

Nationaler Sepsisplan

- Memorandum-

Handlungsfelder und Maßnahmen



Schirmherrschaft:



Initiatoren:



Memorandum für einen Nationalen Sepsisplan

Über das Memorandum und den zugrundeliegenden Report

Am 30. August 2017 haben die Sepsis-Stiftung, die Deutsche Gesellschaft für Infektiologie und das Nationale Referenzzentrum für Nosokomiale Infektionen unter der Schirmherrschaft des Aktionsbündnisses Patientensicherheit zu einem Runden Tisch in Berlin eingeladen.

Ausgangspunkt und Ziel dieses Treffen waren, die dringend notwendige Verbesserung der öffentlichen Wahrnehmung, Prävention, Früherkennung und Behandlung der Sepsis, da in Deutschland mit diesen Maßnahmen ca. 15-20.000 Sepsistodesfälle zu verhindern sind.

Vertreten waren Repräsentanten der wichtigsten medizinischen Fachdisziplinen, Experten, Bundesbehörden, Betroffene und ihre Organisationen.

Ziel dieses Runden Tisches war es, die seit 2013 bestehende Forderung nach einem Nationalen Sepsisplan, vor dem Hintergrund einer 2017 durch die WHO verabschiedeten Sepsisresolution, zu aktualisieren und zu konkretisieren und einen Konsensus über ein Maßnahmenpaket als Kernelemente eines Nationalen Sepsisplans zu erzielen.

Die Teilnehmer diskutierten die Herausforderungen für die Verbesserung der Prävention und Früherkennung von Infektionen und Sepsis und für das optimale Management vom prä- bis zum poststationären Bereich. Sie identifizierten die behebbaren Defizite in den bestehenden Leistungsangeboten und potentielle Lösungsansätze durch einen gesamtgesellschaftlichen, das gesamte Gesundheitssystem einbeziehenden, „one health“ Ansatz.

Auf Basis von 4 Handlungsfeldern wurden Konsensusempfehlungen erarbeitet und die nötigen Akteure für eine erfolgreiche Umsetzung benannt.

Der Report präsentiert einen koordinierten Nationalen Sepsisplan und belegt den immensen Beitrag, der durch eine Reduzierung der Sepsis bedingten Todesfälle und Langzeitfolgen für Betroffene und ihre Familien - aber auch für das Gesundheitssystem erreichbar ist.



Prof. Konrad Reinhart
Vorstandsvorsitzender
Sepsis-Stiftung



Prof. Petra Gastmeier
Direktorin Institut für
Hygiene und Umweltmedizin



Prof. Mathias Pletz
Vorstand Deutsche
Gesellschaft für Infektiologie



Unterstützt von:¹

Aktionsbündnis Patientensicherheit

Bundesverband der Ärztinnen und Ärzte des Öffentlichen Gesundheitsdienstes

Center for Sepsis Control and Care

Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin

Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie

Deutsche Gesellschaft für Chirurgie

Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin

Deutsche Gesellschaft für Fachkrankenpflege und Funktionsdienste

Deutsche Gesellschaft für Nephrologie

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie

Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie

Deutsche Gesellschaft für Infektiologie

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin

Deutsche Gesellschaft für Interdisziplinäre Notfall- und Akutmedizin

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie

Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin

Deutsche Gesellschaft für Krankenhaushygiene

Deutsche Krebsgesellschaft

Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie

Deutsche Sepsis-Gesellschaft

Deutsche Sepsis-Hilfe e.V.

Deutsches Zentrum für Infektionsforschung

Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin

Eltern medizingeschädigter Kinder e.V.

Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin

Gesellschaft für Qualitätsmanagement in der Gesundheitsversorgung

Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen

Präsident des Robert-Koch Instituts

Präsident des Friedrich-Loeffler-Instituts

Sepsis-Stiftung

Sprecher von InfectControl

WIR! Stiftung

¹ Stand vom 02.02.2017



Inhaltsverzeichnis

<u>1</u>	<u>Hintergrund</u>	5
<u>2</u>	<u>Erforderliche Maßnahmen eines Nationalen Sepsisplans</u>	7
<u>2.1</u>	<u>Handlungsfeld 1: Stärkung der Wahrnehmung und des Verständnisses der Sepsis</u>	9
<u>2.1.1</u>	<u>Unkenntnis des Begriffes Sepsis in Öffentlichkeit und Gesundheitswesen</u> ..	9
<u>2.1.1.1</u>	<u>Defizite</u>	9
<u>2.1.1.2</u>	<u>Erfolgsfaktoren für die Steigerung der Wahrnehmung der Sepsis</u>	10
<u>2.1.1.3</u>	<u>Ziele</u>	10
<u>2.1.1.4</u>	<u>Maßnahmen</u>	11
<u>2.1.2</u>	<u>Mangelhafte Erfassung der Krankheitslast</u>	11
<u>2.1.2.1</u>	<u>Defizite</u>	11
<u>2.1.2.2</u>	<u>Ziele</u>	13
<u>2.1.2.3</u>	<u>Maßnahmen</u>	14
<u>2.2</u>	<u>Handlungsfeld 2: Verbesserung der Präventionsmaßnahmen</u>	15
<u>2.2.1</u>	<u>Nosokomiale/behandlungsassoziierte Infektionen</u>	15
<u>2.2.1.1</u>	<u>Defizite</u>	15
<u>2.2.1.2</u>	<u>Evidenz für die Effektivität von Infektionspräventions- und Kontrollmaßnahmen</u>	16
<u>2.2.1.3</u>	<u>Ziele</u>	17
<u>2.2.1.4</u>	<u>Maßnahmen</u>	18
<u>2.2.2</u>	<u>Vorbeugung durch Impfungen</u>	19
<u>2.2.2.1</u>	<u>Defizite</u>	20



2.2.2.2	<u>Evidenz für die Effektivität von Impfungen gegen Pneumokokken und saisonale Grippe</u>	20
2.2.2.3	<u>Ziele</u>	21
2.2.2.4	<u>Maßnahmen</u>	21
2.3	<u>Handlungsziel 3: Weiterentwicklung der Qualitätssicherung</u>	23
2.3.1	<u>Akutversorgung</u>	23
2.3.1.1	<u>Defizite</u>	23
2.3.1.2	<u>Erfolgsfaktoren für Qualitätsverbesserungsmaßnahmen</u>	25
2.3.1.3	<u>Ziele</u>	28
2.3.1.4	<u>Maßnahmen</u>	29
2.3.2	<u>Langzeitfolgen der Sepsis</u>	29
2.3.2.1	<u>Epidemiologie von Sepsislangzeitfolgen</u>	29
2.3.2.2	<u>Defizite</u>	30
2.3.2.3	<u>Ziele</u>	31
2.3.2.4	<u>Maßnahmen</u>	31
2.4	<u>Handlungsziel 4: Verbesserung der Diagnose und Behandlungsmöglichkeiten</u> ...	33
2.4.1	<u>Defizite</u>	33
2.4.2	<u>Evidenz für die Effektivität innovativer diagnostischer Ansätze</u>	35
2.4.3	<u>Ziele</u>	36
2.4.4	<u>Maßnahmen</u>	37
	<u>Literatur</u>	39



Rationale für einen Nationalen Sepsisplan

Ziel dieses Reports ist es, die medizinische und gesundheitsökonomische Rationale für die Notwendigkeit eines Nationalen Sepsisplans zu dokumentieren. Die wichtigsten Handlungsfelder und notwendigen Maßnahmen werden thematisiert und die Akteure benannt, die unter der Federführung des Bundesministeriums für Gesundheit für die weitere Ausarbeitung und Konkretisierung des Sepsisplans sowie die Erreichung seiner Ziele gewonnen werden müssen.

Hintergrund

Sepsis ist eine lebensbedrohliche, generalisierte, den ganzen Körper und seine Organe schädigende Entzündungsreaktion auf eine Infektion [1]. Sepsis kann von den meisten Mikroorganismen – Bakterien, Pilzen, Viren und Parasiten wie Malaria – verursacht werden. Sepsis kann auch in Folge einer Infektion mit Influenzaviren – also in der Folge einer saisonalen Grippe – oder durch Infektionen mit hochpathogenen Erregern – wie dem Vogel- und Schweinegrippevirus, dem Coronavirus oder dem Ebola- und Gelbfieberevirus – entstehen ([WHO-Sepsis-Report](#) [2]). Dreißig bis vierzig Prozent der Sepsisfälle entstehen im Krankenhaus aus nosokomialen/behandlungsassoziierten Infektionen. Ohne eine schnelle und effektive Behandlung mit antimikrobiellen Substanzen in Kombination mit geeigneten klinischen Maßnahmen würde eine Sepsis nahezu immer tödlich verlaufen. Die WHO geht davon aus, dass die Mehrzahl der jährlich weltweit mindestens sechs Millionen Sepsistodesfälle durch Impfungen, Infektionspräventions- und Kontrollprogramme in den Gesundheitseinrichtungen sowie Sepsisfrüherkennung vermeidbar sind ([WHO-Sepsis-Resolution](#) [3]). Wird eine Sepsis durch multi-resistente Erreger hervorgerufen, ist die initiale Antibiotikatherapie, die schon eingeleitet werden muss bevor der Erregernachweis erfolgen kann, oftmals wirkungslos. Infolgedessen steigt die Sterblichkeit enorm an. Da die Zahl an Infektionen mit multiresistenten Erregern zunimmt, sind nationale und internationale Maßnahmen gegen Antibiotikaresistenzen – wie der [10-Punkte-Plan](#) in Deutschland [4] und der [Global](#)



[Action Plan](#) der WHO [5] – wichtige Elemente für einen langfristigen Erfolg im Kampf gegen Sepsis.

In den USA machen Sepsispatienten 34% der Todesfälle im Krankenhaus aus [6]. Damit ist Sepsis die Nummer eins bei den Todesursachen im Krankenhaus. In Deutschland wurden 2013 ca. 280.000 Menschen im Krankenhaus mit einer Sepsis diagnostiziert und behandelt, von denen ca. 70.000 Patienten verstarben. Am häufigsten betroffen sind Neu- und Frühgeborene sowie Menschen über 60 Jahre, insbesondere, wenn durch chronische Erkrankungen oder medizinische Behandlungen das Immunsystem zusätzlich geschwächt ist.

Wegen der bisherigen weltweiten Unterschätzung der Gefährdung der Patientensicherheit durch Sepsis hat das Bundesministerium für Gesundheit die World Health Assembly (WHA) – das oberste Beschlussorgan der WHO – zur Verabschiedung einer Resolution zur Sepsis aufgefordert. Diese Resolution wurde im Mai 2017 beschlossen ([WHO-Sepsis-Resolution](#) [3]). Mit der international beachteten Resolution [7] werden die 194 UN-Mitgliedstaaten dringend aufgefordert, bis 2020 in ihren Ländern Maßnahmen und nationale Aktionspläne umzusetzen, die geeignet sind, die Prävention, Diagnose und das Management der Sepsis erheblich zu verbessern. Die Kernforderungen und -botschaften sind im Folgenden benannt.

