

## The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)

Singer, M and Deutschman, C. *et al. JAMA*. 2016; 315(8):801-810

+ **Assessment of Clinical Criteria for Sepsis**, Seymour, C et al, *JAMA*. 2016;315(8):762-774

+ **Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock**, Sankahr-Hari, M et al, *JAMA*. 2016; 315(8):775-787

### Hintergrund

- Sepsis weiterhin einer der führenden Gründe für Mortalität; „wahre“ Inzidenz unbekannt
- 1991 Sepsis-1 und 2001 Sepsis-2: SIRS, Sepsis, Schwere Sepsis, Septischer Schock
- SIRS: inadäquate Sens./Spez. für Sepsis; beschreibt „normale“ Antwort auf eine Infektion
- Neue Erkenntnisse: nicht nur pro-, sondern auch anti-inflammatorische Prozesse, viele nicht-immunologische Abläufe (Kreislauf, neuronal, hormonell, metabolisch, ...)

### Neue Definitionen

- Sepsis ist eine lebensbedrohliche Organ-Dysfunktion aufgrund einer dysregulierten Wirtsantwort auf eine Infektion
  - Unterscheidung Sepsis von unkomplizierter Infektion (mit adäquater Wirtsantwort)
  - Schwere Sepsis wurde gestrichen, nur noch Sepsis und Septischer Schock
  - SOFA: Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment (ICU, Mortalität, seit 1996): 6 Kriterien à 5 Stufen (0-4): MAP, GCS, paO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, Thrombozyten, Bilirubin, Kreatinin
- Sepsis = vermuteter/bestätigter Infekt + Anstieg des SOFA scores um  $\geq 2$  Punkte  
(falls Vorwerte nicht bekannt: Annahme, dass vorgängig jeweils 0 Punkte)
- Septischer Schock = Vasopressorbedürftigkeit für MAP  $\geq 65$  mmHg und Laktat  $> 2$  mmol/l trotz adäquater Flüssigkeitstherapie
- qSOFA (quickSOFA) = Sepsis möglich bei 2/3 bedside Kriterien:  
AF  $\geq 22$ /min, verändertes Bewusstsein, syst, BD  $\leq 100$  mmHg

### Kriterienfindungs- und Validierungsprozess

- 19 Spezialisten als Task-force; 2014-2015: Festlegen möglicher neuer Kriterien
- Validierung der Kriterien anhand grosser Datenbanken mit elektronischen Krankenakten

### Kriterium Sepsis

#### Methode

- 1.3 Millionen Krankenakten (Medizin, Chirurgie), 12 Spitäler Pennsylvania (Fig. 1, Tbl. 3):
  - 148'907 Pat. mit V.a. Infektion: Antibiotika + Kultur von Körperflüssigkeit (Zeitfenster)
  - Zwei Gruppen: Derivation: neue Kriterien definieren, Validation: Validierung der Kriterien
  - Outcome: 1. Mortalität im Spital, 2. Mortalität im Spital + ICU für mehr als 3 Tage
  - Vergleich weniger vs. mehr als 2 Punkte in den Scores: Evaluation mittels AUROC (area under the receiver operating characteristic curve) und Unterschiede im outcome
- zusätzlich: 4 weitere Datensets mit ca. 700'000 Pat. (3 x USA, 1 x Deutsches Spital)

## Resultate

- Derivation-cohort: neue einfache Kriterien: qSOFA (s. oben)
- ICU-Patienten: bessere Unterscheidung der Mortalität durch SOFA und LODS-Score (Logistic Organ Dysfunction System) als mit SIRS (s. Figure 3, Seymour et al.)
- Nicht-ICU-Patienten: bessere Unterscheidung der Mortalität mit SOFA vs. SIRS; geringfügig, aber signifikant besser mit qSOFA vs. SOFA (s. Figure 3, Seymour et al)
- Vergleich zu baseline-Risiko gemäss Population (Fig. 4); SOFA  $\geq 2$  mit ca. 10 % Mortalität
- Ausserhalb ICU: fehlendes paO<sub>2</sub> in 74 %, fehlendes Bilirubin in 62 %

## Kriterium: septischer Schock

- Systematic Review, Delphi Prozess zur Festlegung der Kriterien, Validierung in 3 unabhängigen Datasets (ca. 88'000 Patienten). s. oben

## Diskussion und Implikationen

- Dringend nötige Aktualisierung der Sepsis-Kriterien nun eingeführt
- Voraussetzung für Anwendung der Scores ist immer der Verdacht auf eine Infektion
- Selektions-Bias durch Einschlusskriterien (AB plus Ansetzen einer Kultur)?
- SOFA bislang angewandt auf ICU. Anwendbarkeit ausserhalb ICU noch nicht klar.
  - Relevanz im praktischen Alltag unklar, relativ kompliziert
  - Notwendigkeit der Vorwerte einschränkend (auch für epidemiologische Studien)
- Stark laborgewichtet: Anstieg der Laboruntersuchungen (inkl. aBGA) wahrscheinlich
- Für andere Ethnien oder Länder mit wenig Ressourcen nicht getestet/nicht geeignet
- qSOFA: - Vorteil: kein Labor nötig
  - Möglicherweise nützliches Werkzeug ausserhalb ICU und Spital
  - Bislang retrospektive Analyse → prospektive Validierung nötig
  - Pat. mit isolierter Hypotonie/verändertem Bewusstsein untervertreten, pulmonale Infektionen übervertreten?
  - Verbessertes Patientenmanagement durch Score?
  - Wie benennen wir einen qSOFA-positiven Patienten?
- Grosser Einfluss auf Kodierung und finanzieller Entgeltung:
  - In Zukunft whs. wieder deutlich weniger Sepsis-Diagnosen
  - Was ist, wenn einzelne Faktoren des SOFA-scores fehlen?
- Grosses Potential zur besseren epidemiologischen Erfassung der Sepsis
- Potential für klinische Interventions-Studien womöglich weiter eingeschränkt (da syndromale unspezifische Definition mit zu grossem Patientenspektrum)

→ wie von Autoren beschrieben: Überarbeitung (Sepsis-4) bei neuem Wissen/Marker wird sicherlich kommen; Stichwort: individualisierte Medizin