

# Sepsis und septischer Schock

*Was bringt die Forschung im nächsten Jahrzehnt?*

Hardy-Thorsten Panknin, Berlin; Bernhard Heising, Stefan Schröder, Düren



Abnehmen Blutkultur © B. Heising

## Zusammenfassung

Die Prognose der schweren Sepsis und des septischen Schocks hat sich im letzten Jahrzehnt nachweislich verbessert. Die Ursache hierfür lag vor allem in der Entwicklung eines strukturierten, intensivmedizinischen Managements mit sogenannten Behandlungspfaden. Unbefriedigend bleiben die langsame Diagnostik und die fehlende Beeinflussbarkeit des generalisierten Endothelschadens.

*Schlüsselwörter:* zukünftige Sepsisforschung, Sepsisdiagnostik, Sepsistherapie

## Einleitung

Rivers und Mitarbeiter haben 2001 publiziert, dass eine frühe zielorientierte Stabilisierung der Hämodynamik (Early goal directed therapy, EGDT) mit den Zielparametern ZVD 8–12 mmHg, MAD  $\geq$  65 mmHg und  $S_{cv}O_2 \geq 70\%$  bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock zur Reduktion der Sterblichkeit an Tag 60 im Vergleich zur Standardtherapie (ST) führt (44,3 % vs. 56,9 %) [1]. Drei aktuelle Sepsisstudien [2, 3, 4] mit einem multizentrischen Ansatz und großen Patientenkollektiven zur Überprüfung des von Rivers etablierten Konzeptes ergaben keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen EGDT und ST bezüglich 60- beziehungsweise 90-Tages-Letalität. Dabei war die Sterblichkeit in den aktuellen Studien im Vergleich zur Rivers-Studie insgesamt niedriger, was auf eine verbesserte Diagnostik und optimierte Therapiestrategie in den letzten 14 Jahren zurückzuführen ist. Zusätzlich zeigte der Vergleich ein deutlich restriktiveres Volumenmanagement innerhalb der ersten sechs Stunden nach Randomisierung und

## Abstract

The prognosis of severe sepsis and septic shock has demonstrably improved over the last decade due to the development of a structured ICU management with clinical pathways. The slow diagnostic procedures and the lacking therapeutical influence on the generalized endothelial damage remains unsatisfactory.

*Keywords:* Future sepsis research, sepsis diagnostics, sepsis therapy

stattdessen eine großzügigere Vasopressortherapie in den aktuellen Arbeiten.

Überdies wiesen die aktuellen Studien mit  $\geq 97\%$  einen hohen Anteil früher Antibiotikagabe innerhalb der ersten sechs Stunden auf (Rivers, EGDT 86 %, ST 92 %). Unter den Bedingungen kontrollierter Studien mit erfahrenen Teams war in den aktuellen Studien im Gegensatz zu Rivers die Steuerung der Volumen- und Vasopressortherapie ohne ZVK, invasiver Druckmessung und  $S_{cv}O_2$ -Messung erfolgreich möglich. Damit muss eine Neubewertung der Zielparameter in der frühen Diagnostik und Therapie der schweren Sepsis erfolgen, wobei das Konzept eines raschen protokollbasierten Vorgehens zur hämodynamischen Stabilisierung weiter Bestand hat. Dafür ist eine adäquate Volumentherapie mit Vermeidung einer Volumenüberlastung mit geeigneten Methoden zur Einschätzung der Volumenreagibilität, zum Beispiel passiver Beinhebeversuch, Bestimmung dynamischer Vorlastparameter (arterielle Pulsdruckvariation oder Schlagvolumenvariation) oder die Sonographie der V. cava inferior, erforderlich. Die Früherkennung der Sepsis durch eine klinische

