



Epidemiologisches Bulletin

Vorab-Online: 12. September 2017 / Nr. 37

AKTUELLE DATEN UND INFORMATIONEN ZU INFEKTIONSKRANKHEITEN UND PUBLIC HEALTH

Sepsis – neue Definition, neue Kontroversen

Einleitung

Sepsis ist die schwerste Verlaufsform von Infektionserkrankungen. Sie kann sich aus jedem Infektionsfokus entwickeln, am häufigsten aber aus Lungen-, Bauchraum- und Harnwegsinfektionen.¹ *Staphylococcus aureus* und *Escherichia coli* sind dabei die häufigsten auslösenden Mikroorganismen, gefolgt von Pilzen und Viren.² Die weltweite Inzidenz von Sepsis wird auf circa 19 Millionen pro Jahr geschätzt.² Inwiefern die Zunahme an berichteten Sepsisfällen und die Reduktion der Mortalitätsraten auf eine vermehrte Wahrnehmung des Syndroms bei Ärzten und Patienten und somit einer häufigeren Kodierung, auf der Implementierung strukturierter Behandlungsleitpfade oder beidem beruht, ist unklar. Trotz alledem beträgt die Letalität der Sepsis in Ländern mit hohem Einkommen 20–30%.^{3,4} Ein septischer Schock wird allerdings auch bei optimaler Therapie nur von ca. der Hälfte der Patienten überlebt. Über Sepsis in Schwellen- und Entwicklungsländern ist nur wenig bekannt. Die vorliegenden Daten weisen allerdings auf deutlich höhere Inzidenz- und Mortalitätsraten hin. Diese sind wahrscheinlich durch Komorbiditäten wie Malaria und HIV sowie eine schlechtere medizinischen Versorgung, vor allem aufgrund des Fehlens von intensivmedizinischen Abteilungen, bedingt.

Im Hinblick auf die angestrebte Früherkennung und die Entscheidung über die zeitkritischen erforderlichen Maßnahmen der Diagnostik und Therapie sowie der Erfassung des Therapieerfolges kommt der Definition von Begriffen und deren korrekter Anwendung gerade bei der Sepsis eine große Bedeutung zu.

Neue Definition Sepsis-3

Der Begriff Sepsis beschreibt ein komplexes klinisches Syndrom, das seit der 1. Konsensuskonferenz 1991 als systemische Inflammationsantwort (*Systemic Inflammatory Response Syndrom*, SIRS) auf eine Infektion definiert wurde.⁵ Eine Dekade später wurden klinische und laborchemische Parameter eingeführt, die die unterschiedlichen pathophysiologischen Vorgänge in der Sepsis besser widerspiegeln sollten.⁶ Ohne Zweifel haben diese Definitionen zur Verbesserung der Behandlung von Patienten mit Sepsis, zu einem signifikant besseren Outcome und zu einer vermehrten Wahrnehmung der Sepsis als relevant klinisches Syndrom geführt. Die Bedeutung des konzeptionellen Einordnens der Sepsis als schwerstmöglicher Infektionsverlauf, der rasche therapeutische und diagnostische Schritte erfordert, kann nicht genug betont werden.

Vor eineinhalb Jahren veröffentlichten die *European Society of Intensive Care Medicine* (ESICM) und die *Society of Critical Care Medicine* (SCCM) Ergebnisse einer Konsensuskonferenz, deren Ziel es war, die bisher bestehende Sepsisdefinition zu überarbeiten und neue grundlagenwissenschaftliche und klinische Erkenntnisse in die Betrachtung der Sepsis einfließen zu lassen.⁷ Nach der neuen, als Sepsis-3 bekannt gewordenen Definition, ist **Sepsis eine lebensbedrohliche Organdysfunktion, die durch eine fehlregulierte Wirtsantwort auf eine Infektion verursacht wird**. Dabei liegt eine Organdysfunktion

