitsentitäten Infektionen, Sepsis und septischem Schock zusammen?
2. Wie häufig sind Infektionen, Sepsis und septischer Schock als Behandlungsanlass in einer Zentralen Notaufnahme vertreten?
3. Welche Unterschiede zeigen sich in der Fokusverteilung über die drei Gruppen Infektion (I), Sepsis (II) und septischer Schock (III) in der Notaufnahme?
4. Wie hoch ist die Leitlinienadhärenz in Bezug auf das 1h-Sepsisbündel bei Sepsis und septischem Schock?
5. Wie hoch ist die stationäre Konversionsrate in den drei Patientengruppen?
6. Inwieweit variieren die durchgeführte Diagnostik und initiierte Behandlung in den drei Gruppen?
7. Wie hoch ist die 30-Tages-Mortalität in den drei Gruppen?
8. Welche Unterschiede zeigen sich hinsichtlich der Epidemiologie und der Fokusverteilung im Vergleich zu intensivmedizinischen Studien?

Mögliche Unterschiede zur bestehenden Studienlage, aber auch potenzielle Differenzen hinsichtlich der Leitlinienadhärenz können Grundlage für die Notwendigkeit einer Reevaluation der Behandlungsregimes von Infektionen, Sepsis oder septischem Schock innerhalb der Zentralen Notaufnahme sein. Der Vergleich der notfall- und intensivmedizinischen Sepsisdatenlage, soll für Differenzen hinsichtlich Früherkennung, Diagnostik, Therapie, Behandlungsergebnis und Mortalität sensibilisieren.

Der durch die S3-Leitlinie „Sepsis - Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge“ für die Behandlung der Sepsis geforderte Therapiebeginn innerhalb einer Stunde

nach Diagnosestellung einer Sepsis erfolgt auf Grundlage des SOFA-Scores. Auch aufgrund der bei Aufnahme in der Zentralen Notaufnahme initial fehlenden SOFA-Score-Parameter, finden sich in der Literatur zahlreiche Sepsis-Scores, die die Früherkennung einer Sepsis im notfallmedizinischen Umfeld gewährleisten soll. Die Evaluation der gängigsten Sepsis-Scores (qSOFA, SOFA, SIRS, MEWS, MEDS, PRESEP) soll die Zuverlässigkeit der Items für die Früherkennung einer Sepsis in der Notaufnahme evaluieren.

Ein weiteres Ziel der EpiSEP-Studie ist die Visualisierung des mit der Erkrankungsschwere zunehmenden Behandlungsaufwandes, Ressourcenverbrauchs sowie der hohen Personalbindung, anhand durchgeführter Diagnostik und Therapie, sowie der mit Erkrankungsschwere steigenden Aufenthaltsdauer in der Zentralen Notaufnahme.

1.7 Ethikvotum

Ein positives Ethikvotum der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf lag vor (Nummer.: 2020-973).

2. Publierte Originalarbeiten

Wolfertz N, Böhm L, Keitel V, Hannappel O, Kämpers P, Bernhard M, Michael M. Epidemiology, management, and outcome of infection, sepsis, and septic shock in a German emergency department (EpiSEP study). *Front Med (Lausanne)*. 2022 Oct 17;9:997992. doi: 10.3389/fmed.2022.99

DOI: [10.3389/fmed.2022.997992](https://doi.org/10.3389/fmed.2022.997992)

Pubmed ID: 36325382

Impact Factor: 5,058 (Stand 2021)



OPEN ACCESS

EDITED BY
Vidula Vachharajani,
Case Western Reserve University,
United States

REVIEWED BY
Yuetian Yu,
Shanghai Jiao Tong University, China
Angel Coz,
Cleveland Clinic, United States

*CORRESPONDENCE
Michael Bernhard
Michael.Bernhard@med.uni-
duesseldorf.de

SPECIALTY SECTION
This article was submitted to
Intensive Care Medicine
and Anesthesiology,
a section of the journal
Frontiers in Medicine

RECEIVED 19 July 2022
ACCEPTED 20 September 2022
PUBLISHED 17 October 2022

CITATION
Wolfertz N, Böhm L, Keitel V,
Hannappel O, Kümpers P, Bernhard M
and Michael M (2022) Epidemiology,
management, and outcome
of infection, sepsis, and septic shock
in a German emergency department
(EpiSEP study).
Front. Med. 9:997992.
doi: 10.3389/fmed.2022.997992

COPYRIGHT
© 2022 Wolfertz, Böhm, Keitel,
Hannappel, Kümpers, Bernhard and
Michael. This is an open-access article
distributed under the terms of the
Creative Commons Attribution License
(CC BY). The use, distribution or
reproduction in other forums is
permitted, provided the original
author(s) and the copyright owner(s)
are credited and that the original
publication in this journal is cited, in
accordance with accepted academic
practice. No use, distribution or
reproduction is permitted which does
not comply with these terms.

Epidemiology, management, and outcome of infection, sepsis, and septic shock in a German emergency department (EpiSEP study)

Nicole Wolfertz¹, Lennert Böhm¹, Verena Keitel²,
Oliver Hannappel³, Philipp Kümpers⁴, Michael Bernhard^{1*}
and Mark Michael¹

¹Emergency Department, Medical Faculty, University Hospital of Düsseldorf, Heinrich Heine University Düsseldorf, Düsseldorf, Germany, ²Clinic for Gastroenterology, Hepatology and Infectious Diseases, Medical Faculty, University Hospital of Düsseldorf, University of Magdeburg, Magdeburg, Germany, ³Informations-, Kommunikations- und Medizintechnik (IKMT), University Hospital of Düsseldorf, Düsseldorf, Germany, ⁴Division of General Internal and Emergency Medicine, Nephrology, Hypertension and Rheumatology, Department of Medicine D, Münster University Hospital, Münster, Germany

Background: The adjacent conditions infection, sepsis, and septic shock are among the most common causes of treatment in the emergency department (ED). Most available data come from intensive care units (ICU) and include nosocomial infections acquired during hospitalization. Epidemiological data from German EDs are not yet available, although the ED is one of the first points of contact for patients. The aim of this study was to investigate the epidemiology, causes, diagnosis, mortality, and treatment of patients with infections in the ED.

Materials and methods: In this retrospective, single-center observational study, routinely collected data from the patient data management system and from the hospital information system were analyzed. All adult patients who presented to the ED in connection with an infection during the study period from 01/01 to 28/02/2019 were included. Exclusion criteria were age ≤ 17 years and incomplete records. Three groups (I. Infection, II. Sepsis, and III. Septic shock) were defined according to SEPSIS-3 definitions.

Results: During the study period, a total of 6,607 patients were treated in the ED. Of these patients, 19.3% ($n = 1,278$) had an infection (mean age 56 ± 23 years, 50% female). The sites of infection were distributed as follows: Respiratory tract 35%, genitourinary tract 18%, maxillofacial/ears/nose/throat 14%, intraabdominal 13%, soft tissues 10%, central nervous system 1%, other cause 3%, or unknown cause 6%. Infection only, sepsis and septic shock were present in 86, 10, and 3%, respectively. There were significant differences

in vital signs as well as in the various emergency sepsis scores across the predefined groups [I vs. II vs. III: SOFA (pts.): 1 ± 1 vs. 4 ± 2 vs. 7 ± 3 ($p < 0.0001$), systolic blood pressure (mmHg): 137 ± 25 vs. 128 ± 32 vs. 107 ± 34 ($p < 0.05$), heart rate (bpm): 92 ± 18 vs. 99 ± 23 vs. 113 ± 30 ($p < 0.05$), respiratory rate (min⁻¹): 18 ± 4 vs. 20 ± 7 vs. 24 ± 10 ($p < 0.05$)]. In the three groups, blood cultures were obtained in 34, 81, and 86%, of cases, respectively and antibiotics were administered in the ED in 50, 89, and 86%, of cases respectively. The 30-day mortality rate in the three groups was 1.6, 12.0, and 38.1%, respectively.

Conclusion: This study is the first to show the incidence, management, and outcome of patients classified as infection, sepsis, and septic shock in a German ED. The findings of our real-world data are important for quality management and enable the optimization of treatment pathways for patients with infectious diseases.

KEYWORDS

epidemiology, infection, sepsis, septic shock, emergency department

Introduction

Infections, sepsis, and septic shock are among the most common causes of treatment in the emergency department (ED) (1–3). The recognition, diagnosis, and initial treatment of patients with infections, sepsis, and septic shock represent a challenge for all involved in medical care that should not be underestimated (4, 5). For this reason, there are international and national recommendations for the management of sepsis (6–8).

However, while local infection can be treated well in the ED, patients with sepsis and the associated life-threatening organ dysfunction show a considerably less favorable course of disease associated with high mortality (1, 2, 4, 9).

Therefore, it is relevant to know the source of the most common infections, sepsis, and septic shock even in the ED (10). It is important to note that the source and frequency of infectious diseases treated in the ED do not necessarily have to correspond to those found in sepsis or septic shock. Compared to the quality of national and international epidemiological knowledge from the Intensive Care Unit (ICU) data on infection, sepsis and septic shock in the ED are extremely sparse (6).

The collection of appropriate real-life data is the basis for future optimization of training and care concepts, early detection, development of guidelines and standard operating procedures (SOP), and patient safety in the ED. The aim of this retrospective, single-center study was therefore to compare epidemiology, management, and outcome of patients with infection, sepsis, or septic shock in a German ED.

Materials and methods

Study design and population

In this retrospective, mono-centric observational study, all adult patients admitted to the ED of the University Hospital Düsseldorf for infection, sepsis, or septic shock between 01/01 and 28/02/2019 were included. The study protocol was approved by the Ethics Committee of the Medical Faculty of the University of Düsseldorf, Germany (2020-973).

Setting

More than 44,000 patients are treated annually in the ED of the University Hospital of Düsseldorf, Germany. The ED is the first point of contact for almost all non-scheduled emergency patients. Only patients requiring urgent intervention (e.g., ST-segment elevation infarct) bypass the ED according to local protocols. The ED is part of a level I trauma center for the treatment of severely injured patients by a dedicated trauma team in accordance with national recommendations (11). Out-of-hospital care is provided by a two-tier emergency medical service (EMS) staffed with paramedics and emergency physicians. At our facility, patients are cared for in the ED by a team of nurses, residents, and senior physicians with expertise in emergency and critical care medicine. There are twelve regular cabins, four resuscitation rooms and a decision unit with twelve monitored beds in the ED.

Data collection

Demographical and medical care data were anonymously aggregated from the patient data management system (COPRA®, COPRA System GmbH, Berlin, Germany) and the hospital information system (MEDICO®, Cerner Deutschland GmbH, Itstein, Germany) by database query and transferred to a spreadsheet program (Microsoft® Office 365, version 16.37, Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA). The analysis included age, sex, weight, height, infectious diseases, comorbidities, site of infection, in-hospital treatment (e.g., fluid resuscitation, laboratory tests, blood cultures, antibiotic therapy, therapeutic measures), vital signs (e.g., systolic blood pressure, respiratory rate, oxygen saturation by pulse oximetry, body temperature), transfer location (e.g., normal ward, ICU), and outcomes (length of stay in the ED, length-of-hospital-stay, 30-day mortality). The time of measurement of the data evaluation in relation to the 1 h-bundle refers to 1 h after admission to the ED.

Study definitions and emergency medicine sepsis scores

Patients were divided into three groups: I: Infection alone (without sepsis or septic shock), II: sepsis, III: septic shock based on the current SEPSIS-3 definition (6). Accordingly, sepsis is defined as a life-threatening organ dysfunction due to dysregulation resulting from infection. Organ dysfunction is determined by an acute 2-point change in SOFA score (6, 12). Septic shock is defined by catecholamine requirement to maintain a mean arterial blood pressure (MAP) of above 65 mmHg and a lactate level greater than 2 mmol/L despite adequate volume substitution (30 ml/kg) (6).

The following scores were calculated for all patients enrolled: Quick Sequential Organ Failure Assessment score (qSOFA) (6), SIRS (13), Prehospital Early Sepsis Detection (PRESEP) (14), modified National Early Warning Score (MEWS) (15), Sepsis-related organ failure assessment (SOFA) (12), and Mortality in Emergency Department Sepsis (MEDS) (16).

Statistical analysis

Data are presented as numbers and percentage, mean \pm standard deviation (SD), median with interquartile ranges, as appropriate. The chi-squared test was applied for categorical data, and the Student's *t*-test for metric data. All tests used were two-sided, and statistical significance was set at $p < 0.05$. Microsoft Excel 2011 (Microsoft, Redmond, WA, USA) and DataGraph 4.5.1 (Visual Data

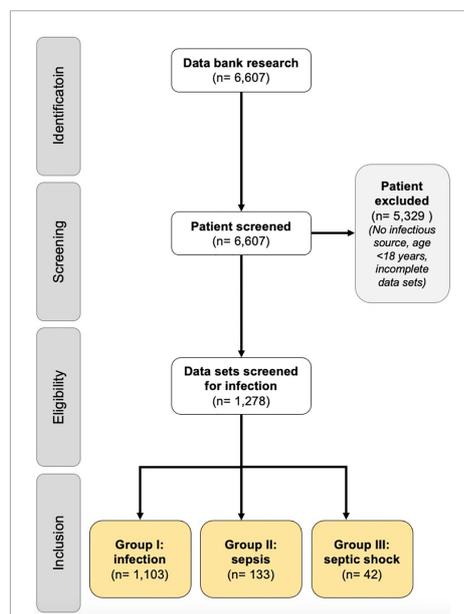


FIGURE 1

Prisma chart. A total of 6,607 patients were detected from the patient management system database as a potential study population. These 6,607 patients were screened for inclusion and exclusion criteria, resulting in the inclusion of 1,278 patients with documented infection focus. A total of 5,329 patients had to be excluded from the study because of relevant exclusion criteria (e.g., age < 18 years. Incomplete records, no infection focus). The study population of 1,278 patients was divided into infection (group I), sepsis (group II), and septic shock (group III) groups.

Tools Inc. 2006–2022) were used for statistical analyses and to prepare figures.

Results

During the 2-month study period, a total of 6,607 patients of all ages were treated in the ED. Patients with incomplete records and patients ≤ 17 years were excluded. After detailed screening and individual case examination, the final data set consisted of 1,278 patients (19.3%) with an infectious disease. Of these patients, 1,105 (86.5%) patients had an infection (group I), 133 (10.4%) had sepsis (group II), and 42 (3.3%) had septic shock (group III). The participant flow chart is shown in Figure 1. In relation to all ED visits during the study period, these results correspond to an incidence of infection alone, sepsis and septic shock of 16.7, 2.0, and 0.6%, respectively.

Patient characteristics

An overview of patient characteristics is provided in [Table 1](#). The age of the patients increased significantly across the three predefined groups. In comparison to group I, the frequency of pre-existing concomitant conditions and life-limiting comorbidities, increased in groups II and III. The different emergency medicine sepsis scores steadily increased across the three predefined groups ([Table 1](#)).

Vital signs

The variability of vital signs in the three groups is shown in [Figure 2](#). The shock index increases with the severity of the disease, with increasing tachycardia and hypotension ([Table 1](#)). Meanwhile, the variability of the measured body temperature and respiratory rate increases ([Table 1](#)).

Source of infection

The sources of infection in the groups I–III are shown in [Figure 3](#). The predominant site of infection in all groups was the respiratory tract. Compared to group I, the proportion of respiratory infections doubled in patients with septic shock. The second most common source of infection was the genitourinary tract. Infections of soft tissue, maxillofacial/ears/nose/throat were predominantly found in group I, suggesting a less frequent cause of sepsis and septic shock. The proportion of intra-abdominal infections decreased slightly with increasing sepsis severity from 13 to 9.5%. Despite extensive diagnostic investigations, the source of infection remained elusive in 5.0, 8.3, and 9.5% of patients in group I, II, and III, respectively.

Diagnostic workup and emergency interventions

Diagnostic procedures performed during treatment in the ED are presented in [Table 2](#). The distribution of focus in the three groups was also reflected in the samples collected in the ED. Urine status, and, in the case of sepsis or septic shock, urine culture was obtained most frequently. With increasing severity of the disease, the diagnostic effort for the focus search increased significantly. Similar to the predominant respiratory source of infections, point-of-care testing (POCT) for influenza A/B and RSV was also performed in all three groups.

While only 16.3% of patients in group I underwent computed tomography (CT), CT was performed in 57.1% of patients in group III. Also, the use of sonography increased from 23% in group I to 53% in group II to 55% in group III.

As expected, the frequency of antibiotics administered orally decreased from 23.1 to 5.3% and 0% in groups I, II, and III, respectively. The opposite was observed for the frequency of administration of intravenous antibiotics within the first hour after admission to the ED (groups I–III: 5.3, 8.3, and 14.3%, respectively).

Guideline-based therapy according to the 1-h bundle and other ED emergency interventions increased in patients with sepsis and septic shock ([Table 2](#)).

Relocation sites and outcomes

Cohort-specific relocations sites and outcomes are shown in [Table 3](#). Significant differences for the three groups are evident in the subsequent follow-up treatment. While 51% of patients from group I can still be treated as outpatients, the respective percentage in group III is 0%. Conversely, 1.5% from group I, 14.3% from group II, and 59.5% from group III required intensive care.

Length of stay (LOS) in the ED for patients with infection, sepsis, and septic shock was 500 ± 505 , 867 ± 507 , and 666 ± 475 min, respectively. Hospital LOS was 5 ± 9 , 12 ± 14 , and 11 ± 15 days in groups I–III, respectively.

The 30-day mortality increased significantly from 1.6% in patients with infection, to 12.0% in patients suffering from sepsis and 38.1% from septic shock. As many as four patients with septic shock (9.5%) died in the ED. In contrast, one patient with sepsis (0.8%) and no patient with infection died in the ED. During the whole hospital stay, 1.7% from group I died, as well as 12.0% from group II and another 38.1% from group III.

Discussion

In the present EpiSEP study, we show for the first time the significant differences in epidemiology, management and outcome of patients with infection alone, sepsis and septic shock in the ED. In the study cohort, which included more than 6,000 ED visits, one in five ED patients suffered from an infection during the study period. Using the SEPSIS-3 definition (6), 10.4% of the patients with infections suffered from sepsis, and 3.3% from septic shock. Our study thus shows for the first time care data and approximate incidence rates of infections, sepsis and septic shock in ED patients.

Despite considerable advances in medicine, sepsis is a condition that continues to be associated with high inpatient mortality, being the third leading cause of death in non-surgical ICU and the leading cause of death in non-cardiac and surgical ICU (17–19). Previous epidemiological studies on sepsis and septic shock were mainly conducted in the ICU setting (9, 18, 20–22) ([Table 4](#)).

There, a significant proportion of infections are of nosocomial origin, so that the source of infection is much more

TABLE 1 Patient characteristics of the patients suffered from infection, sepsis, and septic shock in the emergency department.