Kernforderungen und -botschaften der WHO-Sepsis-Resolution

- Verbesserung der Früherkennung durch die verstärkte Nutzung des Wortes Sepsis
- Steigerung der Aufmerksamkeit für und Aufklärung über die Frühsymptome von Sepsis in allen medizinischen und gesellschaftlichen Bereichen
- Steigerung der Impfraten gegen Influenza, Pneumokokken und andere Infektionen, die zur Sepsis führen können
- Vermeidung von behandlungsassoziierten/nosokomialen Infektionen im Krankenhaus, in Pflegeeinrichtungen und im ambulanten Bereich durch Optimierung der Vorbeugungsmaßnahmen



- In Übereinstimmung mit dem Globalen Aktionsplan gegen Antibiotikaresistenz: Verbesserung des gezielten Einsatzes von Antibiotika sowie Reduktion von Antibiotikaresistenzen durch die Implementierung von Antibiotic-Stewardship-Programmen
- Entwicklung effektiver Strategien zum Umgang mit Patienten, die mit multiresistenten Keimen infiziert sind, und effektives Management von Erregerausbrüchen multiresistenter Keime
- Weiterentwicklung von Vorbeugungs- und Eindämmungsstrategien für Pandemien und Epidemien
- Verbesserung und Nutzung des ICD-Klassifikationssystems um die Entwicklung der Sepsishäufigkeit und -sterblichkeit sowie der Antibiotikaresistenz zu verfolgen
- Förderung der Forschung und Entwicklung innovativer und effektiver Impfstoffe, präventiver Maßnahmen, Diagnostika und Therapeutika
- Schaffung von geeigneten Versorgungsstrukturen für Sepsisüberlebende

In Deutschland wurde bereits 2013 ein von zwölf medizinischen Fachgesellschaften und wesentlichen Akteuren aus Wissen, Gesundheitswesen und Politik unterstütztes Memorandum für einen Nationalen Sepsisplan erstellt. Dieses machte deutlich, dass pro Jahr ca. 15.000-20.000 Sepsis-Todesfälle durch einfache Maßnahmen verhindert werden können. Derzeit wird dieses Memorandum unter der Schirmherrschaft des Aktionsbündnisses Patientensicherheit und unter Koordination der Sepsis-Stiftung mit Unterstützung von Experten und Vertretern relevanter Fachgesellschaften aktualisiert. Die in diesem Kontext erarbeiteten Eckpunkte und Forderungen dienen als Grundlage für die Diskussion mit dem Bundesministerium für Gesundheit, den Verbänden und Körperschaften der gemeinsamen Selbstverwaltung im Gesundheitswesen sowie Vertretern und Entscheidungsträgern aus der Politik.

Erforderliche Maßnahmen eines Nationalen Sepsisplans

Ziel eines nationalen Sepsisplans ist es, die Sepsishäufigkeit und Sepsissterblichkeit deutlich zu reduzieren. Dazu müssen die derzeitigen Versorgungsstrukturen angepasst und Versorgungslücken geschlossen werden. Dies ist nur durch eine Verbesserung der



Koordination zwischen den wesentlichen Akteuren im Gesundheitswesen zu erreichen. So können auch bereits vorhandene Ressourcen besser koordiniert und effektiver genutzt werden.

Als erster Schritt wurden von den Initiatoren die folgenden vier Handlungsfelder für einen Nationalen Sepsisplan definiert: Stärkung der Wahrnehmung von Sepsis in Öffentlichkeit und Gesundheitswesen, Verbesserung der Präventionsmaßnahmen, Weiterentwicklung der Qualitätssicherung, sowie Weiterentwicklung der Diagnose und Behandlungsmöglichkeiten.

Im Folgenden werden der Sachstand zu den Qualitätsdefiziten, die notwendige Maßnahmen sowie Akteure zur Überwindung der Defizite für die vier Handlungsfelder konkretisiert.





Handlungsfeld 1:

Stärkung der Wahrnehmung und des Verständnisses der Sepsis

Unkenntnis des Begriffes Sepsis in Öffentlichkeit und Gesundheitswesen

Defizite

Bei medizinischen Laien und in der Öffentlichkeit, aber auch bei Entscheidungsträgern in der Politik und im Gesundheitswesen ist der Begriff Sepsis zu wenig bekannt oder wird als „Blutvergiftung“ nur unzureichend verstanden. Die Früh- und Warnsymptome werden oft als Grippesymptome fehlinterpretiert. Es ist den meisten Menschen nicht bewusst, dass Sepsis nicht bzw. zu spät behandelt in hohem Maße lebensbedrohlich ist und deshalb wie bei einem Notfall, ähnlich wie Herzinfarkt oder Schlaganfall schnell gehandelt werden muss.

Auch im Krankenhaus und allen anderen Bereichen des Gesundheitswesens wird der Begriff Sepsis zu selten genutzt. Dies gilt auch für die Kommunikation von Ärzten mit Angehörigen und in der medizinischen Dokumentation. Systematische Analysen von Krankenakten durch eine Kommission des *National Health Service* in England haben gezeigt, dass bei Sepsispatienten in 50 % der Verlegungsberichte und in über 60 % der Totenscheine der Begriff Sepsis nicht gebraucht wurde. Die Kommission betitelte den Bericht deshalb: „Just Say Sepsis“ [8].

Zu der mangelnden Aufmerksamkeit und Kenntnis über Sepsis trägt auch bei, dass nach wie vor in der Gesundheitsberichterstattung des Bundes der Begriff Sepsis nicht enthalten ist. Dies gilt auch für den *Global Burden of Disease Report* der WHO bzw. der Weltbank, in dem ausschließlich die neonatale Sepsis erfasst wird.

Folge der derzeitigen Unkenntnis über Sepsis ist, dass Patienten und Familienangehörige wegen des fehlenden Wissens über die Lebensbedrohlichkeit und Unkenntnis der Symptome zu spät ärztliche Hilfe aufsuchen. Nicht selten werden auch durch das medizinische Fachpersonal die Symptome fehlinterpretiert und die Dringlichkeit der Behandlung fehleingeschätzt. In den Medien taucht der Begriff Sepsis etwa 100 bis 200mal seltener auf als andere weniger verbreitete Erkrankungen wie AIDS, Brustkrebs,





Schlaganfall oder Herzinfarkt. Deshalb hat auch die WHO in ihrer [Sepsis-Resolution](#) unter Hinweis auf Initiativen wie den Welt-Sepsis-Tag auf die Notwendigkeit der Steigerung der Aufmerksamkeit für Sepsis hingewiesen und aufgefordert, das Wort Sepsis in der Kommunikation in sachgerechter Weise zu nutzen.

Erfolgsfaktoren für die Steigerung der Wahrnehmung der Sepsis

Das Engagement von Sepsis-Überlebenden und deren Familienangehörige hat in verschiedenen Ländern zu Initiativen zur Aufklärung über Sepsis und Verbesserung der Versorgungssituation geführt [9-13]. Durch diese Initiativen und ebenso durch die Welt-Sepsis-Tag-Bewegung [14], wurde in den letzten 5 bis 10 Jahren eine gesteigerte Aufmerksamkeit für Sepsis erreicht und auch entsprechende Qualitätsinitiativen in Gang gesetzt. Der Erfolg dieser nationalen und internationalen Initiativen lässt sich am gesteigerten Anteil medizinischer Laien ablesen, die den Begriff Sepsis kennen. Noch 2003 kannten in Europa und den USA kaum mehr als 10 % der Bevölkerung den Begriff Sepsis. In England, den USA und Deutschland ist seit 2013 dieser Anteil auf über sechzig Prozent gestiegen. Diese Umfragen zeigen jedoch auch, dass in allen Ländern nach wie vor weder die Vorbeugungsmöglichkeiten und Warnsymptome noch die hohe Sterblichkeit der Sepsis ausreichend bekannt sind.

Ziele

Es ist für Laien und vor allem für die Akteure im Gesundheitswesen allgemein bekannt, dass

- Sepsis durch ein mögliches Versagen von Niere, Leber, Lunge, Kreislauf oder Gerinnung verursachter, akut lebensbedrohlicher Zustand ist, der als Notfall behandelt werden muss
- Sepsis durch die meisten Infektionserreger bzw. akuten Infektionserkrankungen ausgelöst werden kann
- sich eine Infektion zu einer Sepsis entwickelt, wenn die Immunabwehr die Infektion nicht lokal begrenzt





- die meisten Sepsisfälle nicht im Krankenhaus entstehen, sondern ca. 60 – 70 % der Patienten mit einer Sepsis ins Krankenhaus kommen
- Sepsis unbehandelt oder spät therapiert zum Tod durch Multiorganversagen oder septischen Schock führt

Maßnahmen und Akteure

Maßnahmen	Akteure
Flächendeckende Öffentlichkeitskampagne für Laien über Vorbeugungsmöglichkeiten und Frühsymptome der Sepsis	Bundesministerium für Gesundheit (BMG), Bundesregierung, Bundestag, Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA), Gesundheitsportale, GKV-Spitzenverband, Patientenorganisationen, PKV-Verband, Presse und Medien
Verpflichtende Berücksichtigung von Sepsis und Sepsisfolgen in den Curricula aller relevanteren Berufsgruppen im Gesundheitssystem	Ausbildungsstätten für Gesundheitsberufe, Außerklinische Rettungsdienste, Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände, Deutsche Gesellschaft für Fachkrankenpflege und Funktionsdienste, Deutscher Pflegerat, Deutsche Krankenhausgesellschaft (DKG), Hausärzterverband, Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Medizinische Fachgesellschaften, Organe der ärztlichen Selbstverwaltung, Robert-Koch-Institut (RKI)
Berücksichtigung des Themas Sepsis in der schulischen Gesundheitserziehung	BZgA, Landesministerien, Schulbehörden und Schulträger
Gezielte Ansprache und Aufklärung von Risikogruppen, wie älteren oder immungeschwächte Patienten	BZgA, Gesundheitsportale, KBV, Medizinische Fachgesellschaften

Mangelhafte Erfassung der Krankheitslast

Defizite

Derzeit gibt es seitens des Bundes und der Länder keine offiziellen Statistiken über die Entwicklung der durch Sepsis bedingten Krankheitslast. Um die Ressourcenallokation im Gesundheitswesen besser steuern zu können, ist die Kenntnis der epidemiologischen und gesundheitsökonomischen Kenngrößen nicht nur für die Entscheidungsträger in der





Politik und im Gesundheitswesen, sondern für die breitere Öffentlichkeit von Interesse. Entsprechende Statistiken sollten jährlich im Rahmen der Gesundheitsberichterstattung des Bundes und der Länder veröffentlicht werden. Hierzu muss auch die Validität der Erfassung von Sepsis verbessert werden.

Mangelhafte Kodierung der Sepsis und Unterschätzung der Sepsisinzidenz

Derzeit basieren die meisten epidemiologischen Studien zur Sepsis auf administrativen Routinedaten. Sepsisfälle werden durch das Vorhandensein von Sepsiscodes gemäß der *International Statistical Classification of Diseases (ICD)* in entsprechenden Datensätzen identifiziert – in Deutschland im Bundesweiten Datensatz gemäß §21 Krankenhausentgeltgesetz (sog. DRG-Statistik). Aktuelle krankenakten- und registerbasierte Erhebungen und Validierungsstudien aus den USA, Schweden und Deutschland haben jedoch gezeigt, dass aufgrund von Unterkodierung der Sepsisfälle durch die Krankenhäuser die Sepsishäufigkeit um mindestens ca. 50 Prozent unterschätzt wird. Darüber hinaus ist auf Basis der Kodierung häufig nicht klar, ob die Sepsis die Krankenhausaufnahme verursacht hat, bzw. schon bei Aufnahme vorlag, da die Vergabe von Sepsiscodes als Hauptdiagnose nur unzureichend erfolgt und eine „present at admission“ Kennzeichnung in deutschen DRG-Datensätzen fehlt. In Schweden zeigte sich in einer populationsbezogenen Analyse, dass nur 15,6 % der klinisch als Sepsis diagnostizierten Fälle mit einem ICD-Code für Sepsis kodiert waren [15]. Hier fanden sich in der klinischen Analyse von Aktendaten 687 Fälle schwerer Sepsis pro 100.000 Einwohner (im Vergleich: 138 kodierte Fälle von schwerer Sepsis pro 100.000 Einwohner in Deutschland in 2013). Eine aktuelle, von den *Centers for Disease Control and Prevention* finanzierte und auf elektronischen Krankenakten basierende Erhebung über die Entwicklung der Sepsisrate und -sterblichkeit in den USA fand eine Sepsisrate von 5,9 % unter allen Krankenhausfällen, während die auf Basis der ICD Kodierung dokumentierte Sepsisrate lediglich 2,5% betrug [6]. Dies bedeutet für die USA 1,67 Millionen Sepsisfälle im Jahr 2014, was einer Sepsisinzidenz von etwa 517 Fällen pro 100.000 Einwohner entspricht. Dass auch in Deutschland eine erhebliche Unterkodierung der Sepsis in Routinedaten besteht, legt eine monozentrische Validierungsstudie auf Basis von 1.000 Krankenakten am Universitätsklinikum Jena nahe [16]. Die Forderung der WHO, die





Sepsiskodierung im ICD Klassifizierungssystem zu verbessern, liegt deshalb nicht nur im ureigenen Interesse der Krankenhäuser und der Kostenträger, sondern auch im Interesse der Patienten und der Öffentlichkeit.