Untersuchung sowie Bestimmung von Vitalfunktionen und Laktat bleibt entscheidendes Kernelement der erfolgreichen Therapie. Dazu kommt die Identifikation des Infektfokus mit Sanierung und frühzeitiger Antibiotikatherapie. Es ist im Wesentlichen der Optimierung des intensivmedizinischen Managements zu verdanken, dass die Mortalität der Sepsis in den Industrienationen im letzten Jahrzehnt deutlich zurückgegangen ist. So zeigte beispielsweise eine nationale Studie auf Intensivstationen in Australien und Neuseeland, dass die Sepsismortalität im Laufe von 13 Jahren (zwischen 1999 und 2012) um 47,5 % gesunken ist. Die letzten Mortalitätsdaten aus 2012 zeigten noch eine Mortalität von 18,4 %. Die Autoren betonen jedoch, dass diese relativ niedrige Mortalität vermutlich nur in den Industrienationen bei frühzeitiger Antibiotikatherapie und optimalem supportivem Management zu erreichen ist. In Entwicklungs- und Schwellenländern ist mit einer wesentlich ungünstigeren Prognose zu rechnen. Dramatische Einzelverläufe sind aber hierzulande immer wieder anzutreffen (Abbildung 1).

### Zukünftige Forschungsthemen

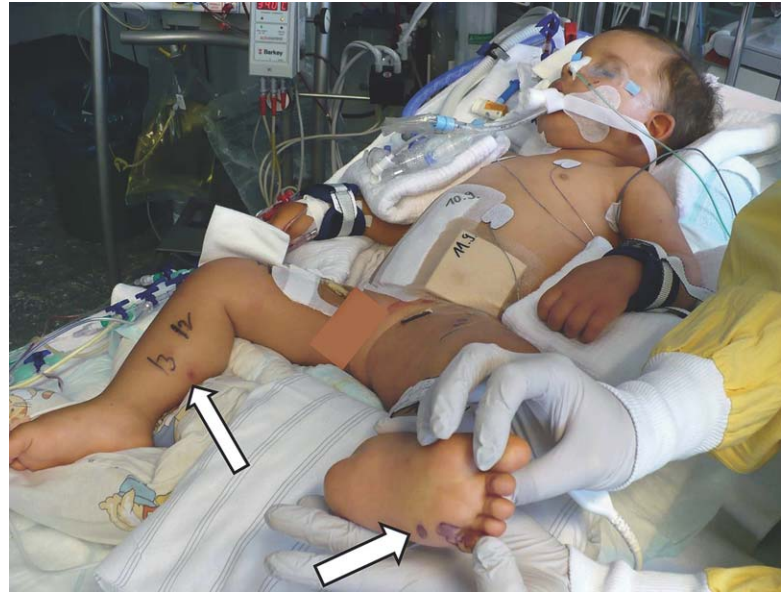
Trotz dieser Verbesserungen bleiben viele Fragen des Sepsismanagements ungelöst. Die Blutkulturdiagnostik basiert weiterhin auf der für heutige Verhältnisse zu langsamen Kulturmethode, die meist erst nach drei bis vier Tagen eine Erregerdiagnose mit Antibiogramm ermöglicht. Auch die zunehmende Problematik resistenter Erreger führt zu neuen Problemen. Bisher als relativ breit und sicher angesehene Antibiotikakombinationen, die bei Patienten mit schwerer Sepsis als Erstlinientherapie eingesetzt werden, verlieren zunehmend ihre Wirksamkeit. Ursache sind die immer häufiger auftretenden resistenten Bakterien wie Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) und die zunehmenden Gram-negativen Stäbchenbakterien mit breiter  $\beta$ -Laktam-Resistenz. Neue Antibiotika sind nur vereinzelt in Sicht.

Schließlich sind auch pathophysiologische Vorgänge im Rahmen der Sepsis nur unzureichend beeinflussbar. Durch die massive Mediatorenausschüttung kommt es zu einer allgemeinen Endothelschädigung mit einem ausgeprägten Kapillarleck, was durch die oben genannten supportiven intensivmedizinischen Maßnahmen nur symptomatisch, aber bisher nicht kausal behandelt werden kann (Abbildung 2).

