

Anaesthetist 2021 · 70:686–688
<https://doi.org/10.1007/s00101-021-00986-9>
 Angenommen: 5. Mai 2021
 Online publiziert: 21. Juni 2021
 © Der/die Autor(en) 2021, korrigierte
 Publikation 2021



Michael Bauer¹ · Heinrich Volker Groesdonk² · Franziska Preissing³ ·
 Petra Dickmann¹ · Tobias Vogelmann⁴ · Herwig Gerlach⁵

¹ Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland

² Klinik für Interdisziplinäre Intensivmedizin und Intermediate Care, Helios Klinikum Erfurt, Erfurt, Deutschland

³ CytoSorbents Europe GmbH, Berlin, Deutschland

⁴ LinkCare GmbH, Stuttgart, Deutschland

⁵ Klinik für Anästhesie, operative Intensivmedizin und Schmerztherapie, Vivantes Klinikum Neukölln, Berlin, Deutschland

Sepsis auf deutschen Intensivstationen – Weltweit Schlusslicht? ... Nicht so schnell

Weitere Artikel zu diesem Beitrag

Editorial.

Briegel J, Brenner Th (2021) Sterblichkeit bei Sepsis in Deutschland – Eine Frage der Repräsentativität! *Anaesthetist*. <https://doi.org/10.1007/s00101-021-00984-x> [gedruckt in Ausgabe 08/2021]

Originalartikel.

Bauer M, Groesdonk HV, Preissing F et al (2021) Sterblichkeit bei Sepsis und septischem Schock in Deutschland. Ergebnisse eines systematischen Reviews mit Metaanalyse. *Anaesthetist*. <https://doi.org/10.1007/s00101-021-00917-8> [gedruckt in Ausgabe 08/2021]

Leserbriefe.

Gründling M, Kuhn S-O, Scheer C (2021) Sepsisletalität in Deutschland – gute vergleichbare Daten sind aktuell nicht verfügbar. *Anaesthetist*. <https://doi.org/10.1007/s00101-021-00987-8> [gedruckt in Ausgabe 08/2021]

Reinhart K (2021) Methodische Schwächen und Fehler bei der Datenextraktion führen zu einer erheblichen Unterschätzung der Sterblichkeit bei Sepsis und septischem Schock in Deutschland. *Anaesthetist*. <https://doi.org/10.1007/s00101-021-00988-7> [gedruckt in Ausgabe 08/2021]

Erratum.

Bauer M, Groesdonk HV, Preissing F et al (2021) Erratum zu: Sterblichkeit bei Sepsis und septischem Schock in Deutschland. Ergebnisse eines systematischen Reviews mit Metaanalyse. *Anaesthetist* (2021). <https://doi.org/10.1007/s00101-021-00985-w> [online auf www.springermedizin.de]

Die Autoren danken Herrn Reinhart und der Arbeitsgruppe um Matthias Gründling für die intensive und kritische Beschäftigung mit unserer Arbeit. Beide Autoren adressieren grundsätzlich zwei Themenkomplexe, nämlich methodische Aspekte und die Frage eines potenziellen Interessenkonflikts, sodass im Folgenden eine gemeinsame Diskussion beider Zuschriften in der geschilderten Reihenfolge der Themen erfolgen soll:

Beide Leserbriefe weisen zutreffend darauf hin, dass es sich bei den in unsere Metaanalyse [1] eingeschlossenen Studien um 6 randomisiert kontrollierte Studien (RCT) zur Untersuchung von pharmakologischen und medizintechnischen Interventionen handelte, 8 Studien waren prospektive Beobachtungsstudien (davon untersuchten 2 den Einfluss von Qualitätsinitiativen), und eine Studie war eine retrospektive Beobachtungsstudie. Die 28-Tages-/30-Tages-Sterblichkeit von Sepsis in Metaanalysen anhand derartiger Studien zu untersuchen, ist internationaler Standard, wie die zuletzt auf RCT basierenden Metaanalysen zu genau dieser Frage von Stevenson et al. [2] und Luhr et al. [3] zeigen. Wir stimmen den Leserbriefschreibern zu, dass mehr Daten zu 28-Tages- und 90-Tages-Letalität aus der Versorgungsrealität verschiedener Länder wünschenswert wären. Diese liegen in dieser Form allerdings nicht vor, wie unsere Metaanalyse

auch gezeigt hat. Ein internationaler Vergleich muss sich daher auf die verfügbare Evidenz stützen.

