



Urosepsis

Ursache, Diagnose und Therapie

Nici Markus Dreger

Erläuterung

'Evidenz'-Grad	Studien
Ia	Systematische Übersicht über randomisierte kontrollierte Studien (RCT) Ein RCT (mit engem Konfidenzintervall) Alle-oder-Keiner-Prinzip
Ib	
Ic	
IIa	Systematische Übersicht gut geplanter Kohortenstudien Eine gut geplante Kohortenstudie oder ein RCT minderer Qualität Outcome-Studien, Ökologische Studien
IIb	
IIc	
IIIa	Systematische Übersicht über Fall-Kontrollstudien Eine Fall-Kontroll-Studie
IIIb	
IV	Fallserien oder Kohorten- / Fall-Kontroll-Studien minderer Qualität
V	Expertenmeinung ohne explizite Bewertung der "Evidenz" oder basierend auf physiologischen Modellen / Laborforschung

Empfehlungsgrad	Studienlage
A	Mind. 2 Studien mit 'Evidenz'grad I
B	Eine Studie mit 'Evidenz'grad I oder 'Evidenz'grad Ic
C	Nur Studien mit 'Evidenz'grad II
D	Mind. Zwei Studien mit 'Evidenz'grad III
E	Level IV oder 'Evidenz'grad V

Gemäß: Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence, 2009.

Gliederung

- Zahlen und Fakten
- Definitionen und Klassifikationen
- Ätiologie und Pathophysiologie
- Klinik
- Diagnostik
 - Diagnostische Nierenbeckenpunktion
- Therapie
 - kausal
 - supportiv
 - adjunktiv
- Zusammenfassung
- Quellenverzeichnis

Prominentes Fallbeispiel



Nur die Ärzte des unlängst verstorbenen Papstes waren präzise. In der Sterbeurkunde von Johannes Paul II. wird ausdrücklich „Urosepsis“ als Todesursache genannt. Ausgelöst hatten die finale Attacke auf seinen Organismus Keime, die über einen Harnwegskatheter in seinen Körper geflutet waren.

Für die Opfer kommt oft jede Hilfe zu spät, weil die Symptome nicht erkannt werden: Der Puls der Kranken rast, das Atmen fällt ihnen schwer, Nägel und Lippen sind bläulich verfärbt. Auffällig sind oft Schüttelfrost, plötzliche Verwirrtheit und extrem hohe oder zu niedrige Körpertemperatur – Anzeichen dafür, dass Herz, Lunge, Nieren, Leber und Hirn durch das Störfeuer der Erreger bereits mit zu wenig Sauerstoff versorgt werden.

DER SPIEGEL 37/2005

Zahlen und Fakten I

„Sepsissyndrom“ allgemein:

- Inzidenz von 750.000/a in den USA und 75.000/a in Deutschland ¹
- USA: jährlich steigende Inzidenz von 8.7%/a ²
- 2/3 der Pat. **≥ 65 Jahre**
- auf die Gesamtbevölkerung bezogen: jährliche Inzidenz 3/1000,
für ältere Menschen: 26.2/1000
- **Haupttodesursache** intensivpflichtiger Patienten außerhalb kardiologischer/kardiochirurgischer Intensivstationen.

Zahlen und Fakten II

„Sepsissyndrom“ allgemein:

- 2001: jährliche Kosten insgesamt 16.7 Mrd. \$ in den USA ³
- 2006: jährliche Kosten geschätzt 3.6-7.7 Mrd. € in Deutschland ¹
- 2002: Kosten im MW 25.695€/Pat. und 1.454€/Tag in Deutschland ⁴
- häufigste Infektionsquellen: Lunge, Abdomen, **HARNTRAKT (≈25%)** ⁵
- Urosepsis: Mortalität von 20-40% ⁶

Zahlen und Fakten II

„Sepsissyndrom“ allgemein:

- 2001: jährliche Kosten insgesamt 16 Mrd. € ³
- 2006: jährliche Kosten geschätzt 23 Mrd. € in Deutschland ¹
- 2002: Kosten im MW 23 € pro Tag (18€/Tag in Deutschland) ⁴
- häufigste Infektionsherd: Lungen, HARNTRAKT (≈25%) ⁵
- Urosepsis: 10% ⁶

sozioökonomisches Problem!

Definitionen und Klassifikationen I

Sepsis:

„Eine Sepsis liegt dann vor, wenn sich innerhalb des Körpers ein Herd gebildet hat, von dem kontinuierlich oder periodisch pathogene Bakterien in den Kreislauf gelangen und zwar derart, dass durch diese Invasion subjektive und objektive Krankheitserscheinungen ausgelöst werden.“

(Hugo Schottmüller, 1914)

„Sepsis ist eine komplexe systemische inflammatorische Wirtsreaktion auf eine Infektion. Es gibt derzeit keinen Parameter, der allein zur Diagnose der Sepsis führen kann. Sepsis, schwere Sepsis und septischer Schock definieren ein Krankheitskontinuum, das über eine Kombination aus Vitalparametern, Laborwerten, hämodynamischen Daten und Organfunktionen definiert wird.“

(S2-Leitlinie der dt. Sepsisgesellschaft, 2010)

Definitionen und Klassifikationen II

Urosepsis:

„definiert als Sepsis, ausgelöst durch Infektion im Harntrakt und/oder männlichem Genitaltrakt“

- durch obligat oder fakultativ pathogene Bakterien (permanent oder intermittierend) oder
 - bakterielle Wandbausteine oder Toxine, welche eingeschwemmt in den Körper auf körpereigene Zielzellen einwirken und über
 - endogene Mediatoren für die klinischen Symptome/Verlauf verantwortlich sind.
- (n. Schiefer et Wagenlehner)*

Definitionen und Klassifikationen III

Klassifikation des Sepsissyndromes beruht auf drei Kriterien: ⁵

I: Nachweis einer Bakteriämie oder klinischer Verdacht

II: SIRS (systemic inflammatory response syndrome)

- Körpertemperatur: $\geq 38^{\circ}\text{C}$ oder $\leq 36^{\circ}\text{C}$, **cave: $>37.4^{\circ}\text{C}$ bei >75 Jahren**
- Tachykardie: $\geq 90/\text{min}$,
- Tachypnoe: $\geq 20/\text{min}$,
- resp. Alkalose: $p_a\text{CO}_2 \leq 32\text{mmHg}$,
- Leukozyten: $\geq 12/\text{nl}$ oder $\leq 4/\text{nl}$ oder Stabkernige $> 10\%$
(= Linksverschiebung).

Definitionen und Klassifikationen IV

Klassifikation des Sepsissyndromes beruht auf drei Kriterien:

III: MODS (multi organ dysfunction syndrome): ⁵

- Kardial: systolisch ≤ 90 mmHg oder MAP ≤ 70 mmHg (trotz Volumentherapie),
- Niere: Urinproduktion < 0.5 ml/kg KG/h,
- Lunge: $p_aO_2 \leq 75$ mmHg (Spontanatmung, Raumluft),
 $p_aO_2/F_iO_2 \leq 300$ (ass./kontr. Beatmung),
- Thrombozyten: < 80 /nl oder Abfall $\geq 50\%$ in 3d,
- metab. Azidose: pH ≤ 7.30 oder BE ≥ 5 mmol/l;
 Plasmalaktat ≥ 1.5 fach über Norm,
- Enzephalopathie: Somnolenz, Verwirrtheit, Unruhe, Koma.

Definitionen und Klassifikationen V

Anhand der vorangegangenen Kriterien können 3 Schweregrade des Sepsissyndromes differenziert werden: ⁵

- 1. Sepsis:** Kriterium I + ≥ 2 Kriterien II (SIRS)

→ assoz. Letalität: 2 Kriterien aus II = **7%**, 3 Kriterien II = **10%**, 4 Kriterien aus II = **17%**.
- 2. schwere Sepsis:** Kriterium I + ≥ 2 Kriterien II + ≥ 1 Kriterium III (MODS)

→ assoz. Letalität: pro betroffenes Organ plus **15-20%**.
- 3. septischer Schock:** Kriterium I + ≥ 2 Kriterien II + refraktäre arterielle Hypotonie

→ assoz. Letalität: **50-80%**.

Ätiologie und Pathophysiologie I

Verursacht durch: 7,8

- **Gramnegative Bakterien:**
 - E. coli 52%,
 - andere Enterobacteriaceae 16%
(Proteus spp., Klebsiella spp., Enterobacter spp.)
 - Pseudomonas aeruginosa 4%.

- **Grampositive Bakterien:**
 - Enterococcus spp. 6%,
 - Staphylococcus aureus 8%.

- **Erreger nosokomialer Urosepsis:**
 - häufig multiresistente Bakterien, z.B. ESBL (extended-spectrum β -lactamase producing) – E. coli, Klebsiella spp., Enterobacter spp., Pseudomonas aeruginosa.