Abbildung 2 zeigt schematisch die Fehlreaktion des Immunsystems mit gestörtem Gleichgewicht pro- und antiinflammatorischer Mechanismen mit Auswirkungen auf die unterschiedlichen Organsysteme – modifiziert nach Bone et al. [5]. In einer aktuellen Übersichtsarbeit stellte kürzlich ein internationales Autorenteam von Sepsisexperten und Grundlagenforschern die Forschungsthemen vor, von denen im nächsten Jahrzehnt neue therapeutische Ansätze zu erhoffen sind [6]. Auf wichtige Kernbotschaften wird im Folgenden eingegangen.

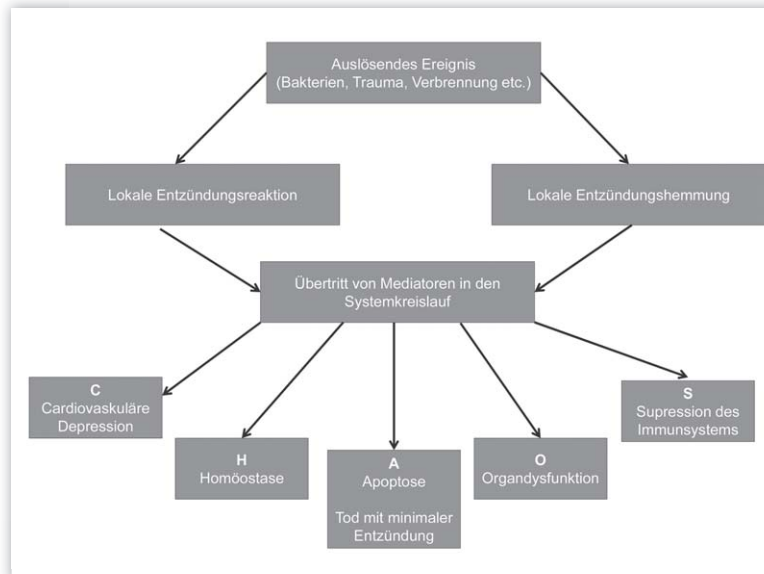
### Unübersehbare Publikationsflut zur Sepsis

Die Autoren stellen zunächst das große Problem dar, dass es aufgrund der in den letzten Jahren eingetretenen Publikationsflut zur Sepsis für den klinischen Intensivmediziner kaum noch möglich ist, brauchbare und praxisnahe Entwicklungen von unnützen oder klinikfernen Ergebnissen abzugrenzen. Gibt man das Suchwort „Sepsis“ in die medizinische Datenbank PubMed ein, so werden für den



**Abbildung 1:** Kleinkind mit schwerer Sepsis auf der Intensivstation. An der Haut ist es zu sepsis-bedingten Blutungen gekommen (Pfeile).

© Prof. Dr. med. M. Trautmann, Neu-Ulm



**Abbildung 2:** Ablaufdiagramm Sepsis

© H.-T. Panknin

Zeitraum 1975–1985 insgesamt 6.500 Publikationen genannt. Für den Zeitraum 1996 bis 2006 hat sich diese Zahl bereits nahezu verdreifacht, nämlich auf 20.000. Trotz dieser intensiven Bemühungen der Forschung sind alle bis zur Anwendungsreife gelangten neuen Medikamente bereits recht rasch wieder aus der Klinik verschwunden, da sie sich im Praxistest entweder als unwirksam oder zu nebenwirkungsreich erwiesen haben. Ein Beispiel hierfür ist das als bahnbrechend angesehene Medikament Xigris® (aktiviertes Protein C), dessen Entwicklung viele Millionen Dollar verschlang. Xigris® konnte sich nur circa zehn Jahre auf dem internationalen Markt behaupten und wurde 2011 wegen fehlendem Nachweis eines Überlebensvorteils in Folgestudien von der Herstellerfirma zurückgezogen.