Unbekannte direkte und indirekte Kosten

Die USA sind derzeit das einzige Land, in dem die Krankenhauskosten jährlich veröffentlicht werden. Seit Jahren nimmt hier Sepsis den Spitzenplatz der Behandlungskosten ein. Infolge der Veröffentlichung der Zahlen für 2013 [17] titelte die Medienagentur Bloomberg „America Has a \$27 Billion Sepsis Crisis“. Für das Vereinigte Königreich bewegen sich die Schätzungen der direkten und indirekten Kosten für Sepsis in einem Bereich von 7,75 Milliarden £ bis 10,2 Milliarden £ [18].

Bei vom Bundesversicherungsamt erhobenen mittleren Leistungsausgaben von 27.500 € pro Sepsisfall in 2013 errechnen sich für Deutschland jährliche Gesamtbehandlungskosten von rund 7,7 Milliarden € für die stationäre und nachfolgende ambulante Behandlung [19]. Die tatsächlichen Sepsiskosten pro Fall sind vermutlich noch erheblich höher. Kostenfaktoren sind die häufigen Rehospitalisierungen und die langanhaltenden Krankheitsfolgen, zu denen auch Langzeitbeatmung und Dialysepflichtigkeit zählen sowie langfristige Arbeitsunfähigkeit und Frühberentung. Basierend auf US-amerikanischen Untersuchungen ist bei ca. zwei Dritteln der sogenannten chronisch kritisch-kranken Patienten, die meist tracheotomiert sind und oft in ambulanten Einrichtungen behandelt werden, eine Sepsis vorausgegangen. In Deutschland gibt es nach Schätzungen einiger Krankenkassen derzeit ca. 15.000 bis 30.000 tracheotomierte, dauerbeatmete Patienten, auf die Behandlungskosten zwischen 2 und 4 Milliarden Euro pro Jahr entfallen [20]. Für Deutschland fehlt eine systematische, sektorenübergreifende Erfassung der direkten und indirekten Sepsiskosten.

Ziele

Das reale Ausmaß an Sepsisfällen und Sepsistoten ist in Deutschland bekannt und wird durch eine verbesserte Kodierung festgehalten und veröffentlicht. Die Entwicklung der



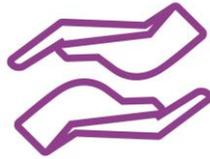


Sepsishäufigkeit und der Sepsissterblichkeit ist in allen Gesundheitsberichten auf Bund- und Länderebene zu finden.

Maßnahmen und Akteure

Maßnahmen	Akteure
Verbesserung der Kodierung von Sepsis in Routine- und Abrechnungsdaten (Anpassung Kodierrichtlinien und Optimierung der Kodiermöglichkeiten im Rahmen des ICD-11)	Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), DKG, GKV-Spitzenverband, Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK), Medizinische Fachgesellschaften, PKV-Verband, WHO
Dokumentation der Sepsis als Aufnahme-diagnose ins Krankenhaus zur besseren Unterscheidung von prähospitalen und nosokomialen Sepsisfällen	DIMDI, AWMF, Bundesärztekammer, DKG, Deutsche Rentenversicherung, GKV-Spitzenverband, Institut des Bewertungsausschusses, InEK, IQTIG, KBV, MDK, PKV-Verband, Unfallversicherungsträger
Jährliche Berichterstattung über die Entwicklung der Sepsiszahlen auf Bundes- und Länderebene (z.B. Gesundheitsberichterstattung des Bundes)	BMG, IQWiG, Oberste Landesgesundheitsbehörden, RKI, Statistisches Bundesamt, WIdO
Bessere Erfassung und Differenzierung der direkten und indirekten Kosten	DKG, InEK, Kostenträger, WIdO, Zentralinstitut für die Kassenärztliche Versorgung





Handlungsfeld 2:

Verbesserung der Präventionsmaßnahmen

Nosokomiale/behandlungsassoziierte Infektionen

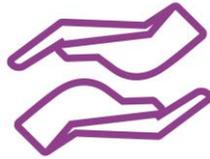
Weltweit sind nosokomiale, d.h. behandlungsassoziierte Infektionen, die häufigsten unerwünschten Ereignisse im Gesundheitswesen. Infektionsprävention und Kontrolle sind sehr wichtige Beiträge zur Sepsisvermeidung. Die WHO geht davon aus, dass in den Ländern mit hohem Einkommen ca. 7 % und in den Ländern mit niedrigem Einkommen ca. 15 % der Patienten im Zusammenhang mit einer Behandlung eine nosokomiale Infektion entwickeln [21]. In Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen enden etwa 10 % dieser Infektionen tödlich [22]. In Europa treten nosokomiale Infektionen in 2,6 Millionen Fällen pro Jahr auf, von denen 3,5 % tödlich verlaufen [23]. In den USA führen nosokomiale Infektionen zu direkten Kosten von ca. 40 Milliarden USD in Europa zu Kosten von ca. 7 Milliarden USD [21]. Da Präventions- und Kontrollprogramme zur Reduzierung von Infektionen mit multiresistenten Erregern beitragen, sind sie ein wichtiges Element im *Global Action Plan* der WHO gegen Antibiotikaresistenzen [5].

Defizite

Man kann davon ausgehen, dass in Deutschland pro Jahr ca. 400.000 – 600.000 nosokomiale Infektionen auftreten, und jährlich ca. 10.000 bis 15.000 Patienten an nosokomialen Infektionen versterben [24]. Etwa 20 – 30 %, d. h. 80.000 bis 180.000 nosokomiale Infektionen, sind potentiell vermeidbar [25]. Das bedeutet, dass pro Jahr in deutschen Krankenhäusern durch eine verbesserte Umsetzung der vorgeschriebenen Hygieneregeln zwischen 1.500 und 4.500 Todesfälle durch Sepsis vermeidbar wären [26].

Aktuelle Erhebungen zeigen, dass in Deutschland die Krankenhaushygiene und Sicherheitskultur großes Verbesserungspotential aufweisen. Aspekte wie ein unterstützendes Arbeitsumfeld, eine positive Lern- und Fehlerkultur sowie das Formulieren und Kommunizieren von Hygienezielen sind noch nicht in vollem Umfang in deutschen Krankenhäusern umgesetzt. Infektionsprävention sollte stärker als bisher als





ein von der Krankenhausleitung unterstützter und im Krankenhaus erkennbar kommunizierter Prozess in die täglichen Abläufe integriert werden [27]. Die WHO weist auf die starke Evidenz dafür hin, dass Überbelegung und ein unzureichendes Verhältnis zwischen der Anzahl von Pflegekräften und der zu betreuenden Patientenzahl zu erhöhten Infektionsraten und zur Ausbreitung von Antibiotikaresistenzen beitragen können und dass in diesem Kontext Vernachlässigung der Handhygiene ein Hauptrisikofaktor ist [21].

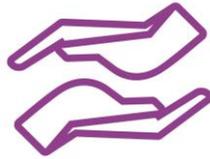
Evidenz für die Effektivität von Infektionspräventions- und Kontrollmaßnahmen

Die Evidenz für die Effektivität von Infektionspräventions- und Kontrollmaßnahmen und entsprechenden Empfehlungen wurde jüngst in einer von der WHO durchgeführten systematischen Evaluation aktualisiert [21]. Auch für Deutschland konnte durch die Arbeit des seit 1995 bestehenden Nationalen Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen (NRZ) die Effektivität von Infektionspräventions- und Kontrollmaßnahmen belegt werden. Zum Beispiel konnte in einer aktuellen Erhebung, in die Daten von 4,5 Millionen Patienten aus 550 Krankenhäusern eingingen, die sich freiwillig an der Implementierung des Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS) beteiligen, ein eindrucksvoller Rückgang von Infektionen der unteren Atemwege und sog. Blutstrominfektionen gezeigt werden [28]. Eine Erhebung bei den 109, der mehr als 1000 Krankenhäusern, die sich mehr als 9 Jahre an der vom NRZ initiierten und BMG unterstützten „Aktion Saubere Hände“ beteiligten, ergab, dass sich die Compliance für die Einhaltung der Handhygienevorschriften verbessern ließ [29].

Für die im Folgenden genannten Maßnahmen konnten mit unterschiedlichen Evidenzgraden gezeigt werden, dass sie zur Infektionsvermeidung und der Verhinderung der Ausbreitung von Antibiotikaresistenzen beitragen [21]:

- Nationale Programme für Infektionsprävention und -kontrolle (IPC), die es in 50 Ländern gibt





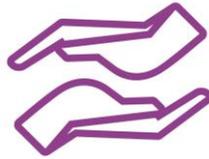
- Surveillance-Programme für behandlungsassoziierte Infektionen, vor allem dann, wenn sie in nationalen Surveillance-Netzwerken kooperieren und Feedback mit allen Akteuren pflegen
- Die Implementierung von Guidelines für Infektionsprävention und -kontrolle (IPC), wenn sie mit Fort- und Weiterbildung kombiniert ist
- Ausbildung und Training für Infektionsprävention und -kontrolle
- Monitoring und Audit von IPC-Maßnahmen mit Feedback
- Multimodale Strategien, die mehrere der o.g. Maßnahmen bündeln
- Anpassung der Bettenbelegung an die Zahl der verfügbaren Pflegekräfte
- Optimierung der baulichen Ausstattung und strukturellen Arbeitsumgebung in den Gesundheitseinrichtungen zur Erleichterung der Infektionsprävention und Händehygiene

Ungezielte, nicht auf Basis korrekter Diagnosen erfolgende Verordnungen und Unkenntnis über die Wirkweise von antimikrobiellen Substanzen tragen zur Entwicklung von Antibiotikeresistenzen bei [5]. Die Implementierung von effektiven Antibiotic-Stewardship-Programmen und ihre Integration in Sepsis-Früherkennungsprogramme gehört zu den Kernmaßnahmen, die die *Centers for Disease Control and Prevention* im Rahmen ihrer „[Antibiotic Resistance Solutions Initiative](#)“ zur Vermeidung von Antibiotikaresistenzen für Krankenhäuser, niedergelassene Ärzte und Pflegeheime empfiehlt [30].

Ziele

Die Zahl an vermeidbaren Infektionen ist deutlich reduziert. Dafür werden bestehende nationale Programme zur Infektionsprävention weiterentwickelt und flächendeckend umgesetzt. Jede vermiedene Infektion senkt das Risiko eine Sepsis zu entwickeln. Somit trägt dieses Handlungsfeld maßgeblich dazu bei, die Sepsishäufigkeit zu reduzieren.