Ätiologie und Pathophysiologie II

cave: bei immunsupprimierten Pat. an

- Candida spp.
- Enterococcus spp.
- Koagulase-neg. Staphylokokken

denken!!!

Risikofaktoren allgemein:

- ältere Patienten (≥ 65 Jahre)
- Diabetes mellitus
- immunsupprimierte Patienten (Organtransplantation, Chemotherapie, Kortikoideinnahme, AIDS)
- nosokomiale Harnwegsinfektion in urologischen Abteilungen
- Zustand nach urologischen Interventionen



European Association of Urology

Infections

Prevalence of Hospital-Acquired Urinary Tract Infections in Urology Departments

Truls E. Bjerklund Johansen ^{a,*}, Mete Cek ^b, Kurt Naber ^c, Leonid Stratchounski ^{d,1},
Martin V. Svendsen ^e, Peter Tenke ^f

on behalf of the PEP and PEAP study investigators²

the board of the European Society of Infections in Urology³

2007

**Urologische Patienten, welche nosokomiale HWI entwickeln
→ in 12% d. F. Diagnose einer Urosepsis! ⁹**

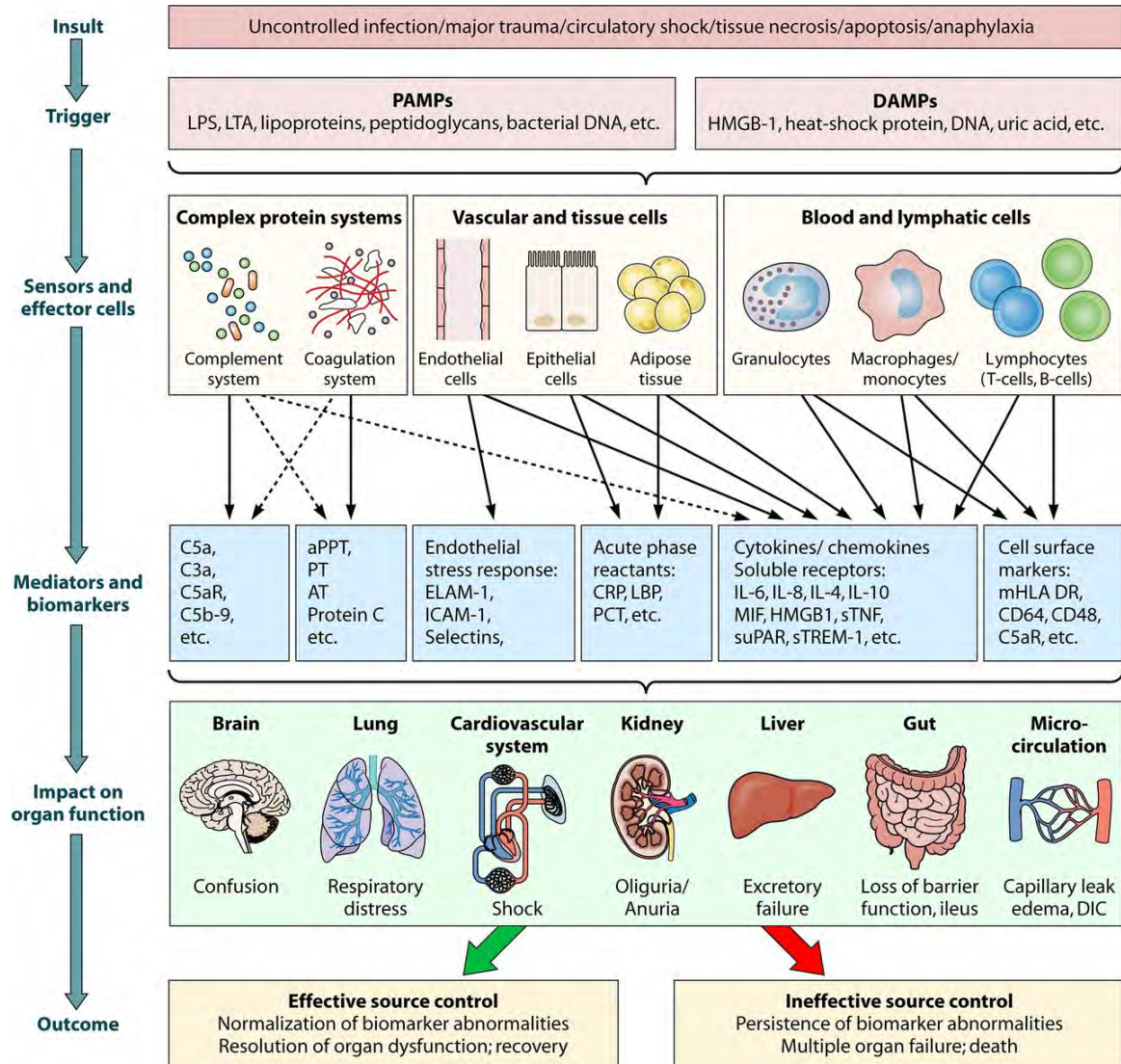
Ätiologie und Pathophysiologie IV

Obstruktive Uropathie in 78% der Fälle ursächlich für die Entstehung einer Urosepsis.

Diese ist bedingt durch: ^{7,8}

- Urolithiasis (43%),
- Prostataadenome (25%)
- Tumoren (18%),
- Schwangerschaft,
- Missbildungen,
- Operationen,
- Tuberkulose.

Ätiologie und Pathophysiologie V



„Mediatoren-
gewitter“

Klinik & Verlauf I

Symptome, die auf die zugrundeliegende Ursache der Infektion hinweisen:

- Flanken(klopf)schmerz (mit etwaiger Ausstrahlung)
- Dysurie/Pollakisurie
- Harnverhaltung
- Skrotal- und/oder Prostataschmerzen
- usw.

(1) Hyperdynamie Frühphase ⁸

- präkapillärer Sphinkterverschluss >> „arteriovenöse shunts“ >> Gasaustausch und Abtransport von Metaboliten (Laktat) unterbleibt,
- Patient „warm“,
- HZV normal bis erhöht (ca. 10-20l/min),
- peripherer Gefäßwiderstand und arteriovenöse O₂-Differenz vermindert,
- ZVD normal bis erhöht,
- Herzfrequenz schnell, Puls weich,
- RR meistens niedrig,
- Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoen,
- Blutungen,
- Enzephalopathie-Zeichen: Unruhe, Verwirrtheit, Orientierungsstörung.

Klinik und Verlauf III

(2) weiterer Verlauf ⁸

- zunehmende Herzinsuffizienz,
- endotheliale Schrankenstörung mit Plasmaaustritt ins Interstitium von Niere, Lunge, Leber (Ödembildung)
 - bis hin zum Organversagen (Schockniere, Schockleber, ARDS),
- der initialen proinflammatorischen Phase folgt die antiinflammatorische Phase: „immune Paralyse“ von Makrophagen & Neutrophilen, Zunahme der Apoptoserate von Lymphozyten, ...
- Einschwemmung enteraler Bakterien / LPS infolge gesteigerter Apoptose enteraler Epithelzellen,
- Aktivierung von Komplement- & Blutgerinnungssystem
 - oft DIC mit Verbrauchskoagulopathie, Mikrozirkulationsstörung
 - multiples Organversagen
 - letaler septischer Schock.

Klinik und Verlauf IV



Akrale Nekrosen im Zuge eingeschränkter Mikrozirkulation

aus ¹¹

Diagnostik

Diagnosekriterien der Sepsis

(mod. nach ESIM, DSG und DIVI)

Sepsis: SIRS plus Infektion (I, II)
Schwere Sepsis: SIRS plus Organdysfunktion (I, II, III)
Septischer Schock: SIRS plus schwere arterielle Hypotonie (I, II, IV)

I Infektion

- mikrobiologisch bzw. klinisch gesicherte oder vermutete Infektionen

II SIRS (mind. 2 Kriterien)

- Hypothermie (< 36 °C) oder Hypothermie (>38°)
- Tachykardie (> 90/min)
- Tachypnoe (> 20/min) u./o. $paCO_2 < 33$ mmHg u./o. **masch. Beatmung**
- Leukozytose (> 12 Gpt/l) o. Leukopenie (< 4 Gpt/l) o. Linksverschiebung > 10% im Diff.BB

III Akute Infektionsbedingte Organdysfunktion (mind. 1 Kriterium)

- **Akute Enzephalopathie:** Vigilanzstörung, Desorientiertheit, Unruhe, Delirium)
- **Thrombozytopenie** (< 100 Gpt/l) o. Thrombozytenabfall > 30% in 24 h
- **Hypoxämie:** $paO_2 < 75$ mmHg (Raumluft) o. $paO_2/FiO_2 < 250$ mmHg (O_2 -Gabe)
- **Renale Dysfunktion:** Diurese < 0,5 ml/kg/h über mind. 1 Stunde
- **Metabolische Azidose:** BE > -5 mmol/l oder Lactat > 3 mmol/l
- **Hypotension:** syst. RR < 90 mmHg o. mittl. art. RR < 70 mmg über mind. 1 Stunde

IV Schwere arterielle Hypotonie

- syst. RR < 90 mmHg o. mittl. art. RR < 70 mmg über **mind. 2 Stunden** bzw. Gabe von **Vasopressoren** erforderlich, um den Blutdruck zu halten

www.helios-kliniken.de/wuppertal

Sepsis Schwere Sepsis Septischer Schock

nein → Tägliche Reevaluation

ja → Sammeln von Material für Mikrobiologie (2 x Blutkultur (perkutan + von jedem Gefäßzugang (jedes Lumen) der sich > 48h in situ befindet), Urin, Trachealsekret, Wundabstrich, etc. ggf. mehrfach) Serum-Lactat bestimmen

1. SOFORT ANSCHLIESSEND (innerhalb der 1. Stunde nach Diagnose)

- Breitspektrum-Antibiotikum (z.B. Piperacillin/Tazobactam)
- Ggf. + Antimykotikum!