Erstautoren, Jahr	Korrekte Erregeridentifikation	Probleme/Kommentar
La Scola et al., 2009	76 %	Ungenügende Identifikation von Viridans-Streptokokken
Prod'hom et al., 2010	78,7 %	99 % korrekte Identifikation auf Speziesebene
Christner et al., 2010	87 %	Fehlidentifikation Gram-positiver Bakterien. Gesamte Testdauer 100 min
Ferroni et al., 2010	90,8 %	Streptococcus mitis und Streptococcus pneumoniae oft nicht unterscheidbar
Lagacé-Wiens et al., 2012	85,2 %	Keine Fehlidentifikationen. Zeitvorteil gegenüber Subkultur 30 h
Clerc et al., 2013	86,7 %	Gute Identifikation bei Gram-negativen Bakterien, Einfluss auf die klinische Therapie bei 35 % der Patienten
Clerc et al., 2014	94,5 %	Sehr gute Identifikation bei S.-aureus-Bakteriämien. Die MALDI-TOF-Technik wurde in dieser Studie mit der GeneXpert PCR auf MRSA kombiniert
Verroken et al., 2014	81,1 %	Ungenügende Identifikation von Streptococcus spp. (nur 65,4 % korrekt erkannt)

**Tabelle 1:** Ergebnisse der direkten MALDI-TOF-Testung von Blutkulturen

## Beschleunigung der Sepsisdiagnostik

Es ist heute unstrittig, dass eine möglichst frühzeitige, den verursachenden Erreger optimal erfassende Antibiotikatherapie den deletären Verlauf einer Sepsis weitgehend verhindern kann. So zeigte die klinische Studie von Kumar et al., dass bei einer sehr früh begonnenen Antibiotikatherapie innerhalb von einer Stunde nach Diagnose beziehungsweise dem hochgradigen Verdacht auf eine Sepsis die Sepsismortalität nur 22 % betrug, während sie bei einer Verzögerung um sechs Stunden auf 60 % anstieg [7].

Dieser Erkenntnis steht das Problem gegenüber, dass in der Frühphase einer Sepsis eine klinische Abgrenzung gegenüber anderen systemischen Entzündungsreaktionen (Systemic inflammatory response syndrome, SIRS) ohne infektiologische Ursache nur schwer möglich ist. Die Haut des Sepsispatienten ist kühl und marmoriert, der arterielle Mitteldruck niedrig. Unter Umständen besteht statt Fieber Untertemperatur. Bei hochbetagten Patienten treten oft keine Abweichungen der Körpertemperatur auf. Das Sensorium der Patienten kann leicht eingetrübt sein, oft präsentiert sich der Patient mit einer psychischen Verlangsamung oder ist zeitlich und örtlich desorientiert. Die Atmung kann beschleunigt sein. Durchblutungsstörungen des Magen-Darm-Trakts können zu Erbrechen oder Durchfall führen. Alle diese Befunde sind für eine Sepsis nicht spezifisch, sondern können auch bei einem Herzinfarkt oder einer Lungenembolie beobachtet werden. Aufschluss darüber, ob ein bakterieller Erreger das Geschehen verursacht, kann die Blutkultur geben. Auch wenn sie sofort nach Eintreffen des Patienten abgenommen wird, hat diese jedoch eine Latenz von circa zwei bis drei Tagen bis zum kompletten Befund mit Antibiogramm. Die Entwicklung von Alternativen zur konventionellen Blutkultur ist daher eine der höchsten Prioritäten der Forschung.

### Merke:

*Um eine Sepsis zu diagnostizieren, sollen Blutkulturen angelegt werden. Nur so können die Erreger, die zur Sepsis geführt haben, identifiziert*

*und deren Resistenz bestimmt werden. Werden zu wenige Blutkulturen abgenommen, leidet die Qualität der Diagnostik und Behandlung, weil nur empirisch – und damit vor allem bei steigenden Resistenzen mitunter falsch – und nicht nach Antibiogramm behandelt werden kann [8, 9].*

