



Traditionelle Definitionen sind unscharf gefasst

Definition und Diagnose der Sepsis nach aktuellen Kriterien

F.M. Brunkhorst

Mit Unterstützung des Deutschen Kompetenznetzwerkes Sepsis (SepNet)
(BMBF, Förderkennzeichen: 01 KI 0106)

Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie, Friedrich-Schiller-Universität Jena
(Direktor: Prof. Dr. K. Reinhart)

klinikarzt 2004; 33 (6): 167–172

Die schwere Sepsis und der septische Schock sind die Haupttodesursachen auf nichtkardiologischen Intensivtherapiestationen (21, 25). Epidemiologische Untersuchungen des amerikanischen „Centers for Disease Control and Prevention“ (CDC), Atlanta, haben ergeben, dass in den USA pro Jahr etwa 200 000 Menschen an schwerer Sepsis und ihren Folgen sterben, damit vergleichbar der Letalität an Herzinfarkt (3). Auch neuere Datenerhebungen aus den USA, die sich auf klinische Sepsiskriterien stützen und auf 751 000 Patienten mit schwerer Sepsis (mit mindestens einem Organversagen) beziehen, bestätigen diese hohe Inzidenz. Die Sterblichkeitsrate betrug hier 38,6%, die geschätzten Krankenhausgesamtkosten lagen bei ungefähr 17 Milliarden Dollar. Das entspricht einer Inzidenz von 300 Fällen mit schwerer Sepsis und septischem Schock pro 100 000 Einwohner.

Im Vergleich dazu liegt die Inzidenz der Herzinsuffizienz bei 240, des Dickdarmkrebs bei 50, des Brustkrebs bei 110 und von AIDS bei 17 pro 100 000 Einwohner (1). Die Inzidenz von schwerer Sepsis und septischem Schock ist somit um ein Mehrfaches höher als die anderer Volkskrankheiten. In Zukunft wird sie wohl noch weiter steigen, da der medizinische Fortschritt in vielen Bereichen mit einer Zunahme der

Die mikrobiologische Diagnose der Sepsis ist zeitintensiv und häufig nicht möglich. Auffällige Merkmale der meisten klinischen Studien sind die Unklarheit und Inkonsistenz der verwendeten klinischen und mikrobiologischen Definitionen. Das Fehlen valider epidemiologischer Daten zu Inzidenz, Prävalenz, Letalität und Verlauf steht im Kontrast zu der großen gesundheitsökonomischen Bedeutung der Sepsis. Die Diagnose erfolgt in der Regel zu spät, weil es gegenwärtig keine angemessenen Mittel gibt, den Übergang einer lokal begrenzten Infektion zu einer schweren Sepsis vorherzusagen. Inflammatorische Marker spielen für die Diagnostik der Sepsis und deren Verlaufskontrolle eine zunehmende Rolle, da die Spezifität klinischer Symptome und klassischer Infektionszeichen (Temperaturerhöhung oder -erniedrigung, Leukozytose, Thrombozytenabfall) gering ist. Die Anzahl und das Ausmaß der assoziierten Organdysfunktion(en) beeinflussen den Verlauf und die Mortalität der Sepsis wesentlich. Neue Marker wie das Prohormon Procalcitonin korrelieren besser mit dem Schweregrad der Sepsis als bisher verfügbare Messgrößen. Sie erleichtern daher, neben den klinischen Zeichen des Syndroms, die Diagnose und Verlaufsbeurteilung der Sepsis.

Invasivität diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen bei immer älteren Patienten und der Notwendigkeit von Intensivtherapie verbunden ist.

Valide Zahlen zur Prävalenz und Inzidenz der schweren Sepsis in Deutschland liegen gegenwärtig nicht vor. Eine vor kurzem getroffene, grobe Schätzung lässt auf eine Häufigkeit von 125 000–300 000 neuer Fälle pro Jahr schließen (30). Andere Schätzungen gehen von 44 000–95 000 Fällen jährlich aus (31).

Im Rahmen des vom Bundesministerium für Bildung und Forschung unterstützten Kompetenznetzwerkes Sepsis (SepNet) wurde vom 15.01.2003 bis zum 15.01.2004 eine prospektive, querschnittliche, multizentrische, epidemiologische Beobachtungsstudie zur Ermittlung

der Prävalenz der schweren Sepsis und des septischen Schocks auf der Basis einer geeignet gewählten repräsentativen Stichprobe von 475 Intensivstationen in ganz Deutschland durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Studie werden demnächst zur Verfügung stehen und erstmals genaue Angaben zur Prävalenz der schweren Sepsis und des septischen Schocks in Deutschland erlauben.