Diese Woche 37/2017

Sepsis – neue Definition, neue Kontroversen

Ausschreibung für die EPIET- und EUPHEM-Kohorte 2018

Neuberufung des Nationalen Referenzzentrums für *Clostridium difficile*

Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten
40. Woche 2017



SOFA-Score	1	2	3	4
Respiration PaO ₂ /FIO ₂ mmHg (kPa)	< 400 (53,3)	< 300 (40)	< 200 (26,7) mit respiratorischer Unterstützung	< 100 (13,3) mit respiratorischer Unterstützung
Koagulation: Thrombozyten (x10 ⁹ /l)	< 150	< 100	< 50	< 20
Leber Bilirubin (µmol/l)	20–32	33–101	102–204	204
Kardiovaskular	MAP < 70 mmHg	Dopamin < 5 oder Dobutamin	Dopamin 5, 1–15,0 oder (Nor)Adrenalin ≤ 0,1	Dopamin >15 oder (Nor)Adrenalin > 0,1
Zentrales Nervensystem Glasgow Coma Score	13–14	10–12	6–9	< 6
Niere Kreatinin (µmol/l) oder Urin-Output	110–170	171–299	300–440 < 500 ml/Tag	440 < 200 ml/Tag

Tab. 1: Sequential-Organ-Failure-Assessment(SOFA)-Score

bei einer akuten Änderung des *Sequential-Organ-Failure-Assessment(SOFA)-Scores* (s. Tab. 1) um mindestens 2 Punkte vor. Bei stationären Patienten geht man von einer Mortalitätsrate von > 10 % ab einem SOFA-Score von 2 aus.⁸ Patienten ohne zugrundeliegende Organdysfunktion wird initial ein SOFA-Score von 0 zugeschrieben. Diese Definition entspricht in etwa der einer „schweren Sepsis“ der älteren Definition. Der Terminus schwere Sepsis soll nicht mehr verwendet werden, denn alle Sepsisformen gehen nach der neuen Definition mit einer Organdysfunktion einher. Die Begriffe „Septikämie“, „Sepsissyndrom“ oder „Bakteriämie“ als Synonym von Sepsis, waren bereits in den älteren Definitionen verlassen worden. Auch die Definition des septischen Schocks wurde geändert. „Septischer Schock“ beschreibt das Auftreten von zirkulatorischen (Aufrechterhaltung des Mittleren Arteriellen Druckes > 65 mmHg nur mit Vasopressoren trotz adäquater Volumensubstitution) und zellulär/metabolischen Dysfunktionen (Laktat > 2 mmol/l), die zu deutlich erhöhten Mortalitätsraten führen.

Dieser Ansicht liegt zugrunde, dass sich gezeigt hat, dass die Sepsis allein durch immunologische Vorgänge nicht ausreichend erklärt wird.⁹ Stattdessen geht man inzwischen davon aus, dass maladaptive metabolische Vorgänge das Ausmaß der Organdysfunktion bestimmen und der Pathogenese zugrunde liegen.^{10,11} Daraus folgt, dass der Erkrankungsverlauf der Sepsis maßgeblich von der Kapazität des Organismus bestimmt wird, Schaden zu begrenzen. Dies wird im Englischen auch als *Tissue Damage Control* bezeichnet.¹² Unterstützt wird dieser Ansatz durch das Fehl-

schlagen von klinischen Studien, die zum Ziel hatten, die Infektions-assoziierte Inflammation zu beeinflussen.¹³⁻¹⁷

