

Diagnose und Epidemiologie der Sepsis

Christoph Engel, Frank Martin Brunkhorst, Markus Löffler,
Konrad Reinhart

Zusammenfassung

Eine späte Diagnose der Sepsis resultiert in einer erhöhten Sterblichkeitsrate und - bei überlebenden Patienten - einer verlängerten Krankenhausliegedauer. Procalcitoninspiegel 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 septischem Schock (110 von 100.000 Einw.) und 79.000 Fällen von Sepsis (116 von 100.000 Einw.) zu rechnen ist. Davon versterben etwa bis zu 57.000 Patienten. Damit ist Sepsis die dritthäufigste Todesursache nach dem akuten Myokardinfarkt.

Hintergrund

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 Sep-

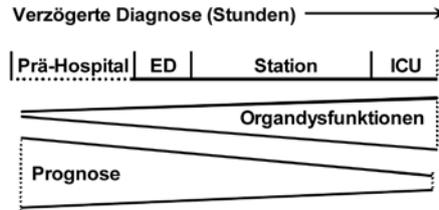


Abb. 1. Die Progression von Anzahl und Ausmaß der Organdysfunktionen bis zur Diagnose und zum Beginn der Behandlung ist mit einer schlechten Prognose assoziiert. ED=emergency department, ICU=Intensivstation

sis führen kann. Sepsis, schwere Sepsis und septischer Schock 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.

Insgesamt kann in ca. 30% kein mikrobiologisch gesicherter Infektionsnachweis geführt werden, obwohl eine Infektion nach klinischen Kriterien wahrscheinlich ist.

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 Organdysfunktionen auf, der kausale Zusammenhang 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 Reakti-



Dr. Christoph Engel

on 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 sind jedoch eine Vereinheitlichung der gebrauchten Begriffe und ihre Anpassung an die international üblichen Standards Voraussetzung.

Die in Tabelle 1 aufgeführten klinischen Kriterien der Sepsis, schweren Sepsis und des septischen Schocks haben Eingang in den klinischen Alltag gefunden. 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, so daß 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 eingesetzt 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 aufgrund unterschiedlicher Einschränkungen (biologische Halbwertszeit im Minutenbereich, unzureichende Standardisierung der Tests, Kumulation bei Niereninsuffizienz) in der Praxis nicht bewährt.

Procalcitonin

Procalcitonin ist das 13kDa-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 $< 0,1$ ng/ml. Unter den Bedingungen einer schweren Sepsis können die Procalcitonin-Konzentrationen bis auf das 5000 bis 10000fache 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. Bildungs-ort 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 damit "schneller" als CRP, jedoch "langsamer" als die Zytokine. Bei Serumkonzentrationen $< 0,5$ ng/ml ist eine schwere Sepsis oder ein septischer Schock unwahrscheinlich, ab einem Schwellenwert von $2,0$ ng/ml hochwahrscheinlich. Die Effektivität therapeutischer Interventionen wird durch Procalcitonin zeitnah abgebildet. Dabei ist zu beachten, daß operatives Trauma und andere Ursachen zu einer transitorischen Procalcitonin-Erhöhung führen können.

Tabelle 1. Diagnosekriterien für Sepsis, schwere Sepsis und septischen Schock (Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft)

<p><i>I Nachweis der Infektion</i> Diagnose einer Infektion über den mikrobiologischen Nachweis oder durch klinische Kriterien</p>
<p><i>II Severe inflammatory host response (SIRS), mind. 2 Kriterien</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fieber ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) oder Hypothermie ($\leq 36^{\circ}\text{C}$) bestätigt durch eine rektale oder intravasale oder -vesikale Messung ▪ Tachykardie: Herzfrequenz ≥ 90 /min ▪ Tachypnoe (Frequenz ≥ 20/min) oder Hyperventilation ($\text{PaCO}_2 \leq 4.3$ kPa/ ≤ 33 mmHg) ▪ Leukozytose ($\geq 12.000/\text{mm}^3$) oder Leukopenie ($\leq 4.000/\text{mm}^3$) oder $\geq 10\%$ unreife Neutrophile im Differentialblutbild
<p><i>III Akute Organ dysfunktion, mind. 1 Kriterium</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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: $\text{PaO}_2 \leq 10$ kPa (≤ 75 mmHg) unter Raumluft oder ein $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$-Verhältnis von ≤ 33 kPa (≤ 250 mmHg) unter Sauerstoffapplikation. Eine manifeste Herz- oder Lungenerkrankung muß als Ursache der Hypoxämie ausgeschlossen sein. ▪ Renale Dysfunktion: Eine Diurese von $\leq 0,5$ ml/kg/h für wenigstens 2 Stunden trotz ausreichender Volumensubstitution und/oder ein Anstieg des Serumkreatinins $> 2 \times$ oberhalb des lokal üblichen Referenzbereiches. ▪ Metabolische Azidose: Base Excess ≤ -5 mmol/l oder eine Laktatkonzentration $> 1,5 \times$ oberhalb des lokal üblichen Referenzbereiches.
<p><i>Sepsis:</i> Kriterien I und II. <i>Schwere Sepsis:</i> Kriterien I, II und III. <i>Septischer Schock:</i> Kriterien I und II sowie für wenigstens 1 Stunde ein systolischer arterieller Blutdruck ≤ 90 mmHg bzw. ein-mittlerer arterieller Blutdruck ≤ 65 mmHg oder notwendiger Vasopressoreinsatz, um den systolischen arteriellen Blutdruck ≥ 90 mmHg oder den arteriellen Mitteldruck ≥ 65 mmHg zu halten. Die Hypotonie besteht trotz adäquater Volumengabe und ist nicht durch andere Ursachen zu erklären.</p>