Herr Reinhart weist darauf hin, dass Studien, die die Krankenhaussterblichkeit untersuchten, in der Metaanalyse unberücksichtigt blieben. Das Outcome der 28-Tages- resp. 90-Tages-Sterblichkeit wurde – wie in der Diskussion ausführlich erläutert – verwendet, da es für die internationale Vergleichbarkeit geeigneter ist als Daten zu Krankenhaus- oder Intensivsterblichkeit. Es ist auch das Standard-Outcome in internationalen Metaanalysen (z. B. Luhr et al. [3]). Umgekehrt sind Studien, die auf international nicht vergleichbaren Outcomes basieren, für einen wie von uns vorgenommenen internationalen Vergleich ungeeignet.

Insbesondere ein Vergleich der Krankenhaussterblichkeit entzieht sich u. E. schon aufgrund der unterschiedlichen Gesundheitssysteme einem internationalen Vergleich; dies zeigt sich auch in den erheblichen Unterschieden bezüglich der Krankenhausverweildauer, die ihrerseits oft ein Auslagern von moribunden Patienten aufgrund von Ressourcenknappheit in „long term facilities“ widerspiegelt.

Somit ist ein Vergleich der Zeit bis zum Versterben (28 Tage) obligat und geeigneter als ein Vergleich in Bezug auf den Ort des Versterbens (Krankenhaus). Nichtsdestotrotz verstehen wir, dass man

für die Bewertung innerhalb Deutschlands oder zur Abbildung anderer Ziele auch andere Kennzahlen heranziehen kann. Die der Metaanalyse zugrunde liegenden Forschungsfrage untersuchte die Krankenhausletalität nicht. Daher wird hierüber auch keine Aussage getroffen. Dies stellt aber keine Schwäche unserer Arbeit dar, sondern spiegelt folgerichtig wider, dass nur Antworten auf die gestellten Forschungsfragen gegeben werden – dies war in unserem Fall der Vergleich der 28-Tages-/90-Tages-Letalität über Systemgrenzen und eben nicht ein Vergleich der (hierfür ungeeigneten) Krankenhaussterblichkeit. Unsere Arbeit betrachtet damit etablierte und internationale gebräuchliche Outcomes zur Messung der Sepsissterblichkeit im internationalen Vergleich.

Die Leserbriefe adressieren, dass 4 Quellen (Bloos [4], Bloos [5], Schädler [6], Brunkhorst [7]), in denen nicht zwischen septischem Schock und Sepsis differenziert wird, als septischer Schock ausgewertet werden. Richtig ist, dass diese 4 Studien Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock untersuchen und der Großteil der Patienten in den Studien an einem septischen Schock erkrankt war (Anteile der Patienten mit septischem Schock: Bloos [4]: 76 %, Bloos [5]: 87 %, Schädler [6]: 94 %, Brunkhorst [7]: 71 %). Die Datenextraktion erfolgte daher in der Form, wie im Protokoll beschrieben. Dass Patientengruppen ausgewertet werden, in denen Teilpopulationen, beispielsweise mit einem anderen Schweregrad, nicht exakt auseinandergelassen werden können, ist unstrittig ein in Metaanalysen etabliertes und weitverbreitetes Vorgehen (beispielsweise [8–13]). Wir stimmen den Leserbriefschreibern aber ausdrücklich zu, dass der Einfluss dieser Unschärfe im Rahmen von Sensitivitätsanalysen untersucht werden sollte. Aus diesem Grund haben wir diese Sensitivitätsanalyse nachgeholt. Die Ergebnisse ändern sich demnach wie folgt: Sensitivitätsanalyse von Studien, die zu 100 % Patienten mit septischem Schock beinhalten: 30-Tages-Mortalität für Deutschland 34,6 % (95 %-KI: 32,90–36,42 %; vgl. mit Hauptanalyse 30,5 % (95 %-KI: 29,30–31,67 %)).

Auch unter dieser Sensitivitätsanalyse zeigt sich jedoch erneut, verglichen mit internationalen Zahlen zur 30-Tages-Mortalität der Metaanalysen von Shankar-Hari et al. [14]: 46,5 % (95 %-KI, 42,7–50,3 %) und Vincent et al. [15]: 36,7 % (95 %-KI 32,8–40,8 %), kein Anhaltspunkt, dass die 30-Tages-Sterblichkeit bei septischem Schock im internationalen Vergleich in deutschen Studien erhöht wäre.