## Schnelle Erregerdiagnostik aus Blutproben

Die Autoren geben einen Überblick über die zwei derzeit am weitesten entwickelten Verfahren. Zum einen ist es möglich, durch direkte Anwendung der MALDI-TOF-Technik aus Blutproben eine frühe Erregerdiagnose zu erreichen. MALDI-TOF bedeutet „matrix-associated laser desorption ionization – time of flight mass spectrometry“. Bei diesem Verfahren werden im Vakuum Erreger mit Laserstrahlen beschossen, deren Proteinbruchstücke beschleunigt und aufgrund ihrer spezifischen Fluggeschwindigkeit identifiziert. Viele moderne mikrobiologische Labore wenden diese Technik bereits zur Identifizierung von Erregern an, die im konventionellen Kulturverfahren angewachsen sind. Wird die MALDI-TOF-Methode jedoch unmittelbar auf eine Blutprobe angewendet, kann die Wartezeit auf das Kulturergebnis überbrückt und die Speziesdiagnose sofort an den Kliniker übermittelt werden. Damit ist es zum einen möglich, das Krankheitsbild definitiv als erregerbedingte Sepsis einzuordnen, andererseits die Antibiotikatherapie an den Erreger anzupassen.

## MALDI-TOF: Direkte Anwendung auf Blutproben

Wie Tabelle 1 zeigt, ist die direkte MALDI-TOF-Methode bereits in mehreren klinischen Studien geprüft worden. Im Mittel wurde eine mehr als 80%ige Treffergenauigkeit erzielt. Das Problem ist offensichtlich die Identifikation von Streptokokken und Pilzspezies, die nur unzuverlässig detektiert werden. Klinisch dürfte dies jedoch

Spezies	Gesamtzahl positiver Testergebnisse	SeptiFastR positiv, BK positiv	SeptiFastR positiv, BK negativ	SeptiFastR negativ, BK positiv	% Übereinstimmung
<b>Gram-positive Bakterien</b>					
<b>Enterococcus faecalis</b>	8	7	0	1	87,5
<b>Enterococcus faecium</b>	4	1	2	1	25,0
<b>Staphylococcus aureus</b>	31	23	8	0	74,2
<b>Koagulase-negative Staphylokokken</b>	79	48	23	8	60,8
<b>Streptococcus pneumoniae</b>	2	1	0	1	50,0
<b>Andere Streptokokken</b>	3	1	1	1	33,0
<b>Gram-negative Bakterien</b>					
<b>Enterobacter species</b>	12	7	5	0	58,3
<b>Escherichia coli</b>	6	5	1	0	83,3
<b>Klebsiella spp.</b>	27	12	14	1	44,4
<b>Pseudomonas aeruginosa</b>	44	18	24	2	41,0
<b>Serratia marcescens</b>	7	4	2	1	57,1
<b>Stenotrophomonas maltophilia</b>	4	2	2	0	50,0
<b>Pilze</b>					
<b>Candida albicans</b>	12	4	6	2	33,0
<b>Candida parapsilosis</b>	13	6	7	0	46,2
<b>Alle positiven Tests</b>	267	143	97	27	53,6

**Tabelle 2:** Ergebnisse des SeptiFastR-Tests bei Blutproben bzw. Blutkulturen von Neugeborenen (nach [12])

eine relativ geringe Rolle spielen, da eine primäre Pilzsepsis meist nur bei speziellen Patientengruppen (hämato-onkologischen Patienten und Transplantatempfängern mit Immunsuppression) auftritt. Streptococcus spp. wiederum sind üblicherweise durch die ungezielte Primärtherapie abgedeckt, da diese in der Regel ein  $\beta$ -Laktam-Antibiotikum enthält. Insofern dürfte es sich lohnen, die direkte Anwendung von MALDI-TOF zu optimieren und für klinische Testprotokolle weiterzuentwickeln. Da MALDI-TOF lediglich die Speziesdiagnose „Staphylococcus aureus“ ermöglicht, ohne eine Aussage zu machen, ob ein MRSA-Keim vorliegt, haben Clerc et al. [10] in einer groß angelegten Studie die MALDI-TOF-Methode mit einer direkten mecA-Gen-PCR aus Blutproben kombiniert. Dadurch gelang es, MRSA-Bakteriämien mit guter Treffsicherheit frühzeitig zu entdecken (Tabelle 1).