Vollelektrolytlösung ≥ 1l/h (wenn Hypotension (RR syst. < 90 mmHg oder Serum-Lactat > 4 mmol/l))

Bildgebung (Infektionsherd)

2.

Ziel: ZVD 8 - 12 mmHg (wenn ZVK vorhanden)
 MAP ≥ 65 mmHg,
 syst. RR > 90 mmHg
 Harnproduktion ≥ 0,5 ml/kg KG/h
 ScvO₂ > 70%

Golden hour of shock

Wenn Ziel der zentral-venösen Sauerstoffsättigung oder auch des MAP oder syst. RR nicht erreicht:

Verlegung auf ICU

- Ggf. mehr Flüssigkeit
- Gabe von Erythrozyten -konzentrat bis Hkt ≥ 30%
- Dobutamin, max. 20 µg/kg KG/ min

Weitere Diagnostik/ Therapie nach ESIM

EGDT= Early Goal Directed Therapie

© Dr. med. Gabriele Wöbker, Wuppertal

www.helios-kliniken.de/wuppertal

Diagnostik



(3) hypodyname Phase ⁸

- Patient „kalt“ und zyanotisch,
- HZV reduziert,
- peripherer Gefäßwiderstand erhöht,
- ZVD vermindert.

(4) Spätfolgen ⁸

- v.a. nach septischem Schock prolongierte, Sepsis-assoziierte Immunsuppression mit erhöhter Infektanfälligkeit / Sterblichkeit,
- neurokognitive Fähigkeiten reduziert.

Diagnostik I

- klinisch:

- Anamnese
 - - Steinbildner? Z.n. OP / Urologische Interventionen?
 - - inkl. Frage nach etwaiger ambulanter antipyretischer Therapie!
(kann Fieber als Kardinalsymptom kaschieren) ¹²
- *vgl. Kriterien des Sepsissyndromes!*
- körperl. Untersuchung inkl. DRU (→ Prostatitis) & Hodenpalpation
 - - Katheter ja/nein

- mikrobiologisch (Grad Ic):

- **mind.** 2 Blutkulturen (jeweils aerobes und anaerobes Pärchen)
- auch bei schwerer Sepsis: **>60%** der Blutkulturen **negativ!** ⁸

Optimal Testing Parameters for Blood Cultures

F. R. Cockerill III,^{1,2} J. W. Wilson,² E. A. Vetter,¹ K. M. Goodman,⁴ C. A. Torgerson,¹ W. S. Harmsen,³ C. D. Schleck,³ D. M. Ilstrup,³ J. A. Washington II,⁵ and W. R. Wilson²

¹Department of Pathology, Division of Microbiology, ²Department of Internal Medicine, Division of Infectious Diseases, ³Section of Biostatistics, Department of Health Sciences Research, and ⁴Division of Epidemiology, Department of Health Sciences Research, Mayo Clinic and Foundation and Mayo Medical School, Rochester, Minnesota; and ⁵Division of Microbiology, Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio

- Die Rate positiver Blutkulturen beträgt nur knapp 30 %
- **Adäquate Befüllung** der Blutkulturflaschen muss beachtet werden:
 - die Keimnachweisrate ist **volumenabhängig**
 - 3% mehr falsch negative Ergebnisse pro Milliliter weniger Blutfüllung

Diagnostik I

- klinisch:

- Anamnese
 - - Steinbildner? OPs / Urologische Interventionen?
 - - inkl. Frage nach etwaiger ambulanter antipyretischer Therapie!
(kann Fieber als Kardinalsymptom kaschieren) ¹²
- *s. Kriterien des Sepsissyndromes!*
- körperl. Untersuchung inkl. DRU (→ Prostatitis) & Hodenpalpation
 - - Katheter ja/nein

- mikrobiologisch (Grad Ic):

- **mind.** 2 Blutkulturen (jeweils aerobes und anaerobes Pärchen)
- auch bei schwerer Sepsis: **>60%** der Blutkulturen **negativ!** ⁸
- Urinteststreifen und Urinkultur, aber **cave! bei obstruktiver Uropathie**

Diagnostik I

0022-5347/04/1716-2142/0
 THE JOURNAL OF UROLOGY®
 Copyright © 2004 by AMERICAN UROLOGICAL ASSOCIATION

Vol. 171, 2142–2145, June 2004
 Printed in U.S.A.
 DOI: 10.1097/01.ju.0000125116.62631.d2

MIDSTREAM URINE CULTURE AND SENSITIVITY TEST IS A POOR PREDICTOR OF INFECTED URINE PROXIMAL TO THE OBSTRUCTING URETERAL STONE OR INFECTED STONES: A PROSPECTIVE CLINICAL STUDY

PARAMANANTHAN MARIAPPAN* AND CHONG WOUI LOONG

From the Department of Urology, Penang General Hospital, Penang, Malaysia

TABLE 1. Patients with simultaneous positive cultures

Subgroups	No. Pts (%)	No. Identical (p = 0.015) Microorganisms (%)
MSU + stone	8 (10.9)	2 (25)
Pelvis + stone	17 (23.3)	12 (70.6)
Pelvis + MSU	13 (16.4)	3 (23.1)

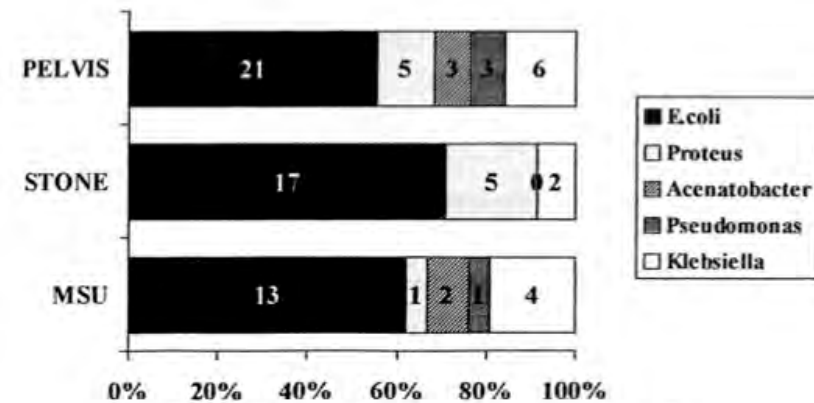


FIG. 1. Types of microorganisms cultured

n = 73

Kultur aus Mittelstrahlurin bei obstruktiver Pyelonephritis:

→ **Sensitivität von nur 30.2%!**

→ Spezifität von 73%

Unter anderem auf dieser Tatsache begründet sich die Rolle der...

