

Sepsis die Crux der Hightech-Medizin (Teil 1)

Zusammenfassung

Die Sepsis als ein klinisches Syndrom, das als schwerste Komplikation einer Infektion auftritt, hat in den letzten Jahrzehnten signifikant zugenommen – Tendenz weiterhin steigend. Diese Beeinträchtigung bedroht zunehmend die Erfolge der Hightech-Medizin. Ziel dieser Übersicht ist es, eine aktuelle Zusammenfassung über die Problematik der Sepsis mit den Schwerpunkten in der Pathogenese, verändertes Erregerspektrum, Diagnostik, Therapie sowie die Spätkomplikationen zu beschreiben.

Schlüsselwörter: Sepsis, Erregerspektrum, Diagnostik, Therapie, Spätkomplikationen

Abstract

The sepsis as a clinical syndrome which appears as the heaviest complication of an infection has a trend increased significantly - increasing furthermore within the last decades. This impairment threatens increasingly the successes of the Hightech medicine.

It, a current summary about the difficulties of describing the sepsis diagnostics, therapy as well as the late complications with the main emphases in the pathogenesis, changed pathogene spectrum, is objective of this overview.

Keywords: Sepsis, Pathogenespectrum, Diagnostics, Therapy, Latecomplications

Problemstellung

Die Sepsisletalität beträgt 16%, schwere Sepsis 20% und beim septischen Schock steigt die Letalitätsrate auf über 46% [14].

Eine Sepsis, ein SIRS (systemisches Inflammationssyndrom) und ein Multiorganfunktions syndrom zählen zu den schwersten Komplikationen nach chirurgischen Eingriffen oder schweren Verletzungen. Sie sind trotz intensiver Forschungsanstrengungen, zum Teil therapiereistent und stellen die Hightech-Medizin vor großen Herausforderungen. Besonders dabei sind Patienten in der Intensivmedizin durch diagnostische und therapeutische medizintechnische Interventionen zusätzlich prädisponiert, eine nosokomiale Sepsis zu erwerben. Als Todesursachen von Intensivpatienten werden in der Literatur zu meist 88% septische Komplikationen und Multiorganversagen angegeben [52].

Epidemiologie und sozioökonomische Bedeutung der Sepsis

Im Rahmen einer prospektiven und multizentrischen Beobachtungsstudie des Kompetenznetzwerks Sepsis (Sep-Net) wurde auf 454 deutschen Intensivstationen eine Prävalenz der schweren Sepsis und des septischen Schocks von 11% und eine 90-Tage-Sterblichkeit von 54% beobachtet. Mit 154.000 Erkrankten stellt die Sepsis die siebthäufigste Krankenhausentlassungsdiagnose unter den lebensbedrohlichen Erkrankungen dar. Jeden Tag sterben deutschlandweit 164 Menschen an einer Sepsis! Die Inzidenz liegt in Deutschland bei 110 auf 100.000 Einwohner. In anderen Industrieländern wird sie zwischen 51/100.000 und 95/100.000 Einwohner angegeben, wobei der direkte Vergleich mit den deutschen Zahlen durch unterschiedliche Vergleichspopulationen und Methodologien erschwert wird [8].

den Bereichen der Intensivmedizin und Intensivpflege) auf etwa 18 Millionen geschätzt [18].

Die Gesamt mortalität aller hospitalisierten Patienten mit Sepsis ist nach Martin et al. zwischen den Jahren 1979 und 2000 von 27,8 auf 17,9 % signifikant zurückgegangen. Allerdings ist dies weniger auf neue spezifische Sepsistherapien zurückzuführen, als vielmehr auf nichtspezifische Verbesserungen in der Intensivmedizin. Diese umfassen unter anderem Verbesserungen in der Beatmung, der Kreislauftherapie und den Organersatzverfahren.

Demgegenüber ist aber zu erwähnen, dass die Häufigkeit der Sepsis jährlich um 8,7% ansteigt und somit trotz zurückgegangener Sterberate, die Anzahl von Todesfällen am Krankheitsbild Sepsis von Jahr zu Jahr ansteigt [17]. Dabei verstirbt ein großer Teil der Patienten nicht direkt an der Sepsis, sondern an verschiedenen Begleiterkrankungen (Co-Morbidität) und Organkomplikationen.

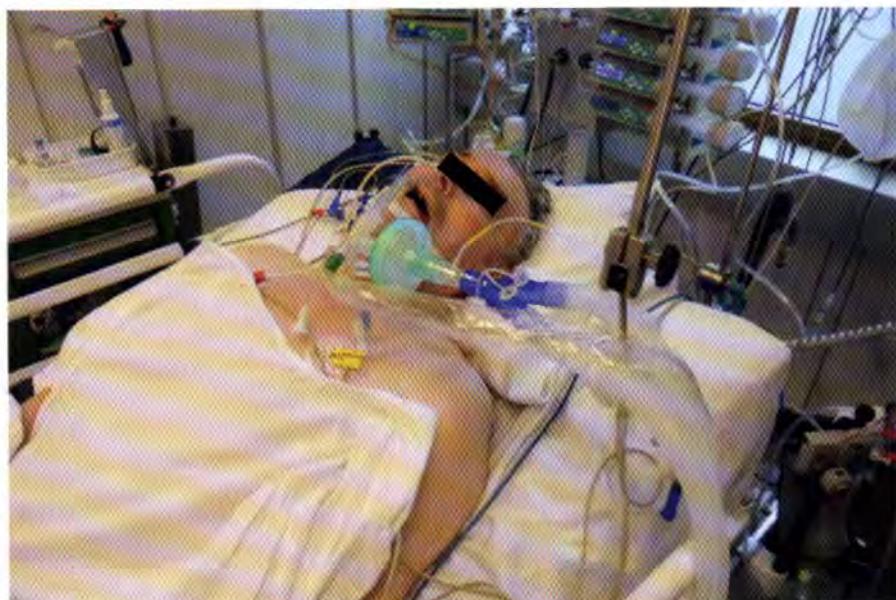


Abb. 1: Septische Erkrankungen haben bei älteren Krankenhauspatienten in den letzten zwei Jahrzehnten ca. 20fach stärker zugenommen als bei jüngeren Personen. Im Alter weisen neutrophile Granulozyten und Makrophagen nur noch eine reduzierte Phagozytosekapazität auf. Die Produktion von Immunmediatoren wie IL-1 oder TNF- α durch die Makrophagen ist vermindert auch die natürlichen Killerzellen verlieren mit dem Alter an Funktion (Immunseneszenz).

Weltweit ist eine jährliche Sepsisinzidenz von 1,8 Millionen dokumentiert. Allerdings wird die tatsächliche Inzidenz von den Mitgliedern der „Surviving Sepsis Campaign“ (Internationale Gesellschaft zur Optimierung der Sepsistherapie, bestehend aus Mitgliedern aus

Als Gründe dafür werden:

- die steigende Lebenserwartung mit immer mehr alten Patienten* - s.h. Foto,
- die deutliche Zunahme der Überlebenszeit chronisch kranker Menschen,

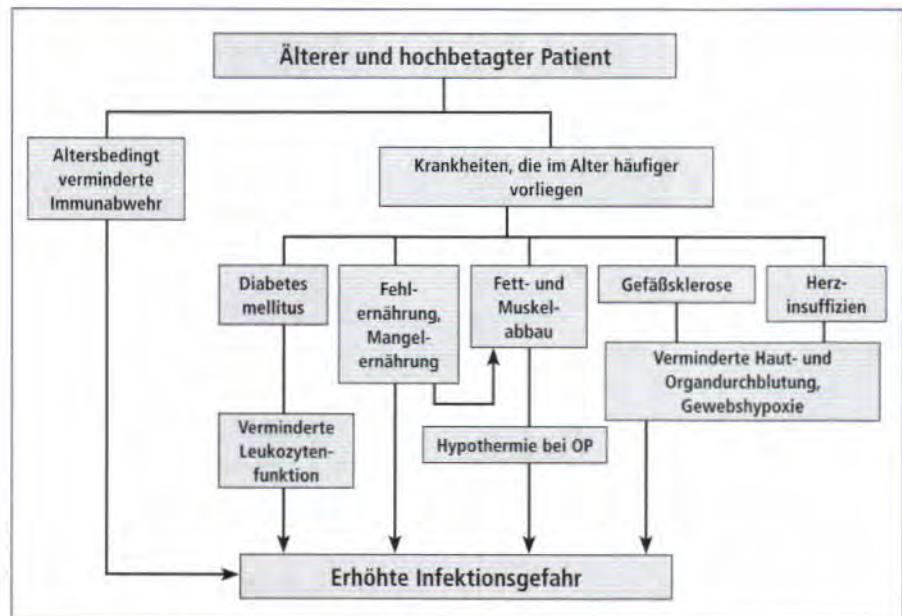


Abb. 2: Mechanismen der erhöhten postoperativen Infektionsgefahr bei älteren Menschen**

- die HIV-Infektionen,
- der zunehmende unkritische Einsatz von Antibiotika, der die Antibiotikaresistenz begünstigt,
- eine hoch dosierte Glukokortikoidmedikation,
- die Verwendung von Allotransplantaten,
- die verbesserten Möglichkeiten der Respiratortherapie,
- Große Operationen** und Patienten, die sich einer Splenektomie*** unterziehen müssen,
- sowie die zunehmende Invasivität auch vieler diagnostischer und therapeutischer Eingriffe (nosokomiale Infektionen).

*** Die Entfernung der Milz führt zu einer erhöhten Infektionsdisposition, die lebenslang bedeutsam ist. Kinder und Jugendliche sind besonders gefährdet. Die Infektionen können sowohl durch Bakterien (besonders *Streptococcus pneumoniae*) als auch durch Viren und Protozoen verursacht werden. Splenektomierte Patienten erkranken aufgrund oben genannter Ursachen häufiger an Pneumonien, purulentaen Pyelonephritiden und an septischen Krankheitsbildern mit Multiorganversagen [36].

Behandlungskosten der Sepsis

Die Behandlung eines europäischen Patienten mit Sepsis beansprucht 25.000 – 29.000 Euro [34]. Dies entspricht 40 – 60% des intensivmedizinischen Budgets! Die Behandlungskosten belaufen sich in Deutschland auf etwa 1,77 Mrd. Euro pro Jahr, das erfüllt etwa 30% des Budgets für Intensivmedizin. [37].

Die Schädigung des Organismus durch Trauma oder das Eindringen von Krankheitserregern wird lokal mit einer Entzündungsreaktion beantwortet. Diese hat das Ziel, beschädigtes Gewebe zu entfernen und Keime zu eliminieren. Zeitnah zu dieser Entzündungsreaktion wird eine antiinflammatorische Gegenreaktion initiiert, die auf eine zeitliche und räumliche Begrenzung der entzündlichen Reaktion zielt und, der Vermeidung einer Schädigung von gesundem Gewebe dient.

Die Pathophysiologie der Sepsis wird aktuell als eine Fehlreaktion des Immunsystems verstanden, die durch eindringende Mikroorganismen ausgelöst wird und zu einem gestörten Gleichgewicht pro- und antiinflammatorischer Mechanismen führt – s.h. Abbildung 3.

Es werden endogene Mediatoren (Zytokine) freigesetzt, die von Zellen des Immunsystems (Lymphozyten) produziert werden und die biologischen Kaskadensysteme wie Arachidonsäurezyklus, Kallikrein-Kinin-System, Gerinnungssystem, Komplement-System aktivieren.

Unabhängig von der Eintrittspforte vermehren sich die Erreger im Gewebe oder im Gefäßsystem und mit ihnen in den Kreislauf eingeschwemmten Endotoxinen (Lipopolysaccharid) und/oder Exotoxinen provozieren sie das klinische Bild einer Sepsis. Seitdem sich das Mediatriernetzwerk der Sepsisätiologie in den 70er und 80er Jahren durchgesetzt hat, wird dem

Sepsispathogenese

Alle pathophysiologischen Aspekte der Sepsis zu beschreiben, ist ein sehr komplexes Unterfangen, da über die Wechselwirkungen zwischen den verschiedenen Komponenten des Immunsystems noch erhebliche wissenschaftliche Unklarheiten bestehen.

Tabelle 1: Diagnosekriterien für Sepsis, schwere Sepsis und septischen Schock der S-2-Leitlinien zur Diagnose und Therapie der Sepsis aus dem Jahr 2010 [10]

I. Nachweis der Infektion

Diagnose einer Infektion über den mikrobiologischen Nachweis oder durch klinische Kriterien

II. "Systemic Inflammatory Response Syndrome" (SIRS; mind. 2 Kriterien)

- Fieber ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) oder Hypothermie ($\leq 36^{\circ}\text{C}$), bestätigt durch eine rektale, intravasale oder -vesikale Messung
- Tachykardie: Herzfrequenz $\geq 90/\text{min}$
- Tachypnoe (Frequenz $\geq 20/\text{min}$) oder Hyperventilation ($\text{paCO}_2 \leq 4,3 \text{ kPa}$ bzw. $\leq 33 \text{ mmHg}$)
- Leukozytose ($\geq 12.000/\text{mm}^3$) oder Leukopenie ($\leq 4000/\text{mm}^3$) oder $\geq 10\%$ unreife Neutrophile im Differenzialblutbild

III. Akute Organdysfunktion (mindestens 1 Kriterium)

- Akute Enzephalopathie: eingeschränkte Vigilanz, Desorientiertheit, Unruhe, Delirium
- Relative oder absolute Thrombozytopenie: Abfall der Thrombozyten um mehr als 30% innerhalb von 24 h oder Thrombozytenzahl $\leq 100.000/\text{mm}^3$. Eine Thrombozytopenie durch akute Blutung oder immunologische Ursachen muss ausgeschlossen sein.
- Arterielle Hypoxämie: $\text{paO}_2 \leq 10 \text{ kPa}$ ($\leq 75 \text{ mmHg}$) unter Raumluft oder $\text{paO}_2/\text{FiO}_2$ -Verhältnis von $\leq 33 \text{ kPa}$ ($\leq 250 \text{ mmHg}$) unter Sauerstoffapplikation. Eine manifeste Herz- oder Lungenerkrankung muss als Ursache der Hypoxämie ausgeschlossen sein.
- Renale Dysfunktion: Diurese von $\leq 0,5 \text{ ml/kg/h}$ für wenigstens 2 h trotz ausreichender Volumensubstitution und/oder Anstieg des Serumkreatinins >2-fach oberhalb des lokal üblichen Referenzbereichs.
- Metabolische Azidose: „Base Excess“ $\leq -5 \text{ mmol/l}$ oder Laktatkonzentration $>1,5$ -fach oberhalb des lokal üblichen Referenzbereichs.

Einteilung der Schweregrade:

Sepsis: Vorliegen der Kriterien I und II.

Schwere Sepsis: Vorliegen der Kriterien I, II und III.

Septischer Schock: Vorliegen der Kriterien I und II sowie für wenigstens 1 h ein systolischer arterieller Blutdruck $\leq 90 \text{ mmHg}$ bzw. ein mittlerer arterieller Blutdruck $\leq 65 \text{ mmHg}$ oder notwendiger Vasopressoreinsatz, um den systolischen arteriellen Blutdruck $\geq 90 \text{ mmHg}$ oder den arteriellen Mitteldruck $\geq 65 \text{ mmHg}$ zu halten. Die Hypotonie besteht trotz adäquater Volumengabe und ist nicht durch andere Ursachen zu erklären.