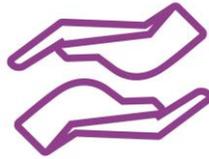
Maßnahmen und Akteure

Maßnahmen	Akteure
Weiterentwicklung, Ausbau und Förderung der bestehenden nationalen Programme zur Infektionsprävention und -kontrolle	BMG, Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), Gesundheitsministerkonferenz der Länder (GMK), Medizinische Fachgesellschaften, Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen, Öffentlicher Gesundheitsdienst, RKI
Verbindliche, flächendeckende Einführung der wesentlichen evidenzbasierten Strategien zur Infektionsprävention und -kontrolle auf Ebene der Gesundheitseinrichtungen	BMG, Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO), Öffentlicher Gesundheitsdienst, RKI
Vernetzung lokaler Programme auf Länder- bzw. Bundesebene mit Weiterentwicklung und Implementierung von Feedback- und Auditkonzepten	BMG, Oberste Landesgesundheitsbehörden, Öffentlicher Gesundheitsdienst, RKI
Festlegung und Einhaltung von verbindlichen Pflegeschlüsseln und Vermeidung von Überbelegungen in Krankenhäusern und Pflegeeinrichtungen	Ambulante und stationäre Pflege- und Rehabilitationseinrichtungen, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Krankenhausträger
Umfassende Ausbildung aller relevanten Akteure im Gesundheitswesen in Antibiotic-Stewardship und flächendeckende Implementierung von Antibiotic-Stewardship-Programmen im ambulanten und stationären Bereich	Fachhochschulen, Medizinischen Fachgesellschaften, Medizinischer Fakultäten Tag, Organe der ärztlichen Selbstverwaltung, Pflegeschulen, Universitäten

Beispielgebende Strukturen und Modellprojekte

- Das Sektorenübergreifende Qualitätssicherungsverfahren des G-BA nach § 137a SGB V zur Vermeidung nosokomialer Infektionen
- Das Nationale Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen (NRZ)
- Aktion Saubere Hände (www.aktion-sauberehaende.de)





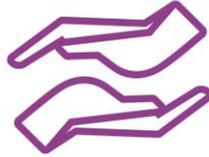
- Best practice Beispiele aus einzelnen Einrichtungen
- Die Antibiotika-Resistenz-Surveillance (ARS) als Teil der Deutschen Antibiotika-Resistenzstrategie (DART)

Vorbeugung durch Impfungen

Die WHO macht in der Resolution zur Sepsis darauf aufmerksam, dass viele Infektionskrankheiten, die zu möglicherweise zu einer Sepsis führen, durch Impfungen vermieden werden können [3]. Zu diesen Infektionen gehören u.a. Pneumonie, Cholera, Diphtherie, Meningitis, Gelbfieber und auch Masern.

Die häufigste Sepsisursache bei Kindern und Erwachsenen ist die Pneumonie. Weltweit sterben jährlich ca. 935.000 Kinder unter 5 Jahre an einer Pneumonie. Es wird geschätzt, dass jährlich jeweils ca. 400.000, 200.000 bzw. 137.000 Todesfälle durch *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* Typ B und Influenza verursacht werden und mindestens ein Drittel der schweren Verläufe bzw. zwei Drittel dieser Todesfälle durch Impfungen gegen diese Erreger vermeidbar sind [31-35]. Es gibt derzeit zwei polyvalente Konjugatimpfstoffe (PCV) PCV10 und PCV13, die jeweils gegen 10 bzw. 13 Pneumokokkenstämme wirksam sind. Weltweit waren im Jahr 2015 Impfprogramme gegen Pneumokokken in 67 % aller Länder eingeführt [Tamara Pilishvili; Vortrag 1st World Sepsis Congress 2017]. Die Ständige Impfkommission (STIKO) des RKI bzw. der *Centers for Disease Control and Prevention* der USA empfehlen Pneumokokkenimpfungen bei Kleinkindern und Erwachsenen über 60 Jahre sowie Personen mit erhöhtem Infektionsrisiko. Als Risikofaktoren gelten: angeborene und erworbene Immunsuppression (v.a. Asplenie, Cochleaimplantat und Liquorfistel) sowie chronische Krankheiten der Atmungsorgane, Herz- oder Kreislauferkrankungen, Leber- oder Nierenkrankheiten, Diabetes oder andere Stoffwechselkrankheiten, chronische neurologische Krankheiten wie Multiple Sklerose sowie berufliche Metallrauchexposition. Die Empfehlungen für Impfungen gegen das Influenzavirus bestehen für die gleichen Risikogruppen altersunabhängig und für Tätige im Gesundheitswesen mit Patientenkontakt. Die Letalität hospitalisierter Patienten mit Pneumonie beträgt in





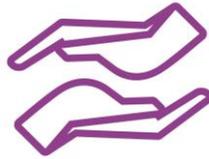
Deutschland gemittelt über alle Altersgruppen 14 % [36]. Treten Pneumokokken und das Influenza Virus gemeinsam auf, ist die Sterblichkeit am größten.

Defizite

In den Ländern mit hohem Einkommen liegen die Impfraten gegen Pneumokokken und Haemophilus influenzae B für Kinder mit über 90 % erfreulich hoch. Bei Erwachsenen liegt die Durchimpfungsrate gegen Pneumokokken jedoch lediglich bei 31 %, bei Personen zwischen 65 und 79 Jahren ist sie noch deutlich niedriger [37]. Die Impfrate der saisonalen Influenzastandardimpfung bei GKV-Versicherten ab dem Alter von 60 Jahren lag in der Saison 2009/2010 im Bundesdurchschnitt bei 47 %, wobei sie in den neuen Bundesländern einschließlich Berlin mit 61 % wesentlich höher als in den alten Ländern mit 43 % war. Bis zur Saison 2012/2013 ging die Impfrate bundesweit kontinuierlich weiter auf 37 % zurück. Der Rückgang war in den neuen Bundesländern weniger stark ausgeprägt als in den alten Bundesländern [38].

Evidenz für die Effektivität von Impfungen gegen Pneumokokken und saisonale Grippe

Für die Mehrzahl der bakteriellen, viralen und fungalen Infektionen gibt es derzeit keinen Impfschutz, dies gilt auch für die Protozoen, die Sepsis auslösen können. Die Impfstoffe, die es gegen eine Reihe von Sepsiserregern gibt, sind jedoch sehr effektiv. Nach Einführung des PCV7 Impfstoff in den USA ist im Zeitraum von 1997-2007 die Zahl der Krankenhauseinweisungen wegen Pneumonien altersabhängig um zwischen 15 % und 39 % und die von Pneumokokkenpneumonien um zwischen 11 % und 65 % zurückgegangen [39]. Die Impfung von 85.000 erwachsenen Niederländern im Alter von > 65 Jahren, war mit einem Rückgang der invasiven Pneumokokken-Pneumonien, die in der Regel die Definition einer Sepsis erfüllen, um 75 % und einer Reduzierung der Pneumokokken-Pneumonien ohne Sepsiszeichen um 45 % einhergegangen [40]. Die parallele Impfung von 250.000 Menschen im Alter von über 65 Jahren gegen Pneumokokken und das Influenza Virus hat im Vergleich zu einer nicht geimpften Vergleichsgruppe zu einer Reduzierung der Gesamtsterblichkeit um über 40 % geführt [41].



Inflenzaviren und Pneumokokken verstärken bei Infektionen ihre krankmachende Wirkung gegenseitig[42]. Das erklärt vielleicht, warum 43 % der Todesfälle von Kindern, die während der H1N1 Pandemie in den USA 2009 auftraten, primär mit bakteriellen Begleitinfektionen durch Streptokokken-Pneumonien einhergingen [Tamara Pilishvili; Vortrag 1st World Sepsis Congress 2017]. PVC Impfungen gingen mit einer Reduzierung von Influenza-assoziierten Pneumonien von 45 % einher [43]. Die *Centers for Disease Control & Prevention* gehen deshalb davon aus, dass Impfungen gegen Pneumokokken möglicherweise auch einen Beitrag zum Schutz vor Pandemien dieser Art bieten können (Tamara Pilishvili; Vortrag 1st World Sepsis Congress 2017)

Ein Problem der Impfstoffentwicklung sowie der Impfstoff-Kosten-Nutzen-Bewertung ist die nicht vorhersagbare hohe zeitliche und regionale Variabilität der Erreger. Dies zeigt sich sehr gut am Beispiel der quadrivalenten Grippeimpfstoffe, die im Vergleich zu den kostengünstigeren trivalenten Standardimpfstoffen einen zusätzlichen Stamm beinhalten. Ist ein großer Anteil der zirkulierenden Viren einer Saison auf diesen zusätzlichen Stamm zurückzuführen, ist der Zusatznutzen entsprechend groß. Zirkuliert er hingegen nicht, gibt es keinen Vorteil. Daher greift hier die klassische Nutzenbewertung der evidenzbasierten Medizin zu kurz.

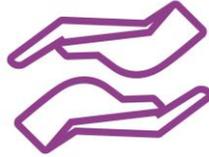
Ziele

Reduzierung von Infektionen und somit Sepsishäufigkeit durch eine gesteigerte Impfrate, insbesondere bei Risikogruppen.

Maßnahmen und Akteure

Maßnahmen	Akteure
Flächendeckende Öffentlichkeitskampagne über das Potential von Impfungen als Schutz gegen Sepsis	Bundesministerium für Gesundheit (BMG), Bundestag, Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA), Gesundheitsportale, GKV-Spitzenverband, Patientenorganisationen, PKV-Verband, Presse und Medien
Zielgruppenspezifische Aufklärung besonders gefährdeter	BZgA, Deutscher Pflegerat, Gesundheitsportale, Hausärzterverband, KBV, medizinische





Bevölkerungsgruppen – wie älterer oder immungeschwächter Menschen	Fachgesellschaften, RKI, Ständige Impfkommission (STIKO)
Entwicklung neuer Modelle zu Nutzenbewertung von Impfstoffen und Empfehlungen	AWMF, BMG, Industrie, IQWiG, Pharmadialog, RKI, STIKO

Beispielgebende Strukturen und Modellprojekte

- Impfen 60+ Verbundprojekt zur Förderung Impfbereitschaft in der Modellregion Thüringen <https://projekte.uni-erfurt.de/impfen60plus/>
- BZgA Kampagne, impfen-info.de „Wissen was schützt“
- Grünes Kreuz



Handlungsziel 3: Weiterentwicklung der Qualitätssicherung

Akutversorgung

Defizite

Internationale Vergleiche der Entwicklung der Sepsissterblichkeit

Im internationalen Vergleich zu einer Reihe anderer Länder ist die Entwicklung der Sepsissterblichkeit in Deutschland nicht zufriedenstellend. Für die wenigen Länder für die derzeit auf Basis von Routinedaten, nationalen Sepsisregistern und der Analyse von Krankenakten, Zahlen zur Schätzung der Sepsishäufigkeit und Krankenhaussterblichkeit für die schwere Sepsis und septischer Schock kombiniert existieren, zeigen sich folgende Entwicklungen:

- **Australien 2000-2012: Rückgang von 35 % auf 18,5 %** – basierend auf einer Auswertung eines **nationalen Registers**, das alle auf die Intensivstation aufgenommenen Sepsisfälle erfasst [44].
- **England 2000-2012: Rückgang von 45,5 % auf 32,1 %** – basierend auf einer Auswertung eines **nationalen Registers**, das die auf der Intensivstation behandelten Sepsisfälle erfasst [45].
- **USA 2009-2014: Rückgang von 39,9 % auf 23,2 %** – basierend auf der ICD-9-Kodierung **in Routinedaten** [6]; auf der Basis der **Analyse von Krankenakten** zeigte sich eine gleichbleibende aber dafür **relativ niedrige Letalität von 22-23 %**.
- **Deutschland 2010-2013: Rückgang von 47.8 % auf 43.6 %** - basierend auf ICD-10 kodierten Fällen von schwerer Sepsis in der DRG Statistik des Statistischen Bundesamtes; für den septischen Schock: **Rückgang von 61 % auf 58.8 %** [19].

Bei internationalen Vergleichen von epidemiologischen Sepsisstudien müssen die Unterschiede in den zugrundeliegenden Methoden berücksichtigt werden. Die relativ





hohe Krankenhaussterblichkeit in Deutschland und die geringe Dynamik der Reduzierung erklärt sich jedoch daraus nicht.

