

Diagnose und Epidemiologie der Sepsis

C. Engel¹, F.M. Brunkhorst², M. Löffler¹, K. Reinhart²

¹Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie, Universität Leipzig

²Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie Klinikum der Friedrich-Schiller-Universität Jena

Schlüsselwörter

Schwere Sepsis, Septischer Schock, Epidemiologie, Diagnose, Procalcitonin

Zusammenfassung

Eine späte Diagnose der Sepsis resultiert in einer erhöhten Sterblichkeitsrate und – bei überlebenden Patienten – einer verlängerten Krankenhausliegedauer. Procalcitonin-Spiegel korrelieren mit der Schwere der infektionsortfernen Organdysfunktion, mit der Kontrolle des Infektionsfokus, und mit dem Überleben und sollten für die Diagnostik und die Verlaufsbeurteilung eingesetzt werden. Eine kürzlich durchgeführte Beobachtungsstudie des öffentlich geförderten Kompetenznetzes Sepsis (SepNet) zeigt, dass in Deutschland in Intensivstationen pro Jahr etwa mit 75 000 Fällen von schwerer Sepsis und septischen Schock (110 von 100 000 Einw.) und 79 000 Fällen von Sepsis (116 von 100 000 Einw.) zu rechnen ist. Davon versterben bis zu 57 000 Patienten. Damit ist Sepsis die dritthäufigste Todesursache nach dem akuten Myokardinfarkt.

Keywords

Severe sepsis, septic shock, epidemiology, diagnosis, procalcitonin

Summary

A delay in diagnosis of sepsis results in an increased mortality rate and – in surviving patients – a longer hospital stay. Procalcitonin levels correlate with the severity of organ dysfunction distant from the site of infection, with the success of focus control, and with outcome and should be used for diagnosis and monitoring. A recent survey conducted by the publicly funded Competence Network Sepsis (SepNet) reveals that severe sepsis and/or septic shock occurs in 75,000 inhabitants (110 out of 100,000) and sepsis in 79,000 inhabitants (116 out of 100,000) in Germany annually. This illness is responsible for up to 57,000 deaths and ranges as the third most frequent cause of death after acute myocardial infarction.

Diagnosis and epidemiology of sepsis

Med Welt 2007; 58: 307–310

Das bisherige Scheitern neuer Therapieansätze zur Behandlung der schweren Sepsis und des septischen Schocks ist eng mit den Defiziten einer differenzierten Diagnosemöglichkeit verbunden. Der Zeitpunkt der Diagnose und damit die frühzeitige Initiierung der kausalen und supportiven Therapie ist jedoch die entscheidende Determinante der Letalität. Sowohl im prähospitalen als auch im intrahospitalen Verlauf der Erkrankung vergehen häufig mehrere Stunden bis zur Diagnose und adäquaten kausalen, supportiven und adjunktiven Behandlung auf der Intensivstation (Abb. 1).

Definition

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 (Tab. 1) definieren ein Krankheitskontinuum, das über eine Kombination aus Vitalparametern, Laborwerten, hämodynamischen Daten und Organfunktionen definiert wird. Eine Bakteriämie findet sich in Abhängigkeit von einer antibiotischen Vorbehandlung nur bei durchschnittlich 30% von Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock (1–5). Insgesamt kann in ca. 30% kein mikrobiologisch gesicherter Infektionsnachweis geführt werden, obwohl eine Infektion nach klinischen Kriterien wahrscheinlich ist (6, 7).

Die Interpretation mikrobiologischer Befunde ist bei kritisch kranken Patienten häufig problematisch, da oft Mikroorganismen nachgewiesen werden, die lediglich einer Kolonisation entsprechen können. Kritisch kranke Patienten weisen häufig ein Systemisches Inflammatorisches Response-Syndrom (SIRS) und multiple Organ-dysfunktionen auf. Der kausale Zusammen-

hang mit einer Infektion ist daher oft nicht sicher nachzuweisen.

Während lange die Bakteriämie als *conditio sine qua non* der Sepsisdiagnose galt, ist nach heutigem Verständnis das Ausmaß der inflammatorischen Reaktion des Wirtsorganismus auf einen mikrobiologischen Stimulus ausschlaggebend für die Diagnose. Kliniker, Epidemiologen und Mikrobiologen verwenden gewöhnlich unterschiedliche Definitionen und Terminologien für die Sepsis. Für valide epidemiologische Daten ist jedoch eine Vereinheitlichung der gebrauchten Begriffe und ihre Anpassung an die international üblichen Standards Voraussetzung.