Die weithin als SIRS-Kriterien bekannten Parameter: Fieber ($\geq 38,0^{\circ}\text{C}$)/Hypothermie ($\leq 36,0^{\circ}\text{C}$), Tachykardie, Tachypnoe und Leukozytose/Leukopenie (s. Tab. 2), sind nicht mehr Bestandteil der Sepsisdefinition. Die Prädiktion des Sepsisverlaufs anhand der SIRS-Kriterien hatte sich als zu unzuverlässig herausgestellt. Bestätigt wurde diese Ansicht unter anderem durch Churpek et al. die zeigen konnten, dass die Sepsissterblichkeit unabhängig von der Anzahl der vorliegenden SIRS-Kriterien war und jeder achte Patient gar nicht als Sepsisfall erfasst worden wäre.¹⁸ **SIRS-Kriterien sollen jedoch weiter zur klinischen Identifikation von Infektionen herangezogen werden, deren frühzeitige Behandlung die Entwicklung einer Sepsis vermeiden kann. In diesem Kontext ist auch zu betonen, dass die Therapie einer Infektion zeitnah eingeleitet werden muss und nicht erst bei Auftreten einer Organdysfunktion erfolgen darf.**

Sepsis Screening Tool qSOFA

Mit Vorstellung der Definition Sepsis-3 wurde ein neues *Screening Tool* für die Sepsis vorgeschlagen, das als *quick Sequential Organ Failure Assessment Score* (qSOFA) bezeichnet wurde. Im Gegensatz zu einigen veröffentlichten Meinungen möchten wir darauf verweisen, dass der qSOFA nicht Teil der Sepsis-3 Definition ist. Stattdessen wurde der Score für die Konsensuskonferenz genutzt, um das Konzept generell zu überprüfen und hat zum Ziel, die Diagnose einer Sepsis rasch zu erwägen und weitere diagnostische und therapeutische Schritte einzuleiten. SIRS-Krite-

SIRS-Kriterien	qSOFA-Kriterien
<ul style="list-style-type: none"> ▶ Temperatur ($\leq 36^{\circ}\text{C}$ oder $\geq 38^{\circ}\text{C}$) ▶ Herzfrequenz ($\geq 90/\text{min}$) ▶ Atemfrequenz ($\geq 20/\text{min}$/Hyperventilation) ▶ Leukozytose ($\geq 12.000/\text{mm}^3$) oder Leukopenie ($\leq 4.000/\text{mm}^3$) oder mehr als 10% unreife Neutrophile im Differentialblutbild) 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Glasgow Coma Scale von < 14 ▶ Atemfrequenz von > 22/min ▶ Hypotension von RRsys < 100 mmHg

Tab. 2: Gegenüberstellung SIRS- und qSOFA-Kriterien

rien hingegen waren vorher Bestandteil der Sepsisdefinition und besaßen eine zu geringe Spezifität und zu große Sensitivität. So erfüllen fast alle Patienten, die auf eine Intensivstation aufgenommen werden¹⁹ und fast die Hälfte aller Patienten während des Krankenhausaufenthaltes²⁰ ein oder mehrere SIRS-Kriterien. Tachykardie, Fieber, Hypotonie und Leukozytose sind und bleiben unzweifelhaft Zeichen der Infektion. Damit dienen SIRS-Kriterien und der qSOFA unterschiedlichen Zwecken, nämlich einerseits der Früherkennung einer Infektion (SIRS) bzw. einer sich entwickelnden Organdysfunktion (qSOFA).

Ein wesentliches Merkmal der qSOFA-Kriterien ist, dass sie (im Gegensatz zu den SIRS-Kriterien) evidenzbasiert in einer retrospektiven Analyse anhand der Daten von über 70.000 Patienten aufgestellt wurden. Die einzelnen Werte korrelierten dabei entweder mit erhöhter Krankenhausmortalität bzw. einer Aufnahme auf die Intensivstation. Als signifikante *Cut-off* Werte wurden folgende Parameter identifiziert: ein *Glasgow Coma Scale* von < 14 , eine Atemfrequenz von $> 22/\text{min}$ und eine Hypotension von $\text{RR}_{\text{sys}} < 100 \text{ mmHg}$.⁸ qSOFA war ein guter Prädiktor der Krankenhaussterblichkeit (AUROC = 0,81; 95 %-Konfidenzintervall 0,80–0,82). Patienten außerhalb von Intensivstationen mit mindestens 2 qSOFA-Punkten hatten außerdem eine 3- bis 14-fach höhere Krankenhaussterblichkeit im Vergleich zu Patienten mit weniger qSOFA-Punkten. Eine retrospektive Validierung erfolgte anhand von 4 weiteren Kohorten. Eine kürzlich veröffentlichte prospektive Studie mit 152 Patienten bei denen eine Infektion vermutet wurde, zeigt, dass die Anwendung des qSOFA den SIRS-Kriterien hinsichtlich der Prädiktion von Mortalität und der Erforderlichkeit einer Aufnahme auf eine Intensivstation überlegen war.²¹