- Diagnostische Nierenbeckenpunktion -

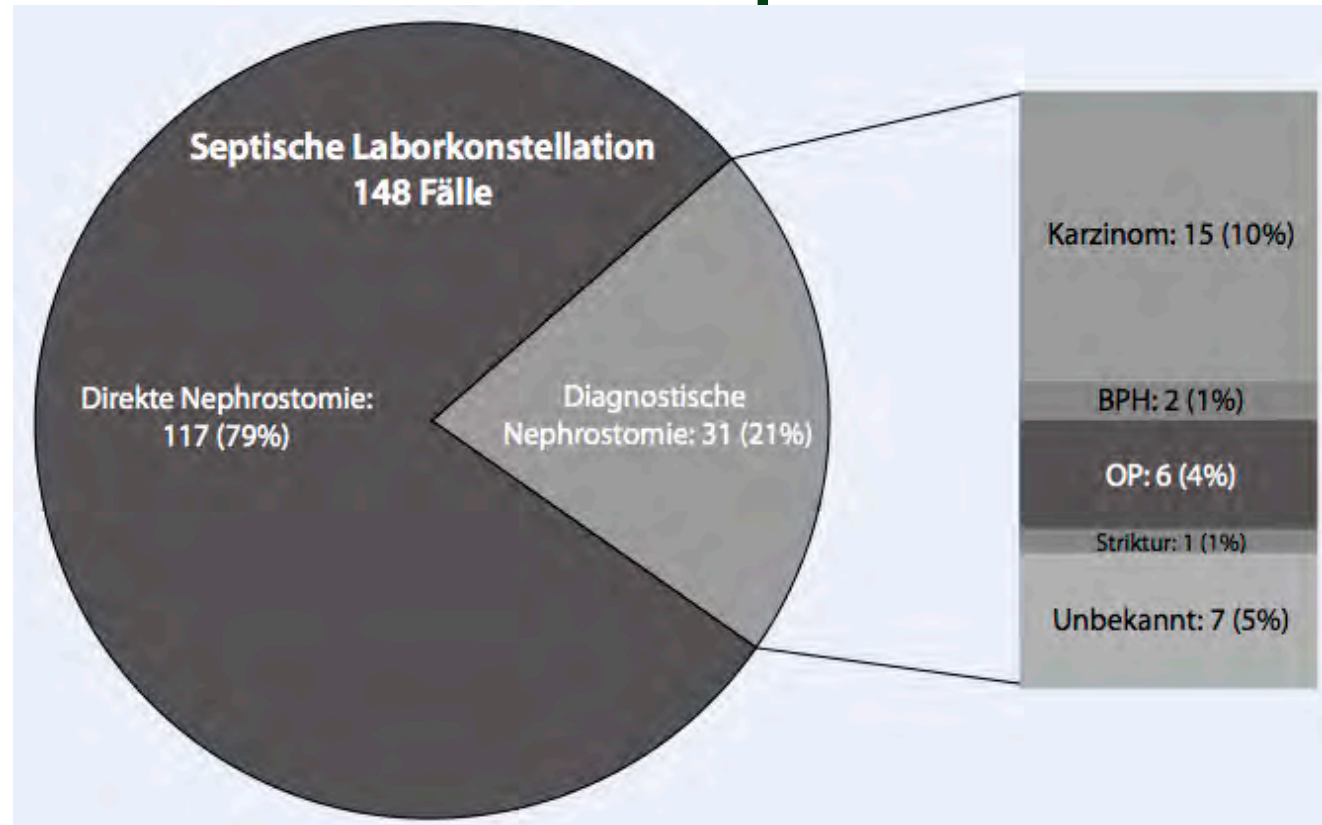


Brandt, Degener et al., Der Urologe, 2012.

- Diagnostische Nierenbeckenpunktion -

Tab. 1 Gesamtkollektiv der Nephrostomieanlagen im Vergleich zu Patienten mit einer diagnostischen Nierenpunktion

	Gesamt	Diagnostische Punktion	p
Alter (Jahre)	72,9±13,2	77,7±13,1	0,096
Geschlecht			
Männlich	327	29	0,030
Weiblich	149	5	
Seitenverteilung			
Unilateral rechts	203	14	0,655
Unilateral links	202	14	
Bilateral	71	3	
Ursache bei Sepsis			
Urologisch	80	22	0,034
Nicht urologisch	68	9	



In **61,8%** der diagn. Punktionen bei septischer Laborkonstellation zeigte sich klarer Urin ohne urinalytisch nachgewiesene Infektzeichen, sodass auf die primäre Einlage einer Nephrostomie verzichtet werden konnte! ¹⁴

Diagnostik II

- laborchemisch:

- erhöhte BSG
- BGA (Alkalose / Azidose / Laktat)
- Thrombozytopenie ($\leq 80.000/\mu\text{l}$) mögl.
- Leukozytose ($\geq 12.000/\mu\text{l}$) oder
Leukopenie ($\leq 4.000/\mu\text{l}$) oder $>10\%$ Stabkernige (=Linksverschiebung)
- Retentionswerte der Niere ggfs. erhöht (Kreatinin, Harnstoff)
- C-reaktives Protein (CRP) ¹⁵

*bei Sepsis binnen 5-10h Anstieg um Faktor 10 bis 1000 möglich,
günstig in der Bestimmung,*

*aber: dem Procalcitonin (PCT) unterlegen in diagnostischer Wertigkeit [v.a.
Differenzierung viral vs. bakteriell / SIRS infektiöser vs. non-infektiöser Genese].*

Diagnostik III

- laborchemisch:

- IL-6

proinflammatorisches Zytokin

Bei Gesunden: ca. 1 pg/ml

Bei schweren systemischen Infektionen: > 1000 pg/ml

- Procalcitonin (PCT) ¹⁶⁻¹⁸

Vorstufe des Calcitonins

Bei Gesunden: Synthese in C-Zellen der Schilddrüse

Bei bakteriellen Infektionen: Synthese auch in Leber, Niere, Fettgewebe

Normwert: <0.5 ng/dl

>25 ng/dl: Sensitivität für Bakteriämie 95%, Spezifität 50% ¹⁷

>100 ng/dl: schwere bakterielle Sepsis, oft + MODS

ProHOSP & PRORATA: PCT-gesteuerte kausale Therapie ohne erhöhte Mortalität!

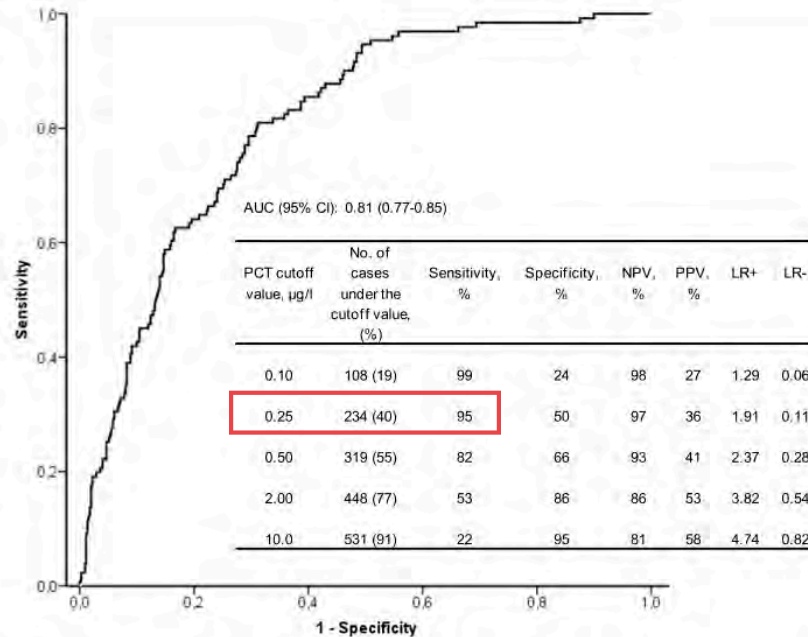
van Nieuwkoop et al. *Critical Care* 2010, **14**:R206
<http://ccforum.com/content/14/6/R206>



RESEARCH

Open Access

Procalcitonin reflects bacteremia and bacterial load in urosepsis syndrome: a prospective observational study



0,25 µg/l
 = 0,25 ng/ml
 = 25 ng/dl

Figure 1 Predictive value of procalcitonin (PCT) level for the diagnosis of bacteremia in 581 adults presenting with febrile urinary tract. AUC, area under curve; ROC, receiver operating characteristic; NPV, negative predictive value; PPV, positive predictive value; LR+, positive likelihood ratio; LR-, negative likelihood ratio.

Diagnostik V

- bildgebend:

in mehr als 2/3 der Fälle ist die Urosepsis bedingt durch Urolithiasis

→ Bildgebung ähnlich zur Diagnostik der Urolithiasis:

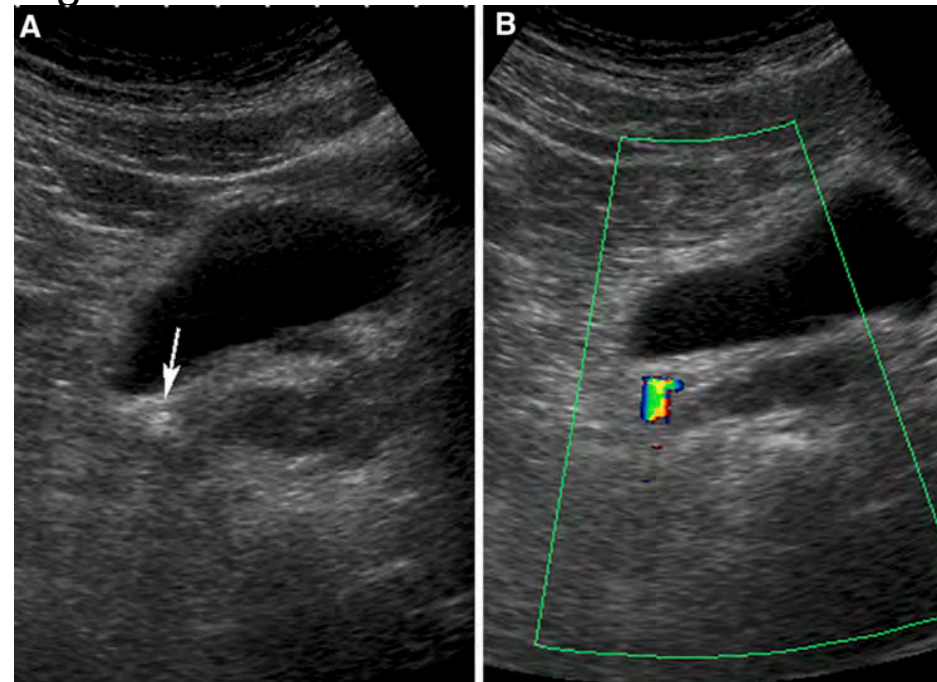
1. Wahl: Sonographie!