	All (n = 1,278)	Group I infection (n = 1,103)	Group II sepsis (n = 133)	Group III septic shock (n = 42)				
Age (years, mean ± SD)	56 ± 23	53 ± 23*	69 ± 19**	72 ± 13				
Male sex [n (%)]	637 (49.8)	546 (49.5)	67 (50.4)	25 (59.5)				
Hospital admission by								
EMS [n (%)]	520 (40.7)	390 (35.4)*	92 (69.2)**	38 (90.5)***				
Walking emergency [n (%)]	600 (46.9)	568 (51.5)*	29 (21.8)**	3 (7.1)***				
Family doctor [n (%)]	91 (7.1)	88 (8.0)*	3 (2.3)	0 (0.0)				
MET [n (%)]	25 (2.0)	20 (1.8)	4 (3.0)	1 (2.4)				
Interhospital transfer [n (%)]	13 (1.0)	10 (0.9)	3 (2.3)	0 (0.0)				
Medical specialist [n (%)]	29 (2.3)	27 (2.4)	2 (1.5)	0 (0.0)				
Residence								
Home [n (%)]	1167 (91.3)	1023 (92.7)*	111 (83.5)	33 (78.6)***				
Nursing home [n (%)]	110 (8.6)	79 (7.2)*	22 (16.5)	9 (21.4)***				
Pre-existing conditions								
COPD [n (%)]	119 (9.3)	85 (7.7)*	22 (16.5)	12 (28.6)***				
Kidney disease [n (%)]	164 (12.8)	114 (10.3)*	39 (29.3)	11 (26.2)***				
with dialysis [n (%)]	42 (3.3)	21 (1.9)*	16 (12.0)	5 (11.9)***				
Heart failure [n (%)]	54 (4.2)	42 (3.8)*	11 (8.3)	1 (2.4)				
Immunosuppression [n (%)] ¹	149 (11.7)	115 (10.4)*	26 (19.5)	8 (19.0)				
Liver cirrhosis [n (%)]	19 (1.5)	13 (1.2)*	5 (3.8)	1 (2.4)				
Diabetes mellitus [n (%)]	207 (16.2)	153 (13.9)*	39 (29.3)	15 (35.7)***				
with insulin [n (%)]	81 (6.3)	63 (5.7)	13 (9.8)	5 (11.9)				
Malnutrition [n (%)]	34 (2.7)	23 (2.1)	6 (4.5)	5 (11.9)***				
Tumor disease [n (%)]	133 (10.4)	100 (9.1)*	22 (16.5)	11 (26.2)***				
Chemo-/Radiotherapy [n (%)]	49 (3.8)	38 (3.4)	9 (6.8)	2 (4.8)				
Hematological diseases [n (%)]	126 (9.9)	85 (7.7)*	31 (23.3)	10 (23.8)***				
Transplantation [n (%)]	53 (4.1)	40 (3.6)*	10 (7.5)	3 (7.1)				
HIV [n (%)]	13 (1.0)	11 (1.0)	2 (1.5)	0 (0.0)				
None [n (%)]	731 (57.2)	695 (63.0)*	29 (21.8)	7 (16.7)***				
Laboratory values								
Creatinine (mg/dl, median, IQR)	0.92 (0.73–1.26)	0.87 (0.71–1.12)*	1.41 (0.96–2.15)	1.67 (1.14–3.01)***				
Bilirubine (mg/dl, median, IQR)	0.50 (0.34–0.79)	0.47 (0.33–0.74)	0.63 (0.44–1.06)	0.62 (0.37–1.05)***				
Leucocyt (X1000/μl, median, IQR)	10.2 (7.40–14.05)	10.0 (7.4–13.73)*	11.7 (6.80–14.60)	12.8 (10.10–17.73)***				
Thrombocyt (X1000/μl, median, IQR)	245 (189–306)	250 (200–307)*	186 (141–285)	225 (166.25–277.50)***				
Lactate (mmol/l, median, IQR)	1.5 (1.10–2.10)	1.4 (1.00–2.00)*	2.0 (1.30–2.50)**	3.5 (1.68–5.45)***				
Vital signs (median, admission discharge admission discharge admission discharge admission discharge IQR)								
SBP (mmHg; median, IQR)	133 (119–147)	119 (103–141)	134 (122–148)*	124 (107–145)*	123 (109–144)**	110 (99–139)	100 (86–132)	102 (94–134)***
HR (bpm; median, IQR)	92 (80–105)	82 (72–96)	90 (80–102)*	80 (70–92)*	99 (87–102)**	86 (71–103)**	110 (97–125)***	91 (80–123)***
SI (min/mmHg; median, IQR)	0.7 (0.6–0.8)	0.7 (0.6–0.9)	0.7 (0.6–0.8)*	0.6 (0.5–0.8)*	0.8 (0.7–1.0)**	0.8 (0.6–1.0)**	1.1 (0.8–1.4)***	0.9 (0.8–1.0)
SpO2 (%; median, IQR)	97 (95–99)	96 (94–98)	97 (95–99)	96 (94–98)	96 (93–98)	96 (94–99)**	94 (91–98)***	95 (93–99)***
RR (min-1; median, IQR)	18 (15–20)	22 (18–27)	18 (15–19)*	22 (18–27)	18 (16–21)*	23 (19–28)	20 (16–29)***	22 (17–27)
Temp (°C; median, IQR)	36.9 (36.3–37.3)	37 (36.3–37.8)	36.9 (36.4–37.6)	37 (36.4–38)	36.9 (36.2–38)	37.3 (36.4–37.8)	36.6 (36–38)	36.2 (35.7–37.5)
GCS (points; median, IQR)	15 (15–15)	n.a.	15 (15–15)*	n.a.	15 (14–15)**	n.a.	14 (9–15)***	n.a.

(Continued)

TABLE 1 (Continued)

	All (<i>n</i> = 1,278)	Group I infection (<i>n</i> = 1,103)	Group II sepsis (<i>n</i> = 133)	Group III septic shock (<i>n</i> = 42)
Emergency medicine Sepsis scores				
qSOFA (pts; median, IQR)	0 (0–0)	0 (0–0)*	1 (0–1)	1 (1–2)***
SOFA (pts; median, IQR)	1 (0–2)	0 (0–1)*	3 (2–5)**	7 (5–8)***
SIRS (pts; median, IQR)	1 (1–2)	1 (0–2)*	2 (1–3)	2 (2–3)***
MEWS (pts; median, IQR)	1 (1–3)	1 (0–2)*	3 (1–4)**	5 (3–6)***
PRESEP (pts; median, IQR)	2 (0–4)	2 (0–3)*	3 (2–5)**	5 (3–6)***
MEDS (pts; median, IQR)	3 (0–8)	3 (0–6)*	8 (5–11)**	13 (10–15)***

N, number; SD, standard deviation; pts, points; RSV, respiratory syncytial virus; EMS, emergency medical services; MET, medical emergency team; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; HIV, human immunodeficiency virus; SBP, systolic blood pressure; HF, heart rate; bpm, beats per minute; SI, shock index; SpO₂, oxygen saturation by pulse oximetry; RR, respiratory rate; Temp, temperature tympanal; GCS, Glasgow Coma Scale; IQR, interquartile range; qSOFA, quick sequential organ failure assessment; SOFA, sepsis-related organ failure assessment score; SIRS, systemic inflammatory response syndrome; MEWS, modified early warning score; PRESEP, prehospital early sepsis detection score; MEDS, mortality in emergency department sepsis score.

p is significant, if *p* < 0.05; * = *p*_{I,II} < 0.05; ** = *p*_{I,III} < 0.05; *** = *p*_{I,III} < 0.05.

The bold values represent significant results.

frequently determined by previous operations, interventions or prolonged invasive ventilation. Moreover, intensive care patients often require more specific therapeutic measures than patients who present to the ED for the first time with symptoms that may initially be unspecific. In the Extended Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) I study, showed that 45% of ICU patients were treated due to one or more infections. Of these, only 14% were community-acquired, whereas 10% were hospital-acquired, and 21% ICU-acquired (23). EPIC III came up with similar results in terms of ICU-acquired infections (21). The prospective, multicenter German Incidence of severe sepsis and septic shock (INSEP) study even described that 57% of sepsis cases were nosocomial-associated, and, of these, 50% were ICU-acquired (9). Consequently, these epidemiological figures from studies in the intensive care unit cannot be transferred to the ED. Although according to the recommendations of the Surviving Sepsis Campaign (SSC) guidelines (7) sepsis should be recognized as soon as possible, there are no comprehensive epidemiologic studies on infection, sepsis, and septic shock in the ED.

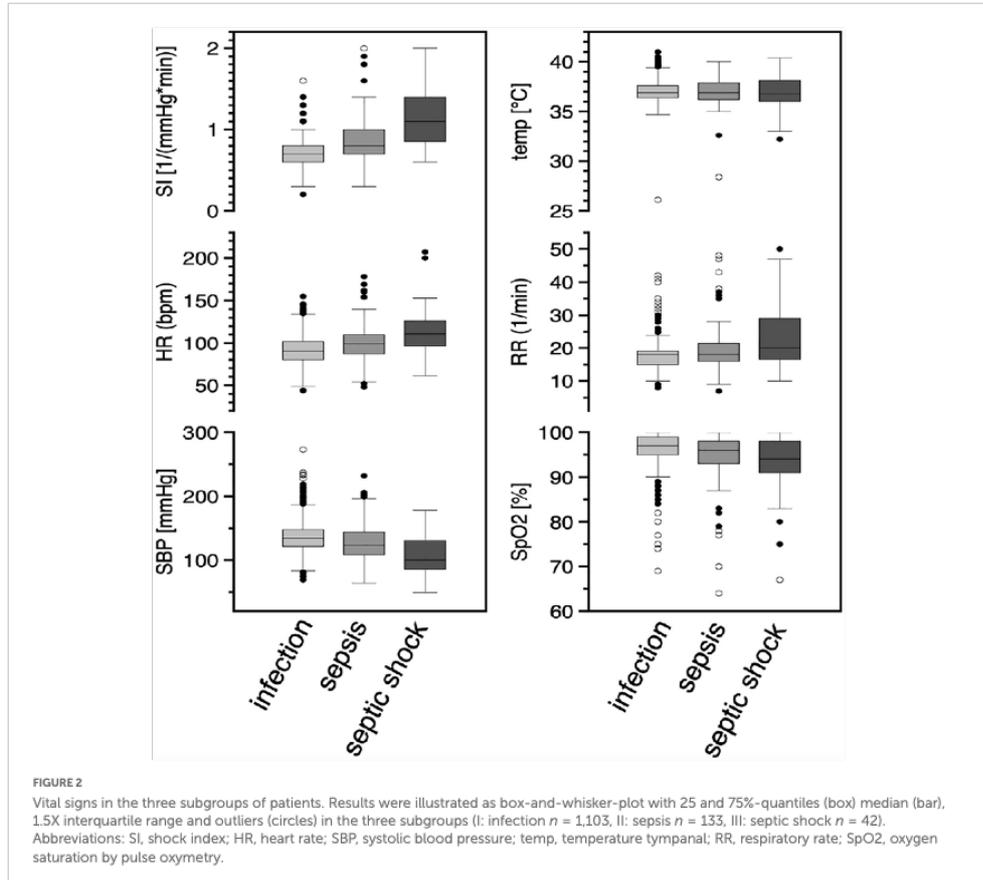
In a comparison of our epidemiologic data with the most common ICU studies on sepsis (9, 18, 20–22) (Table 4), we were able to show that the weighting of the focal distribution differs significantly apart from the respiratory and genitourinary tracts. It suggests that abdominal and bloodstream infections are significantly more common in ICU than in the ED. This is probably due to nosocomial acquired infections in particular. Although the dominant infection focus in the ED is represented by the respiratory tract, it appears to be a disproportionately frequent focus in EPISEP compared with other ED studies (Table 5). The reason for this could be the seasonal influence in the EpiSEP study. In the EpiSEP study, soft tissue infections also occur significantly less frequently than in all other ED studies included in Table 5, which may be due to the fact that our

dermatology department has its own ED. The proportion of unknown infection sites also seems to be lower in ICUs than in ED patients, which is probably due to the more aggressive diagnostics. These differences indicate that sepsis appears to present even more heterogeneously in the ED than in intensive care units. Future guidelines should take this into account in order to optimize early diagnosis and treatment already in the ED.

As shown in Table 5, sepsis and septic shock seem to be very heterogeneous regarding the source of infection in the ED (24–28). Different approaches to identify patients with sepsis and septic shock confound the true incidence of these conditions. This is often based on now outdated sepsis definitions or on the inclusion of a study population based on ICD-10 coding. Overall, the respiratory tract clearly dominates in septic shock in the study comparison (24–28). Nevertheless, the question remains as to where the differences in the source of infection between EpiSEP (61.9% respiratory tract in septic shock) and, for example, ARISE (32.8% respiratory tract in septic shock) originate (24).

With reference to the epidemiological findings of the EpiSEP study, patients of the infection group were younger than those suffering from sepsis and septic shock, whereas the mean age of the latter was the same or older such as in the EGDTRiver's study (29), ARISE (63 ± 17) (24), ProCESS (60 ± 16) (26), and ProMISE (66 ± 15) (30).

Consistent with the results of other studies (22–25), patients in the EpiSEP study showed significant changes in vital signs as a function of disease severity: Compared with patients with infection alone, patients with sepsis or septic shock were more hypotensive, presented with tachycardia, and had a higher respiratory rate as well as lower shock index and oxygen saturation. In line with the patients suffering from septic shock in the ARISE study (24), patients of the EpiSEP study



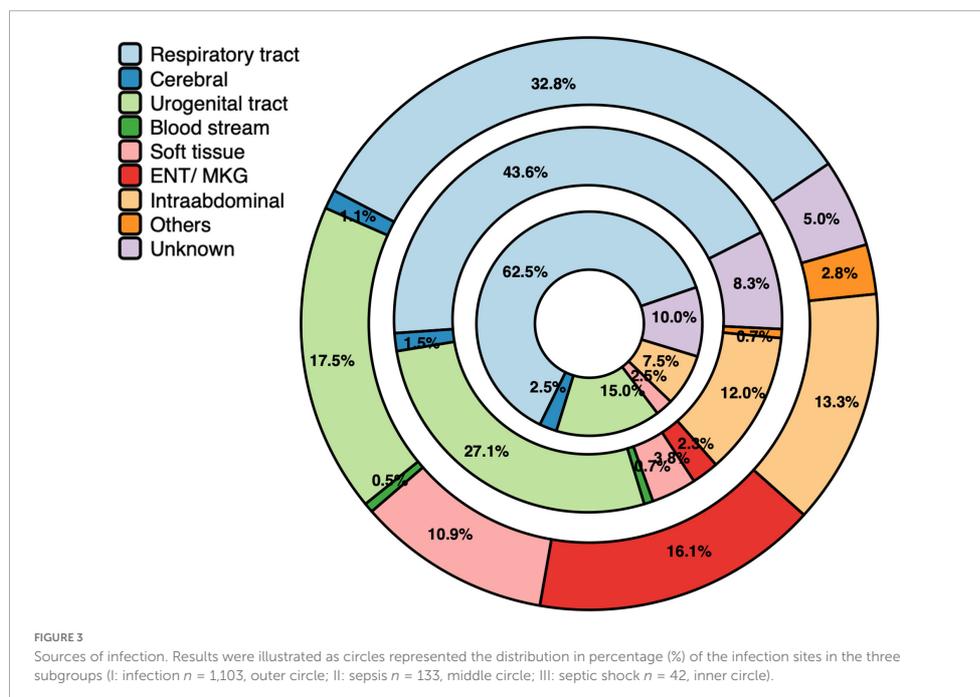
with septic shock showed a comparable mean lactate level of 4.4 ± 3.8 mmol/l.

The group comparison showed a significant discrimination of the three groups by the emergency medicine sepsis scores (Table 1). The SOFA score used by the guideline for the detection of sepsis is not immediately available at the time of admission due to parameters such as the Horovitz quotient or necessary laboratory values. Furthermore, at least 21.8% in group II and 7.1% of the patients with a septic shock arrived in the ED as a “walking emergency.” This shows the importance of a structured assessment and the use of scores to recognize critically ill patients at ED admission.

We found that the infection sites in the three subgroups of the EpiSEP study differ significantly. The leading causes of infection in the EpiSEP study were respiratory tract disease, genitourinary tract disease, maxillofacial/ears/nose/throat area

and intra-abdominal causes, and soft tissue infections. The high proportion of patients with infection focus in the maxillofacial/ears/nose/throat area is the prime example that these focuses are very relevant in an ED but does not seem to represent a relevant focus for sepsis and septic shock. In addition, there are more patients in the ED whose infectious focus could not be clearly identified during the ED stay.

Patients with severe sepsis and septic shock in the four mentioned ED studies showed the following causes: respiratory tract 31.9–39.5%, urogenital tract 17.3–27.2%, intraabdominal 5.9–15.7%, and other causes in 26.9–40.0% (22–25). Based on a comparison of different ICU studies (Table 5), with increasing disease severity the respiratory tract is the dominant focus in sepsis and septic shock, the other causes are more or less comparable (9, 18, 20–22).



The 1-h bundle of the SSC included (1) measurement of lactate level, (2) collection of blood culture before administration of antibiotics, (3) early administration of broad-spectrum antibiotics, (4) initiation of rapid administration of crystalloid solution, (5) application of vasopressors (7). While these 5 items were not fulfilled or only partially fulfilled in the infection group, the degree of fulfillment was higher in the EpiSEP group with sepsis and septic shock. The chosen time of measurement, 1 h after admission, suggests that the actual guideline adherence with fulfillment 1 h after diagnosis, should be significantly higher. Nevertheless, future timely documentation is essential for accurate evaluation of guideline adherence.

As recommended by SCC, measurement of lactate in the EpiSEP study was performed in more than 94.7–95% in patients suffering from sepsis and septic shock (Table 2). Positive blood cultures are associated with more frequent multiorgan failure and higher mortality. Therefore, the obligatory recruitment of blood cultures in the ED with subsequent possible isolation of a pathogen sets the course for an empirical adjustment of antibiotic therapy during the course (31). The compliance of our ED treatment with the SSC guidelines in the subgroup of patients suffer from sepsis and septic shock can be considered as very high as the proportion of performed blood cultures was

81–88%, and the administration of broad-spectrum antibiotics after blood culture recruitment was performed in 71–76% of cases. It is well known that the initial administration of broad-spectrum antibiotics, must be reevaluated promptly in the early follow-up. Antibiotic administration occurred within 1 h in 8.3% in sepsis and 14.3% in septic shock (Table 2). The validity of these data is limited by the time of measurement that was chosen (1 h after admission). Even assuming that guideline adherence would be significantly better if the measurement time point was 1 h after diagnosis in accordance with guidelines, this remains a result to be critically evaluated. The resulting optimization potential must be evaluated in the future by real-time documentation to be able to set the results in relation to guideline adherence.

According to the recently published studies by Permpikul et al. (32) on early vasopressor therapy in septic shock, we administrated vasopressors in a very high percentage of 83.3%.

The relevance of sepsis diagnosis is particularly underpinned in patients with septic shock, as delaying an initiation of treatment significantly reduces the likelihood of patient survival (33), so that initiation of adequate treatment in the ED should also occur as soon as possible. With increasing disease severity, the number of invasive procedures (e.g., central venous access, arterial line) performed also increased in accordance with

TABLE 2 Diagnostic workup performed in the emergency department.

	All (n = 1,278)	Group I infection (n = 1,103)	Group II sepsis (n = 133)	Group III septic shock (n = 42)
Sampling				
Sputum [n (%)]	16 (1.3)	9 (0.8)*	4 (3.0)	3 (7.1)***
Urine [n (%)]	672 (52.6)	541 (49.0)*	100 (75.2)	31 (73.8)***
Urine culture [n (%)]	340 (26.6)	251 (22.8)*	69 (47.6)	20 (47.6)***
Stool sample [n (%)]	29 (2.3)	21 (1.9)*	7 (5.3)	1 (2.4)
Drain secretion [n (%)]	24 (1.9)	15 (1.4)*	6 (4.5)	3 (7.1)***
Liquor [n (%)]	11 (0.9)	7 (0.6)	2 (1.5)	2 (4.8)***
POCT Influenza A/B, RSV [n (%)]	403 (31.5)	320 (29.0)*	63 (47.4)	20 (47.6)***
Imaging				
Chest x-ray [n (%)]	558 (43.7)	421 (38.2)*	102 (76.7)	35 (83.3)***
TTE [n (%)]	194 (15.2)	134 (12.1)*	42 (31.6)	18 (42.9)***
Abdominal sonography [n (%)]	351 (27.5)	257 (23.3)*	71 (53.4)	23 (54.8)***
Computed tomography [n (%)]	249 (19.5)	180 (16.3)*	45 (33.8)**	24 (57.1)***
Antibiotic therapy				
Oral [n (%)]	262 (20.5)	255 (23.1)*	7 (5.3)	0 (0.0)***
Intravenous [n (%)]	441 (34.5)	294 (26.7)*	111 (83.5)	36 (85.7)***
After blood cultures [n (%)]	420 (32.9)	294 (26.7)*	94 (70.7)	32 (76.2)***
Compliance to 1-h bundle^f				
Fluid resuscitation [n (%)]	28 (2.2)	12 (1.1)*	9 (6.8)**	7 (16.7)***
Laboratory investigation [n (%)]	1124 (88.1)	952 (86.3)*	131 (98.5)	441 (97.6)***
Blood cultures [n (%)]	518 (40.5)	374 (33.9)*	108 (81.2)	36 (87.8)***
Lactate measurement [n (%)]	940 (73.6)	776 (70.4)*	126 (94.7)	38 (95.0)***
Vasopressor for MAP \geq 65 [n (%)]	39 (3.1)	0 (0.0)*	4 (3.0)**	35 (83.3)***
Antibiotic therapy within 1 h [n (%)]	75 (5.9)	58 (5.3)	11 (8.3)	6 (14.3)***
Oxygen therapy				
Mask [n (%)]	83 (6.5)	48 (4.4)*	22 (16.5)**	13 (30.9)***
CPAP/NIV [n (%)]	5 (0.4)	4 (0.4)	0 (0.0)	1 (2.4)
Invasive ventilation [n (%)]	12 (0.9)	2 (0.2)*	3 (2.3)**	7 (16.7)***
Instrumentation				
Central venous access [n (%)]	55 (4.3)	11 (1.0)*	11 (8.3)**	33 (78.6)***
Arterial line [n (%)]	74 (5.8)	15 (1.5)*	23 (17.3)**	36 (85.7)***
Catecholamines [n (%)]	39 (3.1)	0 (0.0)*	4 (3.0)**	35 (83.3)***

N, number; POCT, point of care testing; RSV, respiratory syncytial virus; ECG, electrocardiogram; TTE, transthoracic echocardiography; MAP, mean arterial blood pressure; CPAP/NIV, continuous positive airway pressure/non-invasive ventilation.