Defizite bei der Akutbehandlung

Durch die Surviving-Sepsis-Campaign wurden Behandlungsleitlinien veröffentlicht, die Maßnahmen für die frühe Diagnostik und frühzeitige Behandlung von Sepsispatienten umfassen [46, 47]. Studien zeigten, dass die frühzeitige Umsetzung dieser Maßnahmen deutlich mit verbessertem Überleben der Patienten zusammenhing, dass jedoch viele Patienten keine frühzeitige adäquate Versorgung erhielten [48-52]. Auch im Rahmen von offiziellen Untersuchungsberichten in Großbritannien und Australien wurden erhebliche Defizite identifiziert. In Großbritannien legten der *Parliamentary and Health Service Ombudsman* 2013 einen Bericht unter dem Titel „Time to Act“ [53] und eine Kommission des *National Health Service* 2015 den Report „Just Say Sepsis“ [8] vor. In Australien verfasste die *Clinical Excellence Commission* des Staates New South Wales 2012 einen Fokus-Report zur Sepsis [54]. Diese Berichte sowie weitere Studien belegen die im Folgenden genannten typischen Mängel der Akutversorgung der Sepsis.

Hauptursachen für Mängel in der Akutversorgung

- zu späte Erkennung
- verzögerte und inadäquate initiale Therapie mit Flüssigkeit und Antibiotika
- zu späte operative Sanierung des Infektionsherdes
- fehlende Hinzuziehung von fachärztlicher Kompetenz
- nicht zeitgerechte Verlegung von Normalstation auf Intensivstation
- Verzögerungen bei notwendigen diagnostischen Untersuchungen

Durch Behebung dieser Mängel wäre eine Vielzahl von Todesfällen vermeidbar. Für Großbritannien wird ihre Anzahl auf 11.000 bis 32.000 pro Jahr geschätzt [8].

Auch in Deutschland zeigten sich in einem vom BMBF geförderten prospektiven Qualitätsverbesserungsprojekt – der sog. MEDUSA-Studie, an der sich 40 Krankenhäuser aller Versorgungsstufen beteiligten und innerhalb von 3 Jahren über 4000 Patienten mit



schwerer Sepsis einschlossen, deutliche Qualitätsprobleme bei der Akutversorgung von Sepsispatienten im Krankenhaus. Diese betrafen die Zeitdauer bis zur Diagnosestellung bzw. dem Therapiebeginn: Nur ein Drittel der Patienten wurden innerhalb der ersten Stunde nach der Diagnosestellung mit Antibiotika behandelt, eine Abnahme von Blutkulturen vor Gabe des ersten Antibiotikums erfolgte lediglich bei ca. der Hälfte der Patienten, die operative Herdsanierung der Sepsisquelle wurde bei einem erheblichen Anteil der Patienten erst nach einem Zeitraum von sechs Stunden durchgeführt, was mit einer um ca. 10 % erhöhten Krankenhaussterblichkeit einherging [55, 56]. In diesem Projekt bestätigte sich erneut, dass jede Verzögerung der Antibiotikatherapie und der chirurgischen Herdsanierung das Sterberisiko um zwei bzw. ein Prozent erhöht. Über den Untersuchungszeitraum von 2 Jahren gelang es nicht die Zeit bis zum Beginn adäquater Therapie zu verringern. Erwartungsgemäß konnte darum auch die Überlebensrate von Sepsispatienten in dieser Studie nicht verbessert werden. Die Analyse der Hauptursachen für das Scheitern dieses lokal von den jeweiligen Vertretern der Intensivmedizin vorangetriebenen „bottom up“ Ansatzes ergab folgende Punkte [56]:

- fehlende Zeit und Ressourcen,
- mangelnde Beteiligung wichtiger Fachbereiche außerhalb der Intensivmedizin – wie Notaufnahmen und operative und internistische Normalstationen – und
- unzureichende Unterstützung durch Krankenhausvorstände und Abteilungsleitungen.

Erfolgsfaktoren für Qualitätsverbesserungsmaßnahmen

Aus einer ganzen Reihe von Ländern, Regionen und Krankenhausverbänden liegen jedoch auch beeindruckende Ergebnisse von Qualitätsverbesserungsinitiativen vor [57-60]. Inzwischen belegt auch eine Meta-Analysen von 50 Studien, dass es mit der Fokussierung auf das Thema Sepsis und der Implementierung evidenzbasierter Diagnose- und Behandlungsalgorithmen gelingen kann, die Sepsissterblichkeit deutlich zu senken [61].





Am *Universitätsklinikum Greifswald* konnte durch eine krankenhausesweite – „Sepsisdialog“ genannte – Qualitätsinitiative die 90-Tage-Sterblichkeit bei schwerer Sepsis von 60,9 % im Jahr 2008 auf 45 % im Jahr 2013 verringert werden [62].

Staphylococcus aureus ist einer der häufigsten Erreger der ambulant erworbenen und nosokomialen Sepsis. Blutstrominfektionen durch *Staphylococcus aureus* werden in allen Krankenhäusern behandelt. Meta-Analysen zeigen, dass das Einbinden eines Infektiologen die Letalität um über 40 % reduzieren kann [63]. Weiterbildungsmöglichkeiten für Infektiologie sind in Deutschland jedoch begrenzt. Die meisten nicht-universitären Häuser verfügen nicht über klinische Infektiologen. Um diesem Defizit bis zur Weiterbildung einer ausreichenden Anzahl an Infektiologen zu begegnen, können z.B. telefonische infektiologische Beratungen für behandelnde Ärzte durch infektiologische Zentren eingerichtet werden [64].

Eine Konsequenz aus dem Scheitern der o.g. MEDUSA Studie, bei der es mit einem „bottom up“ Ansatz nicht gelungen ist, alle notwendigen Akteure im Krankenhaus für eine Beteiligung an Qualitätsmaßnahmen zu gewinnen, war der Zusammenschluss von über 70 Krankenhäuser (darunter 18 Universitätskliniken) zum Deutsches Qualitätsbündnis Sepsis (DQS, ICOSMOS; <http://www.icosmos.uniklinikum-jena.de>). Dieser Verbund versucht unter Berücksichtigung der o.g. Erfolgskriterien und der Nutzung von administrativen Daten gemäß § 21 KHEntgG eine Reduzierung der Krankenhaussterblichkeit für Sepsispatienten zu erreichen. Zur besseren Vergleichbarkeit der Daten in diesem Benchmarkprojekt wurde ein Risikoadjustierungsmodell entwickelt und validiert, in das u.a. Alter, Aufnahmeanlass, Komorbiditäten und Fokus der Infektion eingehen [65].

Kosteneffektivität von Qualitätsverbesserungsinitiativen

In den USA wird der kostenreduzierende Effekt von QI Initiativen auf ca. 1.500 USD pro Patient und damit hochgerechnet auf mehr als 1.5 Milliarden USD national geschätzt [60].





Eine umfassende Analyse zu Sepsiskosten in England weist auf ein erhebliches Einsparpotential durch verbesserte Prävention und Behandlung hin. Bei jährlich 147.000 Sepsisfällen und 11.000 bis 32.000 durch Sepsis bedingte Todesfällen wurde folgendes Einsparpotential für den *National Health Service* berechnet: Unter der Annahme einer Verbesserung der Früherkennung und Compliance mit den Behandlungsleitlinien um 10 %, 20 % oder 30 % bewegen sich die Schätzungen für das Einsparpotential zwischen 83 Millionen £, 166 Millionen £ bzw. 249 Millionen £. Falls sich dadurch die Sterblichkeit in der gleichen Größenordnung reduzieren ließe, gehen die Autoren dieser Analyse von der Möglichkeit der Reduzierung der durch die Erkrankung bedingten Produktivitätsverluste in einem Bereich von 672 Millionen £, 1,345 Milliarden £ bzw. 2,017 Milliarden £ aus [18].

Öffentlichkeitskampagnen zur Qualitätsverbesserung in anderen Ländern

In den **USA** hat nach dem vermeidbaren Todesfall eines 12-jährigen Jungen der Gouverneur des Staates New Yorks 2013 für alle Krankenhäuser des Staates Richtlinien verfügt, die effektive Maßnahmen zur Vermeidung von Fehldiagnosen und zur Durchführung der Therapie auf Basis evidenzbasierter Empfehlungen enthalten [66]. Landesweit wurde 2015 mit Unterstützung der Agency for Healthcare Research and Quality die Häufigkeit der postoperativen Sepsis für alle Medicare Krankenhäuser zu einem verbindlichen, erlösrelevanten Qualitätsindikator. Dies bedeutet auch, dass in allen Häusern die Compliance mit den sogenannten „Sepsis bundles“ inklusive der „door to antibiotic time“ systematisch dokumentiert und regelmäßig berichtet werden muss. Es konnte im Rahmen dieser Initiative erstmals auf der Ebene eines Bundesstaates die Effektivität der Einführung von verpflichtenden Checklisten und Protokollen zur Sepsisdiagnose für alle Krankenhäuser im Staat New York gezeigt werden. Die rasche erste Antibiotikagabe und die Compliance mit sog. Diagnose- und Behandlungs-„Bündeln“ verbesserte die Überlebensrate stark [67]. Die *Centers for Disease Control and Prevention* haben 2016 eine breit angelegte und mit ca. 7 Millionen USD ausgestattete Informationskampagne zu Sepsis für Gesundheitsdienstleister und Laien gestartet und eine Studie zur Epidemiologie der Sepsis in den USA finanziert [6].





In Großbritannien veranlassten die in o.g. nationalen Reporten aufgezeigten Versorgungsmängel und der Druck der Öffentlichkeit nach dem vermeidbaren Todesfall eines dreijährigen Jungen den englischen Gesundheitsminister 2016 dazu, vor dem House of Parliament Defizite im Bereich der Versorgung von Sepsispatienten in Großbritannien einzuräumen. Dies führte dazu, dass die Qualität der Sepsisbehandlung in die Vorgaben „Commissioning for Quality and Innovation (CQUIN)“ des NHS England für 2016/17 aufgenommen wurde, in denen die nationalen Ziele für die Verbesserung der Gesundheitsversorgung in Großbritannien dargelegt sind.

In *New South Wales Australien* waren die Ergebnisse des „Critical Incidence Reportings“ von 99 Krankenhäuser [54] Anlass für die Qualitätsinitiative „Sepsis Kills“, die in diesen Krankenhäusern bei den über die Notaufnahme aufgenommene Sepsispatienten zu einer Reduzierung der Sterblichkeit von 19,3 % auf 15 % führte [68].

Ziele

Die Prävention, frühzeitige Diagnose sowie bedarfsgerechte Versorgung der Sepsis wird nachhaltig und qualitätsgesichert in der Praxis umgesetzt und durch Qualitätsindikatoren überprüft. Damit wird ebenfalls die Patientensicherheit verbessert.