Anzeige



Prof. Dr. Niels Korte
Marian Lamprecht

KORTE
RECHTSANWÄLTE

**Absage durch Hochschule oder ZVS?
– Klagen Sie einen Studienplatz ein!**

Wir haben seit 1998 zahlreiche Mandate im Bereich Hochschulrecht erfolgreich betreut. Unsere Kanzlei liegt direkt an der Humboldt-Universität.
Prof. Dr. Niels Korte lehrt selbst an einer Berliner Hochschule.

Entfernung spielt keine Rolle – wir werden bundesweit für Sie tätig.

kostenlose 24-Stunden-Hotline: 0800-226 79 226
www.studienplatzklagen.com

Achtung: Ablauf Fristen für Wintersemester zum Teil schon Mitte Juli!

Unter den Linden 12
10117 Berlin-Mitte

www.anwalt.info
kanzlei@anwalt.info

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. Die Erhebung erfolgte in 454 Intensivstationen an 310 bundesweit zufällig ausgewählten 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, 173 Allgemeinkrankenhäuser sowie 21 andere Einrichtungen. Die besuchten Intensivstationen waren überwiegend chirurgisch und/oder internistisch ausgerichtet (74%) und wurden überwiegend durch Ärzte des anästhesiologischen (55%) oder internistischen (27%) Fachgebietes geführt.

Prävalenz: Während der Beobachtungsperiode wurden bei insgesamt 3877 Patienten (medianes Alter 67 Jahre, 58% Männer) die in Tabelle 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 Intensiv-

stationen beträgt 11-14%, die Prävalenz der schweren Sepsis (inklusive des septischen Schocks mit einem Anteil von 47%) 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 waren 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 au-

ßerdem die seit der Publikation der EPIC-Studie verbreitete Meinung, daß eine auf der Intensivstation erworbene nosokomiale Infektion der wesentlichste Risikofaktor ist. In der Studie des SepNet hatten 36% der Patienten mit schwerer Sepsis eine zugrunde 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 chirurgische Notfälle, bei 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

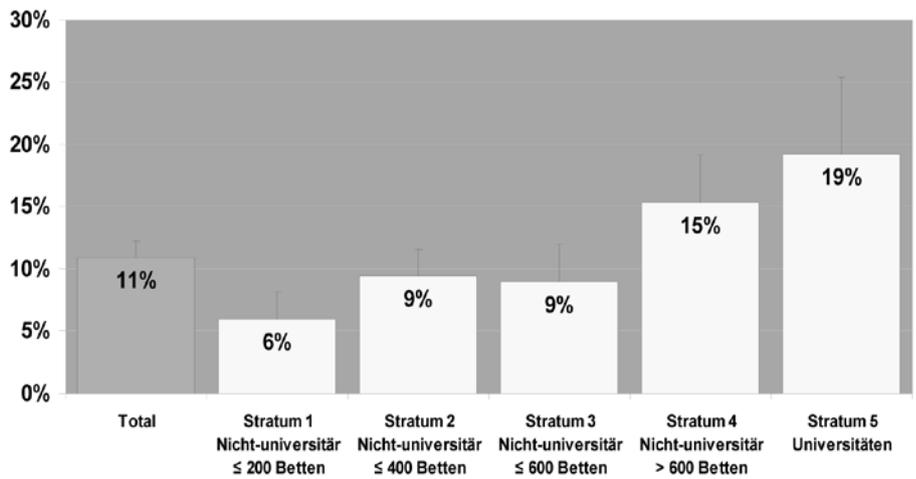


Abb. 2. Prävalenz der schweren Sepsis (inkl. des septischen Schocks) nach Krankenhausgröße