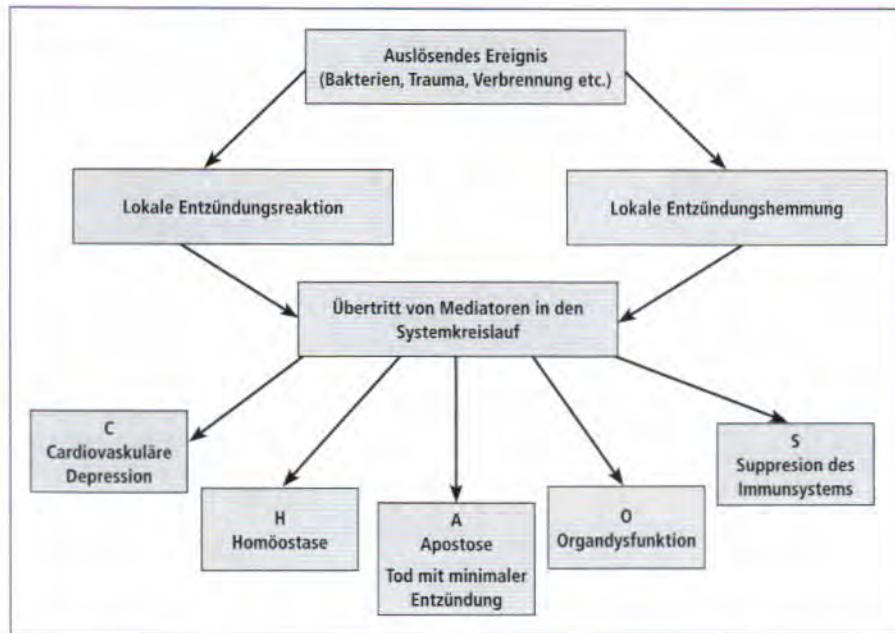


Abb.3: Zeigt schematisch die Fehlreaktion des Immunsystems mit gestörten Gleichgewicht pro- und antiinflammatorischer Mechanismen mit Auswirkungen auf die unterschiedlichen Organsysteme – Modifiziert nach Bone et al. [46]

Endotoxin als dem primären Triggermolekül die größte Bedeutung bei der gramnegativen Sepsis zugemessen.

Endotoxine als Bestandteile der Zellwand gramnegativer Erreger induzieren die Produktion und Freisetzung von Mediatoren: proinflammatorische Zytokine wie Interleukin-2 (IL-2), Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) und Interferon- γ (INF- γ).

Diese überwiegend von Makrophagen produzierten Zytokine sorgen für eine Steigerung der Gefäßpermeabilität und eine verstärkte Adhäsion von Leukozyten und unterstützen so die Inflammationsreaktion im Gewebe. Weiterhin lösen sie Fieber aus und regen die Produktion von Akutphase-Proteinen an. Beeinflusst wird dieses Geschehen vermutlich auch durch eine Vielzahl weiterer Faktoren, wie der Virulenz der pathogenen Erreger, der Komorbidität, des Ernährungszustandes (Malnutrition und Adipositas) sowie das Lebensalter der Patienten.

Multior gan dysfunktionssyndrom (MODS)

Die Entwicklung eines Multior gan dysfunktionssyndrom (MODS = Multiorgan Dysfunction Syndrome) ist eine sehr häufige maximale Manifestation der Sepsis und geht mit einer hohen Sterblichkeit einher. Nach der Anzahl der betroffenen Organsysteme beträgt die Letalität 40%, wenn ein Organsystem betroffen ist, und bis zu 80%, wenn drei oder mehr Organsysteme versagen [35]. Verschiedene Organsysteme können dabei funktionsbeeinträchtigt sein. Das klinische Bild ei-

ner Enzephalopathie, die Thrombozytopenie, eine arterielle Hypoxämie, das Nierenversagen und die metabolische Azidose sind bedeutsame Manifestationen eines MODS - s.h. dazu auch Tabelle 1 und Abbildung 4 !

Auch wenn die pathogenetischen Mechanismen des MODS noch nicht gut verstanden sind, wird die Aktivierung der Blutgerinnung als ursächlich dafür angesehen. Im Fall einer

starken bakteriellen Invasion kommt es häufig zum Verbrauch von Thrombozyten. Fallen sie unter 150.000 Thrombozyten/ μ l Blut, handelt es sich um eine Thrombozytopenie, welche in 54 % der schweren Septitiden entsteht [34]. Die disseminierte intravasale Koagulopathie verkompliziert das inflammatorische Geschehen gravierend. Es handelt sich dabei um ein erworbene Syndrom, charakterisiert durch die systemische Aktivierung der Gerinnung und deren Ablagerung im mikrovaskulären Gefäßbett. Die Ablagerung des Fibrins führt zu einem diffusen Verschluss des peripheren Gefäßbettes und es resultiert in fortschreitender Minderdurchblutung, mit schwerwiegenden Einzel- oder Mehrfachorganversagen, z.B. der Nieren (renale Insuffizienz) der Lunge (Akute Atemnotsyndrom = acute respiratory distress syndrome [ARDS]), des Gehirns (Enzephalopathie) oder der Leber betreffend.

Nach Christmann (1992) basiert die Sepsis auf 5 grundlegenden Mechanismen [31]:

1. der Infektionsherd als septischer Fokus,
2. die Invasion pathogener Keime und toxischer Keimprodukte,
3. die überschießende Aktivierung von Mediatoren (Mediatorenexplosion),
4. die morphologische Zellschädigung als Grundlage der Organschädigung,
5. die Multiorganinsuffizienz und das Multiorganversagen als Endpunkt des septischen Prozesses, verbunden mit einer hohen Letalität!

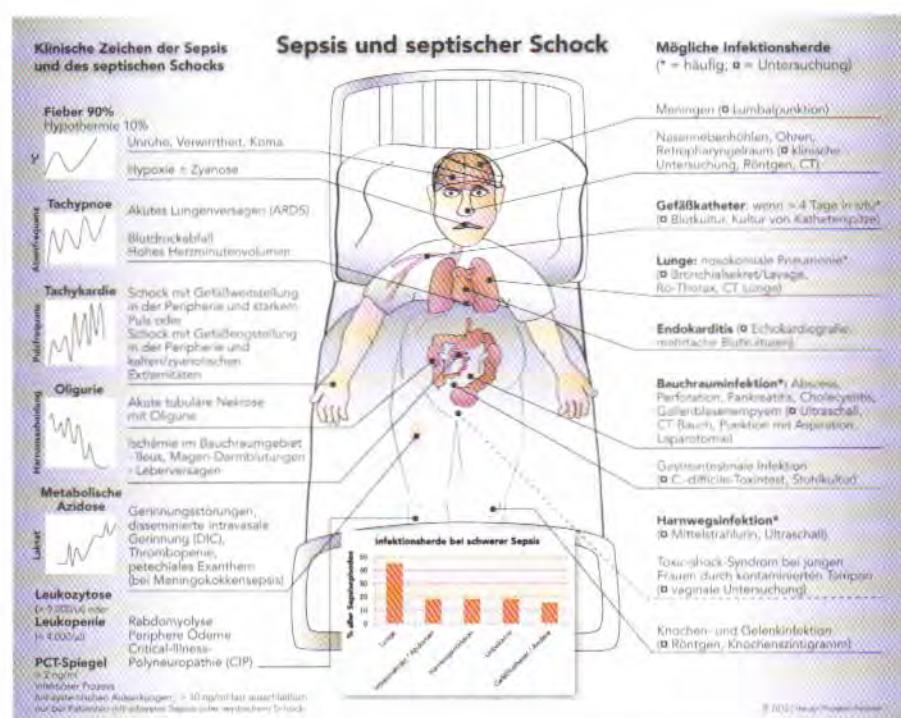


Abb. 4: Zeigt das medizinische Management bei Sepsis und septischen Schock auf.

Tabelle 3: Erregerspektrum in den EPIC-Studien 1992 und 2007 (Anteil Westeuropa)

Erreger	1992	2007	Signifikanz*
Anzahl der Patienten mit Infektion (% aller eingeschlossenen Patienten)	4501 (45)	3683 (49)	n.s.
Mikrobiologische Kulturen positiv (% der Patienten mit Infektion)	3826 (85)	2678 (72,7)	<0,0001
Staphylococcus aureus, %	30,1	19,6	<0,0001
MRSA, %	17,9	8,7	<0,0001
Koagulase-negative Staphylokokken, %	19,1	11,2	<0,0001
Vancomycininsensible Enterokokken (VSE), %	12,7	9,3	<0,0001
Vancomycinresistente Enterokokken (VRE), %	k.A.	4,2	-
Escherichia coli, %	12,7	17,1	<0,0001
ESBL-Bildner, %	k.A.	1,8	-
Pseudomonas aeruginosa/spp., %	28,7	17,1	<0,0001
Candida spp. (Hefepilze), %	17,1	18,5	n.s.

* Die Signifikanzberechnungen wurden von den Referenten mit Hilfe eines zweiseitigen Chi-Quadrat-Tests (www.graphpad.com/quickcalcs) vorgenommen
k. A. , keine Angabe

(Septikämien) beobachtet. Vor allem Staphylokokken, sowohl *Staphylococcus aureus* als auch Koagulase-negative Staphylokokken sowie

Enterokokken verursachen diese Häufung an grampositiven Septikämien. Diese sowie Enterobakterien wie *E.coli* sind heute die am häu-

Tabelle 4: In der klinischen Routine eingesetzter Marker zur Präzisierung der Sepsisdiagnose entnommen aus: Hagel S, Brunkhorst, F. Sepsis. Intensivmedizin und Notfallmedizin. CME Weiterbildung 2011, Springer Verlag Heidelberg - DOI 10.1007/s00390-010-0249-3 [8]

	Spezifität für Infektion	Sensitivität für nichtinfektionsbedingte Inflammation	Klinische Anwendung als Sepsismarker	
			Vorteile	Nachteile
Prokalzitonin	++++	+	Hohe Sensitivität und Spezifität für Sepsis Gute Korrelation mit dem Schweregrad Schnelle Induktion (< 2h) Hohe Biostabilität HWZ 24 h Weite biologische Spannweite	Bei schwerem SIRS u. U. erhöht aufgrund: – Ausgedehnter operativer Eingriffe – Polytrauma – Hämorrhagischem Schock – Kardiogenem Schock – Kardiopulmonalem Bypass – Geburtsstress – Schweren Verbrennungen – Immunsuppressiva (OKT3, TNF- α , ATG) – C-Zell-Karzinom Kostenintensiv Langsame Induktionszeit bei neonataler Sepsis
C-reaktives Protein	+	++	Relativ kostengünstig	Geringe Spezifität Langsame Induktion (Peak: > 48 h) Geringe biologische Spannweite Keine Korrelation mit dem Schweregrad
Interleukin-6	+	++++	Hohe Sensitivität Schnelle Induktion (Minuten) Weite biologische Spannweite	Geringe Spezifität Kurze HWZ (min) Geringe Biostabilität Kostenintensiv
Lipopolsaccharid bindendes Protein	+	++	Hohe Sensitivität	Geringe Spezifität Langsame Induktion Lange HWZ (> 48 h) Kostenintensiv
Leukozytenzahl	+	+	Einfach Kostengünstig	Geringe Spezifität
Temperatur	+	+	Einfach Kostengünstig	Geringe Spezifität

ATG Antihuman-T-Lymphozyten-Globulin, HWZ Halbwertszeit, SIRS „systemic inflammatory host response“, TNF- α Tumornekrosefaktor α

figsten isolierten Erreger bei Septikämien. Die Erreger der Septikämien entwickeln laufend neue Resistenzmechanismen. In den letzten zehn Jahren haben sich unter anderem extended-spectrum β -Lactamase produzierende Enterobakterien (ESBL) und Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) entwickelt. Diese Entwicklungen sind auf eine Vielzahl von Ursachen zurückzuführen, z.B. auf den zunehmenden Einsatz von Antibiotika in Human- und Veterinärmedizin, der einen enormen Selektionsdruck auf die Empfindlichkeitslage bakterieller Erreger und Pilze ausüben.

Seit den achtziger Jahren nimmt auch die Häufigkeit der Infektionen mit resistenten Erregern weltweit stetig zu. Dies lässt sich anhand der wichtigsten resistenten Erreger verdeutlichen. Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) wurden Anfang der sechziger Jahre zum ersten Mal beschrieben und sind seit Anfang der achtziger Jahre in Deutschland bekannt. Während 1990 die Häufigkeit der MRSA noch 1,7% betrug, war 2004 der Anteil bei fast 23% [18].

In 1275 Intensivstationen in 75 Ländern wurden zur Mitwirkung an der EPIC-Studie gewonnen. 667 Intensivstationen (52,3%) lagen in Westeuropa, 210 in Mittel- und Südamerika, 137 in Asien, 97 in Osteuropa, 83 in Nordamerika, 54 in Ozeanien, 17 in Afrika. Der Schwerpunkt der Studie lag somit weiterhin in Europa, was die Beibehaltung des alten Studien-Akronyms (EPIC steht für „European Prevalence of Infection in Intensive Care“) rechtfertigte. 61% der Intensivstationen gehörten zu Universitätskliniken, bei 66% handelte es sich um gemischte, medizinisch-chirurgische Intensivstationen. 94% der Intensivstationen hatten eine Rund-um-die-Uhr-Besetzung des ärztlichen Dienstes.

Am Stichtag lagen auf den Stationen 13.796 Patienten, von denen 54% eine floride Infektion aufwiesen. Das mittlere Alter lag bei ca. 60 Jahren und war nicht unterschiedlich für infizierte und nicht-infizierte Patienten. 62% der Patienten waren chirurgische Patienten, bei ca. 10% lag ein Trauma oder Polytrauma vor. 71 % aller Patienten wurden mit (prophylaktischen und therapeutischen) Antibiotika behandelt, 16% erhielten antimykotische Medikamente. Die Lunge war mit 64% der Infektionen die häufigste Infektkontamination, gefolgt vom Abdomen (20%) und der Blutbahn (15%). Bei 70 % der Patienten lagen positive mikrobiologische Labordaten zu der Infektion vor. Eine Zusammenfassung der erhobenen Infektions- und Erregerdaten für Westeuropa und die USA gibt Tabelle 2.

Die Betrachtung des Erregerspektrums zeigt, dass gram-negative Erreger in Europa signifikant häufiger isoliert wurden als in den USA ($p<0,05$). Im Einzelnen trug dazu besonders der häufigere Nachweis von *E. coli*, *Pseudomonas* spp. und *Acinetobacter* spp. bei. Breitspektrum-

Systemisches Inflammations-syndrom (SIRS)

Das Syndrom der systemischen Entzündungsreaktion (Systemic Inflammatory Response Syndrom, Abkürzung = SIRS) beschreibt eine Entzündungsreaktion als Folge unterschiedlicher, nicht infektiöser Ursachen. Dazu gehören Pankreatitis, große chirurgische Eingriffe, OP mit der Herz-Lungen-Maschine, Ischämie, Polytrauma, ausgedehnte Gewebsnekrosen, hämorrhagischer Schock oder immunvermittelte Organschäden.

Große Operationen führen zu einer Phase der Hyperinflammation, die sich z.B. in einem postoperativen Anstieg der TNF α - und IL-6-Plasmaspiegeln zeigt. Zur Begrenzung der überschießenden Entzündung wird parallel eine antientzündliche Reaktion initiiert. Die verminderte prä- und postoperative Produktion dieser Mediatoren führt zu einer verminderten Resistenz gegenüber eindringenden Keimen und kann damit auch zu einer Erhöhung des Risikos einer Sepsis führen [38,39]. SIRS wird durch ein schweres Ereignis hervorgerufen.

Wird der gleiche Symptomkomplex durch eine mikrobielle Infektion ausgelöst, bezeichnet man dies als Sepsis. Für die Therapie ist die Differenzierung der Ursachen wichtig!

Um ein infektiöses Geschehen nachzuweisen oder eher auszuschließen, sollte mehrfach Blut für mikrobiologische Untersuchungen abgenommen werden.

Im Rahmen einer prospektive Beobachtungsstudie über die Ätiologie von 211 Patienten mit schwerer Sepsis, die in der Notaufnahme (Department of Emergency Medicine) im Carolinas Medical Center, Charlotte, North Carolina, USA behandelt wurden, wiesen 95 (45%) positive und 116 (55%) negative Blutkulturen auf.

Bei mehr als 50% der Patienten, bei denen eine Sepsis nicht klinisch durch einen Erreger-nachweis gesichert werden konnte, zeigte die selbe Symptomatik einer schweren Sepsis, wie bei den Patienten mit gesichertem Erreger-nachweis [51]!