^fTime of measurement: 1 h after admission to the emergency department.

p is significant, if $p < 0.05$; * = $p_{I,II} < 0.05$; ** = $p_{II,III} < 0.05$; *** = $p_{I,III} < 0.05$.
The bold values represent significant results.

the literature (22–25), although a significantly higher rate of vasopressors and a lower rate of ventilation support were found than in the comparative studies.

In the literature, about one-third of patients entering an ICU are admitted through the ED (21, 28). In the EpiSEP study, half of all ED patients suffering from infection (50.5%) are admitted to the hospital, and the majority (40.5%) were admitted to general wards, only a minority of 5.5% were admitted to ICU. The cases admitted to the normal ward are therefore disregarded in the most common infection and sepsis studies. In our study, 97% of patients with sepsis were admitted as

inpatients, but of these only 14.3% went to the ICU. Of the septic shock group, 100% were admitted as inpatients, of which the following proportions were admitted to the normal ward, ICU, or were external transferred: 7, 59.5, 14%, respectively. A total of 9.5% died already in the ED. These data supported the hypothesis that a large proportion of hospital admitted ED patients with sepsis were transferred to the normal ward and are thus excluded from the previous ICU studies. The 30-day mortality rate in the three groups was 1.6, 12.0, and 38.1%, respectively. These findings corresponded to the results of other sepsis studies (22–25).

TABLE 3 Relocations sites and outcomes of the patients suffered from infection, sepsis, and septic shock in the emergency department.

	All (n = 1,278)	Group I infection (n = 1,103)	Group II sepsis (n = 133)	Group III septic shock (n = 42)
Primary relocation site after ED				
Intensive care unit [n (%)]	61 (5.5)	17 (1.5)*	19 (14.3)**	25 (59.5)***
Stroke unit [n (%)]	14 (1.1)	10 (0.9)	3 (2.3)	1 (2.4)
Intermediate Care [n (%)]	10 (0.8)	8 (0.7)	2 (1.5)	0 (0.0)
Catheter laboratory [n (%)]	4 (0.3)	2 (0.2)	1 (0.8)	1 (2.4)**
Operation theater [n (%)]	11 (0.9)	8 (0.7)	2 (1.5)	1 (2.4)
Normal ward [n (%)]	500 (39.1)	402 (36.4)*	95 (71.4)**	3 (7.1)***
Interhospital transfer [n (%)]	41 (3.2)	30 (2.8)	5 (3.8)**	6 (14.3)***
Discharge at home [n (%)]	569 (44.5)	566 (51.2)*	3 (2.3)	0 (0.0)**
Discharge against medical aid [n (%)]	41 (3.2)	40 (3.6)	1 (0.8)	0 (0.0)
Other outpatient clinics [n (%)]	21 (1.6)	20 (1.8)	1 (0.8)	0 (0.0)
Outcomes				
Admission to				
ICU [n (%)]	61 (5.5)	17 (1.5)*	19 (14.3)**	25 (59.5)***
Normal ward [n (%)]	500 (39.1)	402 (36.4)*	95 (71.4)**	3 (7.1)***
Interhospital transfer [n (%)]	41 (3.2)	30 (2.8)	5 (3.8)**	6 (14.3)***
Discharge at home [n (%)]	569 (44.5)	566 (51.2)*	3 (2.3)	0 (0.0)**
Death in ED [n (%)]	5 (0.4)	0 (0.0)*	1 (0.8)**	4 (9.5)***
Death in-hospital [n (%)]	51 (4.0)	19 (1.7)*	16 (12.0)**	16 (38.1)***
30-day-mortality [n (%)]	50 (3.9)	18 (1.6)*	16 (12.0)**	16 (38.1)***
LOS ED (min, median, IQR)	374 (205–693)	340 (188–597)*	718 (438–1284)**	539 (292–779)***
LOS ICU (days, median, IQR)	3 (2–7)	3 (1–10)	3 (2–5.75)	5 (2–8)
LOS hospital (days, median, IQR)	0 (0–8)	0 (0–6.0)*	9 (0–6)	5.5 (0–15.0)***

n, number; ICU, intensive care unit; ED, emergency department; LOS, length-of-stay; min, minutes.

p is significant, if $p < 0.05$; * = $p_{I,II} < 0.05$; ** = $p_{I,III} < 0.05$; *** = $p_{I,III} < 0.05$.

The bold values represent significant results.

Limitations

The major limitation of our investigation is that it is a single-center retrospective study. However, the reliability of the results with over 1,100 patients in group I (infection alone) seems to be sufficiently large. However, the number of patients with sepsis, although identified from an initial cohort of over 6,000 ED patients, appears to be borderline low. Further multicenter studies involving a large number of study centers and a prospective study design should investigate the underlying epidemiology and causes of infection, sepsis and septic shock in the ED setting in a larger cohort. A further limitation is, that due to the local form of organization, some patients are treated in other outpatient clinics (e.g., ophthalmology, dermatology, gynecology), so infections in these patients may be underrepresented in the EpiSEP study cohort. In addition, children, as long as they are not critically ill or injured were treated in the pediatric ED of our institution. In the EpiSEP study these pediatric patients were excluded in order to avoid distortion. Supplementary, elective patients with a possible focus on infection are not included in our study. A further possible bias is that

our university hospital is a specialized center for patients suffering from severe diseases (e.g., cancer, hematological diseases) and immunosuppressive state (e.g., heart and kidney transplantation).

Also, one may criticize that the underlying seasonal factors (winter season due to January and February) led to a seasonal bias in the study results, possible overrepresenting respiratory causes of infection, sepsis and septic shock. The validity of the data regarding the 1 h-bundle is limited by the fact that there was no exact time of documentation for the diagnosis "sepsis," so that we only used values within the first hour after admission to the ED.

Conclusion

The EpiSEP study shows important care data on patients with infection, sepsis, and septic shock in an German ED. By using vital signs and clinical findings for identification, the study approximates the actual incidence rates of sepsis and septic shock in the ED and emphasizes the importance of sepsis detection and structured diagnosis and therapy.

TABLE 4 Comparison of EpiSEP with intensive care unit-studies on epidemiology and causes of infection, sepsis, and septic shock.

Source (1)	EpiSep study I ED, Germany	EPIC II 1,265 ICUs in 75 countries (667 ICUs in Western Europe, 2007) (18)	EPIC III 1,150 ICUs in 88 countries (479 ICUs in Western Europe, 2017) (21)	SPICE-ICU 22 ICUs, Japan (20)	INSEP-study 434 ICUs, Germany (9)	MEDUSA 44 ICUs, Germany (22)				
	Infection (n = 1,103)	Sepsis (n = 133)	Septic shock (n = 42)	Infection (n = 7,087)	Sepsis-2 (n = 530)	Sepsis-3 (n = 569)	Sepsis (n = 211)	Septic shock (n = 190)	Intervention group (n = 2,596)	Control group (n = 1,587)
Respiratory tract	362 (34.9)	58 (43.6)	26 (61.9)	4503 (63.5)	200 (37.7)	208 (36.6)	141 (66.8)	111 (58.4)	1078 (41.6)	688 (43.4)
Urogenital tract	193 (17.5)	36 (27.1)	6 (14.3)	1011 (14.3)	91 (17.2)	101 (17.8)	17 (8.1)	8 (4.2)	314 (12.1)	216 (13.6)
ENT/OMF	178 (16.1)	3 (2.3)	0 (0.0)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Intra-abdominal	146 (13.3)	16 (12.0)	4 (9.5)	1392 (19.6)	111 (20.9)	119 (20.9)	59 (28.0)	77 (40.5)	974 (35.7)	568 (35.8)
Soft tissue	120 (10.9)	5 (3.8)	1 (2.4)	467 (6.6)	5 (0.9)	5 (0.9)	20 (9.5)	16 (8.4)	207 (8.0)	148 (9.3)
Unknown	55 (5.0)	11 (8.3)	4 (9.5)	n.d.	22 (4.2)	24 (4.2)	n.d.	n.d.	96 (3.7)	50 (3.3)
Others	31 (2.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	540 (7.6)	14 (2.6)	16 (2.8)	n.d.	n.d.	19 (0.7)	17 (1.1)
Cerebral	12 (1.1)	2 (1.5)	1 (2.4)	208 (2.9)	11 (2.1)	13 (2.3)	n.d.	n.d.	43 (1.7)	22 (1.4)
Blood stream	6 (0.5)	1 (0.8)	0 (0.0)	1071 (15.1)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

ED, emergency department; ICU, intensive care unit; ENT, ear/nose/throat; OMF, oral maxillofacial; n.d., no data.

TABLE 5 Comparison of EpiSEIP study with studies from emergency department on epidemiology and causes of infection, sepsis, and septic shock.

Source	EpiSEIP study 1 ED, Germany (n = 1,103)	Sepsis (n = 133)	Septic shock (n = 42)	Septic shock EGDT (n = 793)	Septic shock usual care (n = 798)	Septic shock EGDT (n = 625)	Septic shock usual care (n = 626)	Septic protocol- based EGDT (n = 439)	Septic protocol- based therapy (n = 446)	Sepsis usual care (n = 456)	Sepsis ED admitted (n = 493,397)	Sepsis non-ED- admitted (n = 763,287)	Infection (n = 916)
Respiratory tract	362 (32.8)	58 (43.6)	26 (61.9)	289 (36.5)	262 (32.8)	228 (56.5)	207 (33.1)	140 (31.9)	152 (34.1)	151 (33.1)	277,945 (56.3)	398,504 (52.2)	(56.8)
Urogenital tract	193 (17.5)	36 (27.1)	6 (14.3)	148 (18.7)	160 (20.1)	108 (17.3)	117 (18.7)	100 (22.8)	90 (20.2)	94 (20.6)	193,060 (39.1)	234,313 (30.7)	(24.6)
ENT/OMF	178 (16.1)	3 (2.3)	0 (0.0)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Intraabdominal	146 (13.2)	16 (12.0)	4 (9.5)	63 (8.0)	61 (7.6)	40 (6.4)	51 (8.1)	69 (15.7)	57 (12.8)	51 (11.2)	32,082 (6.5)	41,052 (5.4)	(7.5)
Soft tissue	120 (10.9)	5 (3.8)	1 (2.4)	90 (11.4)	76 (9.5)	39 (6.2)	39 (6.2)	25 (5.7)	33 (7.4)	38 (8.3)	34,058 (6.9)	28,931 (3.8)	(5.6)
Unknown	55 (5.0)	11 (8.3)	4 (9.5)	52 (6.6)	72 (9.0)	76 (12.2)	77 (12.3)	57 (13.0)	47 (10.5)	66 (14.5)	n.d.	n.d.	n.d.
Others	31 (2.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	52 (6.6)	72 (9.0)	21 (3.4)	37 (5.9)	28 (6.4)	31 (7.0)	26 (5.7)	n.d.	n.d.	(5.5)
Cerebral	12 (1.1)	2 (1.5)	1 (2.4)	13 (1.6)	6 (0.8)	12 (1.9)	9 (1.4)	3 (0.7)	3 (0.7)	4 (0.9)	n.d.	n.d.	n.d.
Blood stream	6 (0.5)	1 (0.8)	0 (0.0)	75 (9.5)	86 (10.8)	97 (15.5)	86 (13.7)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

ED, emergency department; ICU, intensive care unit; ENT, ear/nose/throat; OMF, oral maxillofacial; n.d., no data.

ARISE-study
51 EDs, Australia,
New Zealand,
Finland, Hong Kong,
Republic of Ireland
(24)

ProMISE
56 EDs, England (25)

ProCESS-study
31 EDs, United States (26)

Epidemiology of
emergency
department sepsis
data from the
National Health
Informatics Project,
Taiwan (27)

The
impact of
the
Sepsis-3
definition
on ICU
admission
of patients
with
infection
1 ED,
Germany
(28)

Data availability statement

The raw data supporting the conclusions of this article will be made available by the authors, without undue reservation.

Ethics statement

The studies involving human participants were reviewed and approved by Ethikkommission, Medizinischen Fakultät, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, Gebäude 14.82, Ebene 01, Raum 101. Written informed consent for participation was not required for this study in accordance with the national legislation and the institutional requirements.

Author contributions

NW, MB, and MM conceived the study, analyzed the data, and drafted the manuscript. MB supervised the project as a whole. NW, LB, OH, MB, and MM collected the data. MM, VK, OH, and PK substantively revised the manuscript. All authors read and approved the final version of the manuscript.

References

- Rhee C, Dantes R, Epstein L, Murphy DJ, Seymour CW, Iwashyna TJ, et al. Incidence and trends of sepsis in US hospitals using clinical vs claims data, 2009–2014. *JAMA*. (2017) 318:1241–9. doi: 10.1001/jama.2017.13836
- Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the global burden of disease study. *Lancet*. (2020) 395:200–11. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32989-7
- Hooker EA, Mallow PJ, Oglesby MM. Characteristics and trends of emergency department visits in the United States (2010–2014). *J Emerg Med*. (2019) 56:344–51. doi: 10.1016/j.jemermed.2018.12.025
- Yealy DM, Mohr NM, Shapiro NI, Venkatesh A, Jones AE, Self WH. Early care of adults with suspected sepsis in the emergency department and out-of-hospital environment: a consensus-based task force report. *Ann Emerg Med*. (2021) 78:1–19. doi: 10.1016/j.annemergmed.2021.02.006
- Wang HE, Jones AR, Donnelly JP. Revised national estimates of emergency department visits for sepsis in the United States. *Crit Care Med*. (2017) 45:1443–9. doi: 10.1097/CCM.0000000000002538
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. (2016) 315:801–10. doi: 10.1001/jama.2016.0287
- Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Crit Care Med*. (2021) 49:e1063–143.
- Venkatesh B, Schlapbach L, Mason D, Wilks K, Seaton R, Lister P, et al. Impact of 1-hour and 3-hour sepsis time bundles on patient outcomes and antimicrobial use: a before and after cohort study. *Lancet Reg Health West Pac*. (2022) 18:100305. doi: 10.1016/j.lanwpc.2021.100305
- SepNet Critical Care Trials Group. Incidence of severe sepsis and septic shock in German intensive care units: the prospective, multicentre INSEP study. *Intensive Care Med*. (2016) 42:1980–9. doi: 10.1007/s00134-016-4504-3
- Richter DC, Heining A, Brenner T, Hochreiter M, Bernhard M, Briegel J, et al. Bacterial sepsis: diagnostics and calculated antibiotic therapy. *Anaesthesist*. (2017) 66:737–61.
- TraumaRegister Dgu®. 20 years of trauma documentation in Germany—actual trends and developments. *Injury*. (2014) 45(Suppl. 3):S14–9. doi: 10.1016/j.injury.2014.08.012
- Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, 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) 22:707–10. doi: 10.1007/BF01709751
- Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM consensus conference committee. American college of chest physicians/society of critical care medicine. *Chest*. (1992) 101:1644–55. doi: 10.1378/chest.101.6.1644
- Bayer O, Schwarzkopf D, Stumme C, Stacke A, Hartog CS, Hohenstein C, et al. An early warning scoring system to identify septic patients in the prehospital setting: the PRESEP score. *Acad Emerg Med*. (2015) 22:868–71. doi: 10.1111/acem.12707
- Subbe CP, Kruger M, Rutherford P, Gemmel L. Validation of a modified early warning score in medical admissions. *QJM*. (2001) 94:521–6. doi: 10.1093/qjmed/94.10.521
- Shapiro NI, Wolfe RE, Moore RB, Smith E, Burdick E, Bates DW. Mortality in emergency department sepsis (MEDS) score: a prospectively derived and validated clinical prediction rule. *Crit Care Med*. (2003) 31:670–5. doi: 10.1097/01.CCM.0000054867.01688.D1
- Graf J, Reinhold A, Brunkhorst FM, Ragaller M, Reinhart K, Loeffler M, et al. Variability of structures in German intensive care units—a representative, nationwide analysis. *Wien Klin Wochenschr*. (2010) 122:572–8. doi: 10.1007/s00508-010-1452-8
- Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA*. (2009) 302:2323–9. doi: 10.1001/jama.2009.1754
- Engel C, Brunkhorst FM, Bone HG, Brunkhorst R, Gerlach H, Grund S, et al. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter

Acknowledgments

The authors would like to express our gratitude to the medical and nursing personnel of the Emergency Department of the University Hospital of Düsseldorf, Germany, for their continuous support.

Conflict of interest

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Publisher's note

All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

- study. *Intensive Care Med.* (2007) 33:606–18. doi: 10.1007/s00134-006-0517-7
20. Abe T, Yamakawa K, Ogura H, Kushimoto S, Saitoh D, Fujishima S, et al. Epidemiology of sepsis and septic shock in intensive care units between sepsis-2 and sepsis-3 populations: sepsis prognostication in intensive care unit and emergency room (SPICE-ICU). *J Intensive Care.* (2020) 8:44. doi: 10.1186/s40560-020-00465-0
21. Vincent JL, Sakr Y, Singer M, Martin-Loeches I, Machado FR, Marshall JC, et al. Prevalence and outcomes of infection among patients in intensive care units in 2017. *JAMA.* (2020) 323:1478–87. doi: 10.1001/jama.2020.2717
22. Bloos F, Rüdgel H, Thomas-Rüdgel D, Schwarzkopf D, Pausch C, Harbarth S, et al. Effect of a multifaceted educational intervention for anti-infectious measures on sepsis mortality: a cluster randomized trial. *Intensive Care Med.* (2017) 43:1602–12. doi: 10.1007/s00134-017-4782-4
23. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoine MH, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European prevalence of infection in intensive care (EPIC) study. EPIC International advisory committee. *JAMA.* (1995) 274:639–44. doi: 10.1001/jama.274.8.639
24. Arise Investigators, Anzics Clinical Trials Group, Peake SL, Delaney A, Bailey M, Bellomo R, et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med.* (2014) 371:1496–506. doi: 10.1056/NEJMoa1404380
25. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, Harrison DA, Sadique MZ, Grieve RD, et al. Protocolised management in sepsis (ProMiSe): a multicentre randomised controlled trial of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of early, goal-directed, protocolised resuscitation for emerging septic shock. *Health Technol Assess.* (2015) 19:i–xxv,1–150. doi: 10.3310/hta19970
26. ProCESS Investigators, Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, Barnato AE, Weissfeld LA, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med.* (2014) 370:1683–93. doi: 10.1056/NEJMoa1401602
27. Yu CW, Chang SS, Lai CC, Wu JY, Yen DW, Lee MG, et al. Epidemiology of emergency department sepsis: a national cohort study between 2001 and 2012. *Shock.* (2019) 51:619–24. doi: 10.1097/SHK.0000000000001219
28. Klimpel J, Weidhase L, Bernhard M, Gries A, Petros S. The impact of the Sepsis-3 definition on ICU admission of patients with infection. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* (2019) 27:98. doi: 10.1186/s13049-019-0680-9
29. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* (2001) 345:1368–77. doi: 10.1056/NEJMoa010307
30. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, Harrison DA, Sadique MZ, Grieve RD, et al. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med.* (2015) 372:1301–11. doi: 10.1056/NEJMoa1500896
31. Jouffroy R, Vivien B. Positive cultures and clinical outcomes in septic patients: be aware of the influence from patient selection and the in-hospital confounders. *Crit Care.* (2019) 23:332. doi: 10.1186/s13054-019-2602-7
32. Permpikul C, Tongyoo S, Viarasilpa T, Trainarongsakul T, Chakorn T, Udompanturak S. Early use of norepinephrine in septic shock resuscitation (CENSER). A randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med.* (2019) 199:1097–105. doi: 10.1164/rccm.201806-1034OC
33. Bloos F, Thomas-Rüdgel D, Rüdgel H, Engel C, Schwarzkopf D, Marshall JC, et al. Impact of compliance with infection management guidelines on outcome in patients with severe sepsis: a prospective observational multi-center study. *Crit Care.* (2014) 18:R42. doi: 10.1186/cc13755

3. Diskussion

In der vorliegenden retrospektiven Untersuchung (EpiSEP-Studie) wurden in einem zweimonatigen Studienzeitraum alle erwachsenen Patienten mit den Entitäten Infektionen, Sepsis und septischen Schock identifiziert, die sich in einer universitären Zentralen Notaufnahme vorgestellt haben. Die Studienergebnisse der EpiSEP-Studie beschreiben erstmals umfangreich die Epidemiologie, das Management und das Behandlungsergebnis der drei Patientengruppen in einer deutschen Zentralen Notaufnahme. Hierdurch wird erstmalig auch ein Vergleich der Infektionsfokusverteilung in der Zentralen Notaufnahme mit der von Intensivstationen möglich.