Maßnahmen und Akteure

Maßnahmen	Akteure
Einführung der risikoadjustierten Sepsissterblichkeit als Qualitätsindikator für die stationäre Qualitätssicherung	DKG, GKV-Spitzenverband, IQTIG, KBV, Organisierte Patientenvertretung (vzbv), Unparteiisches Mitglied G-BA
Etablierung eines Nationales Qualitätszentrum/Kompetenzzentrum zur Verbesserung der Versorgungsqualität von Sepsispatienten und Sepsisfolgen	BMBF, BMG, Öffentlicher Gesundheitsdienst, RKI
Implementierung von strukturierten Fort- und Weiterbildungsmaßnahmen zur Sepsisfrüherkennung für alle relevanten ambulanten, stationären Bereiche und Pflegeeinrichtungen des Gesundheitswesens	Fachhochschulen, Medizinischen Fachgesellschaften, Medizinischer Fakultäten Tag, Organe der ärztlichen Selbstverwaltung, Pflegeschulen, Universitäten
Bundesweite Einführung von Sepsis als Tracerdiagnose für alle Notrufzentralen und adäquate Schulung des dort tätigen Personals	Feuerwehr und medizinische Hilfsorganisationen, Kommunen, Landkreise, Ministerien der Länder
Implementierung von sepsisbezogenen Qualitätsverbesserungsmaßnahmen für alle relevanten Bereiche des Krankenhauses	Krankenhausträger und –leitungen, medizinischen Fachgesellschaften, Organe der ärztlichen Selbstverwaltung, Anbieter von Pflegedienstleistungen
Beratungsangebote mit Hotline für Betroffene und Familienangehörige	Patientenorganisationen

Langzeitfolgen der Sepsis

Epidemiologie von Sepsislangzeitfolgen

In Deutschland kann man pro Jahr von mindestens 65.000 Krankenhausüberlebenden einer schweren Sepsis bzw. eines septischen Schocks ausgehen [19], wobei diese Zahl durch Unterkodierung vermutlich erheblich unterschätzt ist. Betroffen sind vor allem Patienten mit schwerer Sepsis, die längere Zeit intensivmedizinisch behandelt wurden.





Mit jährlich wachsenden Betroffenzahlen ist aufgrund der Zunahme der Inzidenz der Sepsis und der Verbesserung der Akutbehandlung zu rechnen.

Die Folgeerkrankungen können die Alltagsfähigkeiten und die Lebensqualität der Betroffenen erheblich einschränken [69-72]. Beschrieben wurden u.a.:

- Einschränkungen der Alltagsfunktionalität
- kognitive Defizite und Konzentrationsstörungen
- „Critical Illness Polyneuropathie/Myopathie“ verbunden mit Lähmungen der Extremitäten und der Atem- und Schluckmuskulatur
- Depression, Angststörungen sowie posttraumatische Belastungsstörungen.

Defizite

Die Krankheitslast durch Folgeerkrankungen von Sepsis ist viel zu wenig bekannt. In den USA wurde deshalb Sepsis als „a hidden healthcare disaster“ charakterisiert [73]. Innerhalb eines Jahres nach Entlassung versterben mehr als die Hälfte der Patienten, Wiederaufnahmen ins Krankenhaus sind häufig. Integrierte Konzepte für die gezielte, frühzeitige und umfassende Rehabilitation und Nachsorge fehlen bisher aufgrund des Mangels an Wissen über Sepsisfolgen. Selbst für bekannte und häufige Langzeitsymptome wie kognitive Funktionseinschränkungen fehlen konkrete, sepsisspezifische Rehabilitationsangebote. Sofern Sepsisüberlebende in Rehabilitationseinrichtungen behandelt werden, geschieht dies meist in Einrichtungen, die auf die Behandlung spezieller Organsysteme und Krankheitsfolgen von z.B. Herzinfarkt, Schlaganfall oder schweren Traumata spezialisiert sind. Dies trägt zur Schwierigkeit, geeignete Rehabilitationseinrichtungen zu finden und zur Unzufriedenheit der Betroffenen mit den bestehenden Versorgungsleistungen bei. Eine Dokumentation über die vorhandenen Versorgungsangebote für Deutschland fehlt.

Überlebende mit einer chronisch kritischen Erkrankung – vor allem tracheotomierte Patienten mit Langzeitbeatmung und 24-stündiger Intensivüberwachungspflicht – werden nicht selten keiner stationären Rehabilitation oder adäquaten Entwöhnung von



der Beatmung zugeführt, sondern unter hohen Kosten ambulant in wohngemeinschaftsähnlichen Einrichtungen zur „außerklinischen Beatmung“ behandelt. In einem Positionspapier von mit Langzeitbeatmung besonders befassten Fachgesellschaften werden Zweifel an der Eignung dieser Einrichtungen zur kurativen Behandlung von Patienten nach Langzeit-Intensivtherapie zum Ausdruck gebracht, da die fachärztliche Kompetenz und Präsenz nicht gegeben sind [74].

Ziele

Alle Patienten nach einer Sepsiserkrankung erhalten eine krankheitsspezifische und bedarfsgerechte Nachsorge mit geeigneten Rehabilitationsmaßnahmen.

Maßnahmen und Akteure

Maßnahmen	Akteure
Verbesserung der Forschung zum Verständnis der Pathogenese, Epidemiologie und Kosten der Langzeitfolgen, sowie Entwicklung und Evaluierung von integrierten Behandlungskonzepten	BMG, BMBF, Deutsches Netzwerk für evidenzbasierte Medizin, Deutsches Netzwerk für Versorgungsforschung, Forschungseinrichtungen, Hochschulen, Innovationsfonds des G-BA, Medizinische Fachgesellschaften
Evaluierung und Zertifizierung bestehender Einrichtungen zur ambulanten und stationären Langzeitintensivpflege	ambulante und stationär Pflegeeinrichtungen, G-BA, IQTIG, medizinische Fachgesellschaften
Ausbau der rehabilitativen Behandlungsangebote im ambulanten und stationären Bereich	ambulante und stationär Rehabilitationseinrichtungen, Krankenkassen, medizinische Fachgesellschaften, Rentenversicherungen
Beratungsangebote für Patienten und Angehörige	Patientenorganisationen

Modellprojekt

- Für die bessere Quantifizierung von Folgeerkrankungen wird seit 2015 durch das Integrierte Forschungs- und Behandlungszentrum Center for Sepsis Control & Care





(CSCC) am Universitätsklinikum Jena eine Langzeituntersuchung von über 1000 Sepsisüberlebenden durchgeführt (Mitteldeutsche Sepsis Kohorte (MSC) [75]).

- DACAPO-Studie zum schweren Lungenversagen, Uniklinik Regensburg





Handlungsziel 4:

Verbesserung der Diagnose und Behandlungsmöglichkeiten

Im Gegensatz zu anderen Bereichen der Medizin gab es bei der Prävention, Diagnose und Behandlung der Sepsis in den letzten Jahrzehnten – vor allem hinsichtlich des Eingangs in die tägliche Praxis – keine vergleichbaren, sprunghaften Verbesserungen. So ist es u.a. trotz des stark verbesserten Verständnisses der Wirtsantwort auf Infektionserreger und vielversprechender Ergebnisse von immun-modulatorischen Ansätzen zur Therapie der Sepsis im Tierexperiment bisher nicht eindeutig gelungen, die Effektivität dieses Therapieansatzes in klinischen Studien zu belegen. Die dramatische Zunahme der Antibiotikaresistenzen sowie der parallele Rückgang der Entwicklung neuer antimikrobieller Substanzen und Therapieansätze machen die bestehenden Entwicklungsdefizite und notwendige Innovationen in der Infektionstherapie besonders deutlich. Auf der anderen Seite bieten die rasanten Entwicklungen der molekularen Medizin und der auf ihr basierenden personalisierten Medizin große Chancen für die Entwicklung von präziseren, schnelleren Diagnostika und effektiveren Therapeutika bei Sepsis bzw. für ihre vielfältigen Erreger [76, 77]. Die entscheidenden Durchbrüche, die durch molekulare und personalisierte Medizin in der AIDS-Therapie erreicht wurden, verdeutlichen das vielversprechende Potential dieser Methoden auch für die Behandlung der Sepsis. In der Sepsis-Resolution fordert die WHO die einzelnen Staaten deshalb auf, die Forschung für die Entwicklung innovativer Verfahren zur Diagnose und Therapie der Sepsis stärker zu fördern [3].

Defizite

Eine schnelle und aussagekräftige mikrobiologische Diagnose ist für Sepsispatienten von zentraler Bedeutung. Nach wie vor erfolgt die Erregerdiagnostik für Bakterien und Pilzen im Blut, Körperflüssigkeiten und relevanten Geweben über konventionelle Kultur/Agarplatten basierte Systeme, die den Goldstandard darstellen (68). Jedoch gibt es in der täglichen Praxis Probleme durch Schulungsdefizite sowohl bei der





Probenabnahme am Patienten und auch in der Probenlogistik, die die Aussagekraft dieses Verfahrens beeinträchtigen können. Zum Beispiel wird die eindeutige Empfehlung in nationalen und internationalen Behandlungsrichtlinien, bei Verdacht auf eine Sepsis mikrobiologische Proben bzw. Blutkulturen vor der Gabe eines Antibiotikums anzulegen, zu wenig befolgt. Dies gilt in gleicher Weise für die Empfehlung, dass bei der Gewinnung von Routinekulturen immer auch zwei Paare Blutkulturen (aerobe und anaerobe) abgenommen werden müssen (56).

Der große Forschungs- und Entwicklungsbedarf für innovative Diagnostika und Therapeutika wurde auch in einer wegweisenden "Roadmap" angesehener Infektions- und Sepsisforscher verdeutlicht [76]. In einem „call to action“ formulieren die Autoren die folgenden Forderungen: a) Die Investitionen in die Grundlagenforschung und transnationale Forschung müssen erhöhen werden, um neue Therapiestrategien zu entwickeln und die Anwendung der Prinzipien der personalisierten Medizin für Patienten mit Sepsis zu ermöglichen; b) Pharmazeutische Unternehmen und Zulassungsbehörden sollen zusammen mit der akademischen Forschung neue Ansätze zur klinischen Evaluierung von innovativen Therapieansätzen für die immun-modulatorische Therapie der Sepsis entwickeln; c) Schnelle, effektive, kostengünstige und leicht in die klinische Praxis integrierbare Verfahren müssen entwickelt werden, um den Einsatz von Antibiotika im Human- und Veterinärbereich in evidenzbasierter Weise durchführen zu können.

Zusammenfassend sind folgende Defizite zum aktuellen Stand der Diagnose- und Behandlungsmöglichkeiten festzustellen, dass:

- Es für eine Vielzahl von Sepsiserregern – vor alle Viren – existieren keine wirksamen antimikrobiellen Substanzen.
- Die auf dem Markt vorhandenen Virustatika gegen Grippeviren, nur eine eingeschränkte Wirksamkeit haben [78].
- Die Antibiotikaresistenz steigt an und die Entwicklung effektiver antimikrobieller Substanzen stagniert [79].





- Der Erregernachweis und die Wirksamkeitstestung von antimikrobiellen Substanzen liegt in der Regel erst 24-36 Stunden nach klinischem Diagnoseverdacht vor. Die Entscheidung für den Einsatz von Antibiotika erfolgt darum in der Regel ohne Kenntnis des Infektionserregers bzw. ohne eine definitive Diagnose, und die antimikrobielle Behandlung beginnt oft zu spät, wird zu lang durchgeführt, bzw. ist manchmal sogar unnötig [76].
- Es fehlen Sepsismarker, die mit ausreichender Sicherheit die Differenzierung infektiöser und nichtinfektiös bedingter Inflammationszuständen erlauben [77].
- In Deutschland kommen z. B. unzureichend hinsichtlich ihrer klinischen Wirksamkeit und Sicherheit getestete, kostspielige medizinische Verfahren – wie Elimination von Zytokinen oder Toxinen – zum Einsatz.
- Es fehlen adäquate Studien zur Bedeutung des Ernährungsstatus als Risikofaktors zu Infektanfälligkeit zur Effektivität der Therapie mit spezifischen Ernährungskonzepten.

Evidenz für die Effektivität innovativer diagnostischer Ansätze

Für einige neue, innovative diagnostische Ansätze liegen bereits Nachweise ihrer Effektivität vor: a) die Nutzung des Biomarkers Procalcitonin zur Antibiotikasteuerung; b) Neue Verfahren zur Identifikation von Erregern; c) Monitoring von Vitalparametern zur frühen Identifikation von Patienten mit einem Risiko zur Verschlechterung.