■ Traditionelle Definitionen

Ab 01.01.2004 sind die G-DRGs („german diagnosis related groups“) alleinige Abrechnungsgrundlage aller Krankenhäuser in Deutschland. Der ICD-10-GM erhält hierdurch als Grundlage der G-DRGs eine neue Bedeutung. Im gegenwärtigen ICD-10 ist der Begriff der „Sepsis“ durch die Anlehnung an eine rein mikrobiologisch

Tab. 1 Diagnosekriterien für SIRS, Sepsis, schwere Sepsis und septischen Schock

I. Infektiologische Genese der Infektion

Diagnose einer Infektion über den mikrobiologischen Nachweis oder durch klinische Kriterien

II. Systemisches Inflammationssyndrom (SIRS)

- Fieber ($\geq 38^\circ\text{C}$) oder Hypothermie ($\leq 36^\circ\text{C}$) bestätigt durch eine rektale oder intravasale 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 Differenzialblutbild

III. Akute Organdysfunktion

- akute Enzephalopathie: eingeschränkte Vigilanz, Desorientiertheit, Unruhe, Delirium
- arterielle Hypotension: systolischer Blutdruck ≤ 90 mmHg oder mittlerer arterieller Blutdruck ≤ 70 mmHg für mindestens eine Stunde trotz adäquater Volumenzufuhr; andere Schockursachen ausgeschlossen
- 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 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 zwei Stunden trotz ausreichender Volumensubstitution und/oder ein Anstieg des Serumkreatinins mindestens zweimal oberhalb des lokal üblichen Referenzbereiches
- metabolische Azidose: Base Excess ≤ -5 mmol/l oder eine Laktatkonzentration mindestens 1,5fach über dem lokal üblichen Referenzbereich

SIRS: mindestens zwei Kriterien aus II

Sepsis: Kriterien I und mindestens zwei Kriterien aus II

schwere Sepsis: Kriterien I, mindestens zwei Kriterien aus II und mindestens ein Kriterium aus III

septischer Schock: Kriterien I und mindestens zwei Kriterien aus II sowie für wenigstens zwei Stunden ein systolischer arterieller Blutdruck ≤ 90 mmHg bzw. ein mittlerer arterieller Blutdruck ≤ 70 mmHg oder ein notwendiger Vasopressoreinsatz, um den systolischen arteriellen Blutdruck ≥ 90 mmHg oder den arteriellen Mitteldruck ≥ 70 mmHg zu halten. Die Hypotonie besteht trotz adäquater Volumengabe und ist nicht durch eine andere Schockform zu erklären

modifiziert nach einem Konsensusvorschlag der Arbeitsgruppe „Sepsis“ der European Society of Intensive Care Medicine (34)

orientierte Definition extrem weit und unscharf gefasst. Zwar wird in Deutschland eine „Sepsis“ sehr häufig kodiert, darunter werden jedoch unterschiedliche Erkrankungsschweregrade und ein unterschiedlich hoher Ressourcenaufwand subsumiert. Aus den mit „Sepsis“ assoziierten Kodierungsmöglichkeiten resultiert daher nur in wenigen Fällen eine komplizierte, intensive und kostenaufwändige Behandlung.

Patienten mit Sepsis finden sich in den verschiedensten Fachdisziplinen, die Inzidenz innerhalb der einzelnen Fachdisziplinen ist jedoch un-

terschiedlich hoch. Für die Erarbeitung von validen epidemiologischen Daten und die Abbildung der sozio-ökonomischen Bedeutung der Sepsis im ICD-10 ist jedoch eine Vereinheitlichung der gebrauchten Begriffe und ihre Anpassung an moderne, international übliche Standards eine dringliche Voraussetzung.

Auch 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 zudem eine entscheidende Determinante der Letalität (14). Sowohl im prä- 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).

Momentan verwendet der ICD-10-Schlüssel den Begriff „Sepsis“ in Kombination mit zahlreichen unterschiedlichen Erregern, unterschiedlichen Organen, Organsystemen oder Eingriffen. So finden sich unter ICD-10 unter A-41.9 insgesamt 23 verschiedene Kodierungsmöglichkeiten, die jedoch sämtlich nicht definiert sind. Nur wenige andere Erkrankungen sind ähnlich unscharf im ICD-10 niedergelegt wie die Sepsis.