Die in Abbildung 2 aufgeführten klinischen Kriterien der Sepsis, schweren Sepsis und des septischen Schocks haben Eingang in den klinischen Alltag gefunden (8). Seit Januar 2005 sind sie auf Initiative des SepNet und der Deutschen Sepsis-Gesellschaft Bestandteil des ICD-10-GM. Diese Initiative wurde kürzlich auch von der WHO aufgegriffen, sodass weltweit ab 2007 von einer einheitlichen und verbindlich zu hinterlegenden Definition innerhalb des ICD-10 auszugehen ist.

Sepsismarker

Klassische Parameter, wie Körpertemperatur, Leukozytenzahl und die Herzfrequenz sind nicht in der Lage, die Komplexität und das Ausmaß der inflammatorischen Wirtsantwort adäquat abzubilden. Die Bestimmung des Verlaufs und der Ausprägung der systemischen Inflammation ist jedoch für die Beurteilung des Risikoprofils eines Patienten, die Beurteilung des Therapieerfolgs entsprechender Maßnahmen, sowie für die prognostische Beurteilung der Erkrankung von Bedeutung. Parameter, die mit der Stärke der Inflammationsreaktion korrelieren und heute in der klinischen Diagnostik ein-

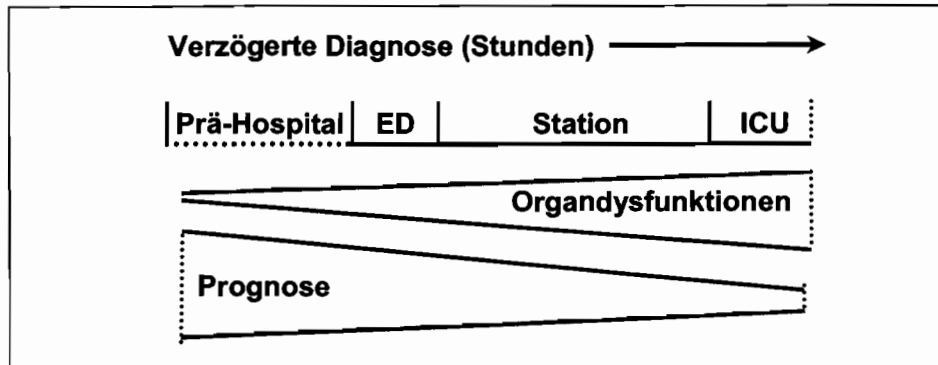


Abb. 1 Sowohl im prähospitalen als auch im intrahospitalen Verlauf der Erkrankung können mehrere Stunden bis zur Erstdiagnose und damit Einleitung einer adäquaten kausalen, supportiven und adjunktiven Behandlung auf der Intensivstation vergehen. Die Progression von Anzahl und Ausmaß der Organdysfunktionen in dieser Zeit sind mit einer schlechten Prognose assoziiert; ED = emergency department, ICU = Intensivstation.

gesetzt werden sollten, sind im wesentlichen Procalcitonin und – mit Einschränkungen – Interleukin-6 und CRP. Der Einsatz einer Vielzahl anderer Parameter zu diagnostischen Zwecken hat sich bisher auf Grund

unterschiedlicher Einschränkungen – biologische Halbwertszeit im Minutenbereich, unzureichende Standardisierung der Tests, Kumulation bei Niereninsuffizienz – in der Praxis nicht bewährt.

Tab. 1 Diagnosekriterien für Sepsis, schwere Sepsis und septischen Schock (mod. nach [1])