## Molekulare Sepsistests

Eine zweite Methode, die allerdings nach einer initialen Euphorie in den letzten Jahren eher wieder auf dem Rückzug zu sein scheint, ist die direkte Amplifikation von Erreger-DNA aus Blutproben. Diese Methode wird auch als „molekulare“ Blutkultur bezeichnet. Auf dem Markt sind vier kommerzielle Tests erhältlich, deren Testprinzip darauf beruht, dass die in den Proben vermutete bakterielle DNA extrahiert und amplifiziert wird. Es handelt sich um die Systeme SeptiFast®, Vyoo®, SepsiTest® und MRSA/SA Xpert®. Der letztgenannte Test basiert allerdings lediglich auf einer Schmalspur-PCR, die nur Staphylococcus aureus erfasst, dabei aber immerhin Methicillin-sensible Stämme (MSSA) von Methicillin-resistenten Stämmen (MRSA) differenziert. Eine breitere Diagnostik bietet der SeptiFast®-Test, der

gezielt die DNA von 25 vorgegebenen Bakterien- und Pilzspezies amplifiziert. Die Auswahl dieser Spezies wurde getroffen, weil sie auf Intensivstationen am häufigsten in Blutkulturen vorkommen. Beim SepsisTest® wird dagegen das bei allen Bakterien vorkommende 16S-RNA-Gen amplifiziert. Die Speziesbestimmung erfolgt bei diesem Test durch nachfolgende Sequenzierung des DNA-Materials in positiven Proben. Auf diese Weise kann der SepsisTest® >300 verschiedene pathogene Erreger entdecken.

### Zu hohe Sensitivität der molekularen Blutkultur?

Ein Problem, das sich bei allen Studien mit den molekularen Systemen zeigte, ist die Tatsache, dass bei erwachsenen Intensivpatienten etwa 20–30 % mehr positive Proben vorkommen als bei der konventionellen Blutkultur. Die Erklärung dafür ist vermutlich von Fall zu Fall unterschiedlich. Zum einen ist es möglich, dass die Erreger bei der komplexen Präanalytik durch Handhabungsfehler in die Proben gelangen. Auffällig häufig werden bei beiden kommerziellen Testsystemen koagulase-negative Staphylokokken nachgewiesen, die möglicherweise zum Teil von den Händen des Personals stammen oder auch von der nicht sachgerecht desinfizierten Patientenhaut.

Die Kontamination kann während der Abnahme der Probe am Krankenbett oder während der weiteren Handhabung im Labor (Öffnen des Röhrchens, Pipettieren) zustande kommen. Eine andere Erklärungsmöglichkeit ist, dass DNA-Bruchstücke von abgestorbenen Erregern in den Blutproben vorliegen, die mit der molekularen Methode noch detektierbar sind, während der Keim in der Blutkultur nicht mehr anwächst. Diese Erklärung dürfte vor allem bei antibiotisch vorbehandelten Patienten infrage kommen. Besonders problematisch wird die Diskrepanz zwischen Blutkulturergebnissen und molekularer Technik bei Blutproben von Neugeborenen. Bei Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern wird üblicherweise nur sehr wenig Blut abgenommen und nur eine aerobe Flasche befüllt, so dass die Positivitätsrate konventioneller Blutkulturen absinkt. Viele molekulare Erregernachweise lassen sich in der nachfolgenden Blutkultur nicht bestätigen (Tabelle 2). Es stellt sich letztendlich immer die Frage, ob die mittels molekularer Technik nachgewiesene Keimspezies der krankmachende Erreger ist, oder ob es sich dabei um eine Kolonisation beziehungsweise Kontamination handelt. Auch erlaubt diese Technik noch keine breite Resistenztestung. Es ist deshalb fraglich, ob das schnellere Ergebnis tatsächlich einen diagnostischen und therapeutischen Vorteil bringt oder zu eher kontroversen klinischen Diskussionen führt, die im Ergebnis letztlich darauf hinauslaufen, dass die konventionelle Kultur abgewartet wird. Damit scheint der erheblichen finanziellen Investition für den molekularen Test (circa 300 Euro pro Probe) letztlich kein wirklicher klinischer Benefit gegenüberzustehen.