Nachdem die ersten großen multizentrischen Sepsisstudien Ende der 80iger Jahre deutlich machten, dass lediglich maximal ein Drittel der Patienten mikrobielle Erreger im Blut aufweisen („positive Blutkultur“, „Bakteriämie“, „Septikämie“) und auch die Prognose dieser Patienten unabhängig von einem solchen Nachweis im Blut war, wurde eine positive Blutkultur als *conditio sine qua non* der Sepsisdiagnose infrage gestellt (4). Positive Blutkulturen sind zudem nicht spezifisch für eine Sepsis, da sie auch bei nichtseptischen Patienten positiv sein können (28).

Der mikrobiologische Nachweis einer Infektion ist gerade bei antibiotisch vorbehandelten Patienten problematisch und kostspielig (27). Positive Befunde können einer Kolonisation oder Kontamination entsprechen, die jedoch keine pathophysiologische Relevanz haben. In bis zu 35% der Fälle kann trotz Anwesenheit eines klinisch offensichtlichen Fokus und einer nach klinischen Kriterien wahrscheinlichen Sepsis diese mikrobiologisch nicht gesichert werden (27). Ist dies der Fall, ist die Mortalität sogar erhöht, wenn eine „klinische“ Sepsis vorliegt (29).

Parallel mit den erheblichen Fortschritten im intensivmedizinischen Monitoring der letzten 20 Jahre wurde immer deutlicher, dass

nicht die Infektion per se sondern Art und Ausmaß der inflammatorischen Reaktion des Wirtsorganismus ausschlaggebend für die Diagnose der Sepsis und die Prognose des Patienten ist (3).

ACCP/SCCM-Consensus-Conference-Kriterien

Daher hat die Consensus Conference des American College of Chest Physicians und der Society of Critical Care Medicine (ACCP/SCCM) den Begriff der „Sepsis“ im Jahr 1992 neu definiert (Tab. 1; 11). Hier wird für Patienten mit mikrobiologisch gesicherten oder nach klinischen Kriterien wahrscheinlichen Infektionen, die mindestens zwei von vier Kriterien der so genannten systemischen inflammatorischen Wirtsantwort (Host-Response; „systemic inflammatory response syndrome“ = SIRS) aufweisen, die Diagnose „Sepsis“ vorgeschlagen.

Entscheidend für die weitere Definition einer „schweren Sepsis“ ist das akute Auftreten lebensbedrohlicher Organdysfunktionen. Liegt mindestens eine infektionsbezogene Organdysfunktion vor, spricht man von einer „schweren Sepsis“. Der Begriff des septischen Schocks ist auf Patienten beschränkt, die trotz entsprechender Maßnahmen weiterhin ein Kreislaufversagen aufweisen. Begriffe wie „Septikämie“ oder „Toxinämie“ sollten nach diesen Empfehlungen keine Verwendung mehr finden. Bemerkenswerterweise betrug in einer jüngsten Studie an 58 598 Patienten die Sensitivität zur Vorhersage einer schweren Sepsis unter Verwendung des ICD-Codes „Septikämie“ lediglich 29,6% bei einer Spezifität von nur 30% (13).

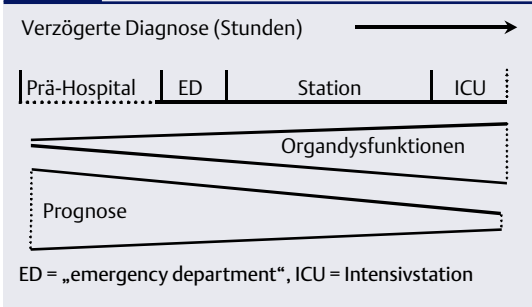
Die neuen Sepsisdefinitionen weichen beträchtlich von den älteren mikrobiologisch orientierten Definitionen ab, die sowohl das Center for Disease Control (CDC) in den USA sowie die ICD-10-Kodierung in Europa verwenden. Nutzt man die von der ACCP/SCCM-Consensus-Conference vorgelegten Definitionen für die schwere Sepsis und den septischen Schock – worauf in den letzten 15 Jahren zahlreiche multi-zentrische Sepsisstudien ihre Einschlusskriterien bezogen haben –

ergeben sich hohe Sterblichkeitsraten von im Durchschnitt 40%. Außerdem nimmt laut zahlreichen Studien die Sterblichkeit – und vermutlich auch der Ressourcenverbrauch – unter Verwendung dieser Klassifikation entsprechend der Entitäten SIRS, Sepsis, schwere Sepsis und septischer Schock linear zu (5, 27).