I Nachweis der Infektion	
● Diagnose einer Infektion über den mikrobiologischen Nachweis oder durch klinische Kriterien	
II Severe inflammatory host response (SIRS) (mind. 2 Kriterien)	
● Fieber ($\geq 38^\circ\text{C}$) oder Hypothermie ($\leq 36^\circ\text{C}$) bestätigt durch eine rektale oder intravasale oder -vesikale Messung	
● Tachykardie: Herzfrequenz $\geq 90/\text{min}$	
● Tachypnoe (Frequenz $\geq 20/\text{min}$) o. Hyperventilation ($\text{PaCO}_2 \leq 4,3 \text{ kPa} / \leq 33 \text{ mmHg}$)	
● Leukozytose ($\geq 12\,000/\text{mm}^3$) oder Leukopenie ($\leq 4000/\text{mm}^3$) oder $\geq 10\%$ unreife Neutrophile im Differenzialblutbild	
III Akute Organdysfunktion (mind. 1 Kriterium)	
● Akute Enzephalopathie: eingeschränkte Vigilanz, Desorientiertheit, Unruhe, Delirium	
● Relative oder absolute Thrombozytopenie: Abfall der Thrombozyten um mehr als 30% innerhalb von 24 Stunden 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 ein $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -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: Eine Diurese von $\leq 0,5 \text{ ml/kg/h}$ für wenigstens 2 Stunden trotz ausreichender Volumensubstitution und/oder ein Anstieg des Serumkreatinins $> 2\text{x}$ oberhalb des lokal üblichen Referenzbereichs.	
● Metabolische Azidose: Base Excess $\leq -5 \text{ mmol/l}$ oder eine Laktatkonzentration $> 1,5\text{x}$ oberhalb des lokal üblichen Referenzbereichs.	
Sepsis	Kriterien I und II
Schwere Sepsis	Kriterien I, II und III
Septischer Schock	Kriterien I und II sowie für wenigstens 1 Stunde 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.

Procalcitonin

Procalcitonin ist das 13 kDa Prohormon von Calcitonin und wird unter normalen Bedingungen von den C-Zellen der Schilddrüse gebildet. Lediglich das mature Hormon Calcitonin wird nach endopeptidatischer Spaltung in die Blutbahn sezerniert.

Unter normalen Bedingungen betragen die Procalcitonin-Plasmaaktivitäten $< 0,1 \text{ ng/ml}$. Unter den Bedingungen einer schweren Sepsis können die Procalcitonin-Konzentrationen bis auf das 5000- bis 10000-fache ansteigen, während die Calcitonin-Konzentrationen im Plasma im Normbereich bleiben. Im Gegensatz zu Calcitonin (HWZ ca. 10 Minuten), beträgt die HWZ von Procalcitonin ca. 24 Stunden. Bildungsort und biologische Funktion von Procalcitonin sind bis heute nicht hinreichend aufgeklärt. Sicher scheint, dass Procalcitonin unter den Bedingungen einer Sepsis von fast allen extrathyreoidalen Geweben gebildet werden kann. Procalcitonin ist bereits ca. 2 Stunden nach dem mikrobiologischen Stimulus im Blut nachweisbar und ist damit „schneller“ als CRP, jedoch „langsamer“ als die Zytokine (9). Bei Serumkonzentrationen von $< 0,5 \text{ ng/ml}$ ist eine schwere Sepsis oder ein septischer Schock unwahrscheinlich, ab einem Schwellenwert von $2,0 \text{ ng/ml}$ hochwahrscheinlich (10–13).

Die Effektivität therapeutischer Interventionen wird durch Procalcitonin zeitnah abgebildet. Dabei ist zu beachten, dass operatives Trauma und andere Ursachen zu einer transitorischen Procalcitonin-Erhöpfung führen können (14).

Prävalenzstudie des SepNet

Methodik

Das Kompetenznetz Sepsis hat im Jahr 2003 bundesweit eine repräsentative Querschnittstudie durchgeführt, um erstmals verlässliche Daten zur Häufigkeit und Mortalität der schweren Sepsis und des septischen Schocks in Deutschland zu generieren (15). Die Erhebung erfolgte in 454 Intensivstationen an 310 bundesweit zufällig ausgewähl-

ten Krankenhäusern. Im Gegensatz zu vielen anderen im Ausland durchgeführten Studien wurden in dieser Studie Krankenhäuser aller Größen und verschiedenen Versorgungstyps (ausgenommen Rehabilitationseinrichtungen) berücksichtigt.

Speziell geschulte Ärzte aus den 18 bundesweit verteilten Regionalzentren des SepNet führten in den ausgewählten Einrichtungen vor Ort eine stichtagsbezogene Datenerhebung im Interviewverfahren durch, wobei die Stichtage über eine Beobachtungsperiode von einem Jahr zufällig verteilt wurden, um Verzerrungen durch mögliche saisonale Unterschiede auszuschließen.