### Neue Therapieoptionen

Wie bereits dargestellt, ist die allgemeine, diffuse Schädigung von Epithel- und Endothelzellen ein gemeinsames Merkmal aller schwe-

ren Sepsisformen. Am Magen-Darm-Trakt kann sich die Epithelschädigung in Form von Resorptions- und Transportstörungen manifestieren. Klinisch sind Reflux von Mageninhalt und Durchfälle die Folge. Am Gefäßendothel führt die Zellschädigung zu einer vermehrten Durchlässigkeit der Gefäßwände für Flüssigkeit und Proteine, so dass diffuse Organödeme (zum Beispiel Lungenödem, Nierenödem) auftreten.

Eine der körpereigenen Substanzen, die erst kürzlich als Triggermolekül für den Gefäßschaden bei Sepsis identifiziert wurde, ist das High mobility group box 1 Protein (HMGB1). HMGB1 wird aus absterbenden Zellen freigesetzt und kann Gefäßendothelzellen zerstören, indem es die Verbindungsbrücken zwischen den Zellen, die sogenannten tight junctions, öffnet. HMGB1 zerstört auch das intrazelluläre Aktinskelett der Endothelzellen und triggert die Ausschüttung großer Mengen entzündungsfördernder Zytokine wie zum Beispiel Interleukin1 alpha. Monoklonale Antikörper gegen HMGB1 konnten in tierexperimentellen Sepsismodellen die Aktivität des HMGB1 reduzieren und dadurch Organschäden verhindern. Die sepsisinduzierte Mortalität war bei antikörperbehandelten Tieren signifikant geringer.

### Klinische Anwendung mit größter Vorsicht

Andere Ansätze, die HMGB1-Aktivität zu bremsen, sind die Verabreichung von „falschen“ Rezeptormolekülen, die das HMGB1 im Blutkreislauf binden und damit neutralisieren. Eines dieser Rezeptormoleküle ist das RAGE-Molekül (receptor of advanced glycosylated end products). Und schließlich gibt es die Möglichkeit, die Freisetzung von HMGB1 aus absterbenden Zellen zu unterbinden, indem eine hierfür erforderliche Proteinkinase geblockt wird.

Die Forschung rund um das HMGB1-Molekül und seine Rezeptoren ist bereits aus dem Reagenzglas in die tierexperimentelle Anwendung übergegangen. Es bleibt zu hoffen, dass im nächsten Jahrzehnt hieraus therapeutisch wirksame Pharmaka hervorgehen, die bei der akuten Sepsis des Menschen wirksam sind und zwar ohne nachteilige Auswirkungen für den menschlichen Organismus. Dass der Schritt vom Tiermodell zur humanen Anwendung mit äußerster Sorgfalt und Vorsicht geplant werden muss, haben Erfahrungen bei Patienten gezeigt, die unter einer solchen Therapie mit „Biologica“ schwere allergische Reaktionen bis hin zum anaphylaktischen Schock entwickelt haben. Die Ursache wird derzeit darin gesehen, dass manche Personen bereits präformierte Antikörper gegen derartige biologische Produkte besitzen [11].

Bei klinischen Prüfungen darf somit die immunologische Ausgangssituation der Probanden nicht außer Acht gelassen werden. Bis neue Produkte zur Marktreife kommen, ist somit vor allem Geduld gefragt. Der Grundsatz des Hippokrates „Primum nil nocere“ – vor allem [dem Patienten] nicht schaden! – gilt ganz besonders bei der Anwendung neuer biologischer Pharmaka. ■