Ein positiver Erreger-nachweis im Blut (Bakteriämie/Fungämie) beweist eine bakterielle und/oder Pilz-assoziierte Sepsis.

Die Wahrscheinlichkeit eines Erreger-nachweises (Bakteriämie) steigt mit der Anzahl der Blutkulturen. Mit zwei bis drei Blutkulturen innerhalb von 24 Stunden wird bereits eine Sensitivität von 99% erreicht, sodass weitere Blutentnahmen unterbleiben können. Umgekehrt ist aber eine einzige Blutkultur oft ineffizient!

Frühzeitiges Erkennen einer Sepsis

Problematisch am Krankheitsbild der Sepsis ist die frühzeitige Erkennung und Diagnose. Es fehlen derzeit standardisierte und validierte Instru-

mente, die den aktuellen Immunstatus eines Patienten frühzeitig erfassen, um eine individuelle Risiko-einschätzung vornehmen zu können.

In der Frühphase einer Sepsis ist eine sichere Abgrenzung gegenüber anderen systemischen Krankheitsbildern aufgrund klinischer Untersuchungsbefunde allein kaum möglich. Die Haut des Sepsis-patienten 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 disorientiert. Die Atmung kann beschleunigt sein. Durchblutungsstörungen des Magen-Darmtrakts können zu Erbrechen oder Durchfall führen. Alle diese Befunde sind für eine Sepsis nicht spezifisch, sondern können auch bei einem Herzinfarkt, einer Lungenembolie oder in der Frühphase einer schweren Virusinfektion beobachtet werden. Auf der anderen Seite ist bekannt, dass die Auffindung eines eventuell bestehenden Sepsisherdes möglich rasch gelingen muss, damit ggf. ein chirurgischer Eingriff vorgenommen oder eine kalkulierte Antibiotikatherapie begonnen werden kann. Bei vermuteter Sepsis darf nicht erst bis zum Eintreffen einer positiven Blutkultur mit einer antibiotischen Therapie gewartet werden!

Bereits 1991 trafen sich amerikanische Ärzte (American College of Chest Physicians and Society of Critical Care Medicine ACCP/SCCM) auf einer Konsensuskonferenz, um Diagnosekriterien der Sepsis zusammenzufassen.

Im Jahre 2006 wurden die Kriterien von der Deutschen Sepsis Gesellschaft adaptiert und eigens publiziert. 2010 erschien die neue S2K-Leitlinie zur Diagnose und Therapie der Sepsis (Tabelle 1.) [10]. Das medizinische Management der Sepsis erfordert daher eine genaue Kenntnis der Sepsisdefinition, der auslösenden Erreger, der verschiedenen supportiven Therapieoptionen um Komplikationen zu vermeiden (Abbildung 4).

Erregerspektrum der Sepsis

Zum Ende der siebziger Jahre wurde ein Wechsel von vermehrt gramnegativen zu grampositiven Erregern bei Patienten mit Sepsis im Blut

Tabelle 2: Infektionsverteilung und Erregerspektrum in Westeuropa und den USA (EPIC 2007)

Variable	Westeuropa	USA	Signifikanz
Anzahl Patienten mit Infektion (% aller in der geographischen Region eingeschlossenen Patienten)	3683 (49)	607 (48,4)	n.s.
Infektionslokalisation (%)			-
Atemwegstrakt	2332 (63,3)	345 (56,8)	p<0,05
Abdomen	778 (21,1)	101 (16,6)	n.s.
Blutbahn	546 (14,8)	157 (25,9)	p<0,05
Nieren/ableitende Harnwege	411 (11,2)	135 (22,2)	p<0,05
Haut	242 (6,6)	26 (4,3)	n.s.
Katheter-assoziiert	332 (4,7)	16 (2,6)	n.s.
Mikrobiologische Kultur positiv (%)	2678 (72,7)	457 (75,3)	n.s.
Mikroorganismen (%)*			
Gram-positive Erreger	1311 (49,0)	252 (55,1)	n.s.
Staphylococcus aureus	525 (19,6)	123 (26,9)	p<0,05
MRSA	233 (8,7)	80 (17,5)	p<0,05
S. epidermidis	301 (11,2)	56 (12,3)	n.s.
Vancomycin-sensible Enterokokken (VSE)	250 (9,3)	24 (5,3)	p<0,05
Vancomycinresistente Enterokokken (VRE)	113 (4,2)	22 (4,8)	n.s.
Gram-negative Erreger	1573 (58,7)	228 (49,9)	p<0,05
Escherichia coli	458 (17,1)	65 (14,2)	n.s.
Pseudomonas spp.	458 (17,1)	59 (12,9)	n.s.**
Acinetobacter spp.	149 (5,6)	17 (3,7)	n.s.
ESBL-Bildner	47 (1,8)	1 (0,2)	p<0,05
Anaerobier	142 (5,3)	36 (7,9)	n.s.
Pilze			
Candida spp.	495 (18,5)	83 (18,2)	n.s.
Aspergillus spp.	70 (1,4)	12 (2,6)	n.s.

* In Klammern ist jeweils der Prozentsatz der Patienten mit dem jeweiligen Erreger in Bezug auf alle Patienten mit positiven Kulturen angegeben. Die Zahlen addieren sich auf mehr als 100 %, da ein Patient mit mehreren Erregern infiziert sein konnte.

** Die Nachberechnung der Referaten mit einem Chi-Quadrat-Test mit und ohne Yates-Korrektur ergab Signifikanz (p=0,035 bzw. 0,0256)

resistenten Enterokokken (VRE) und der ESBL-bildenden gram-negativen Problembakterien, die 1992 noch keine Rolle spielten.

Diagnostik der Sepsis

Eine frühzeitige Diagnose mittels sensitiver und spezifischer biochemischer oder immunologischer Marker (Tabelle 4.) kann dazu beitragen, die hohe Letalität und Morbidität zu reduzieren.

Der Labormarker Procalcitonin (PCT) erlaubt dabei eine rasche Differenzierung zwischen infektiös und nicht infektiös verursachten Sepsissyndromen. Dies bestätigte jüngst eine aktuelle Meta-Analyse von 30 internationalen Studien.

Die bakterielle Sepsis wird, wie bereits anfangs beschrieben, durch Lokalinfektionen verursacht, welche durch hämatogene Streuung der Erreger eine systemische Entzündungsreaktion hervorrufen. Davon abzugrenzen sind nicht infektiös verursachte Sepsissyndrome, die auch als „systemic inflammatory response syndrome“ (SIRS) of „non-infectious origin“ bezeichnet werden. Ihnen liegt beispielsweise ein Myokardinfarkt, eine häodynamisch wirksame Lungenembolie oder eine nekrotisierende Pankreatitis zugrunde. Da bei bakterieller Sepsis umgehend eine kalkulierte Antibiotikatherapie eingeleitet werden muss, ist eine fröhle, zuverlässige Differenzierung zwischen den beiden Krankheitsbildern wichtig.

Die Meta-Analyse verfolgte, welche Diskriminationskraft der Bestimmung des Labormarkers Procalcitonin (PCT) dabei zukommt.

Die PCT-Bestimmung wurde mit quantitativen Assays der Thermo Fisher Scientific Clinical Diagnostics, B+R+A+H+M+S GmbH (Henningsdorf, Deutschland) durchgeführt. Die Gesamt-sensitivität der Tests betrug 77% (95% Konfidenzintervall: 72%-81%). Dies bedeutet, dass 77% der durch unabhängige Kriterien als bakterielle Sepsis eingestuften Krankheitsbilder richtig durch einen erhöhten PCT-Wert angezeigt wurden. Die Spezifität betrug 79% (95% Konfidenzintervall 74% – 84%). Dies bedeutet, dass 21% der nicht-infektiös bedingten SIRS-Fälle ebenfalls mit einem erhöhten PCT-Wert assoziiert waren.

Die Autoren führen als Einschränkung ihrer Meta-Analyse an, dass die Studien unterschiedliche Grenzwerte für ein „erhöhtes“ PCT verwendeten. In jeder Studie wurde individuell derjenige Wert ermittelt, der jeweils eine optimale Differenzierung **zwischen infektiös und nicht-infektiös** bedingten Sepsissyndromen erlaubte. Als mittleren Grenzwert aus allen Studien errechneten die Autoren einen Wert von 1,1 ng/mL (Streubereich 0,5-2,0 ng/mL) [11].

Insgesamt zeigen die neuen PCT-Studien [12], dass

- PCT auch zur Diagnose einer bakteriellen Infektion bei spezifischen Subgruppen von Intensivpatienten eingesetzt werden kann, wie z.B.

a. zur Differenzierung septischer Patienten von anderen febrilen lang liegenden Intensivpatienten und

b. Identifizierung von Patienten mit bakteriellen Infektionen innerhalb der Gruppe von abdominalchirurgischen Patienten mit hohem Risiko für Pilzinfektionen.

2) ein Therapiemonitoring mit PCT auch bei Intensivpatienten zur Bewertung des Therapieerfolgs und eine patientenindividuelle Entscheidung über eine Beendigung der Antibiotikatherapie eingesetzt werden kann, ohne Nachteile für das Outcome. Siehe dazu auch Abbildung 5.

Für die praktische Anwendung sollte die Interpretation der PCT-Werte und die daraus ableitenden Entscheidungen immer im klinischen Kontext erfolgen. Dazu gehört auch die Berücksichtigung von Faktoren, die zu unspezifischen PCT-Anstiegen führen können bzw. die Interpretation von Situationen, die trotz vorliegender Infektion von zunächst niedrigen PCT-Werten gekennzeichnet sind – siehe dazu Tabelle 4. Aufgrund seiner Einsatzmöglichkeiten für die Sepsisdiagnose sowie Therapiemonitoring und -steuerung hat PCT bereits

heute eine große Bedeutung in der klinischen Entscheidungsfindung, die sowohl infektionsdiagnostische Maßnahmen (Mikrobiologie, bildgebende Verfahren) als auch die therapeutische Intervention betrifft. Langfristig sollte PCT über den Einsatz bei der Steuerung der Antibiotikatherapie zur Verringerung des Resistenzdrucks beitragen und dazu, die Wirksamkeit der Standardantibiotika auf Intensivstationen zu erhalten. Dies ist besonders aufgrund der Tatsache, dass Fälle von Infektionen mit multiresistenten Keimen zunehmen und gleichzeitig sich auf dem Antibiotikasektor nur wenige Innovationen abzeichnen, ein außerordentlich positiver Effekt.

Um die auslösenden Sepsiserreger möglichst rasch nachzuweisen, sind stets mikrobiologische Untersuchungen bzw. Gewinnung von verschiedenen Untersuchungsmaterialien, anzustreben, um eine gezielte antiinfektive Therapie zu beginnen. Die Blutkultur ist bei Sepsisverdacht stets indiziert und steht im Mittelpunkt der mikrobiologischen Diagnostik! Zur Gewährleistung eines optimalen Ergebnisses in der Blutkulturdagnostik sind folgende Punkte zu beachten [49]:

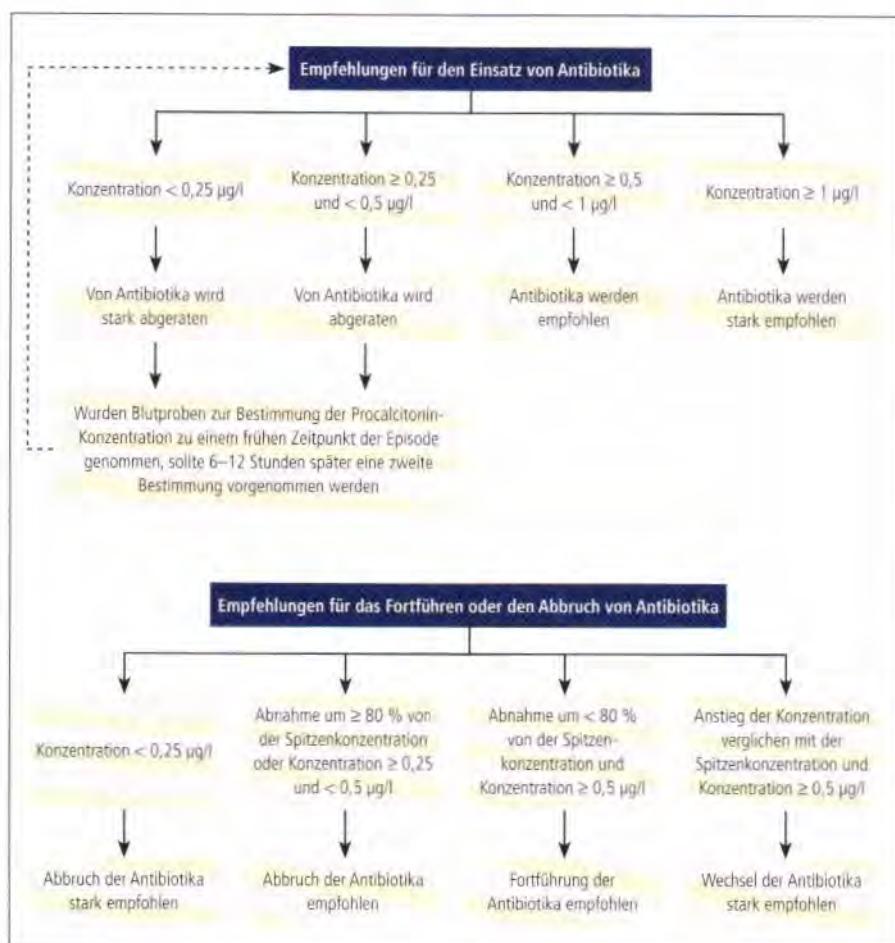


Abb. 5: Algorithmus für den Beginn, Fortführung oder den Abbruch einer Antibiotikatherapie, ausgerichtet am PCT-Spiegel in Anlehnung an [12]. Mit freundlicher Erlaubnis der wissenschaftlichen Verlagsgesellschaft Stuttgart aus Arzneimitteltherapie 2010;28:176-7; modifiziert nach Lancet 2010;375:463-74.“

β -Laktamase-bildende Enterobakterien (ESBL-Bildner) kamen ebenfalls in Europa signifikant häufiger vor als in Nordamerika, wobei das Niveau insgesamt noch gering war (1,8 % versus 0,2 %, p<0,05). Pilze machten in beiden geografischen Regionen einen bedeutenden Anteil der Infektions-assoziierten Erreger aus (18,5 bzw. 18,2 %). Unter den gram-positiven Keimen war der Unterschied bei den methicillin-resistenten *Staphylococcus-aureus*-Keimen (MRSA) sehr deutlich (8,7 % in Westeuropa versus 17,5 % in den USA, p<0,05). Vancomycin-resistente Enterokokkenstämme (VRE) wurden dagegen in beiden Regionen relativ selten bei intensivmedizinischen Infektionen isoliert (Tabelle 3).

Innerhalb Europas zeigten sich im Vergleich zur Vorgängerstudie, der EPIC-1-Studie von 1992, ebenfalls signifikante Änderungen. Da die Erfassung der Erregerspezies im Detail nicht absolut gleichartig vorgenommen wurde, sind jedoch nicht für alle in der neueren Studie aufgeführten Spezies direkte Vergleiche möglich. Es zeigte sich, dass der Anteil von Infektionen durch *S. aureus* und MRSA signifikant zurückging, während Infektionen durch *E. coli* zunahmen. In der Studie aus dem Jahre 1992 (publiziert 1996) wurden weder von VRE noch ESBL-Erreger erwähnt. Infektionen durch *P. aeruginosa*

gingen zwischen 1992 und 2007 signifikant zurück. Die Häufigkeit von Hefepilzinfektionen scheint unverändert geblieben zu sein, allerdings wurden die Pilze in der Studie aus dem Jahr 1992 als „Hefepilze“ (yeasts) zusammengefasst, während in der Studie aus 2007 die Bezeichnung „*Candida spp.*“ gewählt wurde. Da jedoch Non-Candida-Hefepilze (z. B. *Cryptococcus spp.*) auf Intensivstationen außerordentlich selten vorkommen, ist eine vergleichende statistische Betrachtung trotz dieser Unschärfe möglich (Tabelle 3).