- schnell und einfach verfügbar

- **Twinkling-Zeichen**

Sensitivität und Spezifität

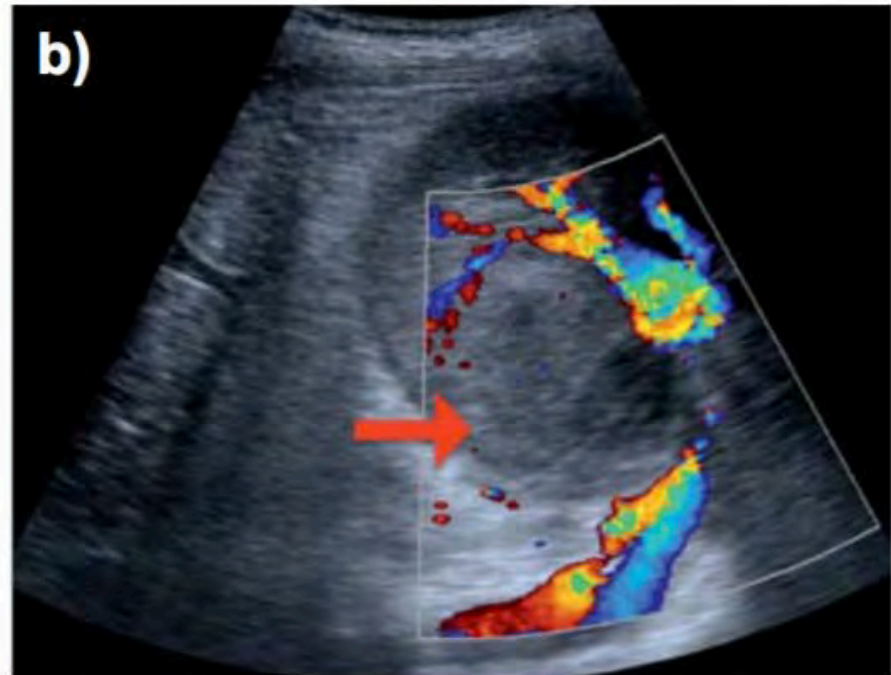
von 90-100%¹⁹



Diagnostik VI

- bildgebend:

1. Wahl: Sonographie!



fakultativ: Hydronephroseindex ²⁰

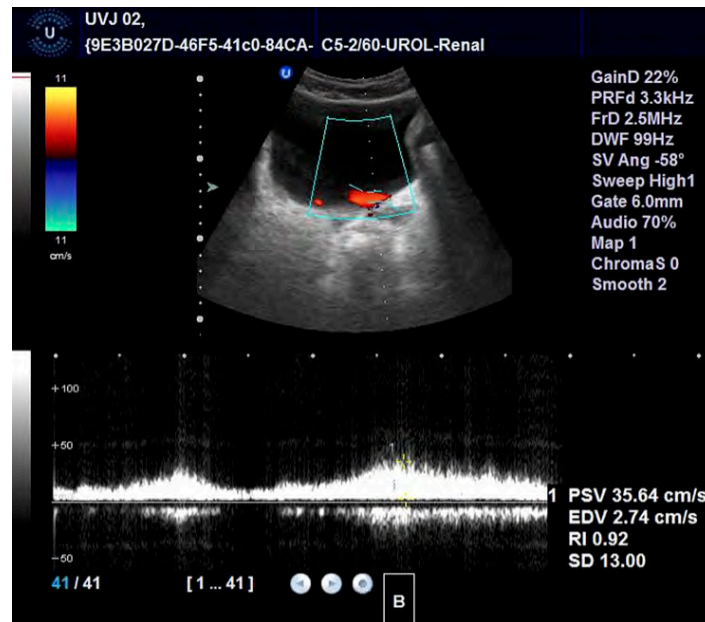
Diagnostik VII

- bildgebend:

1. Wahl: Sonographie!

- Jet-Phänomen ²²

- Frequenz vermindert um 1,5/min: Sensitivität 98%, Spezifität 87%
- Dauer reduziert um 2.5 Sekunden: Sensitivität 96%, Spezifität 88%
- vermind. Flussgeschw. um 19.5cm/s: Sensitivität 100%, Spezifität 98%



Diagnostik VIII

- bildgebend:

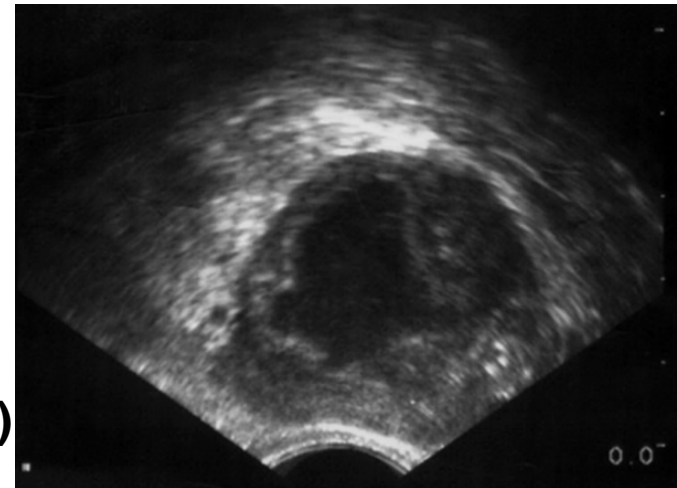
1. Wahl: Sonographie!

- Suche nach: Abszessen, Pyozystitis (Sludge) / Harnverhaltung,...
- ergänzend: Hoden-Sonographie

TRUS

2. weitere bildgebende Verfahren:

- CT
- Röntgen / Urogramm
- (retrograde Ureteropyelographie)



Maßgebliche Verbesserungen durch Kompetenznetzwerke und Leitlinien

Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge der Sepsis

1. Revision der S-2k Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG) und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI)

K. Reinhart* (1), F.M. Brunkhorst* (1), H.-G. Bone (2), J. Bardutzky (3), C.-E. Dempfle, Mannheim (4), H. Forst (5), P. Gastmeier (6), H. Gerlach (7), M. Gründling (8), S. John (9), W. Kern (10), G. Kreymann (11), W. Krüger (12), P. Kujath (13), G. Marggraf (14), J. Martin (15), K. Mayer (16), A. Meier-Hellmann (17), M. Oppert (18), C. Putensen (19), M. Quintel (20), M. Ragaller (21), R. Rossaint (22), H. Seifert (23), C. Spies (24), F. Stüber (25), N. Weiler (26), A. Weimann (27), K. Werdan (28) und T. Welte (29)

Stand: 2010 (Amendment 2011)

Aktuell in Revision!
Veröffentlichung für 1. Quartal 2017 geplant

Maßgebliche Verbesserungen durch Kompetenznetzwerke und Leitlinien

Intensive Care Med (2013) 39:165–228
DOI 10.1007/s00134-012-2769-8

GUIDELINES

R. P. Dellinger
Mitchell M. Levy
Andrew Rhodes
Djillali Annane
Herwig Gerlach
Steven M. Opal
Jonathan E. Sevransky
Charles L. Sprung
Ivor S. Douglas
Roman Jaeschke
Tiffany M. Osborn
Mark E. Nunnally
Sean R. Townsend
Konrad Reinhart
Ruth M. Kleinpell
Derek C. Angus
Clifford S. Deutschman
Flavia R. Machado
Gordon D. Rubenfeld
Steven Webb
Richard J. Beale
Jean-Louis Vincent
Rui Moreno

Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock, 2012

The Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee
including The Pediatric Subgroup*

Maßgebliche Verbesserungen durch Kompetenznetzwerke und Leitlinien

Hauptfaktor: ZEIT!