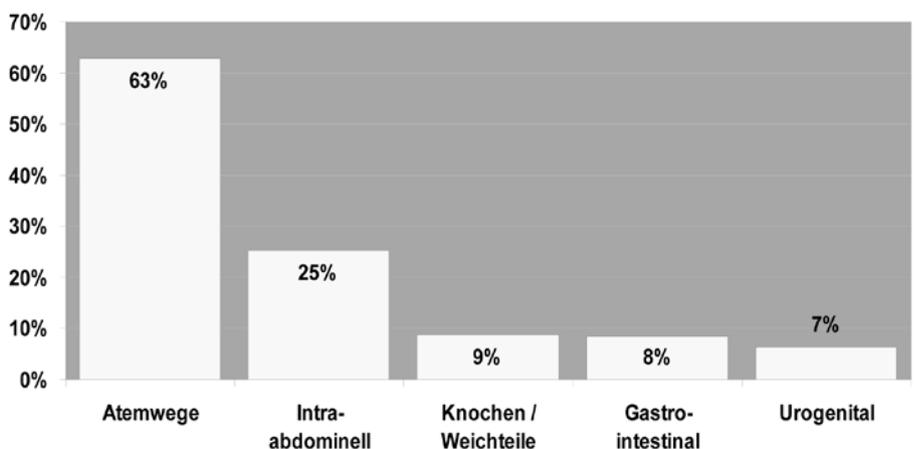


Abb. 3. Lokalisation der Infektion

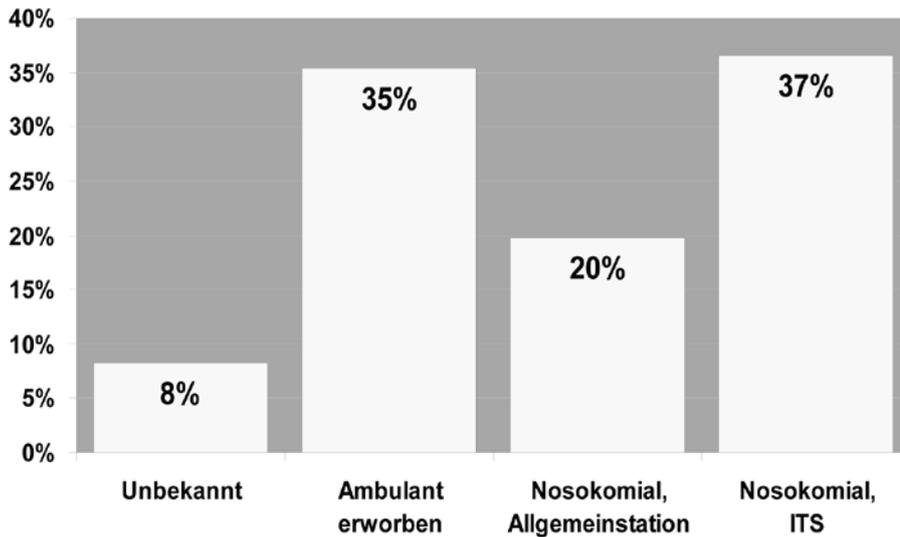


Abb. 4. Ursprung der Infektion

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 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 39jährigen und 40- bis 59jährigen Patienten immerhin je 46% gegenüber 60% in der Gruppe der über 60jährigen. 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 gesundheits-

lich 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 bis 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 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 Bundesamtes 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.

Christoph Engel
 Markus Löffler
 Institut für Medizinische Informatik
 Statistik und Epidemiologie
 Universität Leipzig
 Härtelstraße 16-18
 04107 Leipzig
 Tel.: 0341/9716124
 e-mail: engel@imise.uni-leipzig.de

Frank Martin Brunkhorst,
 Konrad Reinhart
 Klinik für Anästhesiologie und
 Intensivtherapie
 Friedrich-Schiller-Universität
 Erlanger Allee 101
 07742 Jena
 Tel.: 03641/9323383
 e-mail: frank.brunkhorst@med.uni-jena.de

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

Anzeige

Gesundheit ist ein Menschenrecht

Deshalb hilft ÄRZTE OHNE GRENZEN in rund 70 Ländern Menschen in Not – ungeachtet ihrer Hautfarbe, Religion oder politischen Überzeugung.

Helfen Sie mit!



ÄRZTE OHNE GRENZEN e.V.
 Am Köllnischen Park 1 • 10179 Berlin
 www.aerzte-ohne-grenzen.de

Spendenkonto 97 0 97 Sparkasse Bonn • BLZ 380 500 00