Die ausgewählten Krankenhäuser umfassten 10 Universitätskliniken, 106 akademische Lehrkrankenhäuser sowie 173 Allgemeinkrankenhäuser und 21 andere. Die besuchten Intensivstationen waren überwiegend chirurgisch und/oder internistisch ausgerichtet (74%) und wurden überwiegend durch Ärzte des anästhesiologischen (55%) oder internistischen (27%) Fachgebiets geführt.

Prävalenz

Während der Beobachtungsperiode wurden bei insgesamt 3877 Patienten (medianes Alter 67 Jahre, 58% Männer) die in Abbildung 1 gezeigten Kriterien der Sepsis (Infektion, Inflammation, Organdysfunktion) erfasst. Bei 35% aller Patienten lag eine Infektion vor, wobei 47% der Infektionen nosokomialen Ursprungs waren. Zeichen einer systemischen inflammatorischen Wirtsreaktion (zwei oder mehr Kriterien) fanden sich bei 41% der untersuchten Patienten. Infektionsbezogene Organdysfunktionen wurden bei 34% der Patienten mit Infektion festgestellt. Die aus den vorliegenden Daten geschätzte Prävalenz der Sepsis auf allen deutschen Intensivstationen beträgt 11–14%, die Prävalenz der schweren Sepsis (inklusive des septischen Schocks mit einem Anteil von 47%) beträgt 10–12%. Die Prävalenz der schweren Sepsis war in universitären Einrichtungen und Krankenhäusern mit sehr großer Bettenzahl signifikant größer als in kleineren Einrichtungen (16% versus 8%) (Abb. 2).

In Übereinstimmung mit epidemiologischen Studien aus den USA und Europa wa-

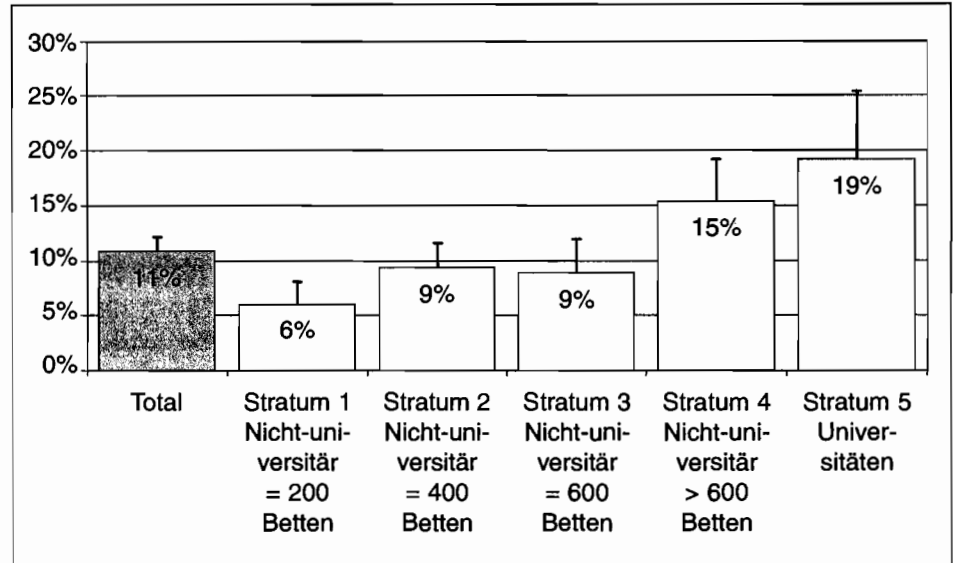


Abb. 2 Prävalenz der schweren Sepsis (inkl. des septischen Schocks) nach Krankenhausgröße