Die Studie lässt interessante Unterschiede zwischen den USA und Westeuropa erkennen. Gram-negative Infektionserreger kamen in den USA seltener vor, besonders fanden sich dort seltener Erreger der Pseudomonas-Gruppe. Obwohl die Unterschiede aufgrund der geringen Zahl der in den USA teilnehmenden Intensivstationen (n=83) mit Vorsicht interpretiert werden müssen, könnte die Ursache auf einer unterschiedlichen Wasserhygiene beruhen. Daten aus Spanien und Deutschland haben gezeigt, dass zwischen 40 und 60% der Wasserauslässe auf Intensivstationen mit *Pseudomonas aeruginosa* kolonisiert sind [22, 23]. Dies ist in den USA aufgrund einer dort weitverbreiteten Chlorierung des Leitungswassers in sehr viel geringerem Maße der Fall [24]. Der Gebrauch von Leitungs-

wasser für Aktivitäten wie Mundpflege, Nachspülen von Magensonden nach Medikamentengabe oder für das Auflösen von zermörzerten Medikamenten muss in Deutschland und Westeuropa kritisch hinterfragt werden. Sinnvoll ist es, für diese Aktivitäten auf Intensivstationen nur frisch abgekochtes Leitungswasser oder steril filtriertes Wasser zu verwenden [23]. Umgekehrt waren *S. aureus* und vor allem MRSA in den USA ungleich häufiger als Infektionserreger auf Intensivstationen anzutreffen als in Westeuropa.

Der Vergleich innerhalb Europas zwischen den Jahren 1992 und 2007 lässt erkennen, dass die Pseudomonas-Problematik auf Intensivstationen in Europa zwar nach wie vor besteht, jedoch im Zeitverlauf signifikant rückläufig ist. Dies könnte darauf beruhen, dass viele Intensivstationen, besonders seit Erscheinen der entsprechenden Empfehlung des Umweltbundesamtes [25], endständige Wasserfilter in kritischen Bereichen der Patientenversorgung einsetzen. Ein erfreuliches Ergebnis ist, dass MRSA auf europäischen Intensivstationen signifikant abgenommen haben. Dies entspricht anderen europäischen Erfassungsdaten, die zumindest eine Plateaubildung der MRSA-Inzidenz in Europa in den letzten Jahren zeigen (www.ecdc.europa.eu). Neu ist das Problem der vancomycin-

13. JAHRESTAGUNG

der Arbeitsgemeinschaft Akkreditierter Laboratorien (AAL)



27.-28. September 2013 • JENA

Schwerpunkt:

Akkreditierung von interdisziplinären Leistungserbringern



Schwerpunktthemen:

- Akkreditierung von Laborzentren
- Aktuelle Aspekte zur Qualitätssicherung – Ringversuche und Durchführung von Akkreditierungsverfahren
- Nationale und EU-rechtliche Rahmenbedingungen für Konformitätsbewertungsstellen



Anmeldung und Informationen: www.aal-tagung.de

Ergebnisses in der Blutkulturdagnostik sind folgende Punkte zu beachten [49]:

- Abnahmezeitpunkt: unabhängig von einer bestimmten Fieberhöhe unbedingt vor Beginn einer antimikrobiellen Therapie, ansonsten ggf. nach einer Therapiepause oder unmittelbar vor der nächsten Antibiotikagabe;
- Abnahmetechnik: strikte aseptische Punktionstechnik (Einwirkzeit des zur Hautdesinfektion verwendeten Alkohols von mindestens 30 s) aus peripherer Vene (bei Verdacht auf Katheterinfektion parallel aus Katheter und aus peripherer Vene);
- erforderliches Blutvolumen: mindestens 2 oder 3 Blutkultursets durch getrennte Venenpunktionen entnehmen (ein Set umfasst eine aerobe und eine anaerobe Blutkulturflasche; Entnahmemenge: 8–10 ml pro Flasche); die Entnahme eines einzigen Sets reicht nicht aus, da die Erregernachweisrate mit der Menge des entnommenen Blutvolumens zunimmt und ein 1-maliger Nachweis von potentiellen Hautfloraerregern, z. B. von koagulase-negativen Staphylokokken, keine sichere Unterscheidung zwischen Kontamination und Infektion ermöglicht;
- kontaminationsfreie Inokulation der Blutkulturflasche: Desinfektion des Durchstichsep-

tums, zuerst Beimpfung der anaeroben Flasche, Blutkulturflaschen nicht belüften u. a.; rascher Transport ins mikrobiologische Labor (auch am Wochenende!).

Trachealsekret

- tiefes Absaugen, Bronchoskopie bisher kein Vorteil!
- sofort ins Labor, maximal über Nacht stehen lassen, solange im Kühlschrank lagern
- Urin
- ggf. Wundabstrich oder Drainagesekret
- Liquor bei Verdacht auf Meningitis

V.a. Katheterassozierter Sepsis

- Blutkultur über Katheter und über Neupunktion entnehmen und später vergleichen
- Katheter entfernen und Spitze ins Labor einsenden

V.a. intraabdominelle Infektion

- zuerst Sonographie, falls erfolglos CT ± Kontrastmittel
- ggf. Punktion verdächtiger Areale unter Sono- oder CT-Kontrolle
- beim Vollbild des akuten Abdomens Laparotomie

Anmerkung

Die Interpretation der mikrobiologischen Befunde gestaltet sich bei schwer kranken Patienten oft schwierig. Häufig werden Mikroorganismen nachgewiesen, die lediglich einer Kolonisation entsprechen. Der kausale Zusammenhang mit einer Infektion ist oft nicht sicher nachzuweisen (positiver mikrobiologischer Befund)! ■

Der zweite Teil erscheint in Ausgabe 8/2013

Literatur



Der Autor:

Hardy-Thorsten Panknin
Fachjournalismus Medizin –
Schwerpunkt Klinische Infektiologie
und Kongressmanagement Berlin
Badensche Straße 49
D-10715 Berlin
E-Mail ht.panknin@berlin.de

65. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM) e. V.

Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie (DGI) e. V. dg

22.–25. September 2013 • Universität Rostock • Rostock



Dienstag, 24. September 2013

Weiterbildung für Ärzte und MTA: Angewandte Molekulare Diagnostik

Praxisorientierter Workshop organisiert von der StAG Diagnostische Verfahren und INSTAND e.V. (Düsseldorf)

08³⁰–10³⁰ Uhr – Teil 1

16⁰⁰–18³⁰ Uhr – Teil 2

Molekulare und serologische Verfahren in der Infektionsdiagnostik

08³⁰–10³⁰ Uhr – Teil 1

- Molekulare Blutkulturdagnostik (n.n.)
- Broad range PCR bei Kultur-negativen Infektionen (U. Eigner, Heidelberg)
- Aktuelle Herausforderungen in der Diagnostik viraler Atemwegsinfektionen (n.n.)
- Labordiagnostik der Lyme Borreliose – aktuelle Möglichkeiten und Limitationen (K.-P. Hunfeld, Frankfurt)

16⁰⁰–18³⁰ Uhr – Teil 2

- Molekulare MRGN-Diagnostik (M. Kaase, Bochum)
- mecC und andere mecA-Homologe bei Staphylokokken – Was tun? (K. Becker, Münster)
- Multiresistente Gonokokken (T. Meyer, Hamburg)
- Diagnostik von Clostridium difficile Infektionen (L. Berneking, Hamburg)

Weitere Informationen zu den Programminhalten finden Sie unter www.dghm-dgi2013.de



Zusammenfassung

Die Sepsis als ein klinisches Syndrom, das als schwerste Komplikation einer Infektion auftritt, hat in den letzten Jahrzehnten signifikant zugenommen – Tendenz weiterhin steigend. Diese Beeinträchtigung bedroht zunehmend die Erfolge der Hightech-Medizin. Ziel dieser Übersicht ist es, eine aktuelle Zusammenfassung über die Problematik der Sepsis mit den Schwerpunkten in der Pathogenese, verändertes Erregerspektrum, Diagnostik, Therapie sowie die Spätkomplikationen zu beschreiben.

Schlüsselwörter: Sepsis, Erregerspektrum, Diagnostik, Therapie, Spätkomplikationen

Abstract

The sepsis as a clinical syndrome which appears as the heaviest complication of an infection has a trend increased significantly - increasing furthermore within the last decades. This impairment threatens increasingly the successes of the Hightech medicine.

It, a current summary about the difficulties of describing the sepsis diagnostics, therapy as well as the late complications with the main emphases in the pathogenesis, changed pathogene spectrum, is objective of this overview.

Keywords: Sepsis, Pathogenespectrum, Diagnostics, Therapy, Latecomplications

Der zweite Teil widmet sich dem mikrobiologischen Screening, die Behandlungsoptionen unter besonderer Berücksichtigung des „Sepsis-Bündel“ sowie die Spätkomplikationen des klinischen Syndrom „Sepsis“, die als Komplikation einer schweren Entzündung auftritt.

Mikrobiologisches Screening: Bringen sie einen Vorteil für die frühzeitige Infektionserkennung?

Nosokomiale Infektionen gehören zu den häufigsten Komplikationen einer intensivmedizinischen Behandlung.

Die Lunge war mit 64 % der Infektionen die häufigste Infektkontamination, gefolgt vom Abdomen (20 %) und der Blutbahn (15 %). Krankenhausinfektionen verdeutlichen die Relevanz für die Entstehung der Sepsis – s.h. Abbildung 1. [21].

Vielorts werden ein- oder zweimal in der Woche mikrobiologische Überwa-

Sepsis die Crux der Hightech-Medizin (Teil 2)

Hardy-Thorsten Panknin, Berlin

chungskulturen bei kritischen Patienten in der Intensivstation angeordnet.

Damit soll frühzeitig eine Besiedlung (Kolonisation) mit Bakterien oder Pilzen erkannt werden. Der Informationswert dieser Kulturen wird darin gesehen, dass die zunächst als reine Kolonisationskeime nachgewiesenen Erreger bei später auftretenden Infektionskomplikationen als Krankheitserreger vermutet werden können. Die antibiotische Therapie kann dann rascher begonnen und gezielt auf diese Erreger ausgerichtet werden.

Es zeigte sich, dass die Ergebnisse der Kulturen den Kliniker meist lediglich verwirrten, da 64 % aufgrund von Kontaminationen oder wegen einer Besiedlung der Venenkatheter falsch positiv waren. Therapeutische Konsequenzen ergaben sich bei 99 Kulturen nur in einem einzigen Fall. Eine weitere Möglichkeit besteht darin, an der Austrittsstelle von Venenkathetern an der Haut Abstriche vorzunehmen. Auch diese Kulturen bringen nur dann einen klinischen Vorteil, wenn sie unmittelbar bei Verdacht auf eine Venenkatheter-assoziierte Infektion (z.B. unklares Fieber bei Patient mit Venenkatheter) vorgenommen werden. Kulturen im Intervall stifteten auch hier nur Verwirrung und verursachen Kosten. Für rektale Über-

wachungskulturen zeigen die vorliegenden Daten auch keinen eindeutigen Nutzen.

Überwachungskulturen auf Pilzbesiedlung können bei chirurgischen Intensivpflegepatienten befürwortet werden. Für neutropenische Patienten in der Hämato-Onkologie liegen eine Reihe von Studien vor. Diese zeigten, dass auch bei neutropenischen Patienten lediglich Abstrichkulturen auf Pilze (Rachen, rektal) eine klinische Konsequenz haben [54]. Allgemein anerkannt ist, dass der frühzeitige Nachweis einer Kolonisation mit multiresistenten Keimen (MRE), wie z.B. von MRSA kosteneffektiv ist. Der Nachweis sollte daher bei Risikopatienten bei Aufnahme im Krankenhaus und besonders in Hochrisikobereiche, wie Intensivstationen praktiziert werden. Ein Nasen-Rachenabstrich und ggf. Abstriche von vorhandenen Wunden sind bei folgenden Patienten stets indiziert:

- Patienten mit bekannter MRSA-Anamnese
- Verlegung aus Regionen/Einrichtungen mit bekannt hoher MRSA-Prävalenz,
- Patienten, die Kontakt zu MRSA-Trägern hatten (z. B. Unterbringung im selben Zimmer),
- Patienten, die mindestens zwei der nachfolgenden Risikofaktoren aufweisen:
 - chronische Pflegebedürftigkeit,

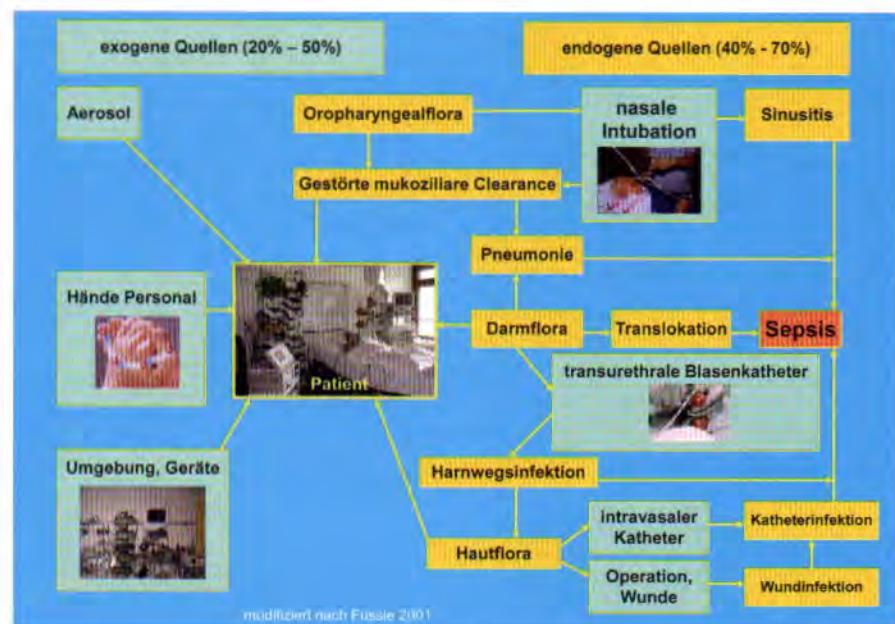


Abb.1: Entstehung und Risikofaktoren – nosokomialer Infektionen

© Panknin

- liegende Katheter z. B. Harnblasenkatheter, Perkutane-endoskopische-Gastrostomie (PEG-Sonde)
- Dialysepflichtigkeit,
- Hautulcus/Gangrän/chronische Wunden/tiefe Weichteilinfektion,
- Brandverletzung.

Ein heutiges mikrobiologisches Screening dient der Erkennung abteilungsspezifischer Erregermuster einschließlich des Vorkommens multiresistenter Erreger zur Umsetzung eines rationalen Hygiene- und Infektionsmanagement, besonders in Hochrisikobereichen. Im Falle einer Infektion kann das Screening zur zielfreien Therapie hinweisen.

Spezifische Berufsgruppen in der Sepsisbehandlung

In der Behandlung von Patienten mit Sepsis sind viele Berufsgruppen im Krankenhaus

involviert. Die aufgeführten, speziellen medizinischen Fachberufe und ihre Interventionen in der Sepsistherapie beschreibt der Kasten 1.

Sepsis-Behandlungsteams und ihre Aufgaben nach [53] modifiziert auf deutsche Bedingungen.

Antibiotikatherapie bei Sepsis

Bei Verdacht auf Sepsis muss die initiale Antibiotikatherapie schwerer Infektionen möglichst breit wirksam sein, um auch potentiell resistente Erreger zu erfassen. Nach Vorliegen der mikrobiologischen Kulturergebnisse kann die Therapie adjustiert werden. Eine aktuelle Studie [50] zeigt, dass eine Deeskalation in ca. 50 % der Fälle möglich ist.