Wir danken für den konstruktiven Hinweis, dass bei den Daten von Behnes [16], Bloos [17], Scheer [18] und Simon [19] die Daten für Sepsis nicht separat analysiert wurden. Diese differenzierte Beschreibung des septischen Schocks war in den betreffenden Studien nur in den Supplements enthalten und ergab sich nicht direkt aus den Studien. Es ist daher natürlich wichtig und richtig, diese Daten in unserer Studie zu berücksichtigen, weshalb wir die Metaanalyse wie folgt korrigiert haben: Inkl. der 30-Tages-Sterblichkeiten von 51,0 % (Behnes [16]), 30,7 % (Bloos [17]), 35,0 % (Scheer [18]) und 14,7 % (Simon [19]) ergeben sich folgende Daten: 30-Tages-Sterblichkeit Sepsis in deutschen Studien 26,5 % (95 %-KI 19,86–33,15 %; alt: 22,67 % (95 %-KI: 15,30–30,04 %)) (resp. in oben genannter Sensitivitätsanalyse unter Einschluss der Studien, die auch Patienten mit septischem Schock beinhalten: 26,8 % (95 %-KI: 22,02–31,63 %)).

Wenn man dieses Ergebnis mit der in der Metaanalyse von Stevenson et al. [2] angegebenen 30-Tages-Mortalität von 33,2 % vergleicht, zeigt sich ebenfalls kein Anzeichen für eine erhöhte Sepsisletalität in deutschen Studien. Wir haben daher dazu ein Erratum der Studie veranlasst; die Kernaussage bleibt jedoch unverändert.

Damit möchten wir zum zweiten Themenkomplex, einem Interessenkonflikt, der aus der Vergabe der Analyse an eine Firma (LinkCare Stuttgart) resultiert, Stellung beziehen. Die Affiliationen aller Autoren weisen adäquat die Zugehörigkeit zu akademischen oder kommerziellen Institutionen aus; die Arbeit ist adäquat als Auskopplung der Subgruppe der deutschen Daten aus einer früheren Metaanalyse der Autoren (Bauer [20]), die mit finanzieller Unterstützung von

CytoSorbents erstellt wurde, ausgewiesen.

Laut AWMF-Regelwerk Leitlinien sind Interessenkonflikte definiert als „Gegebenheiten, die ein Risiko dafür schaffen, dass professionelles Urteilsvermögen oder Handeln, welches sich auf ein primäres Interesse bezieht, durch ein sekundäres Interesse unangemessen beeinflusst wird“. Hierunter werden berechtigterweise seit geraumer Zeit weit mehr Faktoren als die finanzielle Unterstützung durch eine Firma gesehen. Zu sekundären Interessen zählen daher auch akademische, klinische, persönliche Interessen, deren Ausprägungsgrade und Bedeutungen variieren können. Alle Autoren:innen der Arbeit haben darüber hinaus keinerlei persönliche Interessenkonflikte anzugeben.

Im Gegensatz dazu ist in Bezug auf das zitierte Regelwerk der AWMF zu potenziellen Interessenskonflikten festzustellen, dass die angeblich in Deutschland bestehende Übersterblichkeit septischer Patienten:innen, wie von Reinhart angeführt, zur Forderung nach externen Qualitätssicherungsmaßnahmen herangezogen wird. Begründet wird diese Forderung mit einer, aus Sicht der Autoren, unzureichenden Datenbasis, die ausschließlich auf der Krankenhaussterblichkeit dieser Patienten:innen fußt.

Aus diesem Grund schließen wir uns hier ausdrücklich der Forderung von Gründling an, dass Daten zu diesem Thema auch für die Versorgungssituation in Deutschland und Europa, basierend auf 28-Tage- und 90-Tage-Sterblichkeit, generiert werden sollten.

In Abwesenheit solcher validen Daten sollten Forderungen nach externen Qualitätssicherungsmaßnahmen bei Sepsis, die zu Recht nicht unumstritten sind [21], ausbleiben und bestehende Systeme unter Beachtung der aktuellen Literatur kritisch bewertet werden.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Michael Bauer
Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin,
Universitätsklinikum Jena
Am Klinikum 1, 07747 Jena, Deutschland
Michael.Bauer@med.uni-jena.de