Ziel des qSOFA ist es dabei nicht, komplexere und genauere Scores wie NEWS, MEWS¹⁸ oder SOFA zu ersetzen. Stattdessen soll eine einfache, rasche und unkomplizierte Identifizierung von Patienten mit potenziell schweren Infektionsverläufen allein mit klinischen Mitteln möglich werden. Auffällig ist dabei die Ähnlichkeit des qSOFA zum CRB-65, der bereits seit Jahren zur Risikostratifizierung routinemäßig bei ambulant erworbener Pneumonie eingesetzt wird.²² Auch der CRB-65 verwendet die Parameter mentaler Status, Atemfrequenz, Blutdruck und das Alter. Die Übereinstimmung der Variablen zwischen CRB-65 und dem SOFA-Score ist frappierend. Die Diskrepanz der Grenzwerte ist für die Variable Blutdruck (CRB-65: $< 90 \text{ mmHg}$, qSOFA $< 100 \text{ mmHg}$) eher marginal; bei der Atemfrequenz (CRB-65: $> 30/\text{min}$; qSOFA: $> 22/\text{min}$) jedoch klinisch relevant. Über die Ursache dieses Unterschiedes kann nur spekuliert werden. Eine mögliche Erklärung lautet, dass bei einer Pneumonie die Lunge immer primär durch den Erreger und der lokalen Entzündung geschädigt wird, und eine geringfügige Erhöhung der Atemfrequenz nicht zwangsläufig Ausdruck einer Organschädigung durch systemische Inflammation mit sekundärem Organschaden sein muss.²² Die Ähnlichkeit von qSOFA

und CRB-65, die an unterschiedlichen Patientenkohorten (Sepsis vs. Pneumonie) unter verschiedenen Betrachtungsweisen entwickelt wurden, ist plausibel, da die Pneumonie die häufigste Ursache einer Sepsis ist. Dies unterstreicht die Validität einer klinisch rasch erfassbaren Organdysfunktion für die Prognose des Schweregrades im Verlauf der Infektion. Somit kann davon ausgegangen werden, dass die Beurteilung der Organdysfunktion, wie sie anhand des qSOFA vorgeschlagen wird, unabhängig bereits validiert wurde. Erste retrospektive Studien mit kleinen Kohorten, die eine Überlegenheit des qSOFA gegenüber CRB-65 hinsichtlich der Letalität und einer Aufnahme auf einer Intensivstation bei Pneumonie zeigen, müssen jedoch prospektiv und multizentrisch weiter validiert werden. Eine Verbesserung der Vorhersagekraft des qSOFA analog zum CRB konnte durch Ergänzung um den Faktor „Alter“ verbessert werden.^{23,29}