The New England Journal of Medicine

**EARLY GOAL-DIRECTED THERAPY IN THE TREATMENT OF SEVERE SEPSIS
AND SEPTIC SHOCK**

EMANUEL RIVERS, M.D., M.P.H., BRYANT NGUYEN, M.D., SUZANNE HAVSTAD, M.A., JULIE RESSLER, B.S.,
ALEXANDRIA MUZZIN, B.S., BERNHARD KNOBLICH, M.D., EDWARD PETERSON, PH.D., AND MICHAEL TOMLANOVICH, M.D.,
FOR THE EARLY GOAL-DIRECTED THERAPY COLLABORATIVE GROUP*

Verzögerung einer antimikrobiellen Therapie um 1h nach Beginn der Hypotonie
→ **Letalität um 7,6% erhöht!!!** ²⁵

Therapie IV

Early-goal-directed-therapy (EGDT) = frühe zielgerichtete Therapie mit dem Ziel einer frühzeitigen hämodynamischen Stabilisierung (Grad Ic):

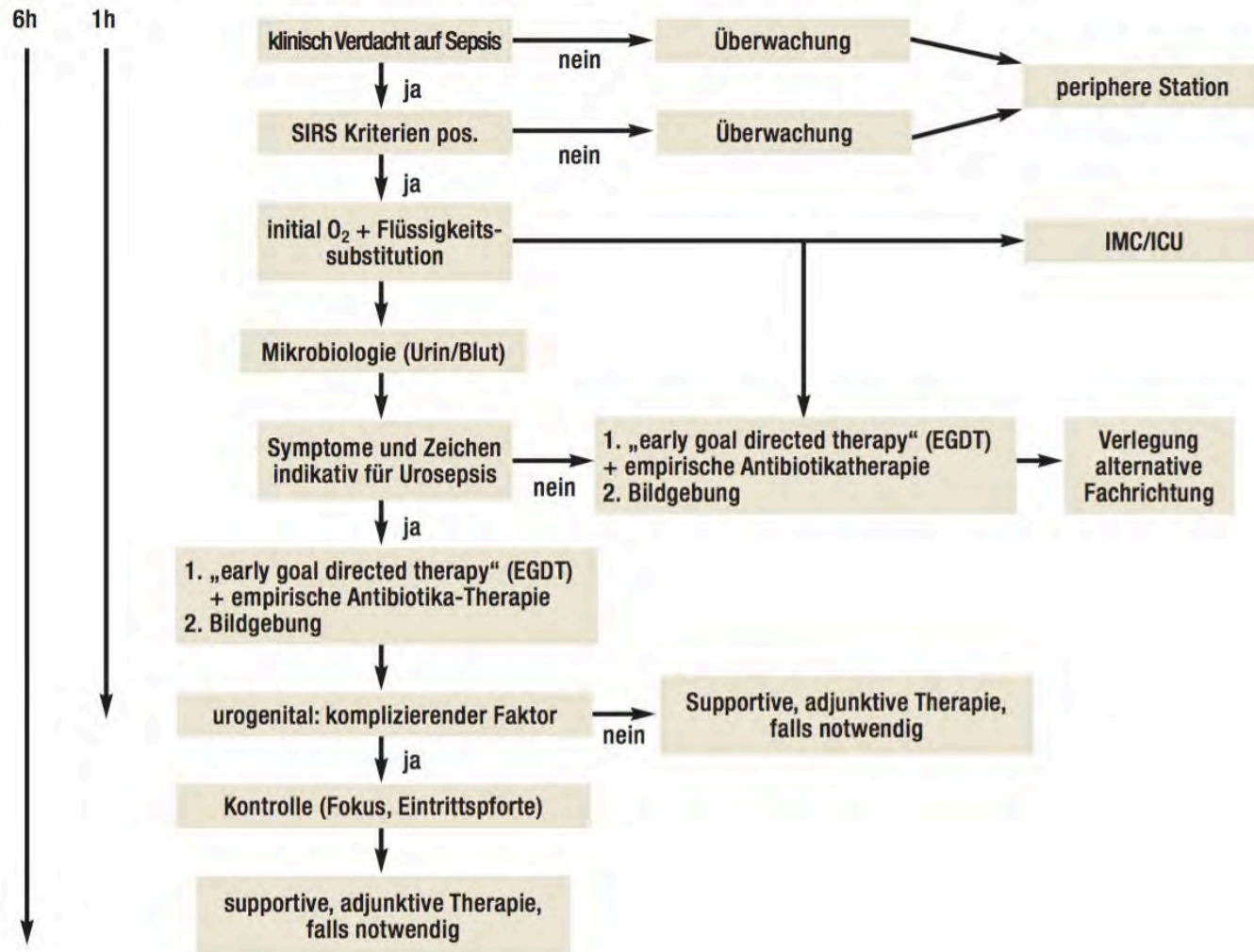
Parameter	Zielwert
Zentraler Venendruck	8-12 mmHg
Arterieller Mitteldruck	65-90 mmHg
Zentralvenöse O ₂ -Sättigung	≥ 70%
Hämatokrit	> 30%
Urinausscheidung	> 40ml/h

Therapie V

Therapielevel	
kausal	Antimikrobielle Therapie (Grad Ib)
	Ursachenbehebung (Grad Ic) (falls komplizierender Faktor wie z.B. eine Obstruktion vorhanden ist)
supportiv	Hämodynamische Stabilisierung
	Pulmonale Stabilisierung
adjunktiv	Glukokortikoide
	Insulin-Therapie

Modifiziert nach Grabe et al., Guidelines on urological infections. In: EAU-Guidelines 2015.

Therapie VI



Modifiziert nach Grabe et al., Guidelines on urological infections. In: EAU-Guidelines 2015.

Kausale Therapie – Antimikrobielle Therapie I

Häufige Erreger	Initiales Antibiotikum	Therapiedauer
E. coli	Cephalosporin (Gruppe 3a/b)	3-5 Tage nach Entfieberung oder Kontrolle / Sanierung des komplizierenden Faktors
Andere Enterobakterien	Fluorchinolone *	
<i>Nach urologischer Intervention oder V.a. multiresistente Erreger:</i>		
Pseudomonas spp.	Anti-Pseudomonas aktive Acylaminopenicilline / Betalaktamase-Inhibitor	
Proteus spp.	Cephalosporin Gruppe 3b	
Serratia spp.	Carbapenem	
Enterobacter spp,	± Aminoglykosid ± Fluorchinolon	

** nur in Regionen mit Resistenzraten auf Fluorchinolone von unter 10% oder falls nicht genutzt während der letzten 6 Monate.*

Modifiziert nach Grabe et al., Guidelines on urological infections. In: EAU-Guidelines 2015.

Kausale Therapie – Antimikrobielle Therapie II

Kalkulierte parenterale Initialtherapie gemäß Empfehlung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V.

häufigste Erreger	nosokomial erworben	ambulant erworben
<p>E. coli *¹</p> <p>Proteus mirabilis</p> <p>Pseudomonas spp.</p> <p>Enterobacteriaceae</p>	<p>Fluorchinolon Gruppe 2/3 + Cephalosporin Gruppe 3a/3b/4</p> <p>Aminopenicillin/Betalak- tase-Inhibitor (BLI)*²</p> <p>Carbapenem Gruppe 1</p>	<p>Aminopenicillin/(BLI)</p> <p>Fluorchinolon Gruppe 2/3</p> <p>Cephalosporin Gruppe 3a</p> <p>Carbapenem Gruppe 2</p>

*1 lokale Resistenzlage für E. coli beachten. + Im Zuge zunehmender Resistenzen auf Fluorchinolone konnte eine Unterlegenheit von Fluorchinolonen gegenüber einer Kombination von Cephalosporin + BLI nachgewiesen werden. In Gebieten mit einer hohen Rate an ESBL-bildenden Enterobakterien (> 10 %) ist initial ein Carbapenem empfohlen.

*2 empfohlen bei katheterassoziierten Infektionen, welche meist eine Mischinfektion mit Enterokokken darstellen („Enterokokkenlücke“ bei Cephalosporinen, Fluorchinolonen und Aminoglykosiden).

Kausale Therapie – Antimikrobielle Therapie

World J Urol (2014) 32:791–801
DOI 10.1007/s00345-013-1154-8

ORIGINAL ARTICLE

Resistance patterns of nosocomial urinary tract infections in urology departments: 8-year results of the global prevalence of infections in urology study

Zafer Tandogdu · Mete Cek · Florian Wagenlehner · Kurt Naber · Peter Tenke · Edgar van Ostrum · Truls Bjerklund Johansen

**Einzig:
Carbapeneme mit
≤ 10% Resistenz-
rate bezogen auf
ges. Erreger-
spektrum!!!**

Table 15 Rates of imipenem resistance in different regions—*n*/total (%)

Region	North Europe	South Europe	Asia	S.America and Africa	Total	<i>p</i> *
<i>Escherichia coli</i>	6/125 (4 %)	2/81 (2 %)	1/79 (1 %)	0/10 (0)	9/295 (3 %)	NS
<i>Klebsiella spp.</i>	0/36 (0)	0/18 (0)	2/37 (5 %)	0/10 (0)	2/101 (2 %)	NS
<i>Proteus spp.</i>	1/23 (4 %)	0/7 (0)	0/14 (0)	0/0	1/44 (2 %)	NS
<i>Enterobacter spp.</i>	2/31 (6 %)	0/2 (0)	0/7 (0)	0/2 (0)	2/42 (4 %)	NS
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10/47 (21 %)	5/22 (22 %)	5/29 (17 %)	0/2 (0)	20/100 (20 %)	NS
CoNS	4/13 (31 %)	1/2 (50 %)	0/2 (0)	–	5/17 (29 %)	<0.05
<i>Staphylococcus aureus</i>	2/8 (25 %)	–	3/4 (75 %)	–	5/12 (41 %)	NS
<i>Enterococcus spp.</i>	6/33 (18 %)	0/2 (0)	7/15 (46 %)	0/1 (0)	13/51 (25 %)	<0.05
Others	7/25 (28 %)	3/16 (19 %)	6/24 (25 %)	0/3 (0)	16/68 (24 %)	<0.05
All pathogens	38/341 (11 %)	11/150 (7 %)	24/211 (11 %)	0/28 (0)	73/730 (10 %)	<0.05