Infektionen gehören zu den häufigsten Behandlungsanlässen in Notaufnahmen und nehmen auch in Hinblick auf die Prävention einen hohen Stellenwert im klinischen Alltag ein. Die Sepsis ist ein zeitkritischer Notfall, deren Diagnose nicht selten durch ihre heterogene Ausprägung erschwert wird. Dabei müssen eine Sepsis sowie der septische Schock, als gefürchtete Komplikationen einer Infektion mit hoher Mortalität und Morbidität, frühzeitig erkannt werden und eine zügige notfallmedizinische Behandlung nach sich ziehen. Die Diagnose erfordert daher ein erfahrenes notfallmedizinisches Team in der Notaufnahme, um eine schnelle Diagnostik und rasche Behandlung initiieren zu können. Es ist davon auszugehen, dass der septische Schock, entsprechend seiner Definition mit vorliegender zunächst therapierefraktären Hypotension und damit vitalen Instabilität rascher erkannt werden kann, als eine Sepsis.

Von entscheidender Bedeutung bei der Behandlung einer Sepsis und eines septischen Schocks in der Notaufnahme ist die Identifizierung des Infektfokus, da von diesem die Behandlungsoptionen zur Herdsanierung abhängen, und so den weiteren Behandlungspfad des Patienten wesentlich beeinflussen [z.B. isolierte antimikrobielle Therapie bei einer Pneumonie (ggf. sogar mit der Möglichkeit einer ambulanten Weiterbehandlung), interventionelle Therapie bei einer Cholangiosepsis (z.B. endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie), oder chirurgische Therapie zur Entlastung eines Abszesses]. Ebenso wichtig und

relevant ist die Kenntnis des potenziellen Erregerspektrums, auch unter Berücksichtigung möglicher multiresistenter Keime, um bestehende Risikofaktoren zu stratifizieren (z.B. frühere antiinfektiöse Behandlungen, Krankenhausaufenthalte oder Reisen in endemische Gebiete) und eine geeignete empirische antiinfektive Therapie initiieren zu können. Hierbei kommt erschwerend hinzu, dass eine Vielzahl an Patienten in der Notaufnahme infolge der infektionsassoziierten Nebenwirkungen oder bestehenden Komorbiditäten nicht oder nur lückenhaft anamnestizierbar sind (z.B. geriatrische/demente Patienten, fehlende medizinische Unterlagen, fehlende Anwesenheit von Angehörigen). Abzugrenzen sind hierbei sogenannte „Sepsis Mimics“, also Zustände, in denen eine Sepsis initial andere Erkrankungen und deren klinische Präsentation imitieren kann (z.B. Schlaganfall, Intoxikationen) [26].

Die Früherkennung einer Sepsis ist die Grundlage für eine erfolgreiche Behandlung einer Sepsis und der Reduktion der assoziierten Morbidität und Mortalität. Die Früherkennung einer Sepsis in der Notaufnahme ist aber aus verschiedenen Gründen erschwert: Für die Erfüllung der aktuell geltenden SEPSIS-3-Definition [18] wird der SOFA-Score [22] angewendet. Die im SOFA-Score enthaltenen Laborparameter liegen ganz zu Beginn der Notaufnahmebehandlung, also im Rahmen der Ersteinschätzung, nicht vor, sodass im Rahmen der Ersteinschätzung lediglich auf eine verkürzte Version des SOFA-Scores, den Quick Sequential Organ Failure Assessment Score (qSOFA, [18]) zurückgegriffen werden kann. Der qSOFA ist durch Erfassung der Bewusstseinslage mittels Glasgow Coma Scale, des systolischen Blutdrucks sowie der Atemfrequenz leicht zu erheben und detektiert, mit Hilfe dieser Risikomarker, Hinweise auf eine möglicherweise vorliegende Sepsis mit potenziell ungünstigem Verlauf und hoher Mortalität [27]. Auch andere Scoring-Systeme (z.B. PRESEP [28], MEWS [29], MEDS [30]) zur Früherkennung einer Sepsis sind auf Laborparameter angewiesen, die ebenso im Rahmen der Ersteinschätzung in der Notaufnahme nicht vorliegen und deshalb erst verspätet bewertet werden können.

Ist eine Infektion, eine Sepsis oder ein septischer Schock in der Notaufnahme einmal erkannt, stellt sich die Frage nach dem Ursprung des infektiologischen Geschehens. Die Sepsisleitlinien [18, 31, 32] fordern die Einleitung einer antiinfektiven Therapie mittels intravenösen kalkulierten Breitspektrumantibiotikum.

Die Wirksamkeit dieser Therapie und damit die Reduktion der Mortalität ist jedoch maßgebend abhängig von der Substanz und der Empfindlichkeit des auslösenden Erregers. Für einen rationalen Antibiotikaeinsatz sollte die Substanzwahl nach Erregerwahrscheinlichkeit ausgewählt und damit kalkuliert bzw. empirisch eingesetzt werden. Hierzu fehlen insbesondere zu Beginn der Notaufnahmebehandlung wichtige Informationen zum Patienten. Deshalb sind Studienerkenntnisse zu Epidemiologie, Fokusverteilung und weiteren patientenbezogenen Faktoren wie Komorbiditäten, Immundefizienz, bekannte Kolonisation mit (multiresistenten) Erregern oder auch vergangene antibiotische Therapien besonders relevant [33, 34].

Aufgrund der fehlenden epidemiologischen Daten zu Infektionen, Sepsis und septischen Schock in Notaufnahmen, basieren geltende Leitlinien und Handlungsempfehlungen in diesem Kontext vorwiegend auf einer intensivmedizinisch geprägten Literatur. Diese Literatur ist aber mit großer Sicherheit auf die Situation in der Notaufnahme nicht uneingeschränkt zu übertragen, da in intensivmedizinischen Patientenkollektiven, aufgrund von Hospitalisierung oder vorangegangene (antiinfektiven) Therapien beispielweise auf Intensivstationen, in einem hohen Anteil nosokomiale Infektionen vorliegen.

Vor diesem Hintergrund erscheint die Fragestellung, der in der EpiSEP Studie nachgegangen wurde, gerechtfertigt und für die Behandlung von Infektionen, Sepsis und septischen Schock im Kontext der Notaufnahme besonders relevant. Die EpiSEP-Studie liefert somit diesbezüglich erstmalig Daten über eine detaillierte Fokusverteilung sowie relevante patientenbezogene Faktoren, welche für die Wahl der einzuleitenden wirksamen Antibiotikatherapie und die notwendigen Behandlungspfade von Relevanz sein können [35].

3.1 Zuweisungsart in die Zentrale Notaufnahme

Ein elementarer Bestandteil einer zügigen, patientenorientierten und ressourcenschonenden Diagnostik und Therapie in der Notaufnahme ist die Kenntnis über die Herkunft der Patienten, um Risikogruppen schneller identifizieren und Symptome sinnvoll einordnen sowie die notwendige Diagnostik zielführend durchführen zu können. **Abbildung 2** stellt die primäre Zuweisungsart in die Notaufnahme für die drei Gruppen der EpiSEP-Studie dar. Den Ergebnissen der EpiSEP-Studie zufolge kommen Patienten mit Infektion, Sepsis und septischen Schock vorwiegend aus dem ambulanten Umfeld zur Aufnahme in die Notaufnahme und nur sehr selten als Sekundärverlegung aus externen Krankenhäusern.

Die Betrachtung der Zuweisungsart in der EpiSEP-Studie zeigte auch, dass die Zuweisung mittels Rettungs- und Notarztdienst über die drei Gruppen, und damit auch die Erkrankungsschwere stetig zunahm, während der Anteil der fußläufigen Selbstvorstellungen (eigeninitiiert oder nach Haus-/Facharzteinweisung) abnahm. Die entsprechende Zuweisung durch einen Haus- oder Facharzt erfolgte bei Patienten mit Infektion in 10 %, bei Patienten mit Sepsis in 4 % und bei Patienten mit septischen Schock in keinem Fall. Eine Verlegung aus externen Krankenhäusern in die Notaufnahme erfolgte in allen drei Gruppen in einem sehr niedrigen Anteil zwischen 0-2% (**Abb.2, A**).

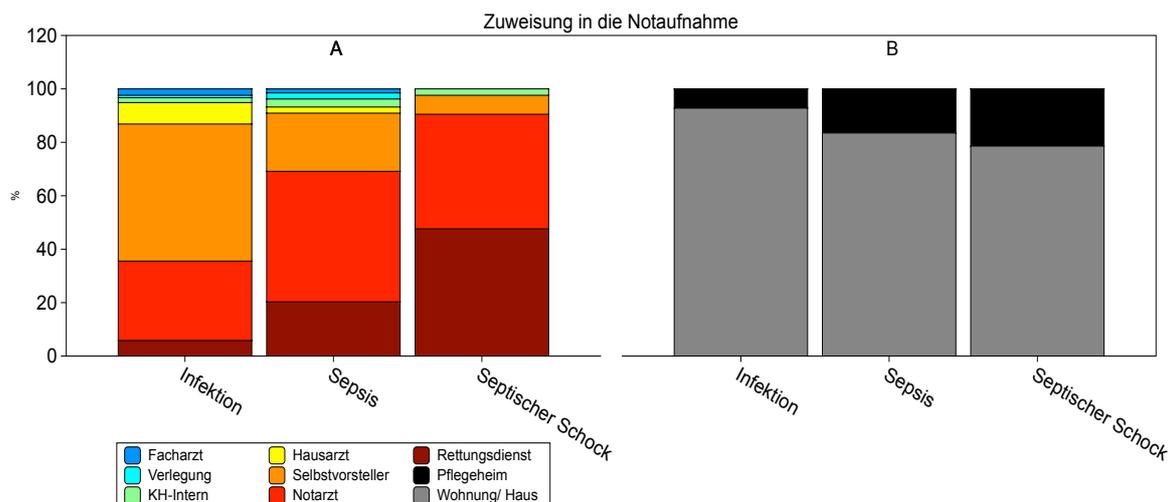


Abb.2: Zuweisungsart in die Notaufnahme. Darstellung (A) der Zuweisungsart und (B) des Anteils der Pflegeheimbewohner für Patienten mit Infektion, Sepsis und septischen Schock in der EpiSEP-Studie. KH-Intern: Krankenhausintern

Der demographische Wandel und die hierdurch bedingt steigende Zahl von Bewohnern stationärer Pflegeeinrichtungen ist zudem ein wichtiges potenzielles Risikoprofil, welches es ebenfalls bereits zu Behandlungsbeginn in der Zentralen Notaufnahme zu berücksichtigen gilt: Mit 8,6 % bei Infektion, 7,2 % bei Sepsis und 21,4 % im septischen Schock steigt der Anteil von Bewohnern stationärer Pflegeeinrichtungen in der EpiSEP-Studienkohorte mit zunehmender Erkrankungsschwere deutlich an (**Abb. 2B**).

Obwohl die überwiegende Patientenzahl mit in der Notaufnahme identifizierter Sepsis und septischen Schock über den Rettungs- und Notarztdienst vorgestellt wurde, wird in der aktuellen nationalen S3-Leitlinie zur Sepsis nicht explizit auf die prähospitalen Versorgung dieser Patienten eingegangen [23]. Den Ergebnissen der EpiSEP-Studie zufolge, sollte zukünftig der prähospitalen Versorgung von Patienten mit vermuteter Sepsis und septischem Schock im Rettungs- und Notarztdienst ein höherer Stellenwert zugewiesen werden, und damit ein besonderes Optimierungspotenzial für zukünftige Leitlinienentwicklungen besteht. Wie im Eckpunktepapier aus dem Jahr 2016 zur prähospitalen Versorgung von Tracerdiagnosen [36] bereits aufgeführt, kann bei Verdacht auf eine Sepsis die Wahl einer geeigneten Klinik sowie eine Voranmeldung des Patienten Zeit sparen und dem Patienten so den Weg für schnellstmögliche Behandlungs- und Therapieeinleitung zur Fokussanierung ebnen [37].

Interessanterweise stellten sich 21,8 % der Patienten mit Sepsis und 7,1 % der Patienten mit einem septischen Schock fußläufig und selbstständig in der Notaufnahme vor. Diese vulnerable Patientengruppe muss durch das Notaufnahmeteam frühestmöglich erkannt werden. Einfluss auf den Zeitraum zwischen administrative Aufnahme und Arztkontakt (und damit den Beginn einer Behandlung) hat die Ersteinschätzung, in der die Behandlungspriorität bei zeitgleich eintreffenden Patienten in der Notaufnahme festgelegt wird. Der Gemeinsame Bundesausschuss (GBA) hat hierzu in den Regelungen zu einem gestuften System von Notfallstrukturen im Krankenhaus im Jahr 2018 einige Strukturvorgaben festgelegt [38]: 1.) Die Ersteinschätzung soll mittels eines validierten und strukturierten Ersteinschätzungsinstrumentes erfolgen, und 2.) alle Patienten (100%) sollen binnen 10 Minuten nach Vorstellung in der Notaufnahme ihre

Behandlungspriorisierung erfahren. Entsprechend des GBA-Beschlusses zu einem gestuften System von Notfallstrukturen im Krankenhaus aus dem Jahr 2018, kommt in der Notaufnahme am Universitätsklinikum Düsseldorf (und dies bereits seit vielen Jahren) das Manchester Triage System (MTS) als Ersteinschätzungsinstrument zur Anwendung. Hierbei werden die Patienten einer von fünf MTS-Kategorien zugeordnet. Entsprechend den vorgenannten Überlegungen und Erkenntnissen aus der EpiSEP-Studie muss zukünftig bei der Ersteinschätzung ein besonderer Fokus auf die Früherkennung der Sepsis gelegt werden.

3.2 Fokusverteilung von Infektionen, Sepsis und septischen Schock in der Zentralen Notaufnahme

Die Grundlage einer ressourcenschonenden, zielgerichteten und zügigen Diagnosestellung einer Infektion, Sepsis oder eines septischen Schocks bildet die Berücksichtigung der Fokusverteilung in der entsprechenden Behandlungseinheit. Insbesondere bei heterogener klinischer Präsentation und fehlenden anamnestischen Hinweisen, kann das Wissen über die Fokusverteilung von Infektionen, Sepsis oder septischem Schock dem notfallmedizinischen Personal in der Notaufnahme als roter Faden für die durchzuführende Diagnostik und dann einzuleitende spezifische Therapie dienen. Zudem können durch die Kenntnis der Epidemiologie „Standard operating procedures“ (SOPs) erstellt werden, um standardisierte Handlungsabläufe für das notfallmedizinische Team und eine bestmögliche Patientenversorgung in der Notaufnahme zu schaffen.

Die Datenlage zur Epidemiologie von Infektionen, Sepsis und septischem Schock aus Notaufnahmen ist gering und stammt überwiegend aus Untersuchungen (z.B. ARISE [39], ProMISE [40], und ProCESS [41]), die den Vergleich einer „Early-Goal-Directed-Therapie“ (EGDT) gegen eine Standardtherapie bei Sepsis in Notaufnahmen zum Gegenstand hatten: Vergleichbar mit den Ergebnissen im EpiSEP-Studienkollektiv, lag bei etwa einem Drittel der Patienten in den aufgeführten EGDT-Studien der Infektionsfokus im Bereich des Respirationstraktes und bei rund 20 % im Bereich des Urogenitaltraktes. Bei circa 10 % der EGDT-Patienten konnte in den vorgenannten Studien im Rahmen der notfallmedizinischen

Behandlung in der Notaufnahme kein Infektionsfokus gefunden werden. Auch diese Ergebnisse sind annähernd mit den Ergebnissen [Gruppe II (Sepsis): 8,3 %, Gruppe III (septischer Schock): 10 %] der EpiSEP-Studie vergleichbar.

Auffällig ist, dass in der ARISE- [39] und der ProMISE-Studie [40] einem Anteil zwischen 10-15 % ein relevanter Anteil der Patienten eine Blutstrominfektion aufwies, während dieser Fokus in der ProCESS-Studie [41] nicht beschrieben wurde und im Rahmen der EpiSEP-Studie einen beinahe zu vernachlässigenden Anteil mit 0,7 % in der Gruppe II (Sepsis) ausmachte (**Abb.3**) [35]. Der hier aufgezeigte Vergleich der EGDT-Studien in Notaufnahmen und der EpiSEP-Studie wird jedoch dadurch eingeschränkt, dass in den EGDT-Studien die seinerzeit geltende SEPSIS-2-Definition [42] als Grundlage für die Bildung der Studienkollektive zur Anwendung kam und damit sich geringfügige Unterschiede in den beschriebenen Studienkollektiven ergeben können. Details zu den Studien finden sich in **Tabelle 5** der Publikation [35].

Hingegen wurde die epidemiologische Auswertung der nationalen Gesundheitsdatenbank Taiwans im Rahmen der „Epidemiology of Emergency Department Sepsis“-Studie [43] auf Grundlage der aktuellen SEPSIS-3-Definition durchgeführt und bietet deshalb die beste Vergleichbarkeit (**Abb.3**). Die Auswertung dieser Studie beschränkte sich jedoch auf die Einteilung in lediglich vier Infektionsfokuse (Respirationstrakt, Urogenitaltrakt, intraabdominale Ursache, Weichteilinfektionen), wobei auch in dieser Studie der Respirations- und Urogenitaltrakt, vergleichbar zur EpiSEP-Studie, klar dominierten [43] (**Abb.3**).