In einer Studie an 385 Patienten mit schwerer Sepsis (Sterblichkeit: 38,4%) blieben die Patienten durchschnittlich 18,4 Tage auf der Intensivstation. Verstarben die Patienten aufgrund ihrer schweren Sepsis, betrug ihre mittlere Liegedauer nur 14,4 Tage. Die Tagestherapiekosten jedoch waren bei den verstorbenen Patienten mit 1 649 Euro höher als bei den überlebenden Patienten (1 162 Euro). Dies macht deutlich, warum es auch aus gesundheitsökonomischen Gründen wichtig ist, innerhalb des ICD-10 eindeutige Terminologien zu verwenden (19). Das gegenwärtige Dilemma einer adäquaten Abbildung der Sepsis in der ICD-Klassifikation verdeutlichen auch aktuelle epidemiologischen Studien. So analysierten zwei große retrospektive Untersuchungen zur Epidemiologie der Sepsis in den USA mehrere Millionen von Krankengeschichten aus den Jahren 1995 (1) bzw. 1979–2000 (15) auf das Vorliegen von 648 infektionsbezogenen ICD-9-Codes. Um der modernen Definition einer schweren Sepsis annähernd gerecht zu werden, wurden weitere 13 organbezogene ICD-9-Kodierungen hinzugezogen, die sepsisassoziierten Organdysfunktionen möglicherweise entsprechen könnten. Erst eine derart aufwändige und komplexe Analyse führte zu den publizierten Ergebnissen.

Wenn die ACCP/SCCM-Consensus-Conference-Kriterien zur Diagnose einer schweren Sepsis prospektiv verwendet werden, kann diese

Abb. 1 Verlauf und Prognose der Sepsis



Sowohl im prähospitalen als auch im intrahospitalen Verlauf der Erkrankung können mehrere Stunden bis zur Erstdiagnose und damit zur 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

jedoch nur in etwa 75% der Fälle anhand der zurzeit bestehenden ICD-Kodierungen in der abschließenden Krankengeschichte hinterlegt werden (23).

„PIRO“-Konzept

Die Definitionen der ACCP/SCCM-Consensus-Conference sind leider in der vertikalen medizinischen Versorgungsebene auch außerhalb Deutschlands – nicht zuletzt wegen ihrer eingeschränkten Spezifität – wenig verbreitet. Zudem ist ein engmaschiges 24-Stunden-Organmonitoring nötig, um Organdysfunktionen erkennen zu können, die mit der schweren Sepsis assoziiert sind. Ein solches Monitoring ist jedoch selbst auf Intensivstationen außerhalb von klinischen Studien nicht immer möglich.

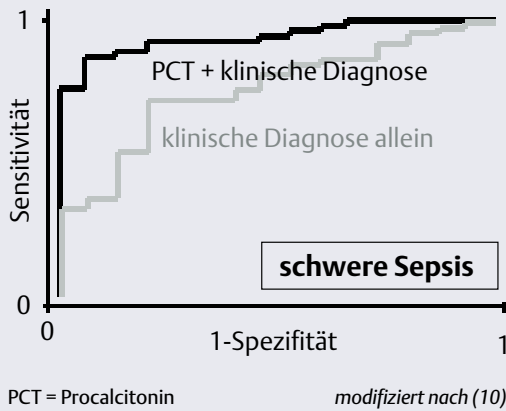
In einer jüngst von den US-amerikanischen und europäischen Fachgesellschaften durchgeführten Befragung äußerten 87% der befragten Intensivmediziner Zweifel an der Validität dieser Kriterien im klinischen Alltag (32). Daher bemühen

Tab. 2 PIRO-Konzept

	Gegenwart	Zukunft
Prädisposition	Vorerkrankungen	genetische Polymorphismen
Infektion	Kulturen	mikrobielle Produkte: Toxine, bakterielle DNA
Response	SIRS, CRP	Biomarker: z.B. IL-6, Procalcitonin
Organdysfunktion	Scores: z.B. SOFA, MODS	Apoptose, Zellstress, Hypoxie