Kontroversen

Die neue Sepsisdefinition und der qSOFA wurden von vielen Fachgesellschaften übernommen. Gleichzeitig begann eine lebhafte Debatte vor allem bei Intensiv- und Notfallmedizinern und Infektiologen. Kritisiert wurde unter anderem, dass die inzwischen gut etablierten SIRS-Kriterien angeblich ersetzt werden und Kliniker nicht mit dem neuen Screeninginstrument vertraut seien. Daher könne es bei alleiniger Anwendung des qSOFA zur Verzögerung der frühen Identifikation und Behandlung mit nachfolgend erhöhter Mortalität kommen. Außerdem würde der qSOFA die frühen Phasen der Sepsis, in denen möglicherweise noch keine Organdysfunktion vorliegt, nicht abbilden. So beschreiben Haydar et al., dass bis zum Erfassen des qSOFA-Scores fast doppelt soviel Zeit verging als zum Erfassen der SIRS-Kriterien (84 min vs. 47,1 min).²⁴ Das ist umso erstaunlicher, als dass der qSOFA ohne Laborunterstützung allein durch die klinische Untersuchung rasch erfasst werden kann.²⁴ Bei näherem Blick in die Studie zeigt sich, dass es nicht klar ist, inwiefern die Kriterien bereits bei Eintreffen in die Notaufnahme vorlagen und erfasst wurden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die SIRS-Kriterien nicht mehr Bestandteil der Sepsisdefinition sind. So lange der Mangel an Sensitivität und Spezifität beachtet wird, sind sie aber weiterhin sinnvoll um Patienten mit einer Infektion frühzeitig zu identifizieren. Der qSOFA dient darüber hinaus als Screening-Werkzeug um Patienten mit Organversagen rechtzeitig zu erkennen, bei denen eine Sepsis vorliegen könnte.

Neue Definition – neue Therapien?

Eine neue Definition führt nicht automatisch zu neuen Therapien. Gerade am Beispiel der Sepsis zeigt sich jedoch wie eine Definition die Entwicklung von Therapieansätzen vorantreibt. Die Tatsache, dass die Inflammationsreaktion im Mittelpunkt der Betrachtung stand und vielversprechende tierexperimentelle Daten vorlagen, führte zu mehreren nicht erfolgreichen Studien, in denen das Überleben

der Patienten durch Beeinflussung der Zytokinantwort verbessert werden sollte. Die Sepsistherapie ruht stattdessen weiterhin auf den 3 Pfeilern: zeitnaher Breitspektrantibiose, Fokussanierung und supportiver Organersatztherapie. Auch bei adäquater Antibiotikatherapie stirbt jeder vierte Patient mit Sepsis, bei septischem Schock sogar bis zu jeder zweite Patient an den Folgen des Organversagens. Im Hinblick auf die steigenden Raten der Antibiotikaresistenzen auch gegen neue Antibiotika ist davon auszugehen, dass ohne innovative Therapieansätze, keine wesentliche Verbesserung eintreten wird.

Unter Berücksichtigung der neuen Definition der Sepsis als Organ dysfunktion rückt ein langer übersehener Abwehrmechanismus gegen Infektionen in den Vordergrund. Krankheitstoleranz oder Resilienz bezeichnet eine Abwehrstrategie, die in der Botanik seit über 120 Jahren bekannt ist²⁵ und auf Mechanismen beruht, die den Infektionsschaden reduzieren, ohne direkt gegen die pathogenen Mikroorganismen gerichtet zu sein.^{26,27} Die pharmakologische Manipulation von Resilienz stellt einen neuen Ansatz dar, um das Überleben von Patienten mit Infektionserkrankungen und somit auch Sepsis zu verbessern und deren Krankheitsfolgen zu verringern. Im Gegensatz zu den herkömmlichen antiinfektiven Strategien ist ein wesentlicher Vorteil, dass kein Selektionsdruck auf die pathogenen Mikroorganismen ausgeübt werden sollte und dadurch die Entstehung von Resistenzen gegen die eingesetzten Mittel unwahrscheinlich ist. Tierexperimentelle Sepsisstudien zeigen, dass dieser Ansatz durchaus erfolgreich sein kann.^{11,28} So können Anthrazykline, eingesetzt in einer deutlich geringeren Dosis als im Rahmen einer Chemotherapie üblich, die DNA-Schadensantwort aktivieren und die Sterblichkeit bei polymikrobieller Peritonitis und Pneumonie verringern.²⁸ Wir konnten kürzlich zeigen, dass auch Apoferritin in der Sepsis eingesetzt werden kann, ohne eine antimikrobielle Wirkung zu haben.¹¹ Dies ist in Einklang mit der neuen Sepsisdefinition und zeigt, dass Arzneimittel unter Umständen in geringeren Dosen und bei veränderter Indikation die zelluläre Schadensantwort induzieren können, so dass begleitend auch der Sepsisschaden verringert werden kann. Es ist daher möglich, dass durch die Erforschung von Resilienzmechanismen und durch zukünftige klinische Studien neue Therapieprinzipien die wirtsspezifisch in die Pathogenese eingreifen, aufgedeckt werden können.