Unter Deeskalation versteht man das Umsteigen auf Antibiotika mit einem schmalen Wirkungsspektrum, aber auch das Weglassen von Substanzgruppen, deren

Tabelle 1. Prinzipien der Tarragona-Strategie

Tarragona-Strategie

- Antibiotikatherapie sofort beginnen
- Antibiotikatherapie u.U. gezielt gegen Erregertyp des Grampräparates ausrichten
- Therapie abändern nach Erhalt des Kulturergebnisses
- Eine verlängerte Antibiotikatherapie schützt nicht vor Rückfällen
- Patienten mit vorbestehender chronischer Lungenkrankheit oder längerer Beatmung als 1 Woche sollten eine Kombinationstherapie erhalten, wegen des Risikos einer Pseudomonas-aeruginosa-Infektion
- Ohne vorangegangene Antibiotikatherapie liegt meist kein MRSA vor, dagegen sollte bei komatösen Patienten an MSSA gedacht werden
- Eine ungezielte Therapie gegen Pilze ist nicht erforderlich, auch wenn eine Pilzbesiedelung nachgewiesen wurde
- Eine Vancomycinbehandlung von grampositiven Infektionen hat nur eine geringe Erfolgsaussicht
- Die Auswahl der empirisch eingesetzten Antibiotika richtet sich nach dem zuvor eingesetzten Antibiotikum
- Richtlinien sollten regelmäßig auf den neuesten Stand gebracht und an die Verhältnisse vor Ort angepasst werden

Abkürzungen: MRSA, methicillinresistenter *Staphylococcus aureus*, MSSA, methicillinsensibler *Staphylococcus aureus*

Einsatz aufgrund der nachgewiesenen Erreger nicht mehr erforderlich ist. Langfristig reduziert ein systematisches Deeskalieren den Selektionsdruck auf einer Intensivstation und minimiert die Entwicklung resistent er Erregerstämme.

Wichtige Prinzipien der Antibiotikatherapie bei Sepsis bzw. schweren Infektionen stellt die – „Tarragona-Strategie“ nach Hernandez dar (Tabelle 1.) [28].

Frühzeitige antiinfektive Therapie kann Sterblichkeit reduzieren

Eine Arbeitsgruppe um Kumar et al. [27] von der Intensivabteilung der Universität von Manitoba in Winnipeg, Kanada, berichtete über eine multizentrische Studie, mit der die Frage der Relevanz eines frühzeitigen Therapie-Einstiegs beantwortet werden sollte. Es handelte sich um eine retrospektive Aktenauswertung, die Patientendaten aus einem

Mitglied	Aufgaben
Diensthabender Stationsarzt der Intensivstation	<ul style="list-style-type: none"> • Identifiziert Patienten, welche die Kriterien für eine schwere Sepsis und/oder einen septischen Schock erfüllen • Überwacht die Anwendung der Sepsis-Managementprotokolle durch die Stationsmitarbeiter an 7 Tagen die Woche, 24 Stunden
Diensthabender Oberarzt der Intensivstation	<ul style="list-style-type: none"> • Wirkt bei der Identifikation der Patienten (s. o.) mit • Fungiert als Teamleiter und weist den einzelnen Team-Mitgliedern ihre Aufgaben zu • Kontrolliert und unterstützt die Assistenzärzte bei der Durchführung des 6-Stunden-Bündels und beim Legen zentraler Venenkatheter
Assistenzarzt auf der Intensivstation	<ul style="list-style-type: none"> • Wirkt bei der Identifikation der Patienten (s. o.) mit • Beginnt primär die Umsetzung der Sepsisprotokolle • Legt zentrale Venenkatheter
Intensiv-Pflegekraft	<ul style="list-style-type: none"> • Wirkt bei der Identifikation der Patienten (s. o.) mit • Setzt die in den Computer eingegebenen Arztanweisungen zum Sepsismanagement um, einschließlich Gabe von Flüssigkeit in Abhängigkeit vom gemessenen zentralvenösen Druck (ZVD)
Apotheker auf der Intensivstation	<ul style="list-style-type: none"> • Wirkt bei der Identifikation der Patienten (s. o.) mit (ist in Deutschland immer eine ärztliche Aufgabe!) • Sorgt für rasche Bereitstellung der benötigten Produkte (u. a. Antibiotika, Katecholamine, positiv inotrope Substanzen)
Physiotherapeut für Atemtherapie	<ul style="list-style-type: none"> • Unterstützt beim Legen zentraler Venenkatheter und Kalibrierung der ZVD-Messung (ist in Deutschland nicht üblich!) • Ist zuständig für die Anlage arterieller Katheter und Kalibrierung der Messeinheit (ist in Deutschland nicht so möglich)
Medizinisch-technischer „Blutentnahmehilfesekretär“	<ul style="list-style-type: none"> • Sorgt für zeitgerechte Laktatbestimmung und andere Blutentnahme nach ärztlicher Anordnung (derartige Blutentnahmehilfesekretär gibt es auf deutschen Intensivstationen nicht)
Medizinisch-technischer Radiologie-Assistent (MTRA)	<ul style="list-style-type: none"> • Führt bei Bedarf angeordnete Röntgenaufnahme des Thorax auf Station durch

Kasten 1

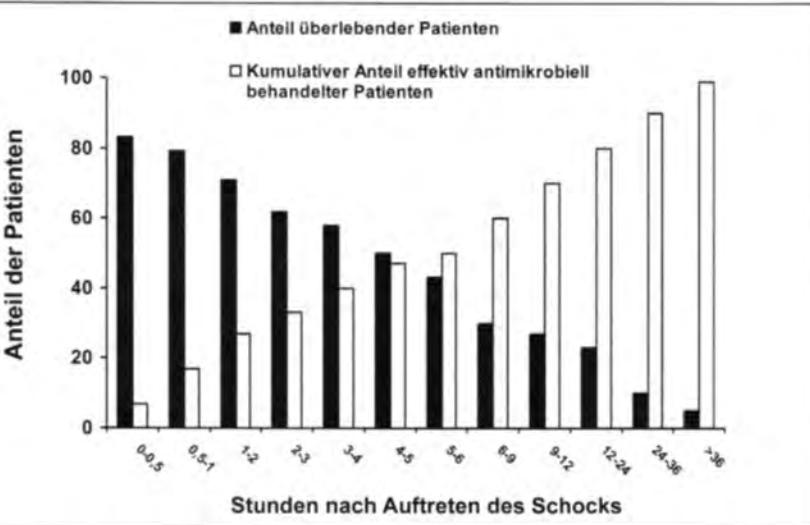


Abb. 2: Beziehung zwischen Beginn einer effektiven antimikrobiellen Therapie und Überlebensrate bei Patienten mit septischem Schock.

Zeitraum zwischen 1999 und 2004 umfasste.

Das Vorliegen eines septischen Schocks wurde angenommen, wenn der systolische Blutdruck <90 mm Hg oder der arterielle Mitteldruck <65 mm Hg lag, bzw. ein akuter Blutdruckabfall >40 mm Hg eintrat. Ein weiteres Kriterium war, dass die Shocksymptomatik durch parenterale Flüssigkeitssubstitution (>2 L) nur phasenweise beherrscht werden konnte, d. h. in der Akte auch anschließend wieder dokumentiert war. Zusätzlich musste ein relevanter Erreger aus einem klinischen Infektionsherd isoliert worden sein und/oder eine eindeutige klinische Infektionssymptomatik vorliegen. Eine adäquate Antibiotikatherapie wurde definiert als Gabe einer Substanz oder Substanzkombination, welche entsprechend dem Antibiotogramm (oder der anzunehmenden Antibiotikaempfindlichkeit) den initial isolierten und

als infektionskausal angesehenen Erreger erfasste.

Im Ergebnis wurden die Daten von 2731 Fällen ausgewertet, die den Eingangskriterien eines septischen Schocks entsprachen. Das mittlere Alter der Patienten lag bei 62,7 ± 16,4 Jahren, 54,3 % waren männlich. Der initiale APACHE-II-Score (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) lag bei 26,0 ± 8,6. Bei 91 Patienten war in der Akutsituation aktiviertes Protein C (Präparat Drotrecogin alpha) gegeben worden, 657 Patienten hatten eine niedrig dosierte Steroidtherapie erhalten. Als Erreger dominierten *E. coli* (22,4 %), *S. aureus* (15,6 %), *Streptococcus pneumoniae* (8,8 %), *Klebsiella pneumoniae* (6,7 %), *Pseudomonas aeruginosa* (5,9 %) und Pilze (8,2 %). Ein Schock durch eine *Clostridium difficile*-Infektion lag bei 2,4 % der Patienten vor, immerhin 19 Patienten (1,0 %) entwickelten einen

Schock im Zusammenhang mit einer Tuberkulose (0,6 %) oder Legionellose (0,4 %). Abbildung 2 zeigt den Zusammenhang zwischen dem Zeitpunkt des Beginns einer wirksamen antimikrobiellen Therapie und der mit dem Therapiezeitpunkt assoziierten Letalität.

Es ist ersichtlich, dass eine Letalität <20 % nur dann erreicht werden konnte,

A. Initiale Herz-Kreislauf-Stabilisierung

1. Herz-Kreislaufmanagement nach schriftlich fixiertem Protokoll bei Patienten mit sepsisbedingter Gewebs-Minderdurchblutung. (Die Gewebs-Minderdurchblutung wird in diesem Dokument wie folgt definiert: Erniedrigter arterieller Druck trotz initialer Flüssigkeitzzufuhr und erhöhter Blutlaktatspiegel ≥ 4 mmol/L.) Behandlungsziele während der ersten 6 Stunden:
 - a) Zentralvenöser Druck (ZVD) 8-12 mm Hg
 - b) Arterieller Mitteldruck ≥ 65 mm Hg
 - c) Urinausscheidung ≥ 0,5 ml/kg/Stunde
 - d) Zentralvenöse Sauerstoffsättigung 70 % (gemessen in der Vena cava superior) oder gemischtvenöse Sauerstoffsättigung 65 % (Evidenzgrad 1C).
2. Bei Patienten mit erhöhtem Blutlaktat: Ziel der Normalisierung des Laktatwertes (Evidenzgrad 2C).

B. Screening auf Vorliegen einer Sepsis und Verbesserung klinischer Abläufe

1. Routinemäßiges Screening von möglicherweise infizierten Patienten auf Vorliegen einer Sepsis, um einen früheren Therapiebeginn sicherzustellen (Evidenzgrad 1C).
2. Krankenhausinterne Initiative zur Verbesserung der klinischen Abläufe bei schwerer Sepsis (Evidenzgrad unbestimmt).

C. Diagnose

1. Abnahme mikrobiologischer Kulturen entsprechend klinischer Befunde vor Beginn einer antimikrobiellen Therapie. Es darf hierdurch nicht zu einer Verzögerung der antimikrobiellen Therapie kommen (maximal tolerierbar: 45 min) (Evidenzgrad 1C). Es müssen mindestens 2 Sets (aerobe und anaerobe Flasche) von Blutkulturen abgenommen werden, davon mindestens eines aus einer perkutanen Punktions und eines aus einem zentralen Venenkatheter. Ausnahme: Der Venenkatheter wurde erst kurz zuvor (<48 Stunden) gelegt (Evidenzgrad 1C).
2. Durchführung des 1,3-β-D-Glucantests (Evidenzgrad 2B) und des Serum-Mannan-Tests und Bestimmung von Anti-Mannan-Antikörpern (2C),

Nach Gerlach [47] müssen folgende Anforderungen an ein Maßnahmenbündel gegeben sein:

- gute wissenschaftliche Evidenz für jede Maßnahme mit breitem Konsens,
- ähnliche Umgebungs- und Zeitrahmen für alle Maßnahmen,
- die Maßnahmen müssen einfach, in der Gesamtzahl begrenzt und machbar sein,
- die Maßnahmen müssen häufig anwendbar sein,
- die Erfüllbarkeit der Maßnahmen muss mit einem einfachen „ja“ oder „nein“ messbar sein und
- zur Erreichung einer synergistischen Wirkung müssen die Maßnahmen gemeinsam angewendet werden.

Kasten 2

Kasten 3: Übersicht der aktuellen Empfehlungen zur initialen Herz-Kreislauf-Stabilisierung und zum Infektionsmanagement bei schwerer Sepsis und septischen Schock – entnommen aus Surviving Sepsis Campaign (SSC): International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012. Critical Care Medicine 2013;41:580-637 [40]

wenn die wirksame Therapie innerhalb von einer Stunde nach erstmaliger Feststellung der Schocksymptomatik begann. Bereits bei einer Verzögerung um eine weitere Stunde betrug die Überlebensrate nur noch 70,5 %, jede weitere Stunde Verzögerung ließ die Letalität um 7,6 % steigen. Der Zusammenhang zwischen Therapiebeginn und Letalität ließ sich auch in einer multivariaten Analyse

darstellen. Berücksichtigt wurden in dieser Analyse zahlreiche patientenbezogene Variablen, aber auch die Lokalisation der auslösenden Infektion, die Natur des Erregers (gram-positiv versus gram-negativ), die Art der Focussierung (chirurgisch, konservativ) und das Vorliegen einer Neutropenie. Der Zeitpunkt des antibiotischen Therapiebeginns war stärker mit der Überlebens-

wahrscheinlichkeit assoziiert als der APACHE-II-Score oder die ausreichende initiale Flüssigkeitssubstitution.

Sepsis Score

Um Sepsis und Multiorgandysfunktionen frühzeitig erkennen zu können, wurden Scores, z. B. der SOFA-Score (Sepsis-related

wenn eine invasive Candidiasis als mögliche Ursache der Infektion in Frage kommt.

3. Zeitnahe Durchführung von bildmorphologischen Untersuchungen zur Auffindung eines möglichen Infektionsherdes (Evidenzgrad unbestimmt).

D. Antimikrobielle Therapie

1. Anwendung effektiver intravenöser Antibiotika innerhalb der ersten Stunde nach Erkennung des septischen Schocks (Evidenzgrad 1B) bzw. einer schweren Sepsis ohne septischen Schock (Evidenzgrad 1C) als Ziel der Therapie
- 2a. Initial empirische antiinfektive Therapie mit einer oder mehreren Substanzen, welche eine Aktivität gegen alle in Frage kommenden Erreger (Bakterien, Pilze, Viren) besitzen und in adäquater Konzentration in die Gewebe eindringen, in denen der Sepsisherd vermutet wird (Evidenzgrad 1B).
- 2b. Die antimikrobielle Therapie sollte täglich überprüft werden, mit dem Ziel einer Deeskalation (Evidenzgrad 1B).
3. Verwendung niedriger Procalcitonin-Spiegel (PCT) oder ähnlicher Biomarker, um über ein Absetzen der Antibiotika bei Patienten zu entscheiden, bei denen initial eine Sepsis vermutet wurde, sich in der Folge aber nicht bestätigt hat (Evidenzgrad 1C).

- 4a. Kombinierte antimikrobielle Therapie mit mehreren Substanzen bei neutropenischen Patienten mit schwerer Sepsis (Evidenzgrad 2B) sowie wie für Patienten mit schwer therapierbaren multiresistenten Erregern wie Acinetobacter spp. oder Pseudomonas spp. (Evidenzgrad 2B). Bei Patienten mit schweren Infektionen, die mit Lungenversagen oder septischem Schock einhergehen, dient die Kombinations-Antibiotikatherapie mit einem Breitspektrum-β-Laktam und einem Aminoglykosid oder einem Fluorchinolon der Abdeckung einer P. aeruginosa-Bakterämie (Evidenzgrad 2B). Verwendung einer β-Laktam/Makrolid-Kombination bei Patienten, die sich aufgrund einer Pneumokokkeninfektion mit Sepsis im septischen Schock befinden (Evidenzgrad 2B).

4b. Eine empirische Kombinationstherapie sollte nicht länger als 3-5 Tage verabreicht werden. Sobald das Ergebnis der Empfindlichkeitsprüfung vorliegt, sollte eine Deeskalation auf die am besten geeignete Einzelsubstanz vorgenommen werden (Evidenzgrad 2B).

