

1 SIRS, 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 Lokalisationen sind Atemwegs- (63%) und intraabdominelle (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.

Insgesamt ist in Deutschland von 110.000 bis 154.000 Neuerkrankungen an Sepsis pro Jahr auszugehen, zwischen 29.000 bis 41.000 Patienten versterben hieran (Engel C et al. Intensiv Care Med, 2007; 33: 606).

1.2 Definition SIRS, Sepsis

1.2.1 SIRS: Systemic Inflammatory Response Syndrome

Definition des SIRS (mindestens zwei Kriterien)

- Temperatur $\geq 38^{\circ}\text{C}$ oder $\leq 36^{\circ}\text{C}$ (rektale, intravasale oder vesikale Messung)
- Herzfrequenz $\geq 90/\text{min}$
- Atemfrequenz $\geq 20/\text{min}$ oder $\text{paCO}_2 \leq 33 \text{ mmHg} / \leq 4,3 \text{ kPa}$
- Leukozyten $\geq 12000/\text{mm}^3$ oder $\leq 4000/\text{mm}^3$ oder mehr als 10% unreife Formen

Es können beim SIRS zwei Entitäten unterschieden werden:

- SIRS durch *nicht-infektiöse Ursache* mit und ohne Organdysfunktion/ Organversagen
- SIRS durch *infektiöse Ursache* (Sepsis) mit und ohne Organdysfunktion/ Organversagen

1.2.2 Sepsis

Sepsis: SIRS + Infektion, Nachweis mikrobiologisch oder klinisch

schwere Sepsis: Sepsis + Organdysfunktion/Organversagen (mindestens 1 Kriterium)

- Enzephalopathie – Vigilanzminderung, Verwirrtheit etc.
- Relative oder absolute Thrombozytopenie – Abfall der Thrombozyten um mehr als 30% innerhalb von 24 Std. oder $\leq 100.000/\text{mm}^3$, bei Abschluss einer akuten Blutung oder einer immunologischen Ursache
- Arterielle Hypoxämie – $p_a\text{O}_2 \leq 75 \text{ mmHg}/\leq 10 \text{ kPa}$ unter Raumluft oder $p_a\text{O}_2/\text{F}_i\text{O}_2$ -Verhältnis $\leq 250 \text{ mmHg}/\leq 33 \text{ kPa}$ unter O_2 -Gabe, bei Abschluss einer manifesten Herz- oder Lungenerkrankung
- Renale Dysfunktion – Diurese $\leq 0,5 \text{ ml/kg KG/h}$ über mindestens 2 Std. trotz ausreichender Volumenzufuhr und/oder Anstieg des Serumkreatinins $> 2 \times$ oberhalb der lokal üblichen Referenzbereiche
- Metabolische Azidose – Base Excess $\leq -5 \text{ mmol/l}$ oder Laktat $> 1,5 \times$ oberhalb der lokal üblichen Referenzbereiche

Septischer Schock: Sepsis Kriterien sowie wenigstens für 1 Stunde RR systolisch $\leq 90 \text{ mmHg}$ oder Mitteldruck $\leq 65 \text{ mmHg}$ oder ein notwendiger Vasopressor-einsatz (Dopamin $\geq 5 \mu\text{g/kg/min.}$ bzw. Noradrenalin, Phenylepinephrin oder Vasopressin dosisunabhängig), um den systolischen RR $\geq 90 \text{ mmHg}$ oder Mitteldruck $\geq 65 \text{ mmHg}$ zu halten. Die Hypotonie besteht trotz adäquater Volumenzufuhr und ist nicht durch andere Ursachen zu erklären.