Literatur

- Rhodes A, Phillips G, Beale R, et al.: The Surviving Sepsis Campaign bundles and outcome: results from the International Multicentre Prevalence Study on Sepsis (the IMPress study). *Intensive Care Med* 2015;41(9):1620–8. doi:10.1007/s00134-015-3906-y
- Adhikari NK, Fowler RA, Bhagwanjee S, Rubenfeld GD: Critical care and the global burden of critical illness in adults. *Lancet* 2010;376(9749):1339–46. doi:10.1016/S0140-6736(10)60446-1
- Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, et al.: Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193(3):259–72. doi:10.1164/rccm.201504-0781OC
- Stevenson EK, Rubenstein AR, Radin GT, Wiener RS, Walkey AJ: Two decades of mortality trends among patients with severe sepsis: a comparative meta-analysis*. *Crit Care Med* 2014;42(3):625–31. doi:10.1097/CCM.000000000000026
- Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al.: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992;101(6):1644–55
- Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al.: 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003;31(4):1250–6. doi:10.1097/01.CCM.0000050454.01978.3B
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al.: The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama* 2016;315(8):801–10. doi:10.1001/jama.2016.0287
- Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al.: Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama* 2016;315(8):762–74. doi:10.1001/jama.2016.0288
- Deutschman CS, Tracey KJ: Sepsis: current dogma and new perspectives. *Immunity* 2014;40(4):463–75. doi:10.1016/j.immuni.2014.04.001
- Cohen J, Vincent JL, Adhikari NK, et al.: Sepsis: a roadmap for future research. *The Lancet Infectious diseases* 2015;15(5):581–614. doi:10.1016/S1473-3099(15)70112-X
- Weis S, Carlos AR, Moita MR, et al.: Metabolic Adaptation Establishes Disease Tolerance to Sepsis. *Cell* 2017;169(7):1263–75 e14. doi:10.1016/j.cell.2017.05.031
- Soares MP, Gozzelino R, Weis S: Tissue damage control in disease tolerance. *Trends in immunology* 2014;35(10):483–94. doi:10.1016/j.it.2014.08.001
- Cohen J, Carlet J: INTERSEPT: an international, multicenter, placebo-controlled trial of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor-alpha in patients with sepsis. International Sepsis Trial Study Group. *Crit Care Med* 1996;24(9):1431–40
- Clark MA, Plank LD, Connolly AB, et al.: Effect of a chimeric antibody to tumor necrosis factor-alpha on cytokine and physiologic responses in patients with severe sepsis – a randomized, clinical trial. *Crit Care Med* 1998;26(10):1650–9
- Presneill JJ, Harris T, Stewart AG, Cade JF, Wilson JW: A randomized phase II trial of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor therapy in severe sepsis with respiratory dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(2):138–43. doi:10.1164/rccm.2009005
- Opal SM, Fisher CJ Jr, Dhainaut JF, et al.: Confirmatory interleukin-1 receptor antagonist trial in severe sepsis: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. The Interleukin-1 Receptor Antagonist Sepsis Investigator Group. *Crit Care Med* 1997;25(7):1115–24
- Schulte W, Bernhagen J, Bucala R: Cytokines in sepsis: potent immunoregulators and potential therapeutic targets – an updated view. *Mediators Inflamm* 2013;2013:165974. doi:10.1155/2013/165974
- Churpek MM, Snyder A, Han X, et al.: qSOFA, SIRS, and Early Warning Scores for Detecting Clinical Deterioration in Infected Patients Outside the ICU. *Am J Respir Crit Care Med* 2016. doi:10.1164/rccm.201604-0854OC
- Sprung CL, Sakr Y, Vincent JL, et al.: An evaluation of systemic inflammatory response syndrome signs in the Sepsis Occurrence In Acutely Ill Patients (SOAP) study. *Intensive Care Med* 2006;32(3):421–7. doi:10.1007/s00134-005-0039-8
- Churpek MM, Zdravcevic FJ, Winslow C, Howell MD, Edelson DP: Incidence and Prognostic Value of the Systemic Inflammatory Response Syndrome and Organ Dysfunctions in Ward Patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192(8):958–64. doi:10.1164/rccm.201502-0275OC
- Finkelsztejn EJ, Jones DS, Ma KC, et al.: Comparison of qSOFA and SIRS for predicting adverse outcomes of patients with suspicion of sepsis outside the intensive care unit. *Critical care* 2017;21(1):73. doi:10.1186/s13054-017-1658-5