* Multiple logistic regression analysis, NS not significant (*p* > 0.05)

Kausale Therapie – Ursachenbehebung

Identifizierung, Kontrolle und/oder Entfernung des komplizierenden Faktors **innen 6h!**

1. Unmittelbare Therapie so **wenig invasiv** wie möglich!
(z.B. BVK, diagn. Punktion / Nephrostomie oder DJ-Harnleiterschiene)
2. Definitive Therapie **nach** überstandener Sepsis

Kausale Therapie – Ursachenbehebung

Surgical Decompression is Associated with Decreased Mortality in Patients with Sepsis and Ureteral Calculi

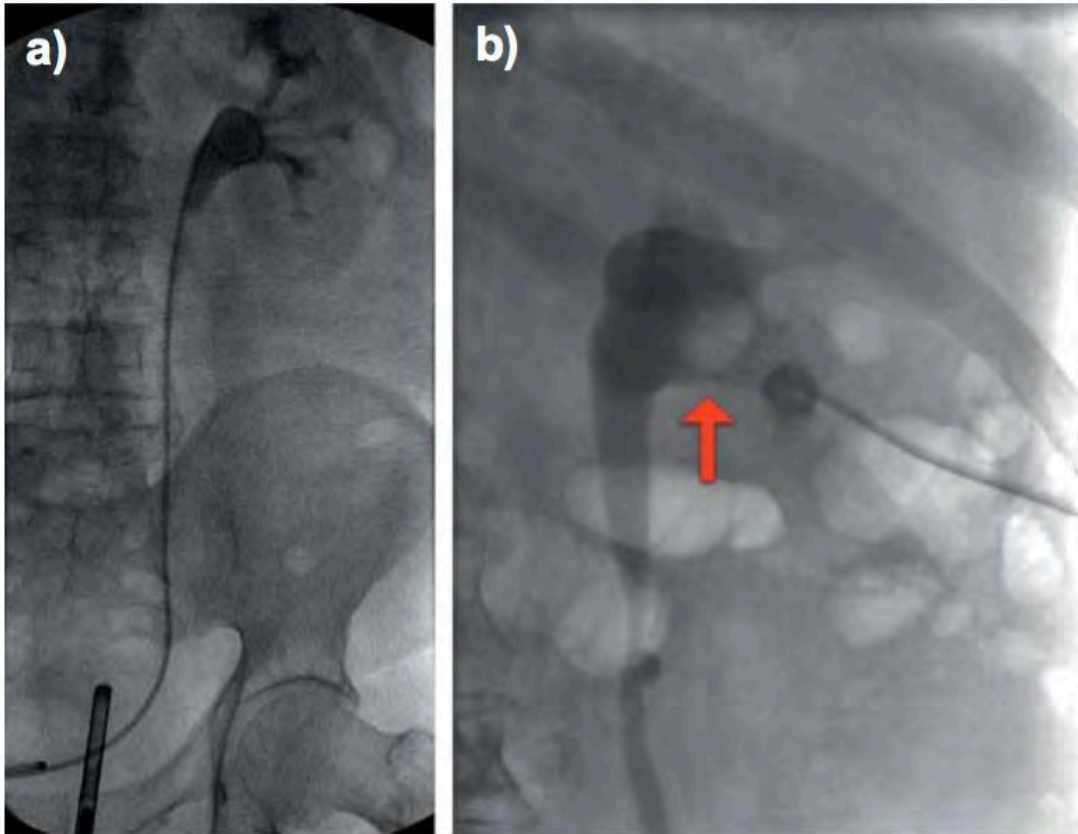
Michael S. Borofsky, Dawn Walter, Ojas Shah,* David S. Goldfarb,† Adam C. Mues and Danil V. Makarov‡

J Urol, 2013.

Materials and Methods: Patient demographics and hospital characteristics were extracted from the 2007 to 2009 Nationwide Inpatient Sample. We identified 1,712 patients with ureteral calculi and sepsis. Multivariate logistic regression was performed to determine the association between mortality and surgical decompression.

Results: Of the patients 78% underwent surgical decompression. Mortality was higher in those not treated with surgical decompression (19.2% vs 8.82%, $p < 0.001$). Lack of surgical decompression was independently associated with an increased OR of mortality even when adjusting for patient demographics, comorbidities and geographic region of treatment (OR 2.6, 95% CI 1.9–3.7).

Kausale Therapie – Ursachenbehebung



- a) Korrekt einliegende Doppel-J-Harnleiterschleife nach Obstruktion durch distale Ureterolithiasis. Durch Rest-Kontrastmittel im Nierenbeckenkelchsystem ist bereits eine deutlich regrediente Ektasie erkennbar.
- b) Korrekte Lage eines eingelegten Nephrostomiekatheters mit Kontrastmittel-Aussparungsfigur um den Blockballon (Pfeil) bei Obstruktion durch lokal fortgeschrittenes Prostatakarzinom.

Kausale Therapie – Ursachenbehebung

JOURNAL OF ENDOUROLOGY
 Volume 24, Number 2, February 2010
 © Mary Ann Liebert, Inc.
 Pp. 185–189
 DOI: 10.1089/end.2009.0361

Reviews in Endourology

Evidence-Based Drainage of Infected Hydronephrosis Secondary to Ureteric Calculi

Sara Ramsey, MBChB, M.Sc., FRCS,¹ Alan Robertson, MBChB, FRCS, FRCR,²
 Mark J. Ablett, MBChB, FRCR, FRCP,² Robert N. Meddings, B.Sc. (Med Sci), M.D., FRCS,¹
 Graham W. Hollins, M.Sc., FRCS, FEBU,¹ and Brian Little, M.D., FRCS¹

TABLE 2. RANDOMIZED AND COMPARATIVE STUDIES OF DECOMPRESSION METHODS

<i>Study</i>	<i>Year</i>	<i>Level of evidence</i>	<i>No of cases (PCN/stent)</i>	<i>Pyuria</i>	<i>Primary outcome measures (secondary outcome measures)</i>
Pearle et al ⁷	1998	1b	42 (21/21)	6/42	Time to normalization of WCC or time to normalization of temperature (length of hospitalization)
Mokhmalji et al ⁸	2001	1b	40 (20/20)	Not given	Relief of symptoms (duration of diversion, intravenous antibiotics); quality of life (none)
Yoshimura et al ⁹	2005	2c	53 (59 events) (24/35)	Not given	Risk factors for emergency drainage (none)

PCN = percutaneous nephrostomy; WCC = white cell count.

**Keine klare Überlegenheit für eine der beiden Harnableitungen!
 Beide sicher und einfach durchführbar!**

Supportive Therapie – Hämodynamische Stabilisierung

Ziel: ZVD 8-12mmHg, MAP \geq 65mmHg (, aber $<$ 90mmHg)

Volumensubstitution:

- kristalloide Lösungen bevorzugt, 30ml/kg KG (Grad Ib)
- KEINE HES-Lösungen!!! (basierend auf VISEP-, CRYSTMAS- und CHEST-Studie)
- Bluttransfusion bei Hkt $<$ 30% und zentralvenöser O₂-Sättigung $<$ 70% (Grad Ib) \rightarrow Hkt $>$ 30% und Hb \geq 7 $<$ 9 g/dl
- Albumin (umstritten) bei Serumalbumin $<$ 2g/100ml (basierend auf SAFE-Studie)

Supportive Therapie – Hämodynamische Stabilisierung

Ziel: ZVD 8-12mmHg, MAP \geq 65mmHg (, aber $<$ 90mmHg)

Vasopressoren:

- Norepinephrin 1. Wahl (Grad Ic)
- falls nötig: ergänzt um Epinephrin (Grad IIb)
- Alternativer Vasopressor: Dopamin, nur bei hochselektiven Patienten! (Grad IIc)
- Dobutamin (20 μ g/kg/min) zusätzl. bei z.B. erhöhtem kardialen Füllungsdruck (Grad Ic)

Supportive Therapie – Pulmonale Stabilisierung

Ziel: art. SpO₂ > 93%, zentralv. SpO₂ ≥ 70%

Beatmung:

- O₂ über Maske
- falls kontrollierte Beatmung notw. → lungenprotektiv:
 - niedrige Tidalvolumina (6ml/kg KG),
 - Spitzendruck nicht > 30mbar (Grad Ib).
- ARDS-Management durch erfahrenes Personal

Adjunktive Therapie – Glukokortikoide

NUR, wenn trotz Volumensubstitution und Vasopressor-Therapie keine hämodynamische Stabilität erreicht wird (Grad IIc):

Hydrocortison i.v. 200mg/d

basierend auf CORTICUS-Studie

Adjunktive Therapie – Insulin-Therapie

Empfohlen, wenn 2 aufeinander folgende BZ-Werte $> 180\text{mg/dl}$
(Grad Ia)

Ziel: $< 180\text{ mg/dl}$ und $> 120\text{ mg/dl}$

[keine Normoglykämie von $80\text{-}110\text{ mg/dl}$ anstreben,
da Gefahr der klinisch inapparenten Hypoglykämie]

BZ-Bestimmung alle 1-2h bis stabil (Grad Ic)

basierend auf VISEP- und NiceSugar-Studie

zusätzlich:

- frühe enterale Ernährung anstreben
 - Stressulkusprophylaxe!
 - TVT-Prophylaxe!

nicht empfohlen:

- Selen n. SSC! (lt. DSG: „kann erwogen werden“)
- Immunglobuline
- rekombinantes humanes aktiviertes Protein C (rhAPC):
Drotrecogin (Xigris[®]) nach PROWESS-SHOCK-Studie vom Markt!

