

1 Sepsis einschließlich Katheterinfektionen, akutes Lungenversagen

1.1 Epidemiologie

Die Prävalenz der Sepsis in Deutschland bei Patienten auf Intensivstationen beträgt im Mittel 11%, wobei ein Zusammenhang zwischen Prävalenz und Größe des Krankenhauses existiert. In Häusern < 200 Betten liegt die Prävalenz bei 6%, diese steigt über 15% in nicht-universitären Einrichtungen mit > 600 Betten und auf 19% in universitären Einrichtungen an.

Die häufigsten primären Infektionen sind Atemwegs- (63%) und intra-abdominelle (25%) Infektionen, gefolgt von Infektionen der Knochen bzw. Weichteile (insgesamt 9%), gastrointestinale (8%) sowie urogenitale (7%) Infektionen. Die Letalität liegt insgesamt bei 55%, 47% ohne und 62% mit septischem Schock. Nur 24% der verstorbenen Patienten hatten schwerwiegende Komorbiditäten wie Herzinsuffizienz NYHA IV, dialysepflichtiges Nierenversagen, metastasierende Tumorerkrankung, Leberzirrhose, schwere restriktive oder obstruktive Lungenerkrankung oder AIDS.

In Deutschland erkranken nach aktuellen Daten 220 von 100.000 Menschen jährlich an einer Sepsis, davon sterben 60.000 pro Jahr (Chaudhary T et al. Med Klin Intensivmed Notfmed, 2014; 109: 104-108).

1.2 Sepsis

1.2.1 Diagnostische Kriterien der Sepsis

Infektion dokumentiert oder vermutet, plus einige der folgenden Kriterien:

Allgemeine Variablen

- Fieber > 38,3°C oder Hypothermie < 36°C
- Herzfrequenz > 90/min oder > 2 Standardabweichungen (SD) über der Altersnorm
- Tachypnoe

- beeinträchtigt mentaler Status
- signifikante Ödeme oder positive Flüssigkeitsbilanz ($> 20 \text{ mL/kg}$ über 24 h)
- Hyperglykämie (Plasmaglukose $> 140 \text{ mg/dL}$ oder $7,7 \text{ mmol/L}$) in Abwesenheit eines Diabetes

Inflammation

- Leukozytose $> 12.000/\mu\text{L}$ oder Leukopenie $< 4.000/\mu\text{L}$ oder $> 10\%$ unreife Formen
- CRP im Plasma $> 2 \times$ Normwert
- Procalcitonin im Plasma $> 2 \times$ Normwert

Hämodynamik

- Sepsis-induzierte Hypotension: RR systolisch $< 90 \text{ mmHg}$ oder mittlerer arterieller Druck $< 70 \text{ mmHg}$ oder RR-Abfall $> 40 \text{ mmHg}$

Organdysfunktion

- arterielle Hypoxämie $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$
- akute Oligurie $< 0,5 \text{ mL/kg/h}$ über wenigstens 2 h trotz adäquater Flüssigkeitszufuhr
- Kreatininanstieg $> 0,5 \text{ mg/dL}$ oder $44,2 \mu\text{mol/L}$
- Störungen der Blutgerinnung INR $> 1,5$ oder aPTT $> 60 \text{ s}$
- Ileus (fehlende Darmgeräusche)
- Thrombozytopenie $< 100.000/\mu\text{L}$
- Hyperbilirubinämie $> 4 \text{ mg/dL}$ oder $70 \mu\text{mol/L}$

Gewebeperfusion

- Hyperlaktatämie $> 1 \text{ mmol/L}$
- verminderte Kapillardurchblutung bzw. Marmorierung

1.2.2 Schwere Sepsis und septischer Schock

Definition der schweren Sepsis: Sepsis-induzierte Hypoperfusion oder Organdysfunktion (eine der folgenden Kriterien, durch Infektion bedingt)