5. Dauer der Therapie typischerweise 7-10 Tage, eine längere Therapiedauer kann bei Patienten mit verzögertem klinischen Ansprechen, nicht drainierbaren Infektionsherden, Sepsis durch S. aureus, einigen Pilz- oder Virusinfektionen oder bei Vorliegen von Immundefekten einschl. Neutropenie erforderlich sein (Evidenzgrad 2C).
6. Bei Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock aus viraler Ursache muss eine antivirale Therapie so früh wie möglich begonnen werden (Evidenzgrad 2C).
7. Bei Patienten mit schweren Entzündungsreaktionen, die auf eine nicht-infektiöse Ursache zurückgeführt werden konnten, sollen keine antimikrobiellen Substanzen eingesetzt werden (Evidenzgrad unbestimmt).

E. Sanierung des Infektionsherdes

1. Die anatomische Lokalisation der Infektionsquelle sollte so schnell wie möglich gesucht, diagnostiziert oder ausgeschlossen werden. Wenn ein Eingriff zur Sanierung des Infektionsherdes möglich ist, sollte er innerhalb von 12 Stunden nach der Diagnose vorgenommen werden (Evidenzgrad 1C).
2. Wenn eine infizierte peripankreatische Nekrose als möglicher Infektionsherd identifiziert wurde, sollte ein Sanierungseingriff am besten aufgeschoben werden, bis sich das vitale vom nicht-vitalen Gewebe eindeutig demarkiert hat (Evidenzgrad 2B).
3. Wenn ein Eingriff zur Sanierung des Infektionsherdes bei einem schwer septischen Patienten erforderlich ist, sollte diejenige Interventionsart gewählt werden, welche mit der geringsten physiologischen Belastung einhergeht (z. B. perkutane Abszessentleerung anstatt offener chirurgischer Abszessdrainage (Evidenzgrad unbestimmt)).
4. Wenn Gefäßzugänge als Infektionsherde einer schweren Sepsis oder eines septischen

Schocks in Frage kommen, sollten sie entfernt werden, sobald andere Gefäßzugänge gelegt wurden (Evidenzgrad unbestimmt).

F. Infektionsprävention

- 1a. Die selektive orale Dekontamination und die selektive Darmdekontamination sollten als Methode zur Reduktion der Häufigkeit einer beatmungsassoziierten Pneumonie eingeführt und untersucht werden; diese Methode der Infektionsprävention kann in medizinischen Bereichen und in Regionen, in denen sie sich als effektiv erwiesen hat, implementiert werden (Evidenzgrad 2B).
- 1b. Spülungen der Mundhöhle mit Chlorhexidengluconat können als Methode der oropharyngealen Dekontamination eingesetzt werden, um das Risiko einer beatmungsassoziierten Pneumonie bei Intensivpatienten mit schwerer Sepsis zu senken (Evidenzgrad 2B).

Erläuterungen der Evidenz

- A hochwertige randomisierte, kontrollierte Studie
- B gering bewertete randomisierte kontrollierte Studie oder hoch bewertete Beobachtungsstudie
- C gut durchgeführte Beobachtungsstudie oder kontrollierte Studie
- D gering bewertete kontrollierte Studie oder Expertenmeinung aufgrund anderer Evidenz

Faktoren, welche die Stärke der Evidenz einschränken

1. Schlechte Studienplanung oder -Implementierung
2. Inkonsistenz der Ergebnisse, einschließlich Problemen bei den Subgruppenanalysen
3. Indirekte Evidenz (unterschiedliche Populationen, Interventionen, Kontrollen, Verlauf, Vergleich)
4. Unpräzise Ergebnisse
5. Hohe Wahrscheinlichkeit, dass Negativergebnisse nicht publiziert wurden

Faktoren, welche die Evidenz stärken

1. Großer Effekt der Intervention (direkte Evidenz, relatives Risiko >2 bei Herausrechnung anderer Einflussfaktoren)
2. Sehr großer Effekt der Intervention mit relativem Risiko >5 und keine Hinweise auf fehlende Validität
3. Stufenweiser Effekt (Dosis-Wirkungsbeziehung)

RCT = randomisiert kontrollierte Studien.

Organ Failure Assessment Score) der europäischen Gesellschaft für Intensivmedizin (ESICM) von Vincent 1996 – ein festgelegter Konsens zur objektiven Beschreibung einer Organdysfunktion – entwickelt. Die unterschiedlichen intensivmedizinischen Scores weisen aber verschiedene prognostische Werte hinsichtlich der Sterblichkeit der Patienten auf.

Die Scores haben sich in der Sepsisbehandlung nicht allgemein durchsetzen können.

Das **PIRO**-Konzept (Prädisposition = predisposition, Infektion = Insult, Reaktion = response und Organfehlfunktion(en)-versagen = organ dysfunction) wurde 2001, speziell für erwachsene septische Patienten zur Risikostratifizierung entwickelt. Das Konzept beinhaltet die verschiedenen anamnestischen Informationen (u. a. Grunderkrankungen, Erreger, Eintrittspforte der Sepsis, Schweregrad der Sepsis), mit deren Hilfe zukünftig, die individuelle Prädisposition sowie die Reaktion des Organismus auf eine Infektion im Verlauf berücksichtigt werden kann.

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist das PIRO-Konzept allerdings noch nicht weit genug ausgereift, um den routinemäßigen klinischen Einsatz zu rechtfertigen [28, 29].

Tabelle 2. Bestandteile des „Sepsisbündels“

Maßnahme/Komponente	Beschreibung
Trainiertes Spezialteam	Sofort nach Stellung der Verdachtsdiagnose Alarmierung eines speziell trainierten Behandlungsteams per Hausfunk. Zusammensetzung des Teams: Intensivmediziner und intensivmedizinisch ausgebildete Pflegekräfte.
Komplettes Set von Laboruntersuchungen	Sofortige Abnahme der klinisch-chemischen Standardparameter, zusätzlich Plasmalaktat, Blutgasanalyse, Gerinnungsstatus. Vor Beginn der Antibiotikatherapie Blutkulturen, Kulturen von respiratorischen Materialien (Sputum, Trachealaspirat), Urinkultur.
Antibiotikatherapie nach Standard	Beginn der Antibiotikatherapie spätestens 4 h nach vermuteter Sepsisdiagnose. Auswahl der Substanzen nach schriftlich festgelegtem Algorithmus entsprechend der vermuteten Infektionsquelle. Eine adäquate Antibiotikatherapie wurde als mikrobiologisch wirksam in Bezug auf den/die später isolierten Erreger definiert.
Gabe von Drotrecogin alpha	Prüfung der Indikation von Drotrecogin alpha* (aktiviertes Protein C). Indikation bei APACHE-II-score (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II Score) >25 Punkte, oder alternativ, bei Bestehen von ≥ 2 Organfunktionen. Ausschlußkriterium: erhöhtes Blutungsrisiko.
Behandlungsziele	Einstellung des arteriellen Mitteldrucks auf 65-90 mm Hg, Anhebung der zentralvenösen Saurettsättigung auf >70 %, Hb-Einstellung > 10 g/dl, Blutzuckerspiegel 80-110 mg/dl.

* Drotrecogin alpha (aktiviertes Protein C) unter dem Handelsnamen Xigris® ist inzwischen aus dem Handel genommen!

Tabelle 3. Ergebnisse der Studie

Variable	Behandlungsgruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
Blutglucose 80-110 mg/dl nach 48 h erreicht, n (%)	54/65 (83)	17/64 (27)	<0,0001*
28-Tage-Mortalität, n (%)	34 (39)	48 (55)	0,03**
Mortalität im Krankenhaus, n (%)	47 (54)	50 (57)	n.s.
Dauer der maschinellen Beatmung, Tage, Median (Streubreite)	8,5 (1-29)	12 (1-67)	n.s.
Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation, Tage, Median (Streubreite)	12 (3-41)	15 (4-74)	n.s.

* Berechnung des Referenten (zweiseitiger Chi-square-Test)

** Bei multivariater Analyse: p=0,1 n.s., nicht signifikant

Sepsisbündel bei geriatrischen Patienten

Die ungünstigere Prognose von Sepsis bei älteren Patienten nahm eine US-amerikanische Arbeitsgruppe [9] zum Anlass, einen strukturierten Behandlungsplan für ältere Patienten mit Sepsisverdacht zu entwickeln und in die klinische Praxis einzuführen. Die Patienten stammten aus einem akade-

mischen Lehrkrankenhaus der Universität von Buffalo im Staate New York. Die Autoren der Studie werteten die Verläufe von Patienten >65 Jahre aus, die im Zeitraum zwischen 2001 und 2007 mit der Verdachtsdiagnose eines septischen Schocks eingeliefert wurden. Nachdem bis zum Februar 2004 zunächst ein individuelles Management nach dem Ermessen des erstbehandelnden Arztes erfolgte, wurde ab März 2004 ein strukturiertes Behandlungskonzept eingeführt. (Tabelle 2).

Zwischen März 2004 und Februar 2007 wurden insgesamt 87 Patienten nach dem neuen Schema behandelt. Korrespondierend zu diesen Patienten wurden aus der Vorperiode (März 2001-Februar 2004) 87 Partner-Patienten ausgewählt, die im Hinblick auf demografische Parameter und klinisches Bild vergleichbar waren. Das mittlere Alter der Patienten lag in beiden Gruppen bei ca. 75 Jahren, der mittlere APACHE-II-score bei 42 Punkten (Behandlungsgruppe) bzw. 40 Punkten (Vergleichsgruppe). Häufigste Eintrittspforte der Sepsis waren in beiden Gruppen Harnwegsinfekte mit je 44 %, gefolgt von Atemwegsinfektionen mit je 33 %. Der klinische Verlauf in beiden Gruppen wurde mit der Methode der „Fallkontrollstudie“ verglichen.

Im Ergebnis wurde nach Einführung des „Sepsisbündels“ ein signifikant höherer Anteil der Patienten adäquat antibiotisch behandelt (97 % versus 84 %, p=0,01). Die nach Plan behandelten Patienten erhielten weiterhin in den ersten 6 Stunden nach Schockdiagnose mehr parenterale Flüssigkeit (3960 ml versus 2490 ml, p<0,001), ebenso wurden Hydrocortison (95 % versus 16 %, p<0,001), Vasopressin (91 % versus 10 %, p<0,001) und Drotrecogin alpha (13 versus 2 %, p=0,02) häufiger eingesetzt.

Die Therapieergebnisse sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Die 28-Tage-Mortalität

war in der Gruppe mit Behandlungsplan signifikant niedriger als in der Vergleichsgruppe (39 vs. 55 %, p = 0,03). In einer multivariaten Analyse wurden rechnerisch alle Konfaktoren eliminiert, die potenziell mit erhöhter Mortalität einhergingen (p<0,2). Diese Analyse zeigte noch deutlicher, dass die Therapie nach dem strukturierten Behandlungsplan mit einer reduzierten 28-Tage-Mortalität assoziiert war (Risikoreduktion gegenüber Vergleichsgruppe 44 %, p=0,01).

Durch das strukturierte Vorgehen wurde bei >65jährigen Patienten ein signifikanter Behandlungsvorteil erreicht. Verbessert werden konnten die Einstellung des Blutglucosespiegels, die medikamentöse Beherrschung des Schockgeschehens durch Gabe von Vasopressoren und ggf. Drotrecogin alpha, sowie der Ausgleich einer bestehenden Nebennierenrinden-Insuffizienz durch Gabe von Hydrocortison. Ebenso wurde die Zielgenauigkeit der antibiotischen Therapie erhöht. Die Autoren führen die niedrigere 28-Tage-Mortalität auf das verbesserte Management zurück.

Schwere Sepsis und septischer Schock: Rückgang der Mortalität durch Einführung eines Sepsisbündels

Im Israelitischen Krankenhaus „Albert Einstein“ in São Paulo, Brasilien, wurde seit 2006 ein optimiertes Management der schweren Sepsis und des septischen Schocks eingeführt. Das Albert-Einstein-Krankenhaus ist ein Klinikum der Maximalversorgung. Die Versorgung von Patienten mit schwerer Sepsis erfolgt auf der gemischten medizinisch-chirurgischen Intensivstation, die über 38 Betten verfügt und pro Jahr ca. 2200 stationäre Patienten aufnimmt. Die Ergebnisse des optimierten Sepsismanagements in Bezug auf Compliance (d. h. Umsetzungsgrad der schriftlich festgelegten Maßnahmen) und Patientenmortalität wurden jetzt im Vergleich zu einer Vorphase zusammenfassend ausgewertet [52].

Während der Vorphase, die den Zeitraum vom Juli 2005 bis April 2006 umfasste, wurden Sepsispatienten nach individueller Entscheidung des behandelnden Arztes behandelt. Ab Mai 2006 wurden die Sepsisprotokolle der „Surviving-Sepsis-Campaign“ (SSC) umgesetzt. Die Einzelkomponenten der beiden Bündel sind in Tabelle 4. dargestellt.

Im April 2006 wurden die beiden Bündel auf der Intensivstation des Albert-Einstein-Krankenhauses als Behandlungsstandard für Patienten >18 Jahre eingeführt. Die Glucocorticoid-Therapie des 24-Stunden-Bündels erfolgte mit einer Dosierung von 300

Tabelle 4. Komponenten der beiden Bündelprogramme der Surviving-Sepsis Kampagne

Maßnahmenbündel der ersten 6 Stunden („early goal-directed therapy, EGDT“)*	Sepsis-Management-Bündel der ersten 24 Stunden
<ul style="list-style-type: none"> ■ Abnahme mikrobiologischer Proben ■ Bestimmung des Plasmalaktat ■ Beginn einer empirischen Antibiotikatherapie ■ Intravenöse Flüssigkeitsgabe bis zum Erreichen eines zentralvenösen Drucks von 8-12 mm Hg ■ Gabe von Katecholaminen bis zum Erreichen eines arteriellen Mitteldrucks von >65 mm Hg ■ Aufrechterhaltung einer gemischtvenösen Sauerstoffsättigung von ≥70% durch Gabe von Erythrozytenkonzentraten und/oder intravenerösen Substanzen 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Gabe niedrig dosierter Glucocorticoide nach hauseigenem Standard ■ Gabe von rekombinantem, aktiviertem Protein C nach hauseigenem Standard ■ Aufrechterhaltung eines Plasmaglucosespiegels von 120-150 mg/dl** ■ Bei maschinell beatmeten Patienten: Aufrechterhaltung eines Plateau-Beatmungsdrucks von ≤ 30 cm H₂O

* eine weitere Bezeichnung ist „Resuscitation bundle“ (RB)

** Drotrecogin alpha (aktiviertes Protein C) unter dem Handelsnamen Xigris® ist inzwischen aus dem Handel genommen!

mg Hydrocortison pro Tag i. v., wenn keine ausreichende Blutdruckanhebung durch Flüssigkeitsersatz und Gabe von Katecholaminen erreicht werden konnte. Aktiviertes Protein C wurde bei Patienten mit einem Organversagen von ≥ Organen und einem APACHE-Score ≥ 25 eingesetzt, wenn keine Kontraindikationen vorlagen. Die Umsetzung der Maßnahmen wurde durch verschiedene Fortbildungs- und Schulungsaktivitäten, Frontalvorträge und e-learning-Module unterstützt.

Die Ergebnisse der Studie für den Zeitraum 2005-2006 (Vorphase) und die anschließende Umsetzungsphase 2006-2009 sind in Abbildung 3 zusammengefasst. Insgesamt wurden in den 4 Studienjahren 564 auswertbare Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock behandelt. Die Mortalität im Krankenhaus sank am Ende der Einführungsphase auf 16,2 %, obwohl die Umsetzung der beiden Sepsisbündel <50 % lag.

Tragen Sepsis-Bündel zum Therapieerfolg bei?