## Literatur

1. Rivers E et al.: Early Goal-Directed Therapy in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock. *N Engl J Med* 2001; 345: 1368–77.
2. Yealy DM et al.: The ProCESS Investigators. A Randomized Trial of Protocol-Based Care for Early Septic Shock. *N Engl J Med* 2014; 370: 1683–93.
3. Peake SL et al.: The ARISE Investigators. Goal-Directed Resuscitation for Patients with Early Septic Shock. *N Engl J Med* 2014; 371: 1496–506.
4. Mouncey MP et al.: Trial of Early, Goal-Directed Resuscitation for Septic Shock. *N Engl J Med* 2015; 372: 1301–11.
5. Bone et al.: Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest*. 1997; 112: 235–43.
6. Cohen J et al.: Sepsis: a roadmap for future research. *Lancet Infect Dis* 2015; 15: 581–614.
7. Kumar A et al.: Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34: 1589–96.
8. Köck R et al.: Sepsis und Multiorganversagen – Blutkulturdiagnostik: Herausforderung oder Routine? *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2015; 50: 124–30.
9. Karch A, Castell S, Schwab F et al.: Proposing an empirically justified reference threshold for blood culture sampling rates in intensive care units. *J Clin Microbiol* 2015; 53: 648–52.
10. Clerc O et al.: Impact of matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry on the clinical management of patients with Gram-negative bacteremia: a prospective observational study. *Clin Infect Dis* 2013; 56: 1101–07.
11. Van Schie KA et al.: Cross-reactive and pre-existing antibodies to therapeutic antibodies – effects on treatment and immunogenicity. *MAbs* 2015; 7: 662–71.
12. Lucignano B et al.: Multiplex PCR allows rapid and accurate diagnosis of bloodstream infections in newborns and children with suspected sepsis. *J Clin Microbiol* 2011; 49: 2252–8.
13. La Scola B et al.: Direct identification of bacteria in positive blood culture bottles by matrix-assisted laser desorption ionisation time-of-flight mass spectrometry. *PLoS One* 2009; 4: e8041.
14. Prod'homme G et al.: Matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry for direct bacterial identification from positive blood culture pellets. *J Clin Microbiol* 2010; 48: 1481–83.
15. Stevenson IG et al.: Rapid identification of bacteria in positive blood culture broths by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry. *J Clin Microbiol* 2010; 48:444–47
16. Christner M et al.: Rapid identification of bacteria from positive blood culture bottles by use of matrix-assisted laser desorption-ionization time of flight mass spectrometry fingerprinting. *J Clin Microbiol* 2010; 48:1584–91.
17. Ferroni A et al.: Real-time identification of bacteria and *Candida* species in positive blood culture broths by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry. *J Clin Microbiol* 2010; 48:1542–48.
18. Ferreira L et al.: Rapid method for direct identification of Bacteria in urine and blood culture samples by matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry: intact cell versus extraction method. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17:1007–12.
19. Lagacé-Wiens PR et al.: Identification of blood culture isolates directly from positive blood cultures by use of matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry and a commercial extraction system: analysis of performance, cost and turnaround time. *J Clin Microbiol* 2012; 50:3324–28
20. Clerc O et al.: Matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry and PCR-based rapid diagnosis of *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20:355–60
21. Verroken A et al.: Reducing time to identification of positive blood cultures with MALDI-TOF MS analysis after 5-h subculture. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014; 34:405–13

DOI: 10.3238/MTADIALOG.2016.0124

**HARDY-THORSTEN PANKNIN**

Badensche Straße 49  
D-10715 Berlin  
Kontakt: ht.panknin@berlin.de

**DR. MED. BERNHARD HEISING, MHBA**

Zentrum für Infektiologie und Krankenhaus-  
hygiene  
Krankenhaus Düren gem. GmbH  
Roonstr. 30  
D-52351 Düren  
Kontakt:  
bernhard.heising@krankenhaus-dueren.de

**PROF. DR. MED. STEFAN SCHRÖDER**

Klinik für Anästhesiologie, Operative Intensiv-  
medizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie  
Krankenhaus Düren gem. GmbH  
Roonstr. 30  
D-52351 Düren  
Kontakt:  
stefan.schroeder@krankenhaus-dueren.de