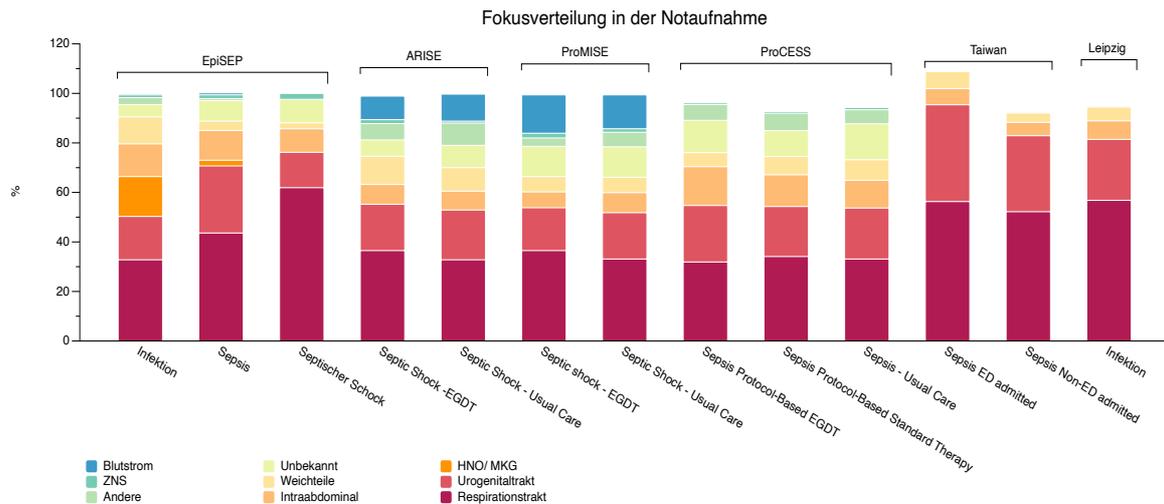


Abb.3: Fokusverteilung in der Notaufnahme. Vergleich der Fokusverteilung einer Infektion, Sepsis und Septischen Schocks in der EpiSEP-Studie [35] und anderen Studienkollektiven aus Notaufnahmen [39-41, 43, 44]. ZNS: Zentrales Nervensystem, HNO/MKG: Hals-Nasen-Ohrenheilkunde/ Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie, ED: Emergency Department, EGDT: Early Goal Directed Therapy.

Die Auswertung der EpiSEP-Studie wurde angelehnt an die gängigen Infektionsfokuse intensivmedizinischer Sepsis-Studien (z.B. EPIC III [9], MEDUSA [45]; SPICE [46]), um etwaige Unterschiede objektivieren zu können. Sie bildet dabei ein breiteres Spektrum an potenziellen Infektionsfokussen in Verbindung mit der aktuellen Definition nach SEPSIS-3 ab, als bisherige Studiendaten aus Notaufnahmen [39-41, 43, 44].

Im Fokusvergleich fällt auf, dass die EpiSEP-Studie die einzige Studie zu sein scheint, welche den potenziellen Ursprungsbereich einer Infektion im Hals-Nasen-Ohren (HNO) und Mund-Kiefer-Gesichtsbereich (MKG) beinhaltet. Dies liegt am ehesten daran, dass in der Zentralen Notaufnahme am Universitätsklinikum Düsseldorf alle ungeplanten Notfallpatienten (mit Ausnahme der Augenheilkunde und Gynäkologie/Geburtshilfe) zur Aufnahme kommen und hier für diese Notfallsituationen keine separaten Anlaufstellen im Universitätsklinikum bestehen (**Abb.3**). Doch auch wenn der HNO-/MKG-Trakt mit 16,1 % in Gruppe I einen

häufigeren Infektfokus darstellt, scheint dies im Rahmen einer Sepsis (2,3 %) oder eines septischen Schockes (0,0 %) nicht mehr der Fall zu sein.

Die mit der EpiSEP-Studie beschriebene Fokusverteilung für Infektionen, Sepsis und septischem Schock betrifft ein umfassend breites Ursachenspektrum, welches einerseits eine sehr eingehende und detaillierte Untersuchung des Patienten notwendig macht, und andererseits auch hohe Ansprüche an den interprofessionellen Teamansatz zur fokussierten Diagnostik und Therapieeinleitung stellt.

3.3 Identifizierung einer Sepsis oder eines septischen Schockes in der Zentralen Notaufnahme

Der primäre Zugangsweg (Portal) für ungeplante Notfallpatienten in ein Krankenhaus bei akuten Beschwerden stellt die Notaufnahme dar. Bei jährlich steigenden Behandlungszahlen und kaum planbarem Patientenaufkommen, ist wie bereits angeführt die pflegegestützte Ersteinschätzung aller Patienten binnen 10 Minuten nach administrativer Erfassung in der Notaufnahme das geeignetste Instrument zur Identifikation der Erkrankungsschwere und der resultierenden Behandlungsdringlichkeit [48, 49]. Somit stellt die pflegegestützte standardisierte Ersteinschätzung die Grundlage für die frühzeitige Diagnose einer Sepsis oder eines septischen Schocks dar. Sofern sich eine Sepsis in der Ersteinschätzung nicht unmittelbar eindeutig präsentiert, kann die Einteilung in eine geringere Behandlungsdringlichkeitsstufe zu einem Zeitverlust in der sich anschließenden Behandlung führen.

Ein septischer Schock hingegen wird bereits im Rahmen der pflegegestützten Ersteinschätzung in der Notaufnahme aufgrund seiner vitalen Instabilität als Schock erkannt werden können und eine unmittelbare Diagnostik und Therapie nach sich ziehen. Auch im Status des septischen Schocks werden die notwendigen Parameter für die Bestimmung des SOFA-Scores bei Aufnahme in der Notaufnahme nicht vollständig vorliegen. Entsprechend der mit der EpiSEP-Studie erhobenen Daten zur Zuweisungsart der Patienten, nimmt die Zuweisung der Patienten mittels des Rettungsdienstes mit zunehmender Erkrankungsschwere zu

(**Abb. 2A**), sodass wegweisende Informationen zur Anamnese des Patienten hier bereits durch das rettungsdienstliche Fachpersonal mitgeteilt werden und einen wichtigen Beitrag zur Eingrenzung der Diagnose und Fokussuche leisten können. Die Detektion einer Sepsis hingegen ist bei Aufnahme in der Notaufnahme aufgrund fehlender Parameter zur Erfüllung des SOFA-Scores limitiert. Die Nutzung des qSOFA kann als ergänzendes Screeninginstrument bei Ersteinschätzung automatisiert erhoben und in der elektronischen Dokumentation erfasst und dadurch kritisch kranke Patienten identifiziert werden.

Neben der Ersteinschätzung, ist auch der ärztliche Erstkontakt ausschlaggebend für die frühzeitige Diagnose und Therapie der Sepsis. Insbesondere für diejenigen Patienten, welche bei Ankunft noch keine manifeste Organdysfunktion aufweisen und qSOFA-negativ sind, wird ein geeignetes validiertes sowie evidenzbasiertes Scoringssystem dringend benötigt.

3.4 Sepsisscores

Nach Definition durch SEPSIS-3 wird die Diagnose einer Sepsis alleinig auf Grundlage einer Infektion und einer Änderung des SOFA-Scores um 2 Punkte gestellt [18]. Entsprechend dieser, zum Studienzeitpunkt, gültigen Sepsisdefinitionen erfolgte die Einteilung des Studienkollektives der EpiSEP-Studie in drei Gruppen Infektion (I), Sepsis (II) und septischer Schock (III).

In der Vergangenheit wurden zahlreiche Scoringssysteme, mit dem Ziel der Früherkennung einer Sepsis, entwickelt. Hierzu zählen die, der abgelösten SEPSIS-2-Definition zugrundeliegenden, SIRS-Kriterien [50], der PRESEP-Score [28] als prähospitaler Sepsisscore, der qSOFA-Score [18] als bettseitiges Screeninginstrument, der MEWS-Score [29] sowie der MEDS [30]. Auch die Aussagekraft dieser Sepsisscores wurde im Rahmen der EpiSEP-Studie anhand der erfassten Daten ausgewertet: Im Vergleich der drei Gruppen zueinander wiesen, wie in **Tabelle 1** der Publikation dargestellt, alle genannten Scores eine gute Vorhersagekraft für eine Sepsis oder eines septischen Schocks auf [35].

Da bei Erstkontakt in der Notaufnahme, einige der Parameter des SOFA-Scores (z.B. Bilirubin, Kreatinin, Thrombozyten) noch nicht vorliegen, kann der SOFA-Score erst nach dem Laborrücklauf berechnet werden. Die Interpretation der Laborparameter bzw. deren dynamischen Veränderung im Rahmen des Krankheitsverlaufes kann frühestens eine Stunde nach erfolgter Blutentnahme erfolgen. Auch der für den SOFA-Score notwendige Horovitz-Quotient kann definitionsgemäß nur durch eine arterielle Blutgasanalyse bestimmt werden, welche im Notaufnahmesetting nicht zwangsläufig routinemäßig durchgeführt wird. Es kann davon ausgegangen werden, dass eine invasive Blutdruckmessung und damit auch die Erfassung einer arteriellen Blutgasanalyse, vorausgesetzt die Indikation zu Letzterem ergibt sich nicht aus einer respiratorischen Insuffizienz, erst bei instabilen Kreislaufverhältnissen und der Notwendigkeit zur Katecholamintherapie implementiert wird. Folglich ist anzunehmen, dass der Horovitz-Quotient im Umfeld einer Zentralen Notaufnahme erst bei Vorliegen eines septischen Schocks „routinemäßig“ erfasst wird.

Die Verwendung von Laborparametern (z.B. Bilirubin, Kreatinin, Thrombozyten) macht den SOFA-Score damit zwar zu einem geeigneten Instrument zur Diagnose einer Sepsis bei manifester Organdysfunktion, und sagt in der Regel die Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Behandlung voraus, hat aber deutliche Nachteile aufgrund der nicht unmittelbar vorliegenden Verfügbarkeit und führt infolgedessen zu einer Verzögerung der Sepsisdiagnose in der Notaufnahme

Ein wichtiges Problem des SOFA-Scores ist, dass er mittels verwendeter Kriterien eine manifeste Organdysfunktion und damit einen möglicherweise bereits irreversiblen Zellschaden detektiert und deshalb als Früherkennungsinstrument kaum geeignet scheint, da die Patienten zu diesem Zeitpunkt häufig bereits eine intensivmedizinische Behandlung benötigen [18]. Der SOFA-Score beschreibt über die Organdysfunktion einen Ist-Zustand, der mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist, während der für die prähospitalen und notfallmedizinischen Versorgung gewünschte Früherkennungsscore bestenfalls vor Erreichen dieses IST-Zustandes warnen sollte. Darüber hinaus kann die zeitliche Latenz der Laborwertveränderungen dazu führen, dass die verwendeten Laborparameter dem eigentlichen Geschehen um Stunden bis Tage hinterherhinken und eine Früherkennung damit ebenfalls unmöglich zu machen scheinen [51].

Im intensivmedizinischen Setting besteht in der Regel die Möglichkeit die SOFA-Score-Parameter, sowohl zügig und vollständig zu erheben als auch i.d.R. durch eine vorangegangene Erfassung im Rahmen des bereits vorangegangenen und durchlebten Krankenhausaufenthaltes schneller in den klinischen Kontext einzuordnen.

Die Punktwertänderung des SOFA-Scores um 2 Punkte zur Diagnosestellung einer Sepsis stellt ein Hauptproblem dar, vor welchem Notfallmediziner in der Zentralen Notaufnahme bei Ankunft eines Patienten mit potenziellem Infektfokus stehen.

Insbesondere bei multimorbiden Patienten, die aufgrund von Komorbiditäten bereits einen positiven SOFA-Score aufweisen können, und/oder aufgrund der Vorerkrankungen keine Punkte mehr in einer oder mehreren Kategorien „dazugewinnen“ können, besteht die Gefahr eine Sepsis, in der Notaufnahme verspätet zu erkennen [18, 52, 53]. Andererseits kann bei unzureichender Anamnestizierbarkeit und unbekanntem Vorerkrankungen ein positiver SOFA-Scorewert auch zu einer falsch positiven Sepsisdiagnose führen. So lässt sich bei multimorbiden Patienten beispielsweise schwer abschätzen, ob ein erhöhtes Kreatinin auf eine akute oder chronische Nierenschädigung zurückzuführen ist.

Folglich fehlt ein validiertes, evidenzbasiertes Scoring-System mit dem Ziel der Früherkennung einer Sepsis in der Notaufnahme.

In der prospektiven Beobachtungsstudie „The impact of the Sepsis-3 definition on ICU admission of patients with infection“ konnten 76 % der Patienten mit einem Infekt auf die Normalstation aufgenommen werden und 24 % der Patienten benötigten eine intensivmedizinische Betreuung. Hier konnte eine hohe Korrelation zwischen dem SOFA-Score und dem daraus resultierenden Einfluss auf die Aufnahme der Patienten mit einer Infektion auf die Intensivstation festgestellt werden, ein Umstand, der auf die sich mit zunehmendem Scorewert manifestierende Organdysfunktion zurückzuführen ist [44].

Als Scoringssystem für die notfallmäßige Einschätzung des Handlungsbedarfes außerhalb der Intensivstation wurde deshalb der qSOFA-Score entwickelt, welcher als bettseitiges Testverfahren außerhalb der Intensivstation über die einfach zu

erhebenden Parameter Bewusstseinsveränderung (GCS), Atemfrequenz ($>22/\text{min}$) sowie systolischer Blutdruck ($\leq 100 \text{ mmHg}$), und damit als Früherkennungsinstrument der Sepsis dienen sollte. Bei positivem qSOFA-Score (≥ 2 Punkte) soll vom Behandler eine Sepsis in Erwägung gezogen werden, da diese Veränderung mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist [18]. Bereits Donnelly et al. [54] konnte 2017 zeigen, dass der qSOFA sich im Vergleich zu den SIRS-Kriterien und dem SOFA-Score insbesondere für die Detektion kritisch kranker Patienten mit stark erhöhtem Mortalitätsrisiko eignet, jedoch nur einen Bruchteil der Patienten mit Sepsis als solche detektiert. Die SSC hat sich nachfolgend, aufgrund der niedrigen Sensitivität des qSOFA-Scores, gegen die alleinige Verwendung des qSOFA im Vergleich zu anderen Scoringsystemen (z.B. SIRS, NEWS, MEWS) für die Diagnostik einer Sepsis oder eines septischen Schockes ausgesprochen [24]. Die Ergebnisse der EpiSEP-Studie liefern bei der Diskussion zum bzw. gegen den alleinigen Einsatz des qSOFA-Scores weitere Evidenz: Mit im Median 1 Punkt [Interquartilabstand (IQR): 0-1] bei Sepsis und 1 Punkt (IQR: 1-2) bei septischem Schock zeigen sich auch in der vorliegenden EpiSEP-Studie die bekannten Defizite in der Sensitivität des qSOFA-Scores [35].

Von den oben genannten Scoringsystemen eignen sich die, in der ehemaligen SEPSIS-2-Definition bereits verwendeten, SIRS-Kriterien aufgrund der hohen Sensitivität (91%) bisher am ehesten als geeignetes Früherkennungsinstrument in der Notaufnahme [55]. Mit einer Spezifität von lediglich 13 % können die SIRS-Kriterien nicht als alleiniges Mittel für die Diagnosestellung einer Sepsis dienen [55]. Mit Einführung der SEPSIS-3-Definition wurde jedoch auf die Verwendung der SIRS-Kriterien zur Diagnosesicherung einer Sepsis verzichtet, um auch SIRS-negative Patienten mit Sepsis detektieren zu können [56]. Im Studienkollektiv der EpiSEP-Studie [35] zeigte die Infektionsgruppe mit im Median 1 Punkt (IQR 0-2) im Vergleich zur Sepsisgruppe mit im Median 2 Punkten (IQR 1-3) einen signifikanten Unterschied in Bezug auf die SIRS-Kriterien und unterstützt die Annahme, dass die SIRS-Kriterien für die Notaufnahme ein geeignetes Instrument zur Früherkennung einer Sepsis darstellen könnten, sofern sie bei positivem Ergebnis um weitere Items zur Diagnosesicherung ergänzt werden.

3.5 Diagnostik und Therapie

Um eine ressourcenschonende und zügige Ausschlussdiagnostik, zur Fokussuche bei Verdacht auf Infektion, Sepsis oder septischem Schock mit einer sich ggf. unmittelbar anschließenden therapeutischen Intervention, welche nach standardisiertem Vorgehen erfolgen sollte, zu ermöglichen, werden neben der Häufigkeitsverteilung der infektionsverursachenden Fokusse auch evidenzbasierte Daten zur notwendigen Diagnostik und Therapie aus Notaufnahmen benötigt. Die Diagnostik gliedert sich dabei strukturell in eine ausführliche Anamnese, Vitalzeichenerhebung, Labor- und Erregerdiagnostik sowie bildgebende Diagnostik (u.a. Sonographie, Echokardiographie, Computertomographie, Magnetresonanztomographie). Bereits im Rahmen der angeführten Ersteinschätzung wird, noch vor dem ersten Arztkontakt, bereits eine erste symptomorientierte kurze Anamnese erhoben, die Vitalzeichen gemessen sowie eine Laborentnahme mit venöser BGA initiiert. Bei abdominalen Beschwerden wird auch hier in der Regel bereits ein U-Status erhoben.

Die Datenlage zur Sepsis beschränken sich in der Auswertung der Erregerdiagnostik bisher beinahe ausschließlich auf die mikrobiellen Ergebnisse von Blutkulturen [3, 4, 8, 9, 57, 58], sodass mit den detaillierten Auswertungen der durchgeführten Erregerdiagnostik in den drei Gruppen im Rahmen der EpiSEP-Studie erstmalig auch Aussagen zum sinnvollen Einsatz von Diagnostik zur Fokussuche bei Patienten mit Infektionen, Sepsis und septischen Schock in der Notaufnahme getroffen werden kann:

In Abhängigkeit der Erkrankungsschwere wurden in 49 % bei Infektion, in 75 % bei Sepsis und 73 % bei septischem Schock ein Urinstatus durchgeführt und in 22,8 %, 47,6 % und 73,8 % um eine Urinkultur erweitert. Deutlich seltener wurde in der EpiSEP-Studie eine Sputumdiagnostik mit 0,8 %, 3 % und 7,1 % oder eine Stuhlprobe mit 1,9 %, 5 % und 2 % durchgeführt. Zu den wesentlichen diagnostischen Maßnahmen gehören also erwartungsgemäß in erster Linie Blut- und Urinkulturen. Sputum- und Stuhldiagnostik hingegen sind häufig mit größerem Aufwand assoziiert und werden deshalb im Zweifel zu Gunsten einer zeitnahen antimikrobiellen Therapie, bei vermuteter bakterieller Infektion, hinten angestellt [57]. Hinzukommt die Relevanz von Point-of-care-Testverfahren (POCT) auf virale

Erreger, also für Influenza A, B und RSV, die bei 29 %, 47 % und 48 % der Patienten in der EpiSEP-Studie durchgeführt wurden [35]. Die steigende Zahl an Point-of-care-Testverfahren und Urinuntersuchungen über die drei Gruppen hinweg spiegelt sich in der Häufigkeitsverteilung der Infektionsfokusse, mit den dominierenden Fokussen Respirations- und Urogenitaltrakt, wider. Mit zunehmender Erkrankungsschwere fand sich in der EpiSEP-Studie (**Tabelle 2** der Publikation) auch eine Häufigkeitszunahme in der Durchführung weiterer apparativer bildgebender Diagnostik mittels Röntgen-Thorax, abdomineller Sonographie, Computertomographie (CT) und transthorakale Echokardiographie (TTE) [35].

Das Erkennen einer Infektion, einer Organdysfunktion, einer relevanten Veränderung von Laborwerten oder einer Hypotonie ist oft nur mittels Langzeitbeobachtung, mit kontinuierlichem Monitoring und wiederholten Untersuchungen, potenziell gefährdeter Patienten möglich. Dies führt zu einem erheblichen Betreuungsaufwand durch das notfallmedizinische Personal und bindet strukturelle, zeitliche und personelle Ressourcen in der Notaufnahme [47].

In der EpiSEP-Studie konnte gezeigt werden, dass der diagnostische Aufwand in Abhängigkeit von der Erkrankungsschwere steigt, und dass Patienten mit Sepsis und septischem Schock wesentlich länger in der Notaufnahme mit entsprechend höherer Ressourcenbindung verbleiben, als solche mit einer alleinigen Infektion (**Tabelle 3** der Publikation) [35].

Der Durchführung der Sofortmaßnahmen im Rahmen des 1 h-Bündels, mit einer zielgerichteten und optimalen Therapie, ist eine ausführliche Anamnese und körperlichen Untersuchung zur Detektion einer vorliegenden Infektion sowie Fokussuche aber auch möglicherweise vorliegenden Begleiterkrankungen, vorausgesetzt [59]. Wichtig wird dies beispielsweise im Hinblick auf die im 1 h-Bündel geforderte Volumengabe, da Patientengruppen mit eingeschränkter kardialer oder renaler Leistungsfähigkeit durch eine Dekompensation zusätzlich vital gefährdet werden können. Von besonderer Relevanz ist die frühzeitige Einleitung einer geeigneten Antibiotikatherapie, welche mit einer Reduktion der Mortalität bei Sepsis assoziiert wird [60]. Weiterhin müssen entsprechende Patienten, zumindest ab der Erkrankungsschwere einer Sepsis, ein kontinuierliches Monitoring, mindestens einem Intermediate-Care-Charakter entsprechend, erhalten [59].