Die Nutzung des Biomarkers Procalcitonin kann zur Differenzierung zwischen infektiös- und nicht infektiös bedingten systemischen Inflammationszuständen und zur Begrenzung des Antibiotikaeinsatzes beitragen [77, 80, 81]. Der Einsatz von Procalcitonin zur Antibiotikasteuerung wurde seitens der *Food and Drug Administration* zur Steuerung der Antibiotikagabe für Patienten mit Infektionen der Atemwege zugelassen. Eine jüngste Cochrane Analyse zum Nutzen der Procalcitonin-Steuerung der Antibiotikagabe in dieser Indikation war mit einer geringeren Inzidenz von Therapieversagen, einer Reduzierung der Antibiotikaexposition um 2,4 Tage und einer signifikanten Reduktion von Nebenwirkungen des Antibiotikagebrauchs assoziiert [82]. Eine Reihe von





Behandlungsempfehlungen – einschließlich der der *Surviving Sepsis Campaign* (SSC) – legen den Gebrauch von Procalcitonin zur Steuerung der Antibiotikagabe deshalb nahe. In einer aktuellen Multicenterstudie bei Intensivpatienten mit Sepsisverdacht war die Antibiotikasteuerung mittels Procalcitonin nicht nur mit einer signifikanten Reduktion der Antibiotikaexposition, sondern auch mit einer signifikanten Reduktion der Sterblichkeit assoziiert [83].

Neue Testverfahren wie MALDI-TOF, Massenspektrometrie, Multiplex PCR, Microarray basierte Verfahren und patientennahes molekulares Point-of-Care-Testing können dazu beitragen, die Zeit zur Erregeridentifizierung und Empfindlichkeitstestung deutlich zu verkürzen [84]. Dies wird erheblich zum rationalen, zielgerichteten Einsatz von Antibiotika beitragen. Voraussetzung dafür ist allerdings, die adäquate Evaluierung des Nutzens und der Kosteneffektivität dieser Verfahren in der klinischen Praxis [85].

Mittels der kontinuierlichen Erfassung und automatischen Analyse der Vitalparameter Atemfrequenz, Herzfrequenz und Blutdruck ist es nicht nur auf Intensivstationen sondern auch auf den normalen Bettenstationen möglich, die klinische Verschlechterung von Patienten, die in der Mehrzahl der Fälle durch eine Sepsis bedingt ist, früher zu erfassen und die Komplikationsraten sowie die Sterblichkeitsrate zu senken [86, 87].

Für die forschende Industrie sind der große ungedeckte medizinische Bedarf im Bereich Infektions- und Sepsisforschung nicht nur eine große Herausforderung, sondern gerade für den Industriestandort Deutschland auch eine große Chance.

Ziele

Sepsis wird durch innovative Diagnoseverfahren frühzeitig erkannt und durch kontinuierlich weiterentwickelte antimikrobieller und antiviraler Therapien behandelt. Dadurch reduziert sich die Zahl an Sepsistoten in Deutschland signifikant.





Maßnahmen und Akteure

Maßnahmen	Akteure
Implementierung ausreichend evaluierter Infektions- bzw. Sepsismarker zur Antibiotikasteuerung im stationären und ambulanten Bereich	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, G-BA, Industrie, Paul Ehrlich-Institut, Pharmadialog
Einführung eines TDM zur zielgenauen Dosierung von Antibiotika bei intensivpflichtigen Patienten	BMBF, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Industrie
Zeitnahe, dauerhafte und flächendeckende Verfügbarkeit evidenzbasierter Methoden zur Erregerdiagnostik und Resistenzbestimmung (Zeit- und Qualitätsdimension)	Krankenhausträger, Berufsverband Deutscher Laborärzte
Verbesserung der kontinuierlichen Überwachung Vitalparametern bei allen Risikopatienten auch außerhalb von Intensivstationen	Industrie, Kommunen, Krankenhausträger, Länder
Entwicklung neuer antimikrobieller und antiviraler Therapieansätze durch innovative Forschungsfinanzierungsmodelle, z. B. „Public Private Partnership“	BMG, BMBF, Europäische Forschungsförderung Horizont 2020, Fraunhofer Gesellschaft, Leibniz Institute, Helmholtz Institute, Deutsches Zentrum für Infektionsforschung, Industrie
Ausbau der finanziellen Unterstützung der klinischen Effektivitätsforschung zur Evaluierung neuer diagnostischer und therapeutischer Ansätze	BMG, BMBF, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, G-BA
Unterstützung der Entwicklung personalisierter Therapieansätze und des besseren Verständnisses der Pathogenese und Therapie der Sepsislangzeitfolgen	BMG, BMBF, Fraunhofer Gesellschaft, Helmholtz Institut, Industrie, Leibniz Institut
Entwicklung von automatisierten Systemen für das Screening auf Sepsis	BMG, BMBF, Industrie, Krankenhausträger



Modellprojekte

- Deutsches Zentrum für Infektionsforschung
- Integriertes Forschungs- und Behandlungszentrum Sepsis und Sepsisfolgen – Center for Sepsis Control & Care am Universitätsklinikum Jena
- InfectoGnostics Forschungscampus Jena e.V.

Literatur

1. Singer, M., et al., *The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)*. *Jama-Journal of the American Medical Association*, 2016. **315**(8): p. 801-810.
2. World Health Organization. *Improving the prevention, diagnosis and clinical management of sepsis - Report by the Secretariat (A70/13)*. [PDF] 2017; Available from: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA70/A70_13-en.pdf.
3. World Health Organization Executive Board. *Improving the prevention, diagnosis and clinical management of sepsis (EB140/12)*. [PDF] 2017 2017/06/20]; Available from: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB140/B140_12-en.pdf.
4. Bundesministerium für Gesundheit. *10-Punkte-Plan zur Bekämpfung resistenter Erreger*. [Webpage] 2015 [cited 2017 September 15]; Available from: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/ministerium/meldungen/2015/10-punkte-plan-zu-antibiotika-resistenzen.html>.
5. World Health Organization. *Global action plan on antimicrobial resistance*. [PDF] 2015; Available from: http://www.wpro.who.int/entity/drug_resistance/resources/global_action_plan_eng.pdf.
6. Rhee, C., et al., *Estimating the National Burden of Sepsis Using Clinical Data*. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2017. **195**: p. A5010.
7. Reinhart, K., et al., *Recognizing Sepsis as a Global Health Priority — A WHO Resolution*. *New England Journal of Medicine*, 2017. **377**(5): p. 414-417.
8. Goodwin, A.P.L., et al., *Just say sepsis! A review of the process of care received by patients with sepsis*. 2015.
9. *UK Sepsis Trust*. [Webpage] [cited 2017 August 11]; Available from: <http://sepsistrust.org/>.
10. *The Rory Staunton Foundation for Sepsis Prevention*. [Webpage] [cited 2017 August 11]; Available from: <https://rorystauntonfoundationforsepsis.org/>.
11. *Sepsis Stiftung*. [Webpage] [cited 2017 August 11]; Available from: <http://www.sepsis-stiftung.de>.
12. *Deutsche Sepsis Hilfe*. [Webpage] [cited 2017 August 11]; Available from: <http://www.sepsis-hilfe.org>.
13. *GSA: Global Sepsis Alliance*. [Webpage] [cited 2017 August 11]; Available from: <http://www.global-sepsis-alliance.org>.
14. *World Sepsis Day*. [Webpage] [cited 2017 August 15]; Available from: <http://www.world-sepsis-day.org>.
15. Mellhammar, L., et al., *Sepsis Incidence: A Population-Based Study*. *Open Forum Infect Dis*, 2016. **3**(4): p. ofw207.
16. Fleischmann, C., et al., *Validation of ICD code abstraction strategies for sepsis in administrative data*, in *Infection*. 2015. p. S39-S40.
17. Torio, C.M. and B.J. Moore, *National Inpatient Hospital Costs: The Most Expensive Conditions by Payer, 2013*, in *Statistical Briefs H.C.a.U.P. (HCUP)*, Editor. 2016, Agency for Healthcare Research and Quality: Rockville (MD).
18. Hex, N., et al. *The Cost of Sepsis Care in the UK - Final Report*. [PDF] 2017; Available from: <http://sepsistrust.org/wp-content/uploads/2017/02/YHEC-Sepsis-Report-17.02.17-FINAL.pdf>.



19. Fleischmann, C., et al., *Hospital Incidence and Mortality Rates of Sepsis An Analysis of Hospital Episode (DRG) Statistics in Germany From 2007 to 2013*. Deutsches Arzteblatt International, 2016. **113**(10): p. 159-+.
20. Osterloh, F., *Tracheotomierte Patienten: Intensivpatienten beim Hausarzt*. Dtsch Arztebl International, 2016. **113**(33-34): p. A-1482.
21. Storr, J., et al., *Core components for effective infection prevention and control programmes: new WHO evidence-based recommendations*. Antimicrobial Resistance & Infection Control, 2017. **6**(1): p. 6.
22. Allegranzi, B., et al., *Burden of endemic health-care-associated infection in developing countries: systematic review and meta-analysis*. The Lancet, 2011. **377**(9761): p. 228-241.
23. Cassini, A., et al., *Burden of Six Healthcare-Associated Infections on European Population Health: Estimating Incidence-Based Disability-Adjusted Life Years through a Population Prevalence-Based Modelling Study*. PLOS Medicine, 2016. **13**(10): p. e1002150.
24. Gastmeier, P. and C. Geffers, *Nosokomiale Infektionen in Deutschland: Wie viele gibt es wirklich?* Dtsch med Wochenschr, 2008. **133**(21): p. 1111-1115.
25. Geffers, C., D. Sohr, and P. Gastmeier, *Mortality Attributable to Hospital-Acquired Infections Among Surgical Patients*. Infection Control & Hospital Epidemiology, 2015. **29**(12): p. 1167-1170.
26. Gastmeier, P., et al., *Wie viele nosokomiale Infektionen sind vermeidbar?* Dtsch med Wochenschr, 2010. **135**(03): p. 91-93.
27. Hansen, S., et al., *Hygiene und Sicherheitskultur in deutschen Krankenhäusern*. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz, 2016. **59**(7): p. 908-915.
28. Schröder, C., et al., *Epidemiology of healthcare associated infections in Germany: Nearly 20 years of surveillance*. International Journal of Medical Microbiology, 2015. **305**(7): p. 799-806.
29. Wetzker, W., et al., *Compliance with hand hygiene: reference data from the national hand hygiene campaign in Germany*. Journal of Hospital Infection, 2016. **92**(4): p. 328-331.
30. Centers for Disease Control and Prevention. *Antibiotic Resistance (AR) Solutions Initiative*. [PDF]; Available from: <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/cdc-antibiotic-stewardship.pdf>.
31. Walker, C.L.F., et al., *Global burden of childhood pneumonia and diarrhoea*. The Lancet, 2013. **381**(9875): p. 1405-1416.
32. O'Brien, K.L., et al., *Burden of disease caused by Streptococcus pneumoniae in children younger than 5 years: global estimates*. The Lancet, 2009. **374**(9693): p. 893-902.
33. Watt, J.P., et al., *Burden of disease caused by Haemophilus influenzae type b in children younger than 5 years: global estimates*. The Lancet, 2009. **374**(9693): p. 903-911.
34. Nair, H., et al., *Global burden of respiratory infections due to seasonal influenza in young children: a systematic review and meta-analysis*. The Lancet, 2011. **378**(9807): p. 1917-1930.
35. Nair, H., et al., *Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis*. The Lancet, 2010. **375**(9725): p. 1545-1555.