- Sepsis-induzierte Hypotension
- Laktat über dem Normbereich
- akute Oligurie $< 0,5 \text{ mL/kg/h}$ über wenigstens 2 h trotz adäquater Flüssigkeitszufuhr
- akutes Lungenversagen (ALI) $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250$ ohne Pneumonie, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ bei Pneumonie
- Kreatinin $> 2 \text{ mg/dL}$ bzw. $176,8 \mu\text{mol/L}$
- Bilirubin $> 2 \text{ mg/dL}$ bzw. $34,2 \mu\text{mol/L}$

1.3 Diagnostik

- Thrombozyten $< 100.000/\mu\text{L}$
- Störungen der Blutgerinnung $\text{INR} > 1,5$

Definition des septischen Schocks: anhaltende Sepsis-induzierte Hypotension trotz adäquater Flüssigkeitszufuhr

nach Dellinger RP et al. Critical Care Med, 2013, 41: 580–637

1.3 Diagnostik

Wichtige Laborparameter bei SIRS/Sepsis

Wichtige Laborparameter bei SIRS/Sepsis	
CRP-Anstieg	> 2 Standardabweichungen vom Normwert
Anstieg des Procalcitonins	> 2 Standardabweichungen vom Normwert
Thrombozytenabfall	$< 100.000/\mu\text{L}$
Gerinnungsstörung	$\text{INR} > 1,5$ oder $\text{aPTT} > 60\text{s}$
Hyperlaktatämie	> 1 mmol/l
Leukozyten (Abfall oder Anstieg)	$< 4000/\mu\text{l}$ bzw. $> 12.000/\mu\text{l}$
Linksverschiebung, toxische Granulation	
Hyperglykämie	Plasmaglukose > 140 mg/dL oder $7,7$ mmol/L in Abwesenheit eines Diabetes
Kreatininanstieg	$> 0,5$ mg/dL oder $44,2$ $\mu\text{mol/dL}$
Hyperbilirubinämie (Plasmagesamtbilirubin)	> 4 mg/dL oder 70 $\mu\text{mol/dL}$
(Werte zum Teil labor- und methodenabhängig)	

1.3.1 Vorgehen bei Patienten mit Verdacht auf Sepsis

Im Vordergrund stehen lebenserhaltende Maßnahmen bei gleichzeitiger Evaluation des Patienten. Die Patienten müssen laufend überwacht und wiederholt untersucht werden.

Monitoring bei Verdacht auf Sepsis

Klinische Evaluation	Laborparameter/bildgebende Verfahren
Atemwege?	Arterielle Blutgase?
Atemfrequenz?	Arterieller Laktatwert?
Zeichen eines Lungenversagens?	Großes Blutbild?
Pulsoxymetrie	Procalcitonin?
Herzfrequenz?	Mikrobiologie Blutkulturen, Sputum, Urin, je nach klinischer Situation andere Materialien einschließlich Liquor oder andere Materialien aus dem Respirationstrakt
RR?	
ZVD?	
Haut?	
Sepsis? (Definitionen s.o.)	

1 Sepsis einschließlich Katheterinfektionen, akutes Lungenversagen

Klinische Evaluation	Laborparameter/bildgebende Verfahren
<i>Mögliche Infektionsquelle:</i>	<i>Nierenfunktion:</i>
Lunge: Pneumonie, Empyem?	Elektrolyte, Harnstoff, Kreatinin?
Herz: Endokarditis?	<i>Leberfunktion:</i>
Abdomen: Peritonitis, Abszess, Cholangitis? Durchfall?	Bilirubin, AST, alkalische Phosphatase
Haut: Erysipel, Zellulitis, Fasciitis?	<i>Blutgerinnung:</i>
Harnwege: Pyelonephritis, HWI?	INR, PTT, Thrombozyten
ZNS: Meningitis, Hirnabszess?	Röntgen Thorax
Bewusstseinszustand, fokale Zeichen?	Ultraschall
Nierenfunktion: Urinproduktion?	CT
<i>Anamnese (wenn möglich):</i>	
Beruf, Tiere, Reisen, vorangegangene Operationen oder Eingriffe	
Prädisposition wie HIV, Splenektomie, Diabetes, Alkoholabusus, Malignom, Immunsuppression z.B. Steroide	