3.5.1 Laktat als weiterer Früherkennungsparameter einer Sepsis und septischen Schocks

Neben der Vitalwerterhebung wird im Rahmen der Ersteinschätzung in der Regel auch eine Laborentnahme mit BGA durchgeführt. Eine in der Zentralen Notaufnahme durchgeführte BGA ist, im Gegensatz zu den meisten SOFA-Score-relevanten Laborparametern, innerhalb weniger Minuten verfügbar. Der in der BGA enthaltene Laktatwert kann, wie in einigen Studien bereits untersucht, ab einem Serumlaktat ≥ 2 mmol/l ein prognostischer Parameter für eine erhöhte Krankenhaussterblichkeit sein [61-63], und damit ergänzend als Früherkennungsparameter genutzt werden.

Die EpiSEP-Studie zeigte in Bezug auf den Serumlaktatwert aus der BGA in der Zentralen Notaufnahme eine über die drei Gruppen signifikant steigenden Wert (**Abb.4**), sodass das bei einem erhöhtem Serumlaktatwert, ebenso wie bei positivem qSOFA-Score, immer auch an eine Sepsis gedacht werden sollte.

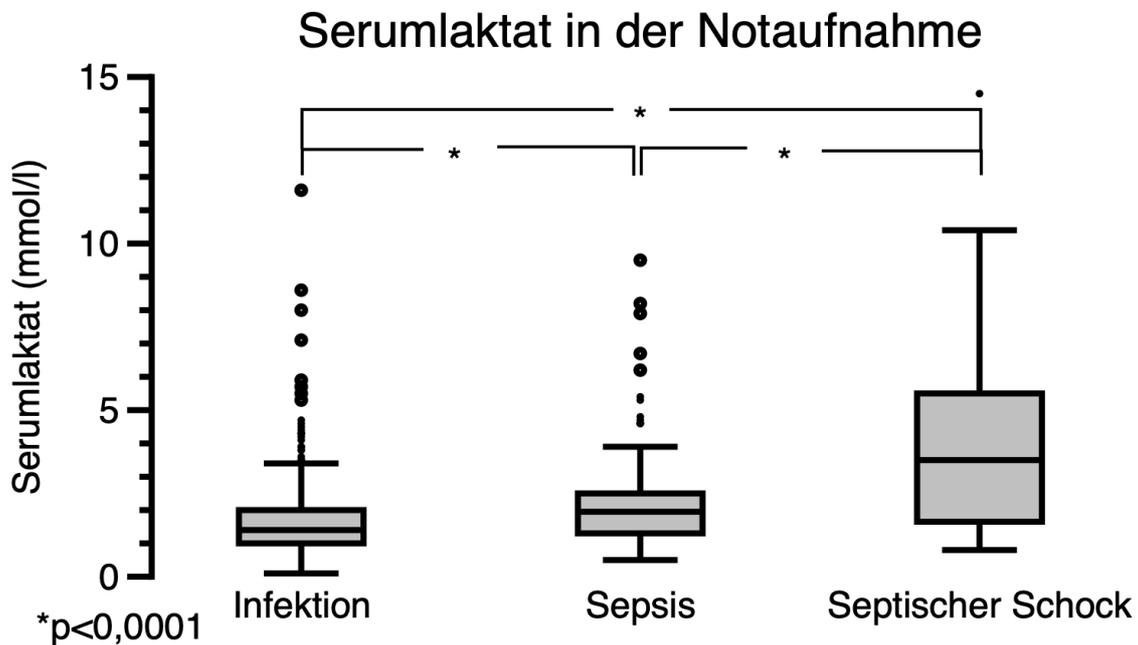


Abb. 4: Laktat in der Notaufnahme. Serumlaktat (mmol/l) bei Laborentnahme in der Zentralen Notaufnahme. mmol/l: milimol pro Liter

3.6 Behandlungsergebnis

Die EpiSEP-Studie zeigte eine Letalität bei Infektionen, Sepsis und septischen Schock von 1,6 %, 12,0 % und 38,1 %. Nahezu alle Patienten mit Sepsis wurden stationär aufgenommen. Eine ambulant erworbene Sepsis, die über die Notaufnahme einer stationären Versorgung zugeführt wird, weist mit einer 30-Tagesletalität von 12 % eine deutlich geringere Sterblichkeit auf, als eine Sepsis in intensivmedizinischen Patientenkollektiven, für die eine 30-Tages-Mortalität von 30-55 % angegeben wird [3, 4, 9]. Möglicherweise liegt dies am geringeren Anteil nosokomialer und opportunistischer Erreger bei Patienten mit im wesentlichen ambulanten Keimspektrum in der Notaufnahme, und könnte damit für ein besseres Behandlungsergebnis der Sepsispatienten in der EpiSEP-Studie verantwortlich sein.

Yu et al. [43] konnte in der großen prospektiven nationalen Studie aus Taiwan zeigen, dass die Notaufnahme zunehmend mehr als primären Weg der Krankenhauseinweisung bei Sepsis genutzt wird.

Innerhalb des Studienzeitraumes von 2001 bis 2012 wurden Patienten mit Sepsis und septischem Schock auch im Hinblick auf die Aufnahmesituation mit und ohne Notaufnahmekontakt differenziert. Hierdurch konnte für die Patienten mit Sepsis und septischem Schock, welche über eine Notaufnahme aufgenommen wurden, ein deutlicher Rückgang der sepsisbedingten Letalität festgestellt werden: Bei Notaufnahmekontakt sank die Letalität der Sepsispatienten von 27,2 % (2002) auf 21,1 % (2012). Diejenigen ohne Notaufnahmekontakt bei Einweisung verzeichneten lediglich einen Rückgang der Letalität von 35,3 % (2002) auf 30,7 % (2012). Auch für Patienten mit septischem Schock konnte ein deutlicher Rückgang der Letalität von 34,8 % (2002) auf 26,6 % (2012) bei Aufnahme über eine Notaufnahme detektiert werden, während die Letalität bei Patienten mit septischem Schock ohne Notaufnahmekontakt von 45,4 % (2002) auf 42,0 % (2012) langsamer abnahm [43].

Dies untermauert die Vorteile der in der Zentralen Notaufnahme rund um die Uhr verfügbaren medizinischen Expertise und der vor Ort gebündelten Diagnostik, welche zu einem deutlich besseren Behandlungsergebnis führen kann.

Ausgenommen der bereits in der Zentralen Notaufnahme verstorbenen oder der im weiteren Aufenthalt palliativ geführten Patienten, wurden in der EpiSEP-Studie 1,5 %, 14,3 % sowie 59,5 % der Patienten mit Infektion, Sepsis und septischem Schock einer intensivmedizinischen Behandlung zugeführt und 36,4 %, 71,1 % und 7,1 % konnten auf der Normalstation weiterbehandelt werden. Die EpiSEP-Studie konnte daher zeigen, dass nicht alle Sepsispatienten intensivmedizinisch behandelt werden müssen. Bei einigen Patienten kann eine Stabilisierung bereits in der Zentralen Notaufnahme erreicht werden, andere mussten aufgrund kapazitärer Engpässe in 2,7 %, 3,8 % und 14,3 % der einzelnen Behandlungsgruppen Infektion, Sepsis und Septischer Schock zur Weiterbehandlung in externe Krankenhäuser verlegt werden [35].

3.6.1 Vergleich mit intensivmedizinischen Forschungsergebnissen

Ein wesentlicher Schwerpunkt der vorliegenden EpiSEP-Studie lag auf dem Vergleich der Verteilung der Ursachen (Fokusse) der Infektion, die zu einer Sepsis und einem septischen Schock geführt haben, in Abhängigkeit von dem Behandlungsort: Notaufnahme im Vergleich zu einer Intensivstation.

Mit der Zentralen Notaufnahme als primäre Anlaufstelle für Patienten kann davon ausgegangen werden, dass die Inzidenz der Sepsis in der Zentralen Notaufnahme höher sein kann, als die durch die Literatur mit intensivmedizinischem Fokus angegeben wird. In der EpiSEP-Studie konnten 19,3 % aller sich in der Notaufnahme vorstellenden Patienten (1278/6607) eine Infektion auf. Nicht jeder Patient mit einer Infektion oder einer Sepsis benötigt dann aber eine intensivmedizinische Behandlung, sodass diese Patienten in der vorhandenen Literatur häufig nicht miterfasst und die Gesamtmortalität der Sepsis hierdurch überschätzt werden kann.

Fokusvergleich Notaufnahme vs. Intensivstation: Im Vergleich der Infektionsfokusse der EpiSEP-Studie mit denjenigen Infektionsfokussen der gängigsten Sepsisstudien von Intensivstationen, zeigen Patienten auf Intensivstationen insbesondere einen häufigeren Infektfokus im Bereich des Abdomens, der Weichteile sowie der Blutstrombahn auf. Laut den Ergebnissen der EpiSEP-Studie, nimmt eine Blutstrominfektion keine relevante Rolle in der

Fokusverteilung ein. Hingegen gehören Blutstrominfektionen mit 15 % bei Infektion in den EPIC II und EPIC III -Studien anhand intensivmedizinischer Patientenkollektive zu den vier häufigsten Infektionsfokussen (folgend auf den Respirations-, Urogenital- und Abdominaltrakt) [9, 58]. Ebenso ist im Unterschied zur EpiSEP-Studie zu berücksichtigen, dass zahlreiche Sepsisstudien im intensivmedizinischen Kontext einen nicht zu unterschätzenden Anteil an Infektionen nosokomialen Ursprungs berichteten [3, 4, 8, 9].

Bewertung der Relevanz einer nosokomialen Ursache einer Infektion:

Nosokomiale Infektionen treten bei intensivmedizinischen Patientenkollektiven infolge vorangegangener stationärer Versorgung, interventioneller oder operativer Maßnahmen, oder aber aufgrund der intensivmedizinischen Behandlung selbst, auf. Nosokomiale Infektionen auf Intensivstationen können, aufgrund der bekannten Vorgeschichte der Patienten, leichter als in der Notaufnahme detektiert (z.B. postoperative Infektion bei einliegender Drainage, opportunistische Pneumonie bei invasiver Beatmung), und damit der Infektionsfokus schnell eingegrenzt und eine Therapiestrategie erstellt werden. Im intensivmedizinischen Setting lassen sich Veränderungen eines Patienten, sei es klinisch, laborchemisch oder apparativ bei längerer stationärer Liegedauer zudem vermutlich schneller abgrenzen als bei der ungeplanten Vorstellung in der Notaufnahme. Dies begründet damit ein zur Notaufnahme antizipierbar divergentes Erregerspektrum mit Unterschieden in der Fokusverteilung der Infektionen:

- Die **Punktprävalenzstudie EPIC II (Extended Prevalence of Infection in Intensive Care)** [58] zeigte am Studientag bei 51 % der inkludierten Intensivstationspatienten eine vermutete oder nachgewiesene Infektion. 71 % der Patienten erhielten eine prophylaktische, therapeutische oder kombinierte Antibiotikatherapie und bei 16% der Patienten wurde eine antifungale Therapie durchgeführt.
- In der **INSEP-Studie (Incidence of severe sepsis and septic shock in German intensive care units)** [3] konnte bei 12,6 % der intensivmedizinisch betreuten Patienten eine schwere Sepsis oder ein septischer Schock nachgewiesen werden. Bei 57,2 % der Infektionen wurden ein nosokomialer Ursprung nachgewiesen, 25,7 % davon wurden mit dem Aufenthalt auf der

Intensivstation und 21,2 % mit dem vorangegangenen Krankenhausaufenthalt assoziiert.

- Die **Studiengruppe „SEPNET“** untersuchte ebenfalls die Epidemiologie der Sepsis in Deutschland, beschränkte sich in der Punktprävalenzstudie aber ebenfalls auf eine Evaluation von Intensivstationen [4]. SEPNET konnte bei 12,2 % der Patienten eine Sepsis und bei 11 % einen septischen Schock detektieren. Der Anteil der Patienten mit ambulant erworbenen Infektionen (community acquired infections) lag bei 39,1 %, wobei 13,8 % eine Krankenhaus- und 32,9 % eine Intensivstations-assoziierte Infektion aufwiesen [4].
- Die Zahl der Patienten, welche mit einer Infektion aus einer Notaufnahme auf die Intensivstation aufgenommen werden, wurde in **EPIC (Extended Prevalence of Infection in Intensive Care) III** mit 33 % angegeben [9].

Im Vergleich der vorgenannten Studien mit der EpiSEP-Studie wird folgender Unterschied ersichtlich: Nosokomiale Infektionen konnten in der EpiSEP-Studie keinen signifikanten Ursprung einer Infektion, Sepsis oder eines septischen Schockes abbilden. Die Relevanz von fremdkörper- sowie interventionsassoziierten Infektionen in der Notaufnahme erscheint somit als sehr gering und somit dem stationären beziehungsweise intensivmedizinischem Setting vorbehalten.

Blutstrominfektionen, welche auf Intensivstationen einen nicht zu vernachlässigenden Fokus darstellen und in einer Vielzahl der Fälle als fremdkörperassoziiert angesehen werden können, sind mit 0,7 % bei Sepsis in der EpiSEP-Studie kein relevanter Fokus in der Zentralen Notaufnahme [35].

In der EpiSEP-Studie scheinen fremdkörperassoziierte oder durch apparative bzw. invasive Diagnostik und Therapie hervorgerufene (demnach nosokomiale) Infekte bei dem Großteil der Behandlungsanlässe in der Notaufnahme keine relevante Rolle zu spielen: Bei 1278 einbezogenen EpiSEP-Patienten, konnte unabhängig der drei Gruppen keine detektierte Infektion auf einen prähospital bereits vorhandenen Fremdkörper (z.B. Port) oder eine Heimbeatmung zurückgeführt werden. Die Relevanz von Fremdkörper- sowie Interventions-assoziierten Infektionen in der Notaufnahme erscheint somit als sehr gering und somit dem stationären beziehungsweise intensivmedizinischem Setting vorbehalten.

Interessanterweise spielt auch das Umfeld des Patienten eine wesentliche Rolle: Wie in der EpiSEP-Studie gezeigt werden konnte, steigt mit der Erkrankungsschwere auch der Anteil an Patienten, welcher in einer stationären Pflegeeinrichtung versorgt wurde (**Abb. 2, B**). Diese Ergebnisse bestätigen damit bereits bestehende Studienergebnisse, nach denen Patienten aus stationären Pflegeeinrichtungen vergleichsweise häufiger durch Infektionen gefährdet sind und ein multiresistentes Erregerspektrum bereits in der Notaufnahme in Betracht gezogen werden muss [14]. Health Care associated Infections (HCAI) bei Bewohnern aus stationären Pflegeeinrichtungen spielen in der Notaufnahme also eine nicht zu unterschätzende Rolle.

Weitere nosokomiale Faktoren sind bei Notaufnahmepatienten häufig zunächst unbekannt. Insbesondere bei multimorbiden Patienten ist das Notaufnahmeteam, auf mitgebrachte Dokumente (z.B. Arztbriefe, Pflegeüberleitungsbogen) angewiesen, um sich ein angemessenes Bild über den Patienten machen zu können. Insbesondere im Falle einer erschwerten Anamnese und heterogener Symptomatik in der Notaufnahme können fehlende Informationen zu einer verspäteten oder auch „unzureichend“ gewählten antiinfektiven Therapie führen. Daher sollte zukünftig, gerade bei dem hohen Anteil durch den Rettungs- und Notarztdienst zugeführten Patienten in der EpiSEP-Studie, das prähospital Team auf das Mitbringen entsprechender Dokumente aus dem häuslichen Setting oder dem Pflegeheim geschult werden.

Die in der EpiSEP-Studie festgestellte Diskrepanz der Häufigkeitsverteilung für Infektionsfokusse zwischen der Notaufnahme und Intensivstationen sind, insbesondere aufgrund der Vielzahl von Infektionen mit nosokomiale Hintergrund zu erwarten.

Die mit dem demographischen Wandel entsprechend einhergehende steigenden Patientenkontakten mit ambulanter und stationärer pflegerischer Versorgung werden die Zahlen nosokomialer Infektionen in der Zentralen Notaufnahme vermutlich weiter steigen lassen.

Epidemiologische Daten insbesondere im Hinblick auf stationäre Pflegeeinrichtungen und einer detaillierten Erreger- sowie Resistenzdiagnostik fehlen jedoch. Deshalb sollte ein wesentlicher Fokus zukünftiger Untersuchungen auf das in der Notaufnahme detektierte Keimspektrum und Resistenzverhalten der nachgewiesenen Bakterien liegen. Die Ergebnisse zu Erregerdiagnostik und Resistenzverhalten sollten des Weiteren in Kontext von „health-care-associated infection“ gesetzt werden, um ein geeignetes Behandlungsregime entwickeln zu können. Wesentliche Unterschiede zwischen Kohorten aus Notaufnahme und denen von Intensivstationen sollten in zukünftigen Leitlinien berücksichtigt und auf an die Notaufnahme adaptierte Aussagen angepasst werden

3.7 Leitlinienadhärenz

Für die Sepsis und den septischen Schock bestehen klare Leitlinienvorgaben zur Behandlung. Als Grundlage für eine evidenzbasierte Diagnostik und Therapie der Sepsis und des septischen Schocks dient die nationale S3-Leitlinie „Sepsis - Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge“ von 2018 in Verbindung mit den internationalen Empfehlungen der Surviving Sepsis Campaign (SSC)-Guideline von 2021 [23, 24]. Die Empfehlungen der SSC-Guideline umfassen das sog. 1-Stunden-Bundle mit der Forderung der Durchführung folgender Maßnahmen innerhalb einer Stunde nach Diagnosestellung einer Sepsis: Laktatmessung, Abnahme von Blutkulturen, Gabe eines Breitspektrumantibiotikums, Volumentherapie sowie der Vasopressorengabe (**Abbildung 1**). Das genannte Zeitfenster kann, sofern eine Sepsis noch nicht bestätigt, aber vermutet wird, auf 3 Stunden erweitert werden [18]. Im Rahmen der EpiSEP-Datenanalyse wurden die Einhaltung dieser Vorgaben und damit der Leitlinienadhärenz in der Notaufnahme nachgegangen.

3.7.1 Laborabnahme, Laktatmessung und Blutkulturen

Basierend auf einer lokalen Standard Operating Procedure der untersuchten Notaufnahme in der EpiSEP-Studie, sollte mit der Laborabnahme in der Notaufnahme auch gleichzeitig die Laktatmessung über eine venöse Blutgasanalyse erfolgen und bei Kenntnis einer Infektion und einer stationären Behandlungsindikation Blutkulturen rekrutiert werden [64]. Die entsprechenden

Ergebnisse in der EpiSEP-Studie wurden in einer Synopsis noch einmal zusammengefasst (**Abb.5, A-C**).

Für die Gruppe I (Infektion) der EpiSEP-Studie, für die die o.g. Sepsisleitlinien nicht gelten, konnte nachgewiesen werden, dass 86 % der Patienten eine Laborentnahme, 70 % eine Laktatmessung und 34 % Blutkulturen erhielten [35]. Dieses Ergebnis spiegelt zum einen die geringere Erkrankungsschwere, der in einem hohen Anteil ambulant behandelten Patienten, der Gruppe I wider. Insbesondere bei Infektionen im HNO-Bereich kann häufig aufgrund fehlender systemischer Infektion auf eine Laborentnahme verzichtet und eine ambulante Weiterbehandlung durchgeführt werden.

Für die Gruppe II (Sepsis) und Gruppe III (septischer Schock) konnten deutlich höhere Umsetzungsraten für die Laborabnahme, Laktatmessung und Rekrutierung von Blutkulturen ermittelt werden (**Abb.5, A-C**). Für diesen beiden Gruppen fand sich eine sehr hohe Leitlinienadhärenz mit einer Erfüllungsrate von über 80%.