36. Ewig, S., et al., *New perspectives on community-acquired pneumonia in 388 406 patients. Results from a nationwide mandatory performance measurement programme in healthcare quality*. Thorax, 2009. **64**(12): p. 1062-9.
37. Poethko-Müller, C. and R. Schmitz, *Impfstatus von Erwachsenen in Deutschland*. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz, 2013. **56**(5): p. 845-857.
38. Bätzing-Feigenbaum, J., et al. *Entwicklung der saisonalen Influenzastandardimpfraten im kassenärztlichen Versorgungssektor in Deutschland seit der Pandemie 2009 - Eine Trendanalyse auf regionaler Ebene für den Zeitraum 2009/2010 bis 2013/2014*. Versorgungsatlas Deutschland [PDF] 2015; Available from: http://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva_docs/68/VA-68-2015-Update%20Influenza%202014-Bericht-final.pdf.
39. Grijalva, C.G., et al., *Decline in pneumonia admissions after routine childhood immunisation with pneumococcal conjugate vaccine in the USA: a time-series analysis*. The Lancet, 2007. **369**(9568): p. 1179-1186.
40. Bonten, M.J.M., et al., *Polysaccharide Conjugate Vaccine against Pneumococcal Pneumonia in Adults*. New England Journal of Medicine, 2015. **372**(12): p. 1114-1125.
41. Christenson, B., et al., *Effects of a large-scale intervention with influenza and 23-valent pneumococcal vaccines in adults aged 65 years or older: a prospective study*. The Lancet, 2001. **357**(9261): p. 1008-1011.
42. Brundage, J.F., *Interactions between influenza and bacterial respiratory pathogens: implications for pandemic preparedness*. The Lancet Infectious Diseases, 2006. **6**(5): p. 303-312.
43. Madhi, S.A., K.P. Klugman, and G. Vaccine Trialist, *A role for Streptococcus pneumoniae in virus-associated pneumonia*. Nature Medicine, 2004. **10**(8): p. 811-813.
44. Kaukonen, K.M., et al., *Mortality Related to Severe Sepsis and Septic Shock Among Critically Ill Patients in Australia and New Zealand, 2000-2012*. Jama-Journal of the American Medical Association, 2014. **311**(13): p. 1308-1316.
45. Shankar-Hari, M., D.A. Harrison, and K.M. Rowan, *Differences in Impact of Definitional Elements on Mortality Precludes International Comparisons of Sepsis Epidemiology-A Cohort Study Illustrating the Need for Standardized Reporting*. Critical Care Medicine, 2016. **Publish Ahead of Print**.
46. Dellinger, R.P., et al., *Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock, 2012*. Intensive Care Medicine, 2013. **39**(2): p. 165-228.
47. Rhodes, A., et al., *Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016*. Intensive Care Medicine, 2017. **43**(3): p. 304-377.
48. Levy, M.M., et al., *Surviving Sepsis Campaign: Association Between Performance Metrics and Outcomes in a 7.5-Year Study*. Critical Care Medicine, 2015. **43**(1): p. 3-12.
49. Ferrer, R., et al., *Effectiveness of Treatments for Severe Sepsis A Prospective, Multicenter, Observational Study*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2009. **180**(9): p. 861-866.



50. Ferrer, R., et al., *Empiric Antibiotic Treatment Reduces Mortality in Severe Sepsis and Septic Shock From the First Hour: Results From a Guideline-Based Performance Improvement Program*. Critical Care Medicine, 2014. **42**(8): p. 1749-1755.
51. Kumar, A., et al., *Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock*. Critical Care Medicine, 2006. **34**(6): p. 1589-1596.
52. Leisman, D., et al., *Association of Fluid Resuscitation Initiation Within 30 Minutes of Severe Sepsis and Septic Shock Recognition With Reduced Mortality and Length of Stay*. Annals of Emergency Medicine, 2016. **68**(3): p. 298-311.
53. Parliamentary and Health Service Ombudsman. *Time to Act: Severe sepsis - rapid diagnosis and treatment saves lives*. [PDF] 2013; Available from: [https://www.ombudsman.org.uk/sites/default/files/Time to act report.pdf](https://www.ombudsman.org.uk/sites/default/files/Time%20to%20act%20report.pdf).
54. Clinical Excellence Commission, *Recognition and Management of Sepsis*, in *Clinical Focus Report*. 2012.
55. Bloos, F., et al., *Impact of compliance with infection management guidelines on outcome in patients with severe sepsis: a prospective observational multi-center study*. Critical Care, 2014. **18**(2).
56. Bloos, F., et al., *Effect of a multifaceted educational intervention for anti-infectious measures on sepsis mortality: a cluster randomized trial*. Intensive Care Medicine, 2017(published ahead of print).
57. Miller, R.R., et al., *Multicenter Implementation of a Severe Sepsis and Septic Shock Treatment Bundle*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2013. **188**(1): p. 77-82.
58. Ferrer, R., et al., *Improvement in process of care and outcome after a multicenter severe sepsis educational program in Spain*. Jama-Journal of the American Medical Association, 2008. **299**(19): p. 2294-2303.
59. Castellanos-Ortega, A., et al., *Impact of the Surviving Sepsis Campaign protocols on hospital length of stay and mortality in septic shock patients: Results of a three-year follow-up quasi-experimental study*. Critical Care Medicine, 2010. **38**(4): p. 1036-1043.
60. Leisman, D.E., et al., *Survival Benefit and Cost Savings From Compliance With a Simplified 3-Hour Sepsis Bundle in a Series of Prospective, Multisite, Observational Cohorts*. Critical Care Medicine, 2017. **45**(3): p. 395-406.
61. Damiani, E., et al., *Effect of Performance Improvement Programs on Compliance with Sepsis Bundles and Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies*. PLOS ONE, 2015. **10**(5): p. e0125827.
62. Scheer, C.S., et al., *Quality Improvement Initiative for Severe Sepsis and Septic Shock Reduces 90-Day Mortality: A 7.5-Year Observational Study*. Critical Care Medicine, 2016. **Publish Ahead of Print**.
63. Vogel, M., et al., *Infectious disease consultation for Staphylococcus aureus bacteremia - A systematic review and meta-analysis*. J Infect, 2015.
64. Weis, S., et al., *Study on the utility of a statewide counselling programme for improving mortality outcomes of patients with Staphylococcus aureus bacteraemia in Thuringia (SUPPORT): a study protocol of a cluster-randomised crossover trial*. BMJ Open, 2017. **7**(4): p. e013976.
65. Thomas-Rüddel, D., et al., *Development of a sepsis mortality prediction model for use with German hospital claims data*. Intensive Care Medicine Experimental, 2016. **4**(1): p. ESICM LIVES 2016: part two-Abstract A504.



66. State New York Department of Health. *Sepsis regulations: Guidance document 405.4*. [Webpage] 2013 [cited 2017 August 11]; Available from: https://www.health.ny.gov/regulations/public_health_law/section/405/.
67. Seymour, C.W., et al., *Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis*. New England Journal of Medicine, 2017. **376**(23): p. 2235-2244.
68. Burrell, A.R., et al., *SEPSIS KILLS: early intervention saves lives*. Medical Journal of Australia, 2016. **204**(2): p. 73-73.
69. Iwashyna, T.J., et al., *Long-term Cognitive Impairment and Functional Disability Among Survivors of Severe Sepsis*. Jama-Journal of the American Medical Association, 2010. **304**(16): p. 1787-1794.
70. Ou, L.X., et al., *The impact of post-operative sepsis on mortality after hospital discharge among elective surgical patients: a population-based cohort study*. Critical Care, 2017. **21**.
71. Ou, S.M., et al., *Long-Term Mortality and Major Adverse Cardiovascular Events in Sepsis Survivors A Nationwide Population-based Study*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2016. **194**(2): p. 209-217.
72. Prescott, H.C., et al., *Late mortality after sepsis: propensity matched cohort study*. Bmj-British Medical Journal, 2016. **353**.
73. Angus, D.C., *The lingering consequences of sepsis: A hidden public health disaster?* JAMA, 2010. **304**(16): p. 1833-1834.
74. DIGAB, et al., *Positionspapier zur aufwendigen ambulanten Versorgung tracheotomierter Patienten mit und ohne Beatmung nach Langzeit-Intensivtherapie (sogenannte ambulante Intensivpflege)*. 2017. **71**(4): p. 204-206.
75. Scherag, A., et al., *A patient cohort on long-term sequelae of sepsis survivors - the Mid-German Sepsis Cohort (MSC) study protocol*. BMJ Open (in press), 2017
76. Cohen, J., et al., *Sepsis: a roadmap for future research*. Lancet Infectious Diseases, 2015. **15**(5): p. 581-614.
77. Reinhart, K., et al., *New Approaches to Sepsis: Molecular Diagnostics and Biomarkers*. Clinical Microbiology Reviews, 2012. **25**(4): p. 609-634.
78. Jefferson, T., et al., *Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in adults and children*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2014(4).
79. Akademie der Wissenschaften in Hamburg and Leopoldina - Nationale Akademie der Wissenschaften, *Antibiotika-Forschung: Probleme und Perspektiven - Stellungnahme*. 2013, Berlin: De Gruyter.
80. Schuetz, P., et al., *Procalcitonin Algorithms for Antibiotic Therapy Decisions A Systematic Review of Randomized Controlled Trials and Recommendations for Clinical Algorithms*. Archives of Internal Medicine, 2011. **171**(15): p. 1322-1331.
81. Sager, R., et al., *Procalcitonin-guided diagnosis and antibiotic stewardship revisited*. BMC Medicine, 2017. **15**(1): p. 15.
82. Schuetz, P., et al., *Procalcitonin-guided antibiotic treatment reduces mortality in acute Respiratory infections*. Cochrane Database of Systematic Reviews, in press.
83. de Jong, E., et al., *Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial*. The Lancet Infectious Diseases, 2016. **16**(7): p. 819-827.
84. Bloos, F., et al., *Evaluation of a Polymerase Chain Reaction Assay for Pathogen Detection in Septic Patients under Routine Condition: An Observational Study*. PLOS ONE, 2012. **7**(9): p. e46003.



85. Bloos, F. and K. Reinhart, *Rapid diagnosis of sepsis*. Virulence, 2014. **5**(1): p. 154-160.
86. Bellomo, R., et al., *A controlled trial of electronic automated advisory vital signs monitoring in general hospital wards**. Critical Care Medicine, 2012. **40**(8): p. 2349-2361.
87. Subbe, C.P., B. Duller, and R. Bellomo, *Effect of an automated notification system for deteriorating ward patients on clinical outcomes*. Critical Care, 2017. **21**(1): p. 52.

Teilnehmer am Runden Tisch zum Nationalen Sepsisplan

Datum: 30. August 2017

Ort: Landesvertretung Thüringen

Prof. Dr. Michael Bauer, Center for Sepsis Control and Care

Prof. Dr. Reinhard Berner, Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin

Prof. Dr. jur. Kurt Biedenkopf, Sepsis-Stiftung

Prof. Dr. Josef Briegel, Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin

Prof. Dr. Helmut Fickenscher, Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie

Dipl. Judith Frey, Deutsche Gesellschaft für Fachkrankenpflege und Funktionsdienste

Prof. Petra Gastmeier, Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen

Tobias Gothow, Pathways Public Health

Hubert Grönert, Deutsche Sepsis Hilfe

PD Dr. Matthias Gründling, Universitätsklinikum Greifswald - Sepsisdialog

PD Dr. Hartog, Center for Sepsis Control and Care, MSC

Dr. Ruth Hecker, Aktionsbündnis Patientensicherheit

Prof. Dr. Hans Heppner, Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin

Prof. Dr. Herwig Gerlach, Deutsche Sepsis-Gesellschaft

Prof. Dr. Jan Kielstein, Deutsche Gesellschaft für Nephrologie

Prof. Dr. Georg Kreymann, Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin

Prof. Dr. Martin Mielke, Robert-Koch-Institut

Prof. Dr. Mathias Pletz, Deutsche Gesellschaft für Infektiologie/ Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Prof. Dr. Konrad Reinhart, Sepsis-Stiftung

Helen Reinke, Sepsis-Stiftung

Dr. Klaus Ruhnu, PathwaysPublic Health GmbH

Prof. Dr. Tobias Schürholz, Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin

Arne Trumann, Deutsche Sepsis Hilfe