22. Kolditz M, Scherag A, Rohde G, et al.: Comparison of the qSOFA and CRB-65 for risk prediction in patients with community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med* 2016. doi:10.1007/s00134-016-4517-y
23. Bauer TT, Ewig S, Marre R, Suttrop N, Welte T: CRB-65 predicts death from community-acquired pneumonia. *J Intern Med* 2006;260(1):93–101. doi:10.1111/j.1365-2796.2006.01657.x.
24. Haydar S, Spanier M, Weems P, et al.: Comparison of qSOFA score and SIRS criteria as screening mechanisms for emergency department sepsis. *Am J Emerg Med* 2017. doi:10.1016/j.ajem.2017.07.001.
25. Cobb NA: Contributions to aneconomic knowledge of Australian rusts (Uredineae). *Agr. Gas. N. S. W. Sydney: C. Potter, govt. printer, 1894:239–50*
26. Schneider DS, Ayres JS: Two ways to survive infection: what resistance and tolerance can teach us about treating infectious diseases. *Nat Rev Immunol* 2008;8(11):889–95
27. Medzhitov R, Schneider DS, Soares MP: Disease Tolerance as a Defense Strategy. *Science* 2012;335:936–41
28. Figueiredo N, Chora A, Raquel H, et al.: Anthracyclines induce DNA damage response-mediated protection against severe sepsis. *Immunity* 2013;39(5):874–84. doi:10.1016/j.immuni.2013.08.039
29. Weis S, Dickmann P, Pletz MW, Coldewey SM, Gerlach H, Bauer M: Sepsis 2017, „Neue Definitionen-neue Konzepte“. *DIVI* 2017;8(3)
- ***,*** PD Dr. Sebastian Weis | **,*** Prof. Mathias W. Pletz | ***,*** Prof. Michael Bauer
*Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Universitätsklinikum Jena
** Integriertes Forschungs- und Behandlungszentrum „Sepsis und Sepsisfolgen“, Universitätsklinikum Jena
*** Zentrum für Infektionsmedizin und Krankenhaushygiene, Universitätsklinikum Jena
- Transparenz:** SW hat Honorare von MSD und Infectopharm erhalten. MWP hat an nationalen und internationalen *Advisory Boards* von Pfizer, Novartis, Basilea und Cubist teilgenommen und Vortragshonorare dieser Firmen erhalten. MB hat an *Advisory Boards* von Abbott teilgenommen und Honorare von CSL Behring und HepaWash erhalten. Das Integrierte Forschungs- und Behandlungszentrum „Sepsis und Sepsisfolgen“, Universitätsklinikum Jena wird durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung, BMBF, Förderkennzeichen 01EO1502 gefördert.
- Korrespondenz: Sebastian.Weis@med.uni-jena.de
- Vorgeschlagene Zitierweise:
Weis S, Pletz MW, Bauer M: Sepsis – neue Definition, neue Kontroversen *Epid Bull* 2017;37:415–419 | DOI 10.17886/EpiBull-2017-049