Aufgrund der retrospektiven Datenerhebung wurde in der EpiSEP-Studie der Messzeitpunkt für die Evaluation der Adhärenz zum 1-Stundenbündel [65] auf eine Stunde nach administrativer Aufnahme in der Notaufnahme festgelegt. Damit lag ein deutlich strengeres Zeitfenster zur Evaluation vor, als dies eigentlich in den Leitlinien zur Sepsistherapie gefordert wird [24]. Bei 0,06 %, 1,5 % und 2,4 % erfolgte die Blutentnahme bereits vor administrativer Aufnahme in der Notaufnahme, z.B. im Rahmen der Dialyse oder eines Aufenthaltes in einer Elektivsprechstunde des Krankenhauses (**Tabelle 2**).

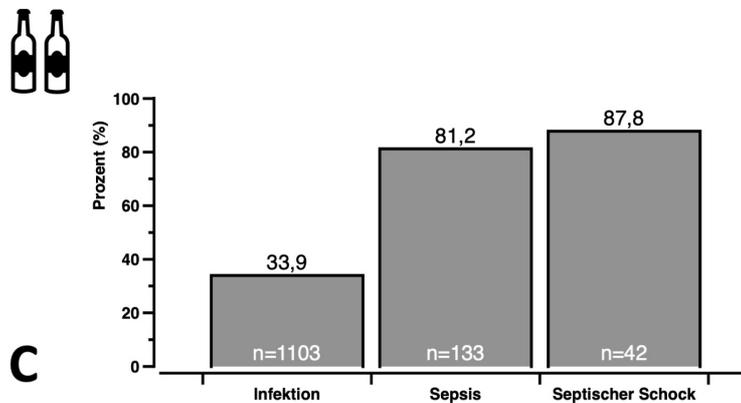
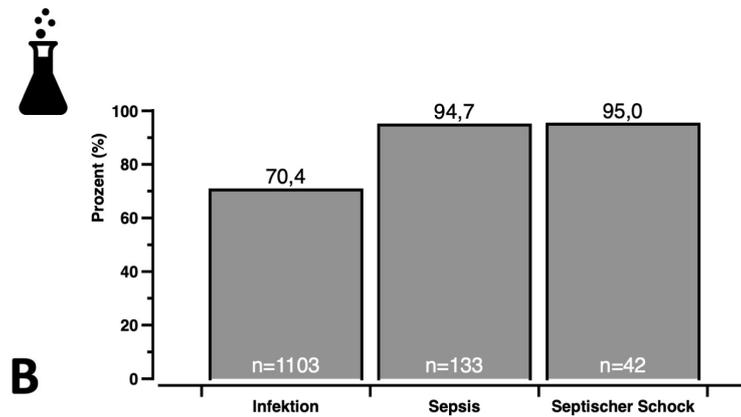
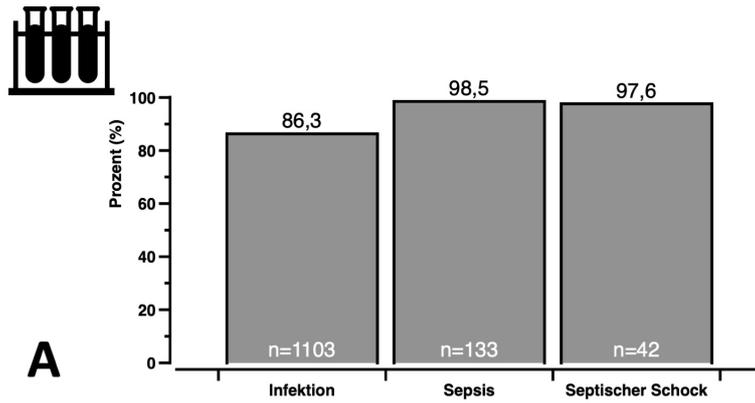


Abb.5: Synopsis der Leitlinienadhärenz der EpiSEP-Daten zum 1-Stunden-Bundle der Surviving Sepsis Campaign für A) Laborabnahme, B) Laktatmessung und C) Abnahme von Blutkulturen

3.7.2 Volumentherapie, Antibiotikagabe und Vasopressoren

Die in **Tabelle 2** dargestellten Ergebnisse der EpiSEP-Studie, zur Diagnostik und Therapie entsprechend des 1- bzw. 3-Stunden Bündels, bestätigen die steigende Leitlinienadhärenz mit zunehmender Erkrankungsschwere und zeigen, dass der für die EpiSEP-Studie gewählte Messzeitpunkt mit einer Stunde nach administrativer Aufnahme einige Patienten nicht einschließen konnte, die dennoch zeitnah und demnach kurz nach Diagnose einer Sepsis oder eines septischen Schockes entsprechend behandelt wurden. Dies ist am ehesten auf die Vervollständigung der für die Diagnose einer Sepsis oder eines septischen Schocks erforderlichen, und zum Aufnahmezeitpunkt nicht vorliegenden Parameter zurückzuführen.

In der EpiSEP-Studie erfolgte die Initiierung einer Flüssigkeitstherapie mit 30 ml kristalloider Infusionslösung pro Kilogramm Körpergewicht bei Infektion, Sepsis und septischem Schock in 1 %, 7 % und 17 % der Fälle innerhalb einer Stunde. Außerdem lässt sich eine mit der Zeit zunehmende Flüssigkeitsgabe für die drei Gruppen beobachten. Die Asservierung von Blutkulturen erfolgte bei 17,0 %, 46,6 % und 45,2 % bereits innerhalb der ersten Stunde nach Vorstellung in der Notaufnahme. Weitere 5,2 %, 6,9 % und 19 % erhielten die Blutkulturentnahme jedoch erst in der zweiten Stunde nach Aufnahme. Die Erstgabe einer antimikrobiellen Therapie erfolgte in der retrospektiven Datenerfassung in 5 %, 8 % und 14 % der Fälle innerhalb einer Stunde nach administrativer Aufnahme (**Abb. 5, A-C**). Die Ursache der geringen Adhärenz zum 1-Stundenbündel ist für die Flüssigkeitstherapie und Antibiotikagabe möglicherweise in der Latenz zwischen Laborentnahme, Erhalt der Laborparameter, Diagnosestellung der Sepsis und damit auch im gewählten Messzeitpunkt zu suchen. Wie in **Tabelle 1** der Publikation beschrieben, haben Patienten mit Sepsis oder septischem Schock häufiger eine vorbestehende Niereninsuffizienz (10,3 % bei Infektion, 29,3 % bei Sepsis und 26,2 % bei septischem Schock) oder Dialysepflichtigkeit (1,9 % bei Infektion, 12 % bei Sepsis und 11,9 % bei septischem Schock), als Patienten mit einer Infektion [35]. Dies kann die vermeintlich schlechtere Leitlinienadhärenz in Bezug auf die geforderte Flüssigkeitstherapie erklären.

Die blinde Gabe eines Antibiotikums, vor Erhalt der Laborwerte und damit auch vor Berechnung des SOFA-Scores, ist schweren Erkrankungsverläufen mit eindeutiger klinischer Präsentation vorbehalten. Dies spiegelt sich auch in der Vasopressortherapie zum Erhalt eines mittleren arteriellen Blutdruckes (MAP) ≥ 65 mmHg mit 83 % im septischen Schock innerhalb einer Stunde nach Aufnahme wider. Insbesondere im septischen Schock kann die Implementierung von kreislaufstabilisierenden Maßnahmen und eines geeigneten venösen Zugangs Vorrang haben und die Blutkulturentnahme verzögern.

Tabelle 2: Diagnostik und Therapie nach dem 1- bzw. 3-Stunden Bündel

	Alle (n=1.278)	Infektion (n= 1.105)	Sepsis (n=133)	Septischer Schock (n= 42)
Laborentnahme innerhalb [n (%)]				
1h nach ZNA-Aufnahme	955 (74,7)	786 (71,3)*	125 (94,0)	37 (88,1)***
Vor ZNA-Aufnahme ¹	7 (0,6)	4 (0,06)*	2 (1,5)	1 (2,4)***
Blutkulturen [n (%)]				
1h nach Aufnahme	269 (21,0)	188 (17,0)*	62 (46,6)	19 (45,2)***
2h nach Aufnahme	74 (5,8)	57 (5,2)	9 (6,9)**	8 (19,0)***
3h nach Aufnahme	45 (3,5)	31 (2,8)*	12 (9,0)	2 (4,8)
≥ 4 h nach Aufnahme	130 (10,2)	98 (8,9)*	25 (18,8)	7 (16,7)
30ml/kg/KG Kristalloide i.v. [n (%)]				
innerhalb 1h	12 (0,9)	5 (0,5)*	3 (2,3)**	4 (9,5)***
innerhalb 2h	9 (0,7)	4 (0,7)*	5 (3,8)	0 (0,0)
innerhalb 3h	7 (0,6)	3 (0,3)	1 (0,8)**	3 (7,1)***
>3h	63 (4,9)	39 (3,5)*	19 (14,3)	5 (11,9)***
¹ Zum Beispiel im Rahmen der Dialyse an der Universitätsklinikum Düsseldorf oder in einer Elektivambulanz vor Verlegung in die ZNA				
h, hour/ Stunde; ZNA, Zentrale Notaufnahme; i.v., intravenös				
p ist signifikant, wenn $p < 0,05$:				
* = $p_{I,II} < 0,05$; ** $p_{II,III} < 0,05$; ***= $p_{I,III} < 0,05$				

Tabelle 2 stellt die für die Erfüllung des 1-Stundenbündels wichtige Diagnostik für Laborentnahme, Asservierung von Blutkulturen und Initiierung einer Flüssigkeitstherapie, in Abhängigkeit von der Zeit nach Aufnahme in der Zentralen Notaufnahme dar.

Insgesamt lässt sich hinsichtlich des Aufnahmezeitpunkts und der eingeleiteten Maßnahmen eine mit der Erkrankungsschwere zunehmende leitlinienkonforme Behandlung feststellen, die in Zukunft bewusst durch gezielte Schulungen und Standardarbeitsanweisungen (SOP) weiter unterstützt werden sollte. Zudem sollte für eine transparente Evaluation der Behandlungspersone der Diagnosezeitpunkt der Sepsis zeitgerecht dokumentiert werden. Die Zeit bis zur Erstgabe eines Antibiotikums ist ein wichtiges Qualitätsmerkmal der Sepsistherapie und bedarf der nachvollziehbaren, zeitnahen Dokumentation und des aktiven Qualitätsmanagements, was in zukünftigen Behandlungsalgorithmen zur Detektion einer Sepsis in der Notaufnahme einen besonders hohen Stellenwert einnehmen sollte [59].

Gegenwärtige Empfehlungen sprechen für eine frühzeitige Behandlung einer Hypotonie mittels Volumentherapie und einer frühen Gabe von Vasopressoren, da sowohl eine kurzfristige hypotone Episode als auch eine anhaltende Hypotonie mit einem schlechteren Behandlungsergebnis und erhöhten Mortalität assoziiert wird [24, 66]. Eine infektionsbedingte Hypotonie kann bereits prähospital erkannt und therapiert werden, wobei nach aktueller Studienlage bei paralleler Applikation von Noradrenalin und kristalloider Flüssigkeitstherapie von einem synergistischen Effekt mit einem verbesserten Behandlungsergebnis auszugehen ist. [24, 67].

Laut Elbouhy et al. [67] kann die frühzeitige Gabe von Noradrenalin im septischen Schock die notwendige Flüssigkeitssubstitution reduzieren und das Überleben von 45,5 % in der späten Noradrenalingabe-Gruppe auf 71,9 % in der frühen Noradrenalingabe-Gruppe steigern, sofern es frühzeitig gesteigert und an den richtigen Zielblutdruck adressiert wurde. Eine kombinierte kreislaufstabilisierende Therapie ist sicherlich auch im Hinblick auf die Erschöpfung patienteneigener Ressourcen als sinnvoll zu erachten [67].

Auch weitere prospektive Studien konnten eine Reduktion der Mortalität bei Einhaltung des Maßnahmenbündels um bis zu 40 % belegen [68], sodass eine regelmäßige Evaluation der eigenen Behandlungsalgorithmen zu einem verbesserten Behandlungsergebnis der Sepsispatienten mit deutlicher Reduktion der Mortalität und vermutlich auch Morbidität führen kann. Ein weiterer Ansatz ist, dass die zügige Diagnose einer Sepsis oder eines septischen Schocks und

nachfolgend die Durchführung des Maßnahmenbündels im Rahmen eines Teamansatzes, ähnlich der S3-Leitlinie Polytrauma/ Schwerverletztenbehandlung [69], zu einer Reduktion der Morbidität und Mortalität der Sepsis führen kann [70].

Erste Ansätze hierzu bietet das nicht-traumatologische Schockraummanagement, welches beispielsweise in der OBSERvE-Studie („observation of critically ill patients in the resuscitation room of the emergency department“) mit 10 % der eingeschlossenen Patienten auch Sepsispatienten mit einem interdisziplinären Notaufnahmeteam versorgte [71]. Auch in der Notaufnahme des Universitätsklinikum Düsseldorf wurde ein nicht-traumatologischer Schockraum mit interdisziplinärem Teamansatz implementiert. In der retrospektiven OBSERvE-DUS-Studie von Dziegielewski et al. [72] wurden 5,1 % der Patienten im Rahmen einer Urosepsis und 1,1 % im Rahmen einer Sepsis im Rahmen des nicht-traumatologischen Schockraummanagements behandelt [72]. Die Implementierung einer überregional vergleichbaren Notfallversorgung kritisch kranker nicht-traumatologischer Patienten in der Notaufnahme stellt die Voraussetzung für eine flächendeckende Qualitätssicherung der Behandlungperformance dar, da die Umsetzung der umfangreichen Sepsisdiagnostik sowie die Durchführung der aus der Sepsisdiagnose resultierenden Maßnahmen, im Rahmen einer solchen interdisziplinären Notfallversorgung frühzeitig und effizient durchgeführt werden kann [73].

3.8 Limitationen

Die EpiSEP-Studie wird durch das retrospektive und monozentrische Studiendesign in ihrer Aussagekraft limitiert. Üblicherweise greift das 1-Stundenbündel nach der Detektion einer Sepsis. Aufgrund der retrospektiven Analyse konnte der Zeitstempel zur Evaluation der Leitlinienadhärenz des 1-Stundenbündels lediglich durch die Festlegung eines Zeitpunktes von einer Stunde nach administrativer Aufnahme in der Notaufnahme definiert werden. Damit wird nicht der tatsächliche Zeitpunkt des Initiierens des 1-Stundenbündels erfasst, sondern ein zur Beurteilung der Performance ungünstigerer vorverlagerter Zeitpunkt. Damit ist davon auszugehen,

dass die Leitlinienadhärenz unter Adjustierung dieser Limitation für ein reallife Szenario noch besser wäre.

Zudem umfasste die Datenanalyse ausschließlich Notaufnahmekontakte im genannten Studienzeitraum, sodass Patienten, die über Elektivsprechstunden unter Umgehung der Notaufnahme vorstellig wurden, nicht erfasst werden konnten. Solche Unterschiede in der Fokusverteilung sind, in Abhängigkeit von der in einer Zentralen Notaufnahme vertretenen Krankheitsbilder, naheliegend. Bei der Interpretation der Daten muss auch einschränkend berücksichtigt werden, dass gynäkologische, augenheilkundliche sowie pädiatrische Fälle (zumindest teilweise) in den jeweiligen Institutsambulanzen und nicht in der Zentralen Notaufnahme des Universitätsklinikum Düsseldorf behandelt werden und dies zu einer Verzerrung der eigentlichen Inzidenz führen könnte. Gleiches gilt für einen geringen Anteil an HNO- und MKG-Fällen, da diese werktags von 08.00-14.30 Uhr protokollbasiert - wenn kein lebensbedrohlicher Notfall nach Inaugenscheinnahme in der Zentrale Notaufnahme vorliegt - an die jeweilige Institutsambulanz weitergeleitet werden.

Eine weitere Möglichkeit der Verzerrung in der Datenanalyse wird möglicherweise durch die vermehrte Vorstellung von universitären Zentrumspatienten unter kontinuierlicher spezialisierter Behandlung (z.B. Z.n. Nierentransplantation, Z.n. Herztransplantation, hämatoonkologische Erkrankungen) verursacht, für die das Universitätsklinikum das Zentrum gebildet. Damit ist die Generalisierbarkeit der Daten eingeschränkt. Vor dem Hintergrund der großen Anzahl an betrachteten Patientenkontakten wird jedoch davongegangen, dass dieser Einfluss gering war.

Der gewählte Studienzeitraum von Januar und Februar 2019 könnte zudem möglicherweise saisonalen Effekten unterliegen, sodass insbesondere der Respirationstrakt im Bereich der Fokusverteilung überrepräsentiert sein könnte. Neben Vorerkrankungen oder gegebenenfalls stattgehabten Interventionen, könnten auch saisonale (z.B. Influenza- und Norovirus-Infektionen im Winter) oder regionale Aspekte (z.B. Legionellen-assoziierte Infektionen) eine wichtige Rolle für die Fokussuche in der Notaufnahme spielen und einen Einfluss auf die Fokusursachen haben. Dies wurde in der EpiSEP-Studie jedoch nicht untersucht.

3.9 Schlussfolgerung

Für eine evidenzbasierte, optimale und frühzeitige Versorgung von Notaufnahmepatienten sowie für eine ressourceneffiziente, dem heterogenen Krankheitsbild angepasste Diagnostik und Therapie, müssen Strukturen geschaffen werden, die eine Berücksichtigung des Krankheitsbildes bereits bei Ankunft in der Notaufnahme ermöglichen. Die EpiSEP-Studie liefert an dieser Stelle erste wichtige Versorgungsdaten zur Epidemiologie von Infektionen, Sepsis und septischem Schock in einer universitären Zentralen Notaufnahme. Für die Implementierung von Behandlungsalgorithmen bei Sepsis und septischem Schock in der Notaufnahme bedarf es in Zukunft weiterer Forschung.

Bisherige Sepsis-Studien identifizierten Studienkollektive häufig retrospektiv anhand der ICD-10-Entlassungsdiagnosen [12, 74] und übersehen dabei jene Fälle, die aufgrund heterogener Kodierpraktiken nicht korrekt erfasst werden. Der methodische Ansatz anhand von ICD-10-Entlassdiagnosen führt mutmaßlich zu einer unterschätzten Inzidenzrate der Sepsis. Unter Verwendung der SEPSIS-3-Definition als Grundlage für den Studieneinschluss und die Einteilung der Patienten in die drei Gruppen Infektion, Sepsis und Septischer Schock kommt die EpiSEP-Studie den tatsächlichen Inzidenzraten von Patienten mit Infektionen in 19,3 % mit einem Anteil an reinen Infektionen (86,3%), Sepsis (10,4%) und septischem Schock (3,2%) in der Zentralen Notaufnahme vermutlich deutlich näher.

Für eine flächendeckende und qualitativ hochwertige Versorgung unter Schonung vorhandener Ressourcen werden Strukturen benötigt, welche die frühzeitige Detektion und Festlegung einer geeigneten Behandlungsstrategie der Sepsis bereits in der Notaufnahme ermöglichen. Die Sepsis sowie der septische Schock stellen zeitkritische Notfälle dar, deren Diagnose durch die heterogene klinische Präsentation des Krankheitsbildes nicht selten erschwert wird und ein erfahrenes Notaufnahmeteam sowie eine schnellstmögliche Diagnostik und Initialbehandlung erfordert. Die Erkenntnisse der EpiSEP-Studie können helfen die in der Notaufnahme etablierten Prozessschritte (z.B. Ersteinschätzung, Fokussuche) zu verbessern. Von entscheidender Bedeutung ist in diesem Zusammenhang die potenziell mögliche konservative, interventionelle und/oder chirurgische Fokussanierung. Es ist wichtig, dass das wahrscheinlichste Erregerspektrum unter

Berücksichtigung möglicher (multiresistenter) Keime antizipiert wird, auch unter Berücksichtigung von Risikofaktoren (z.B. frühere antiinfektiöse Behandlungen, frühere Krankenhausaufenthalte oder Reisen in endemische Gebiete). Aus diesen Punkten ergibt sich dann die geeignete kalkulierte antiinfektive Therapie für den einzelnen Patienten.