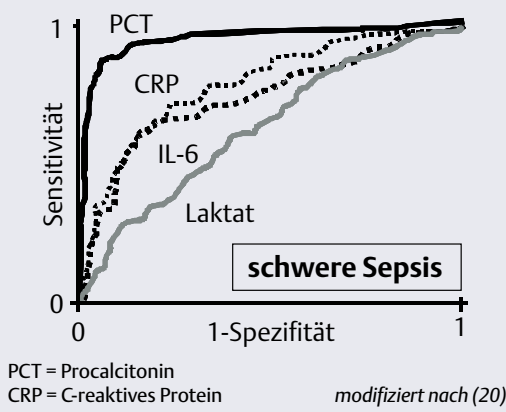
SIRS = „systemic inflammatory response syndrome“; CRP = C-reaktives Protein;
 SOFA = „sepsis-related organ failure“; MODS = „multiple organ dysfunction score“ *modifiziert nach (12)*

Abb. 2 Sensitivität und Spezifität von Procalcitonin-Plasmakonzentrationen



Receiver operating curves (ROC) eines klinischen Modells zur Diagnose einer schweren Sepsis versus eines Modells unter Hinzuziehung von Procalcitonin (area under the curve: 0,77 versus 0,94). Sensitivität von Procalcitonin bei einem Cut-off von 1,1 ng/ml: 97%, Spezifität: 78%

Abb. 3 Procalcitonin erhöht die Sensitivität



Receiver operating curves (ROC) zur Diagnose einer schweren Sepsis versus eines SIRS eines Modells unter Hinzuziehung von Procalcitonin, IL-6, C-reaktivem Protein und Laktat. Sensitivität von Procalcitonin bei einem Cut-off von 1,0 ng/ml: 89%, Spezifität: 94%

sich die ACCP und SCCM sowie andere internationale Fachgesellschaften, die Konsensuskriterien weiterzuentwickeln. So wurde in Analogie zu der TMN¹-Klassifikation maligner Tumoren ein Klassifikationssystem für die Sepsis vorgeschlagen, das die Patienten auf der Grundlage von Prädisposition („P“), Infektion („I“), inflammatorischer Reaktion („R“) und Organdysfunktion („O“) nach ihrem Risiko stratifiziert (Tab. 2).

Während die genomischen, mikrobiellen und molekularbiologischen Parameter dieses Konzeptes zur Risikostratifizierung noch Gegenstand der Forschung sind, sind einige der vorgeschlagenen Marker zur Einschätzung des Ausmaßes der inflammatorischen Reaktion – Procalcitonin und Interleukin-6 – bereits in klinischen Studien untersucht und vielfach in die klinische Routine implementiert (12).

Um die Vergleichbarkeit von epidemiologischen und gesundheitsökonomischen Daten zu gewährleisten, sollten die ACCP/SCCM-Consensus-Conference-Kriterien jedoch weiter als Arbeitswerkzeug in der klinischen Routine verwendet werden. Eine „bessere“ Definition der Sepsis existiert derzeit nicht.

■ Sepsismarker

Ein wichtiger Risikofaktor für das Entstehen von Organdysfunktionen ist – neben einer inadäquaten Gewebepfusion oder Gewebeoxygenierung – die systemische Inflammation (11). Die Qualität vieler Studien zur klinischen Anwendung dieser Marker ist jedoch eingeschränkt: Fallberichte bzw. Kohortenstudien mit kleinen Fallzahlen beispielsweise erlauben keine klaren Schlussfolgerungen. Charakteristisch ist auch, dass unterschiedliche Sepsisdefinitionen herangezogen werden und die Assoziation der Parameter mit dem täglichen klinischen Verlauf nicht erfolgt, was die Widersprüche einiger Studienergebnisse erklärt. Kontrollierte Studien mit zeitgleichen Kontrollen, die valide Aussagen zur Sensitivität und Spezifität, zur „area under the curve“ oder zu „likelihood ratios“ erlauben, sind die Ausnahme.

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. Hierzu gehören:

- Parameter des Endothels und der endothelialen Dysfunktion (Adhäsionsmoleküle und deren Liganden)
- Zytokine, wie TNF- α , und IL-1 β

- verschiedene Akutphase-Proteine (Transferrin, lipopolysaccharidbindendes Protein = LBP)
- PMN-Elastase
- Neopterin
- Gerinnungsfaktoren (AT-III, Protein C, PT, aPTT)
- andere Parameter wie die Phospholipase A2, PAF-AH und Komplement C3a.