Die SSC empfiehlt ein zielorientiertes Management der schweren Sepsis und unterscheidet dabei zwei Maßnahmen-Bündel, die in den ersten 6 bzw. in den ersten 24 Stunden umgesetzt werden sollen. Das 6-Stunden-Bündel wird auch als „frühe zielorientierte Therapie“ („early goal-directed therapy“ [EGDT] oder als „resuscitation bundle“ [RB]), bezeichnet.

Ein Autorenteam von der gesundheitswissenschaftlichen Fakultät der Flinders

Universität in Adelaide, Australien, stellte die Frage, ob tatsächlich beide Bündel im gleichen Maße zum Erfolg bei der Beherrschung einer Sepsis beitragen. Die Autoren suchten hierzu aus der Internationalen Literatur Studien heraus, in denen entweder das eine oder das andere Bündel allein, oder beide Bündel zusammen klinisch implementiert wurden. Federführende Autorin der Studie war Diane Chamberlain, Krankenschwester und Pflegewissenschaftlerin an der Universitätsklinik Flinders [5].

Die Autoren führten eine Recherche in internationalen Literaturdatenbanken wie z.B. Medline, PubMed und Cochrane durch. Suchworte waren Sepsis, septischer Schock, Bündelprogramm, Pflegeprozesse, zielorientierte Therapie, Leitlinie und Reanimation. Hierdurch fanden die Autoren 253 Arbeiten, in denen die Einführung eines Sepsisbündels bei insgesamt 23.438 Patienten beschrieben wurde. In 21 Studien wurden entweder beide Bündel zusammen oder eines der beiden Bündel angewendet.

Ergebnisse der Studien

Nur bei einer der 21 Studien handelte es sich um eine randomisierte, prospektive Studie. Alle anderen Studien waren sogenannte Vorher-Nachher-Studien, bei denen die Mortalität der schweren Sepsis und des septischen Schocks vor und nach der Einführung der Bündel beobachtet und dokumentiert wurde. Zum Teil handelte sich um prospektive Studien, zum Teil um retrospektive Aktenauswertungen.

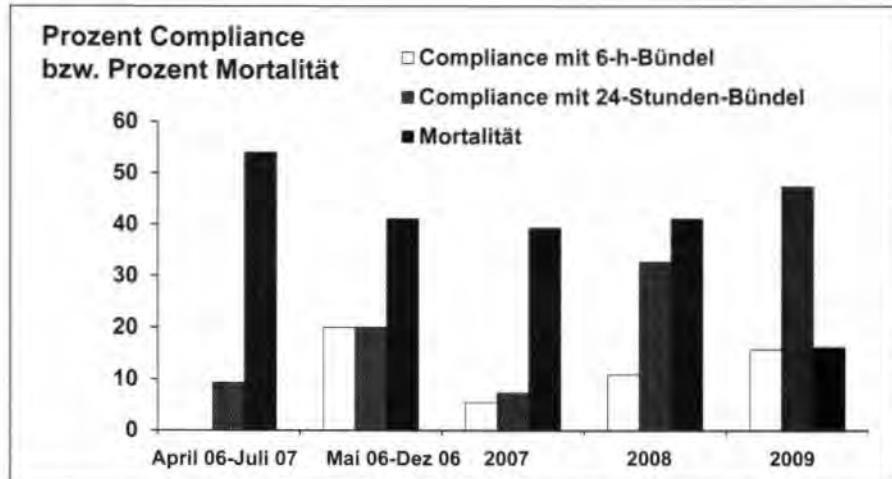


Abb.3: Umsetzung der Sepsisbündel und Mortalität im Krankenhaus. Der erste Zeitraum vom April 2006 bis Juli 2007 war die Vorphase.

Die Mortalität der schweren Sepsis lag in den Vorbeobachtungsphasen der Studien zwischen 23 und 58 % und sank nach Einführung der Bündel auf 13-39 %. 11 Studien mit insgesamt 1819 eingeschlossenen Patienten untersuchten das „Maßnahmenbündel der ersten 6 Stunden“ (Early goal-directed therapy, EGDT). In allen 11 Studien ergab sich nach Einführung des Bündels eine signifikante Senkung der Mortalität. Die Überlebenswahrscheinlichkeit in der Interventionsperiode, in der das Bündel angewandt wurde, war 2,124-fach höher als in der Vorperiode ($p=0,0$) (Abbildung 4).

In 5 Studien mit 16.521 Patienten wurde über das Sepsis-Maßnahmenbündel der ersten 24 Stunden berichtet. Zwar ergab sich auch in diesen Studien eine signifikante Senkung der Mortalität ($p<0,035$), jedoch war die Überlebenswahrscheinlichkeit im Interventionszeitraum lediglich 1,64-fach höher als in den Vorperioden. In 11 Studienteilen, die teilweise in den oben zitierten Gesamtstudien enthalten waren, wurden beide Bündel gleichzeitig implementiert. Hierbei ergab sich ein Überlebensvorteil um den Faktor 1,744 ($p=0,0$). Die zusätzliche Einführung des zweiten Bündels brachte somit im Vergleich zu einer alleinigen Umsetzung des ersten Bündels keinen Zugewinn in Bezug auf eine höhere Überlebensrate.

Bewertung der Einzelkomponenten „Sauerstoffsättigung $\geq 70\%$ “ und „Blutzucker 120-150 mg/dl“

In einigen der Studien wurde mittels multivariater Analyse statistisch evaluiert, ob das Erreichen einer peripheren venösen Sauerstoffsättigung $\geq 70\%$ (ein Bestandteil des 6-Stunden-Bündels) oder die Einstellung des Blutzuckers in einen Bereich zwischen 120 und 150 mg/dl (Bestandteil des

24-Stunden-Bündels) einen Überlebensvorteil brachten. In 5 Studien mit insgesamt 11.520 Patienten wurde der Effekt der $\geq 70\%$ Sauerstoffsättigung als Behandlungsziel evaluiert. Der Überlebensvorteil bei Erreichen des Sättigungs-Zielwerts betrug 2,05 im Vergleich zur Vorperiode ($p<0,006$). Eine separate Analyse zum Einfluss der straffen Blutzuckereinstellung wurde in 3 Studien mit insgesamt 8.437 Patienten durchgeführt. Patienten, in denen der Glucosezielwert eingestellt wurde, hatten eine um den Faktor 2,5 höhere Überlebenswahrscheinlichkeit ($p<0,00$).

Die Autoren sehen aufgrund der Studienlage vor allem einen Behandlungsvorteil bei Anwendung der frühen, an Behandlungszielen orientierten Sepsistherapie (early goal directed therapy, EGDT). Die Behandlungsziele sollten innerhalb der ersten 6 Stunden

nach Auftreten der Sepsissymptome erreicht worden sein. Die Anwendung des zweiten Maßnahmenbündels bringt nach Auffassung der Autoren keinen wesentlichen Zusatzgewinn. Eine Blutzuckereinstellung in den Bereich von 120-150 mg/dl ist möglicherweise die einzige Komponente dieses Bündels, die klinisch eine wesentliche Rolle spielt.

Studie aus Korea untersucht Zusammenhang zwischen Personalausstattung und Compliance mit den Bündelmaßnahmen

Die Fragestellung der Studie war, ob die Besetzung der Intensivstationen mit einem ausgebildeten Intensivmediziner in Vollzeitbesetzung einen Einfluss auf die Umsetzung der Bündel und letztlich auf die Mortalität der Patienten hat. Gleichzeitig wurde geprüft, ob diese Parameter auch durch die Personalbesetzung im Pflegedienst beeinflusst werden [55].

Insgesamt nahmen 22 medizinische und 6 chirurgische Intensivstationen im Jahr 2009 an der MOSAICS-Studie teil. Die Stationen befanden sich ausschließlich in Universitätskliniken. Pädiatrische, neurochirurgische und herzchirurgische Stationen wurden wegen ihres speziellen Krankengutes nicht in die Auswertung einbezogen. Einschlusskriterium für die Patienten waren eine akut außerhalb oder in der Klinik aufgetretene schwere Sepsis, die durch ein Versagen eines oder mehrere Organe definiert war. Das Organversagen wurde dabei anhand der folgenden Parameter diagnostiziert:

- Blutdruckabfall auf systolisch $< 90\text{ mm Hg}$ oder Abfall um mehr als 40 mm Hg

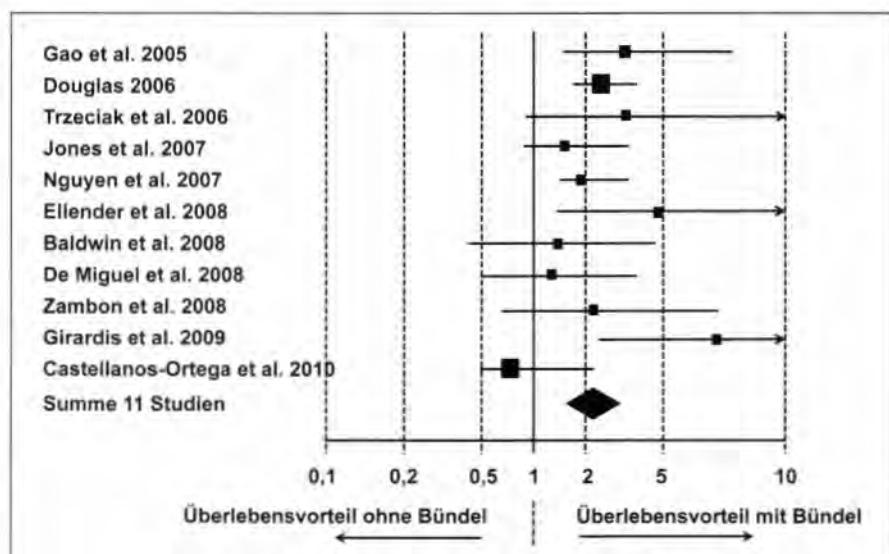


Abb.4: Relative Überlebenswahrscheinlichkeit in 11 Studien, in denen das „Maßnahmenbündel der ersten 6 Stunden“ eingeführt wurde.

- oder arterieller Mitteldruck < 65 mm Hg, oder
- Laktaterhöhung auf $\geq 2 \text{ mmol/L}$, oder
- Nierenversagen mit Anstieg des Serumkreatinin auf $> 176,8 \text{ mmol/L}$ bzw. Absinken der Harnausscheidung auf $< 0,5 \text{ ml/kg/Stunde}$, oder
- Lungenfunktionsstörung mit Abfall des Verhältnisses zwischen arteriellem Sauerstoffdruck und Sauerstoffanteil in der Beatmungsluft auf $\leq 300 \text{ mm Hg}$, oder
- Leberfunktionsstörung mit akutem Bilirubinanstieg auf $> 34,2 \mu\text{mol/L}$.
- Blutgerinnungsstörung mit Thrombopenie $< 100.000/\mu\text{L}$ oder partieller Thromboplastinzeit $> 60 \text{ sec}$.

Ein septischer Schock wurde diagnostiziert, wenn der arterielle Mitteldruck und/oder die Beatmungsparameter trotz adäquater Flüssigkeitszufuhr nicht über die oben genannten Werte angehoben werden konnten, bzw. sich weiter verschlechterten.

Als „ausgebildeter Intensivmediziner“ wurde ein Facharzt definiert, der über eine spezielle Zusatzbezeichnung für internistische oder anästhesiologische Intensivmedizin verfügte. Eine „Vollzeitbesetzung mit einem Intensivmediziner“ wurde definiert als die Anwesenheit eines solchen Facharztes in 24-Stunden-Wechselschicht einschließlich Wochenende.

Kasten 4 zeigt die ermittelten Zusammenhänge auf. Es zeigte sich, dass das Vorhandensein eines Intensivarztes in Vollzeit signifikant mit einer verbesserten Umsetzung des Erstmaßnahmen-Bündels (RB) korrelierte. Auch die Mortalität der Patienten war hoch signifikant geringer, wenn ein Intensivarzt rund um die Uhr im Dienst war. Ähnliche Zusammenhänge zeigten sich für den Pflegeschlüssel. Die in der rechten Spalte angegebenen p-Werte gelten für den Vergleich zwischen einem Pflegeschlüssel von 1:2 versus einem Pflegeschlüssel von 1:3 und höher. Bei einem Pflegeschlüssel von 1:2 lag die Mortalität der Patienten auf

der Intensivstation bei 14,7 %, während sie bei einem ungünstigeren Pflegeschlüssel mit 35 % mehr als doppelt so hoch war.

Sowohl der Pflegeschlüssel als auch die ärztliche Besetzung korrelierten signifikant mit der Umsetzung der Sepsisbündel und mit der Mortalität der Patienten auf der Intensivstation und im Krankenhaus. Insgesamt ließ die vollständige Umsetzung der Sepsisbündel jedoch zu wünschen übrig. Selbst bei vorhandenem Intensivarzt wurde beispielsweise das Bündel der Erstmaßnahmen (RB) nur in 21,8 % der Fälle komplett umgesetzt. Die Autoren schließen daraus, dass in den beteiligten Krankenhäusern noch weitere Schulungen und Audits stattfinden müssen, damit die Umsetzung der Sepsisbündel tatsächlich von allen Mitarbeitern ausgeführt werden.

Die Studie bestätigt viele vorangegangene wissenschaftliche Ergebnisse, die gezeigt haben, dass sowohl die ärztliche Besetzung als auch der Pflegeschlüssel die wichtigsten Einflussfaktoren für das Überleben der Patienten auf Intensivstationen sind!

Komplikationen nach erfolgreich er Intensivbehandlung

Die meisten Patienten mit einer Sepsis, versterben innerhalb des ersten halben Jahres nach Beginn der Erkrankung. Nach Ablauf von einem halben Jahr stabilisieren sich die Sterberaten.

Viele Patienten mit schwerer Sepsis, die erfolgreich intensivmedizinisch therapiert worden sind, leiden häufig an Spätkomplikationen [41, 42].

Mehr als 40 % der entlassenen Intensivpatienten benötigen in den nachfolgenden 2 Jahren weitere medizinische Behandlungen. In den USA wurde eine Gruppe von Intensivpatienten nachverfolgt, die längere Zeit maschinell beatmet worden waren. Diese Patienten benötigten in dem Jahr nach

ihrer Entlassung an 74 % der Tage eine pflegerische Unterstützung. **Nach einem Jahr waren nur 10 % völlig beschwerdefrei und leistungsfähig!** Dies zeigt, dass Intensivpatienten auch in den Jahren nach ihrer scheinbaren Genesung erhebliche Ressourcen des Gesundheitswesens beanspruchen [42].

In vier Studien aus den USA, Kanada, Australien und Finnland wurden Überlebende einer akuten intensivtherapeutischen Behandlung über 3 bis 15 Jahre nachverfolgt. Im Vergleich mit einer in Bezug auf Alter und Geschlecht vergleichbaren Kohorte aus der Allgemeinbevölkerung hatten diese Personen ein 2 bis 5-fach höheres Sterberisiko. Besonders stark erhöht war die Letalität in den Folgejahren, wenn die Patienten wegen eines akuten Lungenversagens mit Beatmung behandelt worden waren oder wenn während des Intensivaufenthaltes ein Delirium bestand. Eine durchgemachte Sepsis korrelierte mit einer um 5–14 % erhöhten Sterberate im ersten Jahr nach der Intensivtherapie [43].

Nach einer maschinellen Beatmung bleiben für mehrere Jahre leichte Störungen des Gasaustauschs zurück, die sich durch eine Lungenfunktionsprüfung erkennen lassen. Klinische Beschwerden entstehen hierdurch meist nicht. Nach etwa 5 Jahren hat sich der Gasaustausch im Vergleich zu gleichaltrigen Vergleichspersonen in der Regel wieder normalisiert.