In diesem Zusammenhang kommt auch dem Rettungs- und Notarztdienst eine besondere Rolle zu, da diese im prähospitalen Umfeld wegweisende Informationen liefern und bei schwerer Infektion bzw. Verdacht auf Sepsis auch die klinischen Behandlungsabläufe durch Mitteilung im Rahmen des Übergabeprozesses beschleunigen können.

Die Diagnose einer Infektion, einer Sepsis oder eines septischen Schocks erfordert oft mehr als eine erste pflegegestützte Einschätzung oder einen einmaligen Arztkontakt. Der Nachweis einer Infektion, Organfunktionsstörung, einer relevanten Veränderung der Laborwerte oder auch einer Hypotonie ist oft nur durch eine längere Betreuung potenziell gefährdeter Patienten in der Notaufnahme möglich. Dies geht mit einem entsprechenden Betreuungsaufwand sowie einer interdisziplinären strukturellen, materiellen und personellen Ressourcenbindung einher und stellt damit eine Herausforderung für die Zentrale Notaufnahme dar. In der EpiSEP-Studie konnte daher auch gezeigt werden, dass der diagnostische und therapeutische Aufwand mit zunehmendem Schweregrad der Erkrankung erwartungsgemäß anstieg, und dass Patienten mit Sepsis und septischem Schock im Durchschnitt wesentlich länger in der Notaufnahme verblieben als solche mit einem isolierten Infekt. Unter Berücksichtigung der vorherrschenden Intensivbettenknappheit ist es besonders relevant, dass der Großteil der Sepsispatienten nicht zwingend eine intensivmedizinische Betreuung benötigt, wenn eine Stabilisierung mit notfallmedizinischen Mitteln in der Notaufnahme erreicht werden kann.

Das 1-Stundenbündel der Sepsistherapie fordert eine hämodynamische Stabilisierung mit 30 ml/kgKG kristalloider Infusionen sowie die Einleitung einer kalkulierten Antibiotikatherapie binnen einer Stunde nach Identifikation einer Sepsis. In der EpiSEP-Studie konnte die Analyse zur Einhaltung der Leitlinien in dieser Hinsicht nur auf den Zeitpunkt zwischen administrativer Erfassung und 1

Stundenintervall bezogen werden, da der Zeitpunkt der Sepsiserkennung nicht spezifisch dokumentiert wurde. Hinsichtlich des Aufnahmezeitpunkts und der eingeleiteten Maßnahmen lässt sich dennoch eine mit dem Schweregrad der Erkrankung zunehmende leitlinienkonforme Behandlung feststellen, die in Zukunft durch gezielte Schulungen und Standardarbeitsanweisungen (SOP) sowie durch eine zeitnahe Dokumentation in der Zentralen Notaufnahme weiter optimiert werden muss.

Die bestehenden Scoring-Systeme sind insbesondere in der Notaufnahme als Früherkennungsinstrumente unzuverlässig und häufig nicht zeitnah umsetzbar. So gibt ein positiver qSOFA-Score beispielsweise einen Hinweis auf eine potenziell vorliegende Sepsis, bestätigt diese jedoch nicht ausreichend genug, um mit den Forderungen des 1-Stundenbündel ohne weitere Diagnostik fortfahren zu können. Der SOFA-Score hingegen ist deutlich sensitiver in der Erkennung einer Sepsis, benötigt jedoch u.a. Laborparameter, welche zum Aufnahmezeitpunkt in einer Notaufnahme nicht vorliegen, sodass ein Früherkennungsinstrument zur Diagnose einer Sepsis in der Notaufnahme bislang nicht zur Verfügung steht.

Die retrospektive EpiSEP-Studie zeigt, unter Berücksichtigung der geltenden Sepsisdefinitionen, erstmals tatsächliche Inzidenzraten von Infektionen, Sepsis und septischem Schock, deren Ursprung und wichtige Versorgungsdaten aus einer deutschen universitären Zentralen Notaufnahme.

4 Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e.V. (DGI). S3- Leitlinie. Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus. 2018; AWMF-Registernummer 092/001 – update 2018: URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/092-001I_S3_Strategien-zur-Sicherung-rationaler-Antibiotika-Anwendung-im-Krankenhaus_2020-02.pdf. (Stand 08.07.2023)
2. World Health Organization. Report on the Burden of Endemic Health Care-Associated Infection Worldwide. 2011; URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/80135/9789241501507_eng.pdf. (Stand 22.01.2023)
3. SepNet Critical Care Trials, G., Incidence of severe sepsis and septic shock in German intensive care units: the prospective, multicentre INSEP study. *Intensive Care Med*, 2016. **42**(12): p. 1980-1989.
4. Engel, C., et al., Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Med*, 2007. **33**(4): p. 606-18.
5. Bauer, M., et al., Mortality in sepsis and septic shock in Europe, North America and Australia between 2009 and 2019- results from a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*, 2020. **24**(1): p. 239.
6. Gaieski, D.F., et al., Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the United States. *Crit Care Med*, 2013. **41**(5): p. 1167-74.
7. Wang, H.E., et al., Long-term mortality after community-acquired sepsis: a longitudinal population-based cohort study. *BMJ Open*, 2014. **4**(1): p. e004283.
8. Vincent, J.L., et al., The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA*, 1995. **274**(8): p. 639-44.
9. Vincent, J.L., et al., Prevalence and Outcomes of Infection Among Patients in Intensive Care Units in 2017. *JAMA*, 2020. **323**(15): p. 1478-1487.
10. Beale, R., et al., Promoting Global Research Excellence in Severe Sepsis (PROGRESS): lessons from an international sepsis registry. *Infection*, 2009. **37**(3): p. 222-32.
11. Rudd, K.E., et al., Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*, 2020. **395**(10219): p. 200-211.

12. Dombrovskiy, V.Y., et al., Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: a trend analysis from 1993 to 2003. *Crit Care Med*, 2007. **35**(5): p. 1244-50.
13. Sepsis Stiftung. Fakt oder Mythos? Der rote Strich als Sepsis-Symptom. 2019; URL: <https://sepsis-stiftung.de/blog/fakt-oder-mythos-der-rote-strich-als-sepsis-symptom/>. (Stand 02.01.2024)
14. Moro, M.L., M. Mongardi, and M. Marchi, Healthcare-related infections outside the hospital: a new frontier for infection control. *New Microbiol*, 2007. **30**(3): p. 350-4.
15. Eriksen, H.M., et al., Healthcare-associated infection among residents of long-term care facilities: a cohort and nested case-control study. *J Hosp Infect*, 2007. **65**(4): p. 334-40.
16. Global Sepsis Alliance. World Sepsis Day Infographics - Prevention Save Lives. 2017; URL: <https://www.global-sepsis-alliance.org/sepsis>. (Stand 02.06.2023)
17. Robert Koch-Institut. Infektionsschutz und Infektionsepidemiologie Fachwörter – Definitionen – Interpretationen. 2015; URL: https://www.rki.de/DE/Content/Service/Publikationen/Fachwoerterbuch_Infektionsschutz.pdf?__blob=publicationFile. (Stand 14.12.2022)
18. Singer, M., et al., The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 2016. **315**(8): p. 801-10.
19. Angus, D.C. and T. van der Poll, Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*, 2013. **369**(21): p. 2063.
20. Delano, M.J. and P.A. Ward, The immune system's role in sepsis progression, resolution, and long-term outcome. *Immunol Rev*, 2016. **274**(1): p. 330-353.
21. Gotts, J.E. and M.A. Matthay, Sepsis: pathophysiology and clinical management. *BMJ*, 2016. **353**: p. i1585.
22. Vincent, J.L., 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): p. 707-10.
23. Brunkhorst, F.M., et al., [S3 guideline sepsis-prevention, diagnosis, treatment, and aftercare : Summary of the strong recommendations]. *Med Klin Intensivmed Notfmed*, 2020. **115**(3): p. 178-188.
24. Evans, L., et al., Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Crit Care Med*, 2021. **49**(11): p. e1063-e1143.

25. Levy, M.M., L.E. Evans, and A. Rhodes, The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update. *Intensive Care Med*, 2018. **44**(6): p. 925-928.
26. Long, B. and A. Koyfman, Clinical Mimics: An Emergency Medicine-Focused Review of Sepsis Mimics. *J Emerg Med*, 2017. **52**(1): p. 34-42.
27. Seymour, C.W., 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): p. 762-74.
28. Bayer, O., et al., An Early Warning Scoring System to Identify Septic Patients in the Prehospital Setting: The PRESEP Score. *Acad Emerg Med*, 2015. **22**(7): p. 868-71.
29. Subbe, C.P., et al., Validation of a modified Early Warning Score in medical admissions. *QJM*, 2001. **94**(10): p. 521-6.
30. Shapiro, N.I., et al., Mortality in Emergency Department Sepsis (MEDS) score: a prospectively derived and validated clinical prediction rule. *Crit Care Med*, 2003. **31**(3): p. 670-5.
31. Brunkhorst, F.M., et al., [S3 guideline sepsis-prevention, diagnosis, treatment, and aftercare : Summary of the strong recommendations]. *Med Klin Intensivmed Notfmed*, 2020. **115**(3): p. 178-188.
32. Deutsche Sepsis Gesellschaft e. V. S3-Leitlinie Sepsis – Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge. 2018; URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/079-001I_S3_Sepsis-Praevention-Diagnose-Therapie-Nachsorge_2020-03_01.pdf. (Stand 04.01.2023)
33. Sunderkotter, C., et al., S2k-Leitlinie Haut- und Weichgewebeinfektionen Auszug aus "Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen - Update 2018". *J Dtsch Dermatol Ges*, 2019. **17**(3): p. 345-371.
34. Hanses, F., [Anti-infective treatment : Treatment strategies for sepsis and septic shock]. *Internist (Berl)*, 2020. **61**(10): p. 1002-1009.
35. Wolfertz, N., et al., Epidemiology, management, and outcome of infection, sepsis, and septic shock in a German emergency department (EpiSEP study). *Front Med (Lausanne)*, 2022. **9**: p. 997992.
36. Fischer, M., et al., Eckpunktepapier 2016 zur notfallmedizinischen Versorgung der Bevölkerung in der Prähospitalphase und in der Klinik. *Notfall + Rettungsmedizin*, 2016. **19**(5): p. 387-395.
37. Obermaier, M., et al., [Sepsis in out-of-hospital emergency medicine]. *Notf Rett Med*, 2022. **25**(8): p. 541-551.
38. Gemeinsamer Bundesausschuss. Regelungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu einem gestuften System von Notfallstrukturen in

Krankenhäusern gemäß § 136c Absatz 4 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). 2018 20. November 2020; URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2340/Not-Kra-R_2020-11-20_iK-2020-11-01.pdf. (Stand 03.10.2023)

39. Investigators, A., et al., Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med*, 2014. **371**(16): p. 1496-506.
40. Mouncey, P.R., et al., Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med*, 2015. **372**(14): p. 1301-11.
41. Pro, C.I., et al., A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med*, 2014. **370**(18): p. 1683-93.
42. Levy, M.M., et al., 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med*, 2003. **29**(4): p. 530-8.
43. Yu, C.W., et al., Epidemiology of Emergency Department Sepsis: A National Cohort Study Between 2001 and 2012. *Shock*, 2019. **51**(5): p. 619-624.
44. Klimpel, J., et al., The impact of the Sepsis-3 definition on ICU admission of patients with infection. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*, 2019. **27**(1): p. 98.
45. Bloos, F., et al., Impact of compliance with infection management guidelines on outcome in patients with severe sepsis: a prospective observational multi-center study. *Crit Care*, 2014. **18**(2): p. R42.
46. Abe, T., et al., Epidemiology of sepsis and septic shock in intensive care units between sepsis-2 and sepsis-3 populations: sepsis prognostication in intensive care unit and emergency room (SPICE-ICU). *J Intensive Care*, 2020. **8**: p. 44.
47. Christ, M., et al., Modern triage in the emergency department. *Dtsch Arztebl Int*, 2010. **107**(50): p. 892-8.
48. Michael, M., Al Agha, S., Böhm, L. et al., Alters- und geschlechtsbezogene Verteilung von Zuführung, Ersteinschätzung, Entlassart und Verweildauer in der zentralen Notaufnahme. *Notfall Rettungsmed*, 2023. **26**: p. 39–48
49. Bone, R.C., et al., Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*, 1992. **101**(6): p. 1644-55.
50. Schmoch, T., Bernhard, M., Siegler, B.H. et al., Häodynamische Stabilisierung des septischen Patienten in der Notaufnahme. *Notfall Rettungsmed*, 2018. **22**: p. 205-218.
51. Reuss, C.J., et al., [Intensive care studies from 2016/2017]. *Anaesthesist*, 2017. **66**(9): p. 690-713.

52. Schmoch, T., et al., [New Sepsis-3 definition : Do we have to treat sepsis before we can diagnose it from now on?]. *Anaesthesist*, 2017. **66**(8): p. 614-621.
53. Donnelly, J.P., et al., Application of the Third International Consensus Definitions for Sepsis (Sepsis-3) Classification: a retrospective population-based cohort study. *Lancet Infect Dis*, 2017. **17**(6): p. 661-670.
54. Churpek, M.M., et al., Quick Sepsis-related Organ Failure Assessment, Systemic Inflammatory Response Syndrome, and Early Warning Scores for Detecting Clinical Deterioration in Infected Patients outside the Intensive Care Unit. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017. **195**(7): p. 906-911.
55. Kaukonen, K.M., et al., Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *N Engl J Med*, 2015. **372**(17): p. 1629-38.
56. Richter, D.C., et al., [Bacterial sepsis : Diagnostics and calculated antibiotic therapy]. *Anaesthesist*, 2017. **66**(10): p. 737-761.
57. Vincent, J.L., et al., International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA*, 2009. **302**(21): p. 2323-9.
58. Yealy, D.M., et al., Early Care of Adults With Suspected Sepsis in the Emergency Department and Out-of-Hospital Environment: A Consensus-Based Task Force Report. *Ann Emerg Med*, 2021. **78**(1): p. 1-19.
59. Dodt, C., Sepsis in der Notaufnahme. *Notaufnahme up2date*, 2019. **1**: p. 83-95.
60. Seymour, C.W., et al., Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis. *N Engl J Med*, 2017. **376**(23): p. 2235-2244.
61. Casserly, B., et al., Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion: results from the Surviving Sepsis Campaign database. *Crit Care Med*, 2015. **43**(3): p. 567-73.
62. Jouffroy, R., et al., Prehospital lactate clearance is associated with reduced mortality in patients with septic shock. *Am J Emerg Med*, 2021. **46**: p. 367-373.
63. Trzeciak, S., et al., Serum lactate as a predictor of mortality in patients with infection. *Intensive Care Med*, 2007. **33**(6): p. 970-7.
64. Orth, H.M., et al., [Optimization of microbial diagnostics by introduction of a blood culture standard operating procedure in the emergency department]. *Med Klin Intensivmed Notfmed*, 2021. **116**(8): p. 687-693.
65. Briegel, J. and P. Möhnle, [Surviving Sepsis Campaign update 2018: the 1 h bundle : Background to the new recommendations]. *Anaesthesist*, 2019. **68**(4): p. 204-207.

66. Marchick, M.R., J.A. Kline, and A.E. Jones, The significance of non-sustained hypotension in emergency department patients with sepsis. *Intensive Care Med*, 2009. **35**(7): p. 1261-4.
67. Elbouhy, M.A., et al., Early Use of Norepinephrine Improves Survival in Septic Shock: Earlier than Early. *Arch Med Res*, 2019. **50**(6): p. 325-332.
68. Rhodes, A., et al., The Surviving Sepsis Campaign bundles and outcome: results from the International Multicentre Prevalence Study on Sepsis (the IMPReSS study). *Intensive Care Med*, 2015. **41**(9): p. 1620-8.
69. Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie e.V.. S3-Leitlinie Polytrauma / Schwerverletzten-Behandlung (AWMF Register-Nr.: 187-023). AWMF online 2022,Version 4.0 (31.12.2022); URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/187-023I_S3_Polytrauma-Schwerverletzten-Behandlung_2023-06.pdf. (Stand 10.06.2023)
70. Shapiro, N.I., M. Howell, and D. Talmor, A blueprint for a sepsis protocol. *Acad Emerg Med*, 2005. **12**(4): p. 352-9.
71. Bernhard, M., et al., Resuscitation room management of critically ill nontraumatic patients in a German emergency department (OBSERvE-study). *Eur J Emerg Med*, 2018. **25**(4): p. e9-e17.
72. Dziegielewski, J., et al., Resuscitation room management of patients with non-traumatic critical illness in the emergency department (OBSERvE-DUS-study). *BMC Emerg Med*, 2023. **23**(1): p. 43.
73. Michael, M., et al., [Nontraumatic resuscitation room management of critically ill patients]. *Med Klin Intensivmed Notfmed*, 2021. **116**(5): p. 405-414.
74. Henriksen, D.P., et al., Incidence rate of community-acquired sepsis among hospitalized acute medical patients-a population-based survey. *Crit Care Med*, 2015. **43**(1): p. 13-21.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, ohne deren Unterstützung diese Promotionsarbeit nicht zustande gekommen wäre:

An erster Stelle gilt mein Dank meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Michael Bernhard für die Überlassung dieses spannenden und relevanten Themas sowie der Betreuung dieser Dissertation. Ihre Leidenschaft und Expertise für das Fachgebiet der Notfallmedizin haben mich immer wieder aufs Neue motiviert mich mit Hilfe dieses anspruchsvollen Forschungsprojektes weiterzuentwickeln. Während meiner Promotionszeit habe ich mich immer auf Ihre Unterstützung, Motivation und ehrliche Kritik verlassen können und möchte Ihnen deshalb meine große Dankbarkeit aussprechen! Ich danke Ihnen für die Möglichkeit meine Leidenschaft für die Notfallmedizin vertiefen zu können und mit Hilfe dieser Arbeit einen Beitrag zu der noch jungen Forschung im Bereich der Notfallmedizin beitragen zu können. Ich danke Ihnen, dass Sie Ihr Wissen immer zu teilen bereit sind und ich von Ihnen lernen durfte!

Ich danke auch Herrn Dr. Sascha Al Agha, der mich auf die Möglichkeit einer Promotion bei Herrn Prof. Dr. Bernhard aufmerksam machte und motivierte die notfallmedizinische Forschung hiermit voranzutreiben.

Herrn Dr. Mark Michael, Herrn Prof. Dr. Phillip Kümpers und Herrn Dr. Lennert Böhm möchte ich für die konstruktive, fachliche und ausführliche Kritik danken, welche die Fertigstellung der Publikation und Dissertation vorantrieb und diese Arbeit abrundete.

Auch Frau Prof. Dr. Verena Keitel möchte ich für Ihre Arbeit und Unterstützung als Co-Betreuerin dieser Arbeit herzlich danken.

Herrn Oliver Hannappel danke ich für die Bereitstellung der Datensätze der evaluierten Monate, ohne diese die Auswertung der Behandlungskontakte nicht möglich gewesen wäre.

Ein großer Dank gehört Janina Dziegielewska, die mich als Freundin, Kommilitonin und ebenfalls Doktorandin bei Herrn Prof. Dr. Bernhard auch an „schlechten“ Tagen stets zu motivieren wusste: Wir nehmen diesen Titel mit ins Grab und auf unseren Grabstein. Danke!

Den Mitgliedern der Forschungsgruppe der Zentralen Notaufnahme des Universitätsklinikums Düsseldorf danke ich für die Schwarm-Intelligenz, welche bei Problemen immer zuverlässig Abhilfe schaffen konnte.

Ein besonderer Dank gilt meinem Partner Benjamin Schulte, ohne dessen geduldige Einführung in „Excel-für-Anfänger“ die Auswertung der Daten wohlmöglich Jahre in Anspruch genommen hätte. Insbesondere die Sicherstellung einer fortwährenden Versorgung mit Kaffee und Snacks bei unermüdlicher Geduld und Rücksicht hat diese Arbeit deutlich zügiger fertig werden lassen.

Zu guter Letzt möchte ich meinen Eltern meine Dankbarkeit für ihre fortwährende Unterstützung aussprechen – ohne euch wäre mir das Studium, und damit auch diese Doktorarbeit, nicht möglich gewesen.