MEDS-Score (Mortality in Emergency Department Sepsis Score)

	Punkte
Erkrankung im Terminalstadium (Lebenserwartung < 30 d)	6
Respiratorische Insuffizienz: Tachypnoe, niedrige Sauerstoffsättigung oder hoher Sauerstoffbedarf	3
Septischer Schock: anhaltende Hypotonie (RR syst. < 90 mmHg) nach initialer Flüssigkeitsgabe von 20–30 ml/kg KG	3
Thrombozyten < 150.000/mm ³	3
Alter > 65 Jahre	3
Infektion des unteren Respirationstraktes	2
Heimbewohner	2
reduzierter mentaler Status	2
Summe	Letalität
0–4 Punkte	0,4%
5–7 Punkte	3,3%
8–12 Punkte	6,6%
≥ 13 Punkte	31,6%

(Shapiro NI et al., Crit Care Med, 2003; 34: 2113–9)

Pittsburgh (Pitt) Bacteremia Score (PBS)

<i>Fieber</i>	
≤ 35°C oder ≥ 40°C	2
35,1°C–36,0°C oder 39,0–39,9°C	1
36,1°C–38,9°C	0
Hypotension mit Abfall RR systolisch > 30 mmHg und RR diastolisch > 20 mmHg oder Bedarf an Vasopressoren i.v. oder RR systolisch < 90 mmHG	2
mechanische Beatmung	2
Herzstillstand	4
<i>mentaler Status</i>	
unauffällig	0
desorientiert	1
stuporös	2
komatös	4
schwere Erkrankung > 4 Punkte	
<small>(Paterson DL et al. Ann Intern Med, 2004; 140: 26–32; Rhee JY et al. Shock, 2009; 31: 146–50)</small>	

Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS) s. Kap. 2 Pneumonie

Management mit Verdacht auf Sepsis

- Frühzeitige Intubation bei Risikopatienten
- Sauerstoffgabe
- Lungenprotektive Beatmung (s. Kap. 1.7.1)
- Stabilisierung des Kreislaufs (s. Early Goal Directed Therapy, s. Kap. 1.6.1)
- Frühzeitige antibiotische Initialtherapie (< 6 h) s. Kap. 1.5.2
- Steroidgabe? (s. Kap. 1.4.3)

Fokuselimination anstreben!

Laborparameter

- **Mikrobiologie:** Suche nach einem möglichen Infektionsherd (genaue Untersuchung des gesamten Körpers): Wunden, Abszesse, Ulzera, oberer und unterer Respirationstrakt, Herz (Endokarditis, Myokarditis), Abdomen, Nieren und Harnwege, Skelett, Gelenke, ZNS
- Falls potentielle Infektionsquellen gefunden werden, Entnahme von Material für mikrobiologische Untersuchung
- Abnahme von Blutkulturen

Regeln der Blutkulturdiagnostik

Nur Blutkultursysteme verwenden, die pro Flasche 8–10 ml Blut fassen. Bevorzugter Einsatz von automatisierten Systemen.

Drei Abnahmezeitpunkte ergeben eine Ausbeute von ca. 98%, daher weitere Blutkulturen nur dann, wenn die ersten drei negativ sind und weiter der Verdacht auf eine infektiöse Ursache besteht.

Abnahme möglichst im Fieberanstieg, ansonsten unabhängig vom Temperaturverlauf; vor Therapiebeginn mit Antibiotika bzw. am Ende eines Dosisintervalls. Abnahme bei V.a. Sepsis am linken Arm, dann am rechten Arm, dritter Abnahmezeitpunkt nach 30 min; bei V.a. Endokarditis auch an drei über den Tag verteilten Zeitpunkten über zwei Tage hinweg.

Mindestabnahmevolumen pro Abnahmezeitpunkt 20 ml, besser 30 ml. Volumen auf zwei (je 10 ml/Flasche) bzw. drei Blutkulturflaschen verteilen, d.h. eine aerobe (bei 30 ml Volumen eine zweite aerobe Flasche) und eine anaerobe Blutkulturflasche

In Fällen mit Verdacht auf schwer anzüchtbare Erreger alternative Blutkultursysteme (z.B. lysis-Zentrifugationsystem = Isolator®, Fa. ALERE [www.alere.com]) verwenden.