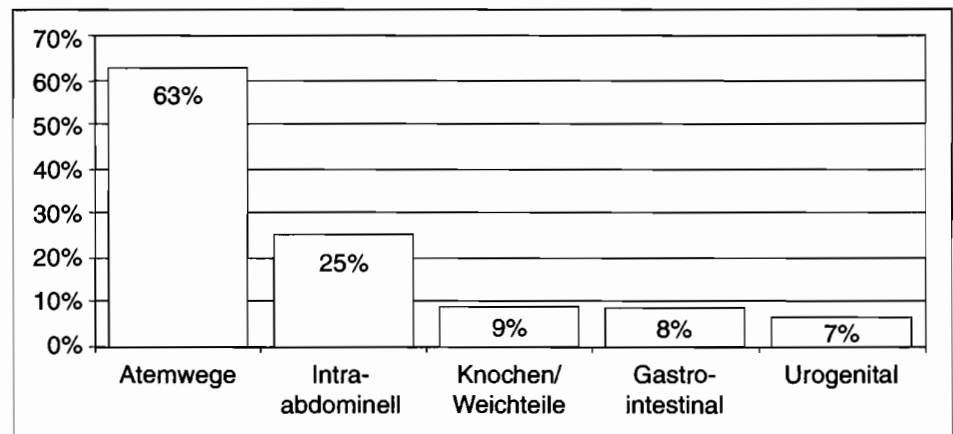


Abb. 3 Lokalisation der Infektion

ren Atemwegsinfektionen (63%) und intraabdominelle Infektionen (25%) der häufigste Infektionsfokus bei Patienten mit schwerer Sepsis. Die früher gefürchtete urogenitale Infektion war lediglich in 7% der Fälle anzutreffen (Abb. 3). Die Daten der SepNet-Studie widerlegen außerdem die seit der Publikation der EPIC-Studie verbreitete Meinung, dass eine auf der Intensivstation erworbene nosokomiale Infektion der wesentlichste Risikofaktor ist (7). In der Studie des SepNet hatten 36% der Patienten mit schwerer Sepsis eine zu Grunde liegende ambulant erworbene Infektion und 20% eine im Krankenhaus außerhalb der Intensivstation erworbene Infektion (Abb. 4).

Bei 38% der Patienten handelte es sich um internistische Fälle, bei 40% um chirur-

gische Notfälle und 22% um Patienten mit elektiven Operationen.

Mortalität

Die Gesamtmortalität unter den Patienten mit schwerer Sepsis lag bei 55% (47% ohne und 62% mit Vorliegen eines septischen Schocks) und war positiv mit dem Schweregrad der Erkrankung (APACHE-II Score) sowie unabhängig davon mit dem Vorliegen eines akuten Nierenversagens assoziiert. Die im Vergleich zu ausländischen Studien höhere Mortalität in der SepNet-Studie kann durch die repräsentative Berücksichtigung kleinerer Krankenhäuser erklärt werden, welche häufiger über ältere und damit

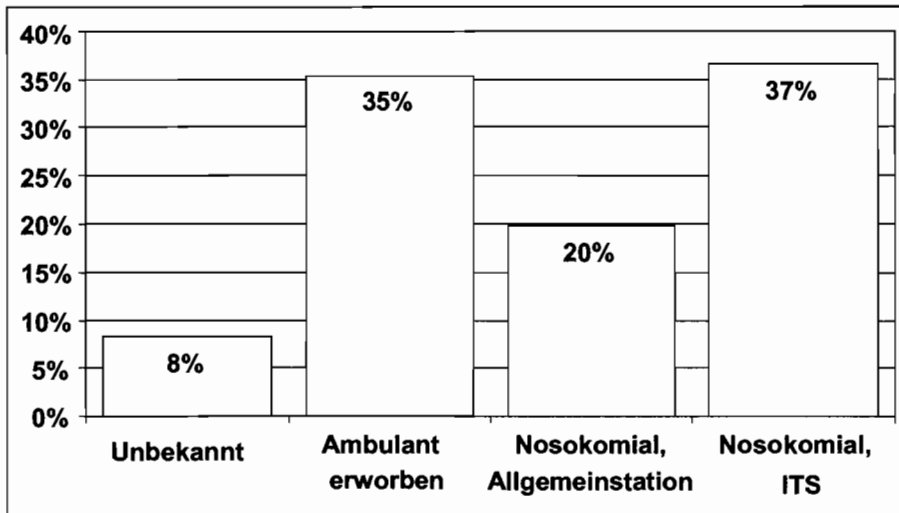


Abb. 4 Ursprung der Infektion

prognostisch ungünstigere Patienten verfügen als die in anderen Studien vielfach überrepräsentierten großen Krankenhäuser und Universitätskliniken.