1.2.3 Verlauf eines SIRS

- Invasion von Mikroorganismen, andere Auslöser
- Entwicklung einer relativen Immunlücke vor allem in späten Stadien
- Weiter fortbestehende Ursachen des SIRS mit Gewebeschäden, Schädigung des Endothels, Schock, Perfusionsmißverteilung, O_2 -Defizit
- Weitere Triggerung von **Mediatoren** und ihrer Folgeprodukte
- Multiorgandysfunktion (MOD)
- Multiorganversagen (MOF)
- Tod

1.3 Diagnostik

Wichtige Laborparameter bei SIRS/Sepsis

Wichtige Laborparameter bei SIRS/Sepsis	
CRP-Anstieg	> 0,5 mg/dl oder > 5 mg/l
Anstieg des Procalcitonins	> 0,5 ng/ml, > 2,0 ng/ml bei schwerer Sepsis oder septischem Schock
Thrombozytenabfall	> 30%/24 h
AT III-Abfall	< 70%
Hyperlaktatämie	> 1 mmol/l
Leukozyten (Abfall oder Anstieg) Linksverschiebung, toxische Granulation	< 4000/µl bzw. > 12.000/µl
Hyperglykämie	insulinpflichtige Hyperglykämie (> 24 h)
Hypophosphatämie	< 2,6 mg/dl oder < 0,84 mmol/l
(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?	
SIRS? (Definitionen s.o.)	

1 SIRS, 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
stupurös	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. 1.6.2)
- 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. 1.7.1)

! 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. Oxoid, Wesel) verwenden



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

1.4 Therapieempfehlungen der Surviving Sepsis Campaign

- 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 6 Stunden nach Aufnahme bzw. nach Beginn der Symptome bei Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock durchgeführt werden:

- 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 20 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.

- Gabe von Vasopressoren: Nur bei ausreichender Flüssigkeitssubstitution, Umverteilungsphänomene (Nieren, Intestinaltrakt) beachten, Linksherzbelastung! Kontinuierliche arterielle Blutdruckmessung ist wesentlich. Gabe von Noradrenalin oder Dopamin (s.u.).
- 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. 1.6.2 Beatmungsregime)
- Steroidgabe bei Patienten mit therapierefraktärem septischem Schock, die trotz adäquater Flüssigkeitstherapie Vasopressoren zur Aufrechterhaltung eines adäquaten Blutdrucks benötigen – 200–300 mg/d Hydrokortison in 3 bis 4 Dosen bzw. als kontinuierliche Infusion über 7 Tage (s.u.).

Quellen

Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock
Dellinger R.P. et al. Intensive Care Med (2004) 30: 536–555

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.)
- Schnellst mögliche 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 – Patientenklintel, 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 500 mg/d Ciprofloxacin (Ciprobay®) p.o. 2 x 400 mg/d Ciprofloxacin (Ciprobay®) i.v. 3 x 4 g Mezlocillin (MEZLOCILLIN Carino®)* 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
V.a. rapid progressiven Krankheitsverlauf Waterhouse-Friedrichsen-Syndrom Staphylokokken-Toxic-Shock-Syndrom Streptokokken-Toxic-Shock-Syndrom Clostridien-Infektion Fasciitis necroticans	ohne meningeale Zeichen: 3 x 400 mg Ciprofloxacin (Ciprobay®) i.v. + 4 x 600 mg Clindamycin i.v. + 2 x 2 g/d Ceftriaxon (Rocephin®) i.v. mit meningealen Zeichen: 3–4 x 2 g Cefotaxim (Claforan®) i.v. oder 2 x 2 g/d Ceftriaxon (Rocephin®) i.v. + 3 x 4 g/d Ampicillin i.v. + 10 mg/kg KG/d Rifampicin i.v.
Sepsis nach Splenektomie	3–4 x 2 g/d Cefotaxim* (Claforan®) i.v. 2 x 2 g/d Ceftriaxon* (Rocephin®) i.v. * plus Aminoglykosid†: ■ 4,5–5 mg/kg KG/d Gentamicin i.v. ■ 4,5–5 mg/kg KG/d Tobramycin i.v. evtl. plus 3 x 600 mg Clindamycin (bei V.a. Babesiose) i.v.