Interessenkonflikt. M. Bauer, H. V. Groesdonk, F. Preissing, P. Dickmann, T. Vogelmann und H. Gerlach geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Bauer M, Groesdonk HV, Preissing F et al (2021) Sterblichkeit bei Sepsis und septischem Schock in Deutschland. Ergebnisse eines systematischen Reviews mit Metaanalyse. *Anaesthesist* 9:1–8
2. Stevenson EK, Rubenstein AR, Radin GT et al (2014) Two decades of mortality trends among patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 42:625–631
3. Luhr R, Cao Y, Söderquist B et al (2019) Trends in sepsis mortality over time in randomised sepsis trials: a systematic literature review and meta-analysis of mortality in the control arm, 2002–2016. *Crit Care* 23:241. <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2528-0>
4. Bloos F, Thomas-Rüddel D, Rüddel H et al (2014) Impact of compliance with infection management guidelines on outcome in patients with severe sepsis: a prospective observational multi-center study. *Crit Care* 18:R42
5. Bloos F, Trips E, Nierhaus A et al (2016) Effect of Sodium Selenite Administration and Procalcitonin-Guided Therapy on Mortality in Patients With Severe Sepsis or Septic Shock: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 176:1266–1276
6. Schädler D, Pausch C, Heise D et al (2017) The effect of a novel extracorporeal cytokine hemoabsorption device on IL-6 elimination in septic patients: A randomized controlled trial. *PLoS One* 12:e0187015
7. Brunkhorst FM, Oppert M, Marx G et al (2012) Effect of empirical treatment with moxifloxacin and meropenem vs meropenem on sepsis-related organ dysfunction in patients with severe sepsis: a randomized trial. *JAMA* 307:2390–2399
8. Siemieniuk RA, Meade MO, Alonso-Coello P, Briel M, Evaniew N, Prasad M, Alexander PE, Fei Y, Vandvik PO, Loeb M, Guyatt GH (2015) Corticosteroid therapy for patients hospitalized with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 163(7):519–528. <https://doi.org/10.7326/M15-0715>
9. Martinez JPD, Robinson PD, Phillips B, Lehrnbecher T, Koenig C, Fisher B, Egan G, Dupuis LL, Ammann RA, Alexander S, Cabral S, Tomlinson G, Sung L (2020) Conventional compared to network meta-analysis to evaluate antibiotic prophylaxis in patients with cancer and haematopoietic stem cell transplantation recipients. *BMJ Evid Based Med*. <https://doi.org/10.1136/bmjebm-2020-111362>
10. Gallastegui N, Zhou JY, von Drygalski A, Barnes RFW, Fernandes TM, Morris TA (2021) Pulmonary embolism does not have an unusually high incidence among hospitalized COVID-19 patients. *Clin Appl Thromb Hemost*. <https://doi.org/10.1177/1076029621996471>
11. Egan G, Robinson PD, Martinez JPD, Alexander S, Ammann RA, Dupuis LL, Fisher BT, Lehrnbecher T, Phillips B, Cabral S, Tomlinson G, Sung L (2019) Efficacy of antibiotic prophylaxis in patients with cancer and hematopoietic stem cell transplantation recipients: a systematic review of randomized trials. *Cancer Med* 8(10):4536–4546. <https://doi.org/10.1002/cam4.2395>
12. Marchello C, Dale AP, Thai TN, Han DS, Ebell MH (2016) Prevalence of atypical pathogens in patients with cough and community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Ann Fam Med* 14(6):552–566. <https://doi.org/10.1370/afm.1993>
13. Kent P, Mjøsumund HL, Petersen DH (2010) Does targeting manual therapy and/or exercise improve patient outcomes in nonspecific low back pain? A systematic review. *BMC Med* 8:22. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-8-22>
14. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML et al (2016) Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA* 315:775–787
15. Vincent JL, Jones G, David S et al (2019) Frequency and mortality of septic shock in Europe and North America: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 23:1–11
16. Behnes M, Bertsch T, Lepiorz D et al (2014) Diagnostic and prognostic utility of soluble CD 14 subtype (presepsin) for severe sepsis and septic shock during the first week of intensive care treatment. *Crit Care* 18:507
17. Bloos F, Rüddel H, Thomas-Rüddel D et al (2017) Effect of a multifaceted educational intervention for anti-infectious measures on sepsis mortality: a cluster randomized trial. *Intensive Care Med* 43:1602–1612
18. Scheer CS, Fuchs C, Kuhn SO et al (2017) Quality Improvement Initiative for Severe Sepsis and Septic Shock Reduces 90-Day Mortality: A 7.5-Year Observational Study. *Crit Care Med* 45:241–252
19. Simon TP, Martin L, Doemming S et al (2017) Plasma adrenomedullin in critically ill patients with sepsis after major surgery: A pilot study. *J Crit Care* 38:68–72
20. Bauer M, Gerlach H, Vogelmann T, Preissing F, Stiefel J, Adam D (2020) 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* 24(1):239–219. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02950-2>
21. Rhee C, Chiotos K, Cosgrove SE et al (2021) Infectious Diseases Society of America position paper: recommended revisions to the national severe sepsis and septic shock early management bundle (SEP-1) sepsis quality measure. *Clin Infect Dis* 72(4):541–552. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa059>

Hier steht eine Anzeige.