Take Home Messages

Sepsissyndrom

Die Sepsis ist die Haupttodesursache intensivpflichtiger Patienten außerhalb kardiologischer/kardiochirurgischer Intensivstationen.

Elemente der inflammatorischen Reaktion

- auslösende Faktoren (PAMPs, DAMPs)
- erkennende Sensoren
- Mediatoren der Inflammation
- Ziele dieser Inflammationsmediatoren.

Epidemiologie

Trotz steigender Inzidenzraten der Sepsis verbessern sich die Mortalitätsraten deutlich, was auch auf die Initiierung von Leitlinien zurückzuführen ist.

Die häufigsten auslösenden Erreger

E. coli, Proteus spp., Enterobacter spp., Klebsiella spp., P. aeruginosa und grampositive Bakterien wie Enterokokken.

Take Home Messages

Urinuntersuchung

Obligat sind die Urinanalyse und das Anlegen einer Urinkultur vor der antibiotischen Therapie. Limitiert sind die Ergebnisse von Urinkulturen aus Mittelstrahlurin bei einer obstruktiven Pyelonephritis.

Biomarker

Eine alleinige Diagnose der Urosepsis durch Biomarker ist nicht möglich. Procalcitonin (PCT) gilt als der am besten evaluierte Parameter.

Bildgebende Verfahren

Die Sonographie ist die bildgebende Methode der ersten Wahl. Sie ermöglicht ein rasches Erfassen etwaig vorliegender Hydronephrosen, Nieren- oder Prostataabszesse.

Die Therapie gliedert sich allgemein in die

- kausale (antimikrobielle Therapie und Fokussanierung)
- supportive (hämodynamische und pulmonale Stabilisierung)
- adjunktive (Glukokortikoid- und Insulintherapie)

Take Home Messages

Supportive Therapie

Die hämodynamische Stabilisierung des Patienten dient entsprechend der „early goal-directed therapy“ (EGDT) dem Erreichen eines adäquaten zellulären Sauerstoffangebotes.

Adjunktive Therapie

Die adjunktive Therapie erfolgt „gemeinsam mit“ und „zusätzlich“ zur kausalen respektive supportiven Therapie.

Fazit

Durch eine Basisdiagnostik aus körperlicher Untersuchung, Urin- und Blutanalyse sowie der Sonographie ist die Urosepsis meist frühzeitig zu identifizieren und zu behandeln beziehungsweise als Sepsis anderer Genese auszuschließen.

Quellenverzeichnis

1. Moerer O, Burchardi H. [The cost of sepsis]. *Der Anaesthesist* 2006;55 Suppl 1:36-42.
2. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *The New England journal of medicine* 2003;348:1546-54.
3. Angus DC, Wax RS. Epidemiology of sepsis: an update. *Critical care medicine* 2001;29:S109-16.
4. Moerer O, Schmid A, Hofmann M, et al. Direct costs of severe sepsis in three German intensive care units based on retrospective electronic patient record analysis of resource use. *Intensive care medicine* 2002;28:1440-6.
5. Wagenlehner FM, Lichtenstern C, Weigand MA, Weidner W. [Urosepsis and treatment]. *Der Urologe Ausg A* 2010;49:618-22.
6. Wagenlehner FM, Pilatz A, Naber KG, Weidner W. Therapeutic challenges of urosepsis. *European journal of clinical investigation* 2008;38 Suppl 2:45-9.
7. Wagenlehner FM, Lichtenstern C, Rolfes C, et al. Diagnosis and management for urosepsis. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association* 2013;20:963-70.
8. Schiefer HG. Urosepsis. In: Schmelz H, Sparwasser C, Weidner W, eds. *Facharztwissen Urologie*. Heidelberg: SpringerMedizin; 2014:51-7.
9. Bjerklund Johansen TE, Cek M, Naber K, et al. Prevalence of hospital-acquired urinary tract infections in urology departments. *European urology* 2007;51:1100-11; discussion 12.
10. Reinhart K, Bauer M, Riedemann NC, Hartog CS. New approaches to sepsis: molecular diagnostics and biomarkers. *Clinical microbiology reviews* 2012;25:609-34.

Quellenverzeichnis

11. Blarer J, Pfister D, Jandali AR, Gutzeit A, John H, Horstmann M. [Acral necrosis as a complication of urosepsis]. *Der Urologe Ausg A* 2014;53:871-4.
12. Earn DJ, Andrews PW, Bolker BM. Population-level effects of suppressing fever. *Proceedings Biological sciences / The Royal Society* 2014;281:20132570.
13. Mariappan P, Loong CW. Midstream urine culture and sensitivity test is a poor predictor of infected urine proximal to the obstructing ureteral stone or infected stones: a prospective clinical study. *The Journal of urology* 2004;171:2142-5.
14. Brandt AS, Degener S, Lazica DA, Roth S. [Diagnostic puncture of the renal pelvis: avoidance of urinary diversion in cases of hydronephrosis and non-specific fever]. *Der Urologe Ausg A* 2012;51:1438-43.
15. Angulo JC, Gaspar MJ, Rodriguez N, Garcia-Tello A, Torres G, Nunez C. The value of C-reactive protein determination in patients with renal colic to decide urgent urinary diversion. *Urology* 2010;76:301-6.
16. Anand D, Das S, Bhargava S, et al. Procalcitonin as a rapid diagnostic biomarker to differentiate between culture-negative bacterial sepsis and systemic inflammatory response syndrome: A prospective, observational, cohort study. *Journal of critical care* 2015;30:218 e7- e12.
17. van Nieuwkoop C, Bonten TN, van't Wout JW, et al. Procalcitonin reflects bacteremia and bacterial load in urosepsis syndrome: a prospective observational study. *Critical care* 2010;14:R206.
18. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious diseases* 2013;13:426-35.

Quellenverzeichnis

19. Ripolles T, Martinez-Perez MJ, Vizuite J, Miralles S, Delgado F, Pastor-Navarro T. Sonographic diagnosis of symptomatic ureteral calculi: usefulness of the twinkling artifact. *Abdominal imaging* 2013;38:863-9.
20. Shapiro SR, Wahl EF, Silberstein MJ, Steinhardt G. Hydronephrosis index: a new method to track patients with hydronephrosis quantitatively. *Urology* 2008;72:536-8; discussion 8-9
21. Opdenakker L, Oyen R, Vervloessem I, et al. Acute obstruction of the renal collecting system: the intrarenal resistive index is a useful yet time-dependent parameter for diagnosis. *European radiology* 1998;8:1429-32.
22. Jandaghi AB, Falahatkar S, Alizadeh A, et al. Assessment of ureterovesical jet dynamics in obstructed ureter by urinary stone with color Doppler and duplex Doppler examinations. *Urolithiasis* 2013;41:159-63.
23. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive care medicine* 2013;39:165-228.
24. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *The New England journal of medicine* 2001;345:1368-77.
25. Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Critical care medicine* 2006;34:1589-96.

Quellenverzeichnis

26. Tandogdu Z, Cek M, Wagenlehner F, et al. Resistance patterns of nosocomial urinary tract infections in urology departments: 8-year results of the global prevalence of infections in urology study. *World journal of urology* 2014;32:791-801.
27. Borofsky MS, Walter D, Shah O, Goldfarb DS, Mues AC, Makarov DV. Surgical decompression is associated with decreased mortality in patients with sepsis and ureteral calculi. *The Journal of urology* 2013;189:946-51.
28. Ramsey S, Robertson A, Ablett MJ, Meddings RN, Hollins GW, Little B. Evidence-based drainage of infected hydronephrosis secondary to ureteric calculi. *Journal of endourology / Endourological Society* 2010;24:185-9.

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