Weitere Methoden zum schnellen Erregernachweis bei positiven Blutkulturen sind Massenspektrometrie (z.B. MALDI-TOF), multiplex PCR (z.B. SeptiFast) oder die Fluoreszenz in situ Hybridisierung (FISH). Diese Methoden ersetzen jedoch nicht die klassische Kultur und die Performance dieser Techniken ist auch von der Qualität des durchführenden Labors abhängig. Der Einsatz dieser z.T. arbeitsaufwendigen und/oder teuren Methoden muss individuell entschieden werden.



Vorgehen

Auswahl der Punktionsstelle

Hygienische Händedesinfektion

Wischdesinfektion der Haut mit sterilem Tupfer und einem alkoholischen Desinfektionsmittel (ca. 5 x 5 cm großes Areal), Einwirkzeit 1 min

Zweite Wischdesinfektion von innen nach außen

Einmalhandschuhe verwenden

Erneute Palpation der Punktionsstelle vermeiden

Venenpunktion und Entnahme von 18–20 ml Blut

Durchstichstopfen der Blutkulturflasche mit einem alkoholischen Desinfektionsmittel desinfizieren – Trocknung abwarten

Blutkulturflaschen mit jeweils neuer Kanüle beimpfen (CAVE Nadelstichverletzung!)

Flaschen nicht belüften!

Lagerung bis zum Transport (< 16 h) bei Raumtemperatur

Diagnostik bei V.a. invasive Pilzinfektionen, bes. Candida

- Blutkulturen (evtl. mit speziellen Medien – vom verwendeten Blutkultursystem abhängig)
- Mikrobiologische Untersuchung, falls Infektionsherd sichtbar
- Biopsien mit histologischer Aufarbeitung (z.B. Respirationstrakt einschl. Nase)
- Serielle Bestimmung des Candidaantigens im Serum (Candida-Mannan-Antigen); bei Immunsuppression mit Verdacht auf invasive Aspergillose Nachweis von Aspergillus Galactomannan im Serum und in der BAL.
- Bestimmung von Procalcitonin (seriell)
- Antikörper-, Antigenbestimmung: nur die serielle Bestimmung von anti-Mannan-Antikörpern bzw. Mannan korreliert mit invasiven Infektionen (s.a. Kap. 10 Antigenbestimmung)
- Spiegelung des Augenhintergrundes
- Urinuntersuchung auf Pilze, bei liegendem Katheter jedoch falsch positive Werte durch eine Besiedlung des Katheters möglich.

1.4 Therapieempfehlungen der Surviving Sepsis Campaign

(Institute for Healthcare Improvement, Society of Critical Care Medicine, European Society of Intensive Care Medicine, International Sepsis Forum)

1.4.1 Primärmaßnahmen

Die folgenden Maßnahmen sollten innerhalb von 3 bzw. 6 Stunden nach Erstdiagnose einer schweren Sepsis bzw. eines septischen Schocks durchgeführt werden:

Bei schwerer Sepsis innerhalb von 3 h (3-Hour Resuscitation Bundle)

- Bestimmung des Laktats im Serum: bei allen Patienten mit einem Laktatspiegel > 4 mmol/l (36 mg/dl) sollte unabhängig vom Blutdruck mit weiteren Maßnahmen begonnen werden (siehe folgende Punkte)
- Entnahme von zwei und mehr Blutkulturen (s.d.) vor antibiotischer Therapie
- Umgehende antibiotische Therapie in maximaler Dosierung in Abhängigkeit vom vermuteten Ausgangsort, der zu erwartenden Erreger, sowie der lokalen Resistenzsituation (empirische oder kalkulierte Therapie), Patienten nach 48 und 72 Stunden reevaluieren.
- Flüssigkeitsgabe: initial 30 ml/kg KG kristalloider Lösungen. Der Einsatz von HAES-Lösungen (200/0,5 und 200/0,62) bei schwerer Sepsis