Alter und Komorbidität

Zwar waren 68% der Patienten mit schwerer Sepsis älter als 60 Jahre (18–39 Jahre: 7%, 40–59 Jahre: 25%), jedoch verstarben in der Gruppe der 18- bis 39-jährigen und 40- bis 59-jährigen Patienten immerhin je 46%, gegenüber 60% in der Gruppe der über 60-jährigen. 19% der Patienten mit schwerer Sepsis und 24% der Verstorbenen wiesen eine schwerwiegende Komorbidität (Herzinsuffizienz NYHA IV, dialysepflichtiges Nierenversagen, metastasierende Tumorerkrankung, Leberzirrhose, schwere restriktive oder obstruktive Lungenerkrankung oder Aids) auf; d. h. jedoch dass, 81% bzw. 76% diese disponierenden Erkrankungen nicht aufwiesen. Diese Daten unterstreichen, dass die Sepsis nicht eine Erkrankung bzw. Komplikation alter und schwerstkranker Patienten ist, sondern auch bei jungen und bisher gesundheitlich wenig kompromittierten Patienten eine erhebliche Herausforderung für die Medizin darstellt.

Inzidenz

Obwohl die Studie des SepNet nicht primär die Erfassung von Neuerkrankungsraten

zum Ziel hatte, lassen sich aus den Daten entsprechende Abschätzungen ableiten. Demnach ist in Deutschland von etwa 52 000–75 000 Fällen mit schwerer Sepsis pro Jahr auszugehen (76–110 Fälle pro Jahr pro 100 000 Einwohner). Die entsprechende absolute Mortalitätsrate beträgt etwa 29 000–41 000 pro Jahr. Berücksichtigt man zusätzlich auch Fälle mit einfacher Sepsis ohne Organdysfunktion, welche eine Mortalität von etwa 20% aufweist, so liegt die absolute Neuerkrankungsrate bei 110 000–154 000 Fällen pro Jahr (40 000–57 000 Todesfälle).

Damit stellen die septischen Erkrankungen die siebthäufigste Krankenhausentlassungsdiagnose unter den lebensbedrohlichen Erkrankungen dar. Mit ca. 40 000–57 000 Todesfällen stellen septische Erkrankungen in Deutschland die dritthäufigste Todesursache nach dem akuten Myokardinfarkt aber vor der Herzinsuffizienz dar. Nach den offiziellen Zahlen des Statistischen Bundesamts hingegen, die sich auf ICD-10 basierte Krankenhausentlassungsstatistiken stützen, erkranken pro Jahr ca. 39 000 Menschen an einer Sepsis, von denen ca. 6 000 versterben. Häufigkeit und Sterblichkeit der Sepsis werden somit um den Faktor 4 bzw. 10 unterschätzt.

Danksagung

Mit Unterstützung des Kompetenznetzwerkes Sepsis (SepNet), gefördert vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), Förderkennzeichen: 01 KI 0106

Literatur

- Martin GS et al. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003; 348: 1546–1554.
- Bates DW et al. Predicting bacteremia in hospitalized patients. A prospectively validated model. *Ann Intern Med* 1990; 113: 495–500.
- Bates DW et al. Predicting bacteremia in patients with sepsis syndrome. Academic Medical Center Consortium Sepsis Project Working Group. *J Infect Dis* 1997; 176: 1538–1551.
- Crowe M et al. Bacteraemia in the adult intensive care unit of a teaching hospital in Nottingham, UK, 1985–1996. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; 17: 377–384.
- Leibovici L et al. Bacteremia in febrile patients. A clinical model for diagnosis. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1801–1806.
- Alberti C et al. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Med* 2002; 28: 108–121.
- 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. EPIC International Advisory Committee. *JAMA* 1995; 274: 639–644.
- Reinhart K, Brunkhorst FM (Hrsg.). S-2 Leitlinie. Diagnose und Therapie der Sepsis. Thieme Verlag 2007. ISBN 3–13–144251–5
- Meisner M. Procalcitonin. A new, innovative infection parameter. 3rd ed. Stuttgart: Thieme Verlag, 2000.
- Harbarth S et al. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 396–402.
- Müller B et al. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2000; 28: 977–983.
- Brunkhorst FM et al. Procalcitonin for early diagnosis and differentiation of SIRS, sepsis, severe sepsis, and septic shock. *Intensive Care Med* 2000; 26 (Suppl. 2): S148–S152.
- Clec'h C et al. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32: 1166–1169.
- Meisner M et al. Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery. *Intensive Care Med* 1998; 24: 680–684.
- Engel C et al. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Med* 2007; 33: 606–618.

Korrespondenzadresse:

Dr. C. Engel
 Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie
 Universität Leipzig
 Härtelstraße 16–18
 04107 Leipzig
 Tel.: 0341–9716124
 E-Mail: engel@imise.uni-leipzig.de