Aufgrund des langen Liegens werden die Muskeln der Intensivpatienten nicht aktiv bewegt und die Nerven der Extremitäten senden keine Bewegungsimpulse aus. Ein großer Teil der Patienten, die mehrere Wochen oder sogar Monate auf der Intensivstation verbrachten, entwickelt eine sog. Critical-Illness-Polyneuropathie (CIP). Diese äußert sich durch Kribbeln und andere Missempfindungen an den Extremitäten, mit meist handschuh- und strumpfhosenförmiger Ausdehnung. Es kann sogar zu einer

Intensivarzt in Vollzeit			Pflegekräfte pro Patient					
Variable	Vorhanden	Nicht vorhanden	p-Wert	1:2	1:3	$\geq 1:4$	p-Wert	
Anzahl Patienten, n (%)	78 (31,1)	173 (68,9)	-	75 (29,9)	80 (31,9)	96 (38,3)	-	
RB komplett umgesetzt, n (%)	17 (21,8)	14 (8,1)		0,002	16 (21,3)	4 (5,0)	11 (11,5)	0,008
MB komplett umgesetzt, n (%)	13 (16,7)	26 (15,0)		0,74	12 (16)	13 (16,3)	14 (14,6)	0,95
Alle Maßnahmen komplett umgesetzt, n (%)	12 (15,4)	2 (1,2)	0,0001	13 (17,3)	0	1 (1,0)	<0,0001	
Mortalität im Krankenhaus, n (%)		14 (18,0)	72 (41,6)	0,0002	15 (20)	31 (38,8)	40 (41,7)	0,0034
Mortalität auf der Intensivstation, n (%)		11 (14,1)	62 (35,8)	0,0004	11 (14,7)	28 (35,0)	34 (35,4)	0,029

Kasten 4: Compliance mit den Sepsisbündeln und Mortalität in Abhängigkeit von der Personalausstattung (RB, Resuscitation-Bündel; MB, Management-Bündel)

völligen Gefühlstaubheit in diesen Bereichen kommen. Beim Laufen und Greifen macht sich eine Schwäche der Muskulatur bemerkbar, teilweise können die Patienten nach der Verlegung von der Intensivstation überhaupt nicht laufen und müssen dies unter Mitwirkung von Physiotherapeuten neu lernen. Die Muskulatur kann extrem atrophiert sein und bedarf eines intensiven, schonenden Aufbautrainings. Wenn der Muskelabbau im Vordergrund steht, wird auch von einer Critical-Illness-Myopathie gesprochen. Die Möglichkeiten der primären Prävention während der Intensivtherapie sind leider begrenzt. Ein gewisser Effekt wurde für eine straffe Blutzuckereinstellung nachgewiesen, jedoch kommt es hierunter leicht zu Hypoglykämien. Der Blutzucker sollte daher eher auf Zielwerte um 160 mg/dl eingestellt werden.

Etwa ein Drittel aller entlassenen Intensivpatienten leiden noch über Jahre an depressiven Verstimmungen, Angstzuständen und Schlafstörungen. In der Gesamtheit werden die verschiedenen Symptome als post-traumatisches Stress-Syndrom oder posttraumatisches Belastungssyndrom (PTBS) bezeichnet. In der Allgemeinbevölkerung finden sich derartige Störungen im Vergleich dazu nur bei 7 – 8 % der Personen. Studien haben gezeigt, dass jüngere Intensivpatienten, Frauen und Personen, bei denen bereits zuvor eine psychische Labilität bestand, stärker an post-traumatischen Störungen leiden als ältere, männliche und zuvor seelisch ausgeliessene Patienten. Neben dem PTBS treten auch andere psychologische und Persönlichkeitsstörungen häufig nach Intensivtherapie auf. Störungen des Kurzzeitgedächtnisses, Beeinträchtigung der Aufmerksamkeit und Antriebsschwäche treten vor allem bei ≥ 65 jährigen Patienten auf und persistieren oft für mehrere Jahre.

Eine tabellarische Auflistung der Folgeschäden nach einer Intensivtherapie gibt Tabelle 5 [43,44].

Fazit und Ausblick der Sepsistherapie

Die schwere Sepsis stellt eine der häufigsten Erkrankungen sowohl im Bereich der operativen, als auch der konservativen Intensivtherapie dar.

Eine intensive Grundlagenforschung – besonders die Pathophysiologie der Sepsis betreffend – haben die Komplexität der Erkrankung zunehmend verständlicher werden lassen. Im Hinblick auf das Outcome müssen neue effektive Behandlungskonzepte entwickelt werden, um die hohe Mortalität von > 50 % zu senken. Nosokomiale Infektionen sind durch ein adäquates Hygie-

Tabelle 5. Langzeitfolgen nach intensivmedizinische Behandlung

Folgeerkrankung	% Häufigkeit
Muskelschwäche/Critical-Illness-Polyneuropathie	53-100
Zerebrale Dysfunktion (Gedächtnisstörung, Aufmerksamkeitsstörung, Antriebsschwäche)	23-100
Umschriebene/diffuse Alopezie	Sehr häufig
Post-traumatisches Belastungssyndrom (PTBS)	19-28
Kontrakturen	23
Lokale Schmerzen an Drain-Austrittsstellen	12
Kosmetisch störende Tracheotomienarben	7
Chronische Heiserkeit	7
Trachealstenose nach Tracheotomie	1-6
Schlafstörungen	4-5
Bleibende Niereninsuffizienz nach akutem Nierenversagen	40
Bleibende Dialysepflichtigkeit nach akuten Nierenversagen	10

ne- und Infektionsmanagement zu vermeiden.

Eine Kombination aus zeitnahe Abfolge diagnostischer und therapeutischer Interventionen, bestehend aus intensiver mikrobiologischer Diagnostik sowie mittels sensibler und spezifischer biochemischer oder immunologischer Marker, eine breit wirkende antiinfektive Therapie, Herdsanierung, Kreislaufstabilisierung (Volumensubstitution), Sicherung oder Ersatz der Organfunktion sowie eine adäquate medizinische und pflegerische Personalausstattung mit Fachpersonal (Fachärzte und Intensivpflegefachkräfte) auf der Intensivstation sind essenziell, dabei.

Jüngst hat auch eine deutsche Untersuchung von Muhr aus Köln zeigen können, dass durch Implementierung eines Sepsis-Bündles auf der Intensivstation, die Sepsisbehandlung frühzeitiger eingeleitet wurde. Innerhalb des 6-Stunden-Managements wurden gezielte Laborwerte, mikrobiologische Untersuchungsmaterialien zur Diagnostik entnommen und die frühzeitige Einleitung der antiinfektiven Therapie umgesetzt. Die Letalität ließ sich aber bei den gezielten Komponenten leider nicht reduzieren [45]. International randomisiert, prospektive Studien konnten eine Reduktion der Letalität bei Umsetzung der Komponenten jedoch nachweisen [5, 9, 16, 17, 40, 52, 53, 55].

Sepsis-Bündle stellen nach heutigem Wissen einen wichtigen Ansatz in der Reduktion der hohen Sepsismortalität dar, weshalb ihre Umsetzung in den klinischen

Alltag durch Ausbildung und Training aller Berufsgruppen, die in der Behandlung von Patienten mit Sepsis involviert sind, dringend zu forcieren ist. [4, 5, 9, 40, 41, 47, 52, 53, 55].

Die pharmazeutische Industrie ist dabei besonders in der Erforschung neuer Antiinfektiva aufgefordert, ihren Beitrag zu leisten. ■

Literatur



Der Autor:
Hardy-Thorsten Panknin
Fachjournalismus Medizin –
Schwerpunkt Klinische Infektiologie
und Kongressmanagement Berlin
Badensche Straße 49
D-10715 Berlin
E-Mail ht.panknin@berlin.de

Literatur

1. Dellinger RP et al. Surviving Sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004;32:858-873
2. Dellinger RP et al. Surviving Sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008;36:296-327
3. Rivers EP et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368-1377
4. Rivers EP et al. Early interventions in severe sepsis and septic shock: a review of the evidence one decade later. *Minerva Anestesiol* 2012;78:712-72
5. Chamberlain DJ et al. The severe sepsis bundles as processes of care: a meta-analysis. *Austral J Crit Care* 2011;24:229-243
6. Brunkhorst FM et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008;358:125-139
7. Poole D et al. Withdrawal of 'Xigris' from the market: old and new lessons. *J Epidemiol Community Health* 2012;66:571-572
8. Hagel S, Brunkhorst, F. Sepsis. *Intensivmedizin und Notfallmedizin. CME Weiterbildung 2011*, Springer Verlag Heidelberg
9. El Solh AA et al. Outcome of septic shock in older adults after implementation of the sepsis "bundle". *J Am Geriatr Soc* 2008;56:272-278
10. Brunkhorst FM, Gastmeier P, Kern W, Krüger W, Mayer K, Weimann A, Welte T, Putensen C, Werdan K, Reinhart K. Prävention und Nachsorge der Sepsis. 1. Revision der S2k-Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG) und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI). *Internist* 2010; 7:925–932
11. Wacker C et al. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2013;dx.doi.org/10.1016
12. Panknin HAT, Trautmann M, Reith HB. Neue klinische Studien zu Procalcitonin: Antibiotikatherapie wirksamer steuern. Sonderdruck Journal für Anästhesie und Intensivbehandlung. 2011;1-8
13. Panknin HT, Schwemmle K, Reith HB, Geldner G: Sepsis und Multiorganversagen im intensivmedizinischen Bereich und ihre Prävention – eine interdisziplinäre Aufgabe der Medizin. *Krh.-Hyg.+Inf.verh.* 2000;22:197-208
14. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, et al. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *J Am Med Assoc.* 1995;273:117-123
15. Panknin HT, Konsensusempfehlung aus Australien zu pflegerischen Maßnahmen bei Sepsis und septischem Schock mit einem Kommentar aus deutscher Sicht. *Kinderkrankenschwester* 2012;31:424-427
16. Slade E, Tamber PS, Vincent J: The surviving sepsis campaign: Raising awareness to reduce mortality. *Crit Care* 2003;7:1-2
17. Martin GS, et al. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *The New England Journal of Medicine* 2003;348:1546-54
18. Hildmann F. Epidemiologie und Überleben nach Sepsis: In vitro resistente Erreger und empirische antimikrobielle Therapie. Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin des Fachbereichs Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität 2009 Frankfurt am Main
19. Vincent JL et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe: Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) study. *JAMA* 1995;274:639-644
20. Spencer RC. Predominant pathogens found in the European Prevalence of Infection in Intensive Care study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996;15:281-285
21. Vincent JL et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 2009;302:2323-2329
22. Valles J, Mariscal D, Cortes P et al. Patterns of colonization by *Pseudomonas aeruginosa* in intubated patients: a 3-year prospective study of 1607 isolates using pulsed-field gel electrophoreses

- with implications for prevention of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2004;30:1768-1775.
23. Trautmann M, Halder S, Lepper PM, Exner M. Reservoir von Pseudomonas aeruginosa auf der Intensivstation: Die Bedeutung des Leitungswassers als Infektionsquelle. *Bundesgesundheitsbl* 2009;52:339-344
24. Mena KD, Gerba CP. Risk assessment of Pseudomonas aeruginosa in water. *Rev Environ Contam Toxicol* 2009;201:71-115
25. Umweltbundesamt. Empfehlung des Umweltbundesamtes nach Anhörung der Trinkwasserkommission des Bundesministeriums für Gesundheit. Hygienisch-mikrobiologische Untersuchung von Kaltwasser von Wasserversorgungsanlagen nach §3 Nr. 2 Buchstabe c TrinkwV 2001. *Bundesgesundheitsbl* 2005;49:693-696
26. Traunmüller F, Steinort D, Gattringer R et al. Fosfomycin intravenös. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 2011;20:9-17
27. 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;34:1589-1596
28. Hernandez G et al. Nosocomial lung infections in adult intensive care units. *Microbes and Infection* 2004;6:1004-1014
29. Moreno RP, Metnitz B, Adler L et al. Sepsis mortality prediction based on predisposition, infection and response. *Intensive Care Med* 2008;34:496-504
30. Meisel C, Höfflich C, Volk, HD. Immunmonitoring bei SIRS und Sepsis auf Grundlage des PIRO-Modells. *Dtsch Med Wschr* 2008;133:2332-2336
31. Christmann, JW.: Potential treatment of sepsis syndrome with cytokine-specific agents. *CHEST* 1992;102:613-617
32. Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, et al.: Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit. Care Med.* 1998;26:1793-1800
33. Burchardi, H. and H. Schneider, Economic aspects of severe sepsis - A review of intensive care unit costs, cost of illness and cost effectiveness of therapy. *Pharmacoeconomics*, 2004. 22(12): p. 793-813.
34. Sharma, B., et al., Thrombocytopenia in septic shock patients - a prospective observational study of incidence, risk factors and correlation with clinical outcome. *Anaesthesia and Intensive Care*. 2007;35:874-880
35. Baue AE, Durham R, Faist E. Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS), Multiple Organ Dysfunction Syndrome (MODS), Multiple Organ Failure (MOF): Are we winning the battle? *Shock* 1998;10:79-89
36. Dürig M, Milz. In: Kremer B, Henne-Bruns D, Dürig M (Hrsg.): Chirurgie, 1. Aufl., 2001 S. 573-588, Georg Thieme Verlag, Stuttgart
37. Brunkhorst FM. Epidemiology, economy and practice -- results of the German study on prevalence by the competence network sepsis (SepNet). *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2006;41:43-44
38. Christou NV, Tellado-Rodriguez J, Chartrand L, et al. Estimating mortality risk in preoperative patients using immunologic, nutritional, and acute-phase response variables. *Ann Surg* 1989;210:69-77
39. Hinrichs P Carl Friedrich. Postoperative Immundepression und Sepsis: Risikoprädiktion anhand der Expression immunologisch relevanter Gene. Dissertation der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin 2009
40. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med* 2013;39:165-228
41. Gerlach H. Wann ist "neu" schon wieder "alt"? Die aktuellen Surviving –Sepsis-Campaign-Leitlinien 2012. *Intensiv-News* 2013;17:2-4
42. Schmidt K, Mehlhorn J, Kausche, S et al. Sepsisnachsorge in der Hausarztpraxis. Vortrag auf dem 23. Symposium Intensivmedizin und Intensivpflege Bremen 2013

43. Desai SV et al. Long-term complications of critical care. Crit Care Med 2011;39:371-379
44. Lienhardt B, Rudiger A. Medizinische Probleme nach intensivmedizinischer Behandlung. Praxis 2009;38:535-542
45. Muhr P, Kritische Analyse der Implementierung von Sepsis-Bundles auf einer Intensivstation. Dissertation der Medizinischen Fakultät Mannheim der Ruprecht-Karls-Universität zu Heidelberg 2010
46. Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. Chest 1997;112:235-243
47. Gerlach H. Standardisierte Sepsistherapie – die Behandlungsbündel. In: DIVI Jahrbuch 2011/2012 Interdisziplinäre Intensivmedizin und Notfallmedizin. Putensen M, Quintel M, Sybrecht (Hrsgb.) Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Berlin.2012; Page119-127
48. Faix JD. Biomarkers of Sepsis. Crit Rev Clin Lab Sci. 2013;50:23-26
49. Hagel S, Pletz MW, Brunkhorst F, Seifert H et al. Bakterämie und Sepsis. Internist 2013;54:399–407
50. Heenen S et al. Antibiotic strategies in severe nosocomial sepsis: Why do we not deescalate more often? Crit Care Med 2012;40:1404-1409
51. Heffner AC, Horton JM, Marchick MR, Jones AE. Etiology of illness in patients with severe sepsis admitted to the hospital from the emergency department. Clin Infect Dis. 2010;50:814-820
52. Shiramizo SCPL et al. Decreasing mortality in severe sepsis and septic shock patients by implementing a sepsis bundle in a hospital setting. pLOS One 2011;6 issue 11 e26790
53. Schramm GE et al. Septic shock: a multidisciplinary response team and weekly feedback to clinicians improve the process of care and mortality. Crit Care Med 2011;39:252-258
54. Glupczynski Y. Usefulness of bacteriologic surveillance cultures for monitoring infections in hospitalized patients: a critical reappraisal. Acta Clinica Belgica 2001;56-1:38-45
55. Kim JH et al. Influence of full-time intensivist and the nurse-to-patient ratio on the implementation of severe sepsis bundles in Korean intensive care units. J Crit Care 2012;27:414.e11-21