bzw. septischem Schock wird nicht weiter empfohlen. Beginn evtl. schon vor Aufnahme auf die Intensivstation. Zielvorgaben – mittlerer arterieller Blutdruck > 70 mmHg, Herzfrequenz < 110 /min. Nur wenn der Patient auf eine weitere aggressive Flüssigkeitstherapie nicht mit einem Anstieg des Blutdrucks reagiert oder eine lebensbedrohliche Situation mit weiterem Blutdruckabfall besteht, weitere Maßnahmen (Vasopressoren) zur Stützung des Blutdrucks einleiten. Fortführung der Flüssigkeitstherapie über wenigstens 24 h. Kontrolle der Patienten wegen der Möglichkeit einer Entwicklung eines Lungenödems bzw. eines generalisierten Ödems.

Bei septischem Schock innerhalb von 6 h (6-hour Septic Shock Bundle)

- Gabe von Vasopressoren: Nur bei ausreichender Flüssigkeitssubstitution, Umverteilungsphänomene (Nieren, Intestinaltrakt) beachten, Linksherzbelastung! Kontinuierliche arterielle Blutdruckmessung ist wesentlich. Gabe von Noradrenalin oder Dopamin (s.u.). Ziel: MAD ≥ 65 mmHg
- Zentralvenöser Druck von ≥ 8 mmHg, bei Beatmung oder erhöhtem intraabdominalem Druck > 12 – 15 mmHg, um den preload, die Kontraktilität sowie den afterload des Herzens zu erhalten. Zentralvenöse Sauerstoffsättigung (ScvO₂) 70% oder gemischt-venöse Sauerstoffsättigung (SvO₂) $\geq 70\%$

1.4.2 Folgemaßnahmen

Die Folgemaßnahmen sollten so früh wie möglich innerhalb der ersten 24 Stunden eingeleitet werden.

- Senkung des Blutzuckerspiegels auf < 150 mg/dl bzw. 180 mg/dl ($8,3$ mmol/l bzw. 10 mmol/l) unter enger Überwachung (stündlich) wegen der Möglichkeit einer Hypoglykämie. Auf eine ausreichende Nahrungszufuhr (bevorzugt enteral) ist zu achten, s.u.
- Beatmung mit niedrigem Tidalvolumen von 6 ml/kg (s. Kap. 1.7.1 Beatmungsregime)

1.4.3 Steroide

Patienten mit Volumentherapie, die trotzdem noch Vasopressoren benötigen (therapierefraktärer septischer Schock) können 200 – 300 mg Hydrocortison i.v. über 7 Tage erhalten; Gabe in 3 – 4 Dosen/d oder besser über Perfusor kontinuierlich

- Eine ausschleichende Beendigung wird empfohlen
- Nebenwirkungen: Hyperglykämie, Hypernatriämie

- Nicht indiziert ist die Steroidbehandlung bei *Sepsis ohne Schockzustand*
- Eine Steroidtherapie bei septischem Schock mit und ohne Response auf den ACTH-Test führte nicht zu einem besseren Outcome, sondern zu einer verkürzten Schockdauer (Sprung CL et al. N Engl J Med, 2008; 358: 111–24).
- Bei Patienten mit Beginn der Steroidtherapie später als 2 Wochen nach Auftreten des ARDS ist die Letalität nach 60- und 180 Tagen im Vergleich zu keiner Steroidgabe erhöht! (The National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network. N Engl J Med, 2006; 354: 1671–84; Agarwal R et al. Respirology, 2007; 12: 585–90)

Quellen:

Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock

1. Revision der S2 k-Leitlinie der Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG) und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI); Reinhart K. et al. Intensivmed (2010) 47: 185–207