Ausschreibung für die EPIET- und EUPHEM-Kohorte 2018

Das *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) hat die Stellen für den Jahrgang 2018 des zweijährigen ECDC Fellowship Programms ausgeschrieben, also EPIET (*European Programme for Intervention Epidemiology Training*) und EUPHEM (*European Public Health Microbiology Training Programme*): <https://ecdc.europa.eu/en/news-events/call-ecdc-fellowship-programme-epiet-euphem-cohort-2018>.

Bewerbungsfrist ist der 15. Oktober 2017,
Arbeitsbeginn ist der 11. September 2018.

Die **Bewerbungsfrist endet fast zwei Monate früher** als für den Jahrgang 2017, da das ECDC im April 2018 umzieht und die Bewerberauswahl früher abschließen muss.

Die Ausbildung findet in nationalen und regionalen Public-Health-Instituten der EU-Mitgliedsstaaten statt und beinhaltet unter anderem folgende Schwerpunkte: Untersuchung von Ausbrüchen, Surveillance von Infektionskrankheiten, angewandte Forschung sowie die Kommunikation von wissenschaftlichen Ergebnissen. Nähere Informationen zum ECDC Fellowship Programme finden sich unter <https://ecdc.europa.eu/en/about-us/work-us/fellowship-programme-epiet-and-euphem-paths>.

Die Postgraduierenausbildung für Angewandte Epidemiologie (PAE) arbeitet als EPIET-assoziiertes Programm eng mit diesen Ausbildungsprogrammen zusammen.

Ansprechpartner am Robert Koch-Institut für EUPHEM sind Dr. Astrid Lewin und Dr. Andrea Hauser und für EPIET Dr. Katharina Alpers und Dr. Christian Winter

Nationale Referenzzentren und Konsiliarlabore

Neuberufung des Nationalen Referenzzentrums für *Clostridium difficile*

Im Rahmen der Evaluation der Nationalen Referenzzentren (NRZ) und Konsiliarlabore (KL) im Jahr 2016 wurde eine Neuausschreibung des KL für *Clostridium difficile* als NRZ für *Clostridium difficile* empfohlen. Nach einem Auswahlverfahren wurde das NRZ für *Clostridium difficile* zum 1. September 2017 an den Standorten Universitätsklinikum des Saarlandes Homburg (Dr. Fabian Berger, Prof. Dr. Barbara Gärtner), Universitätsklinikum Münster (Prof. Dr. Alexander Mellmann) und Christophorus-Kliniken Coesfeld (Prof. Dr. Lutz von Müller) berufen. Als Leiterin des NRZ für *Clostridium difficile* wurde Prof. Dr. Barbara Gärtner berufen.

Kontaktdaten

Institution: Universitätsklinikum des Saarlandes
Institut Hygiene
Kirrbergerstraße / Gebäude 43
66421 Homburg/Saar

Ansprechpartner: Prof. Dr. Barbara Gärtner (Leiterin)
Dr. Fabian Berger

Telefon: 06841 16–13915 (Leitung)
–23912 (Labor), –23900 (Sekretariat)

Telefax: 06841 16–23985

E-Mail: clostridium.difficile@uks.eu

Homepage: www.uniklinikum-saarland.de/einrichtungen/kliniken_institute/infektionsmedizin/medizinische_mikrobiologie_und_hygiene/krankenhaushygiene/nationales_referenzzentrum_fuer_clostridium_difficile/

Angaben zum Leistungsangebot finden sich in der Liste aller NRZ und KL unter www.rki.de/nrz-kl.