Im klinischen Alltag sollte jedoch die Indikatorfunktion klinischer Symptome und diesbezüglich unspezifischer Parameter im Einzelfall nicht unterschätzt werden. Insbesondere Parameter, die Teil eines routinemäßigen biochemischen Monitorings sind, können hilfreich sein. Hierzu gehören unter anderem Parameter des Gerinnungssystems (PT, aPTT, Thrombozytenzahl), sowie Stoffwechselfparameter wie Glukose und Laktat und klassische Entzündungszeichen (Leukozyten, Differenzialblutbild, Temperatur).

■ 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 wird nach endopeptidatischer Spaltung in die Blutbahn sezerniert. Unter normalen Bedingungen betragen die Procalcitonin-Plasmaaktivitäten weniger als 0,1 ng/ml. Sie können jedoch unter den Bedingungen einer schweren Sepsis auf bis auf das 5 000–10 000fache ansteigen (16). Die Calcitonin-Konzentrationen im Plasma dagegen bleiben im physiologischen Bereich. Im Gegensatz zu Calcitonin (Halbwertszeit etwa zehn Minuten), beträgt die Halbwertszeit von Procalcitonin ungefähr 24 Stunden (8).

Bildungsort und biologische Funktion von Procalcitonin sind bis heute nicht hinreichend aufgeklärt. Sicher scheint, dass fast alle extrathyreoidalen Gewebe unter den Bedingungen einer Sepsis Procalcitonin bilden können. Stärkster Stimulus für eine Freisetzung von Procalcitonin sind Endotoxine gramnegativer Bakterien (8). Auch bei grampositiven Infektionen tritt jedoch ein vergleichbarer Anstieg auf. Zudem sind eine Reihe nichtinfektiöser Stimuli be-

kannt, die zu einem Anstieg der Procalcitonin-Konzentrationen führen: große chirurgische Eingriffe, Polytrauma und Verbrennungen. In der Regel sind die Anstiege jedoch nicht so ausgeprägt wie bei der schweren Sepsis und dem septischen Schock. Hier kann ein tägliches Monitoring hilfreich sein, um septische Komplikationen frühzeitig zu erkennen.

Procalcitonin ist bereits etwa zwei Stunden nach dem mikrobiologischen Stimulus im Blut nachzuweisen – schneller als das C-reaktive Protein (CRP), jedoch langsamer als die Zytokine (8). Ex vivo weist das Prohormon eine große Biostabilität auf: In Plasmaproben ist noch nach einer zwölfstündigen Lagerung bei Raumtemperatur eine über 90%ige Aktivität nachzuweisen (17). In einer Vielzahl von Studien konnte mittlerweile der Stellenwert von Procalcitonin als sensitiver und spezifischer Marker der schweren Sepsis und des septischen Schocks belegt werden (16).

Bei Procalcitonin-Plasmakonzentrationen von unter 0,5 ng/ml gilt eine schwere Sepsis als ausgeschlossen, Werte über 1,0 bis zu 2,0 ng/ml charakterisieren in der Regel Patienten mit hohem Risiko, bei Werten über 10,0 ng/ml besteht ein fortgeschrittenes infektionsortfernes Organversagen (7, 10, 20, 33). Die Sensitivität und Spezifität in der Vorhersage einer Sepsis betrug in den genannten Studien zwischen 89 und 96% bzw. 78–94% – bei einem Cut-off von 1,1–2,0 ng/ml (Abb. 2). Harbath et al konnten zeigen, dass sich unter Hinzuziehung von Procalcitonin die Sensitivität und Spezifität der Sepsisdiagnose zusätzlich zu den üblichen klinischen und biochemischen Parametern erhöhen lässt (Abb. 3; 10).

Lokalisierte Infektionen ohne Sepsis verlaufen ohne einen Anstieg von Procalcitonin – die CRP-Werte dagegen sind jedoch deutlich erhöht. Mehreren Studien dokumentieren den prognostischen Stellenwert von

Procalcitonin bei kritisch kranken Patienten, für TNF- α , IL-6, and CRP jedoch konnte dieser nicht nachgewiesen werden (22). Eine Differenzierung nichtinfektöser im Vergleich zu infektiösen Ätiologien einer generalisierten Inflammation scheint mit diesem Marker ebenfalls möglich zu sein (6). Neben der frühzeitigeren Diagnose können der Fortschritt der Fokussanierung und die Antibiotika-Effizienz kontrolliert werden.