1.5 Kausale Therapie

1.5.1 Fokuselimination

- Untersuchung auf fokale Infektionen (Sternum, Mediastinum, Abdomen, Katheter-Insertionsstellen, Drainagen, andere Fremdmaterialien, Druckulzera, Gangrän etc.)
- Schnellstmögliche Einleitung der entsprechenden lokalen Therapie zur Fokus-Kontrolle mittels Abszessdrainage, Gewebe-Debridement und Amputation, Entfernung von Fremdkörpern etc.
- Entfernung infizierter Katheter nach Neuanlage

1.5.2 Antimikrobielle Therapie der Sepsis

Therapiestrategie

- Therapiebeginn so frühzeitig wie möglich, d.h. schon in der ersten Stunde: Verminderung der Letalität sowie Verkürzung der Liegedauer! Mit jeder Stunde Verzögerung nimmt die Letalität um 7% zu! (Kumar A et al. Crit Care Med, 2006; 34: 1589)
- Beginn der kalkulierten Therapie nach Leitlinien (s.u.) Berücksichtigung der lokalen Epidemiologie
- Hohe Dosis (Verteilungsvolumen!)
- Wie ist die klinische Situation nach 1, 2 und 3 Tagen?
- Therapieregime spätestens am 4. Tag reevaluieren
- Therapiedauer begrenzen, meist reichen 7 bis 10 Tage

- Die Verlaufsbestimmung von **Procalcitonin (PCT)** im Serum kann für die Entscheidung zur Beendigung der Antibiotikatherapie hilfreich sein, allerdings liegen noch keine genau definierten Cut-off Werte hierfür vor (PCT Abfall $\geq 90\%$ an Tag 3 bei initialem PCT $< 1 \mu\text{g/l}$ oder Tag 5 bei initialem PCT $> 1 \mu\text{g/l}$ in der Studie von Nobre V et al. Am J Respir Crit Care Med, 2008; 177: 498–505).

Kalkulierte Therapie

Die nachfolgenden Vorschläge orientieren sich an klinischen Bildern, um dem Wesen einer kalkulierten Therapie auch zu entsprechen. Ziel ist es, nicht bei jedem Patienten mit einer Maximaltherapie beginnen zu müssen und trotzdem einen optimalen klinischen Erfolg zu erreichen. Die Angaben sind naturgemäß allgemeiner gehalten und berücksichtigen nicht die lokale Situation – Patientenkontext, Klinikgröße, spezielle Abteilungen (z.B. Hämatologie, Transplantation) oder die lokalen epidemiologischen Faktoren. Daher ist eine Adaptation unbedingt notwendig, entsprechende Programme stehen hierfür zur Verfügung.

Kalkulierte Therapie der Sepsis

Infektion nicht im Krankenhaus erworben	
Ursache unbekannt	3 x 4,5 g/d Piperacillin/Tazobactam* (Tazobac®) i.v. 3 x 1,5 g/d Cefuroxim (z.B. Zinacef®)* i.v. * in Kombination mit Aminoglykosid [†] ■ 4,5–5 mg/kg KG/d Gentamicin i.v. ■ 4,5–5 mg/kg KG/d Tobramycin i.v.
Urosepsis	2 x 400 mg/d Ciprofloxacin (Ciprobay®) i.v. 3 x 4,5 g/d Piperacillin/Tazobactam* i.v. 3 x 1,5 g Cefuroxim (Zinacef®)* i.v. * in Kombination mit Aminoglykosid [†] ■ 4,5–5 mg/kg KG/d Gentamicin i.v. ■ 4,5–5 mg/kg KG/d Tobramycin i.v.
Pneumonie	siehe Kapitel 2
Peritonitis	siehe Kapitel 3.1
Immunsupprimiert wie Steroide, Alkohol Hämatologische Grunderkrankungen	3 x 4,5 g/d Piperacillin/Tazobactam* (Tazobac®) i.v. 3 x 2 g/d Ceftazidim* (Fortum®) i.v. + 3 x 4 g/d Ampicillin i.v. * in Kombination mit Aminoglykosid [†] ■ 4,5–5 mg/kg KG/d Gentamicin i.v. ■ 4,5–5 mg/kg KG/d Tobramycin i.v.
V.a. Meningitis	siehe Kapitel 5.1