■ Interleukin-6

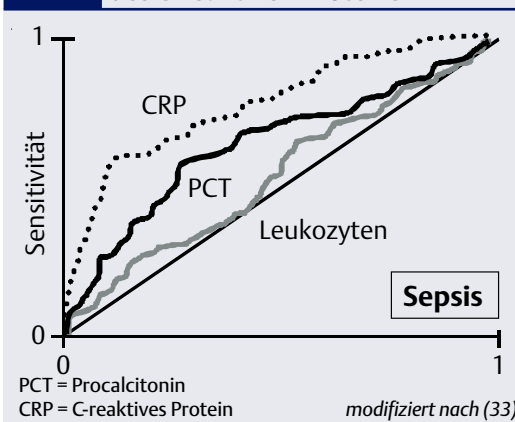
Interleukin(IL)-6 und Interleukin-8 korrelieren mit dem Schweregrad der Erkrankung und der Prognose von Sepsis-Patienten (34). So sind die IL-6-Konzentrationen bei Patienten mit Sepsis um bis zu 1 000fach erhöht nachweisbar. Erhöhte IL-6-Werte von über 1 000 pg/ml wurden als Einschlusskriterium für eine immunadjuvante Therapie mit monoklonalen Antikörpern vorgeschlagen. In der MONARCS²-Studie (24), einer Therapiestudie mit monoklonalem TNF- α -Antikörpern bei Patienten mit schwerer Sepsis, korrelierten die Ausgangswerte für IL-6 in der Gruppe der mit Placebo behandelten Patienten eng mit der Schwere der Organdysfunktion und der Prognose (Mortalität 47,7% bei IL-6 > 1000 pg/ml versus 28,6% bei IL-6 < 1000 pg/ml).

Die PROWESS³-Studie dagegen, die zur Zulassung von rekombinantem humanen aktivierten Protein C führte, konnte in einer Post-hoc-Stratifizierung der Patienten entsprechend der IL-6-Werte (600 pg/ml) keine prognostische Bedeutung aufzeigen (2). Im Gegensatz zu TNF- α (Tumornekrosefaktor α) beeinflusst die Anwesenheit löslicher Rezeptoren den Nachweis nicht. Die interindividuellen Schwankungen der IL-6-Freisetzung im Plasma septischer Patienten sind aufgrund der phasenabhängigen Aktivierung antiinflammatorischer Zytokine jedoch erheblich, sodass die IL-6-Messung ihre Bedeutung eher in der täglichen intraindividuellen Verlaufsbeurteilung haben dürfte.

■ C-reaktives Protein

Das C-reaktive Protein (CRP) ist ein Akut-Phase-Protein, welches IL-6- oder IL-1-vermittelt in der Leber

Abb. 4 Positiv prädiktiver Wert des C-reaktiven Proteins



Receiver operating curves (ROC) zur Diagnose einer Sepsis versus eines SIRS unter Hinzuziehung von Procalcitonin, C-reaktivem Protein und Leukozyten

synthetisiert und von Hepatozyten freigesetzt wird. Es fungiert sowohl als Mediator als auch als Inhibitor der Inflammation. So aktiviert das C-reaktive Protein die Komplementreaktion nach Bindung an bakterielle Polysaccharide bzw. zerstörte, autologe Zellmembranen, die bei Infektion und Trauma freigesetzt werden.

Das CRP ist der wohl am häufigsten verwendete biochemische Marker, um sowohl die Anwesenheit als auch die Amplitude der inflammatorischen Reaktion zu messen. Eine Studie berichtet über den positiven prädiktiven Wert von CRP bei Patienten mit Sepsis, das heißt bei SIRS-Patienten mit Infektion ohne Organdysfunktion (Abb. 4; 10). Bei Patienten mit schwerer Sepsis, also mit Organdysfunktionen, war das C-reaktive Protein jedoch weder in der Frühdiagnose noch in der Verlaufs- und Schweregradbeurteilung von Bedeutung, so die Ergebnisse weiterer Studien (7, 10, 17, 20, 22, 33).

Im Unterschied zu Zytokinen und Procalcitonin-Spiegeln erreichen die CRP-Konzentrationen erst nach über 24 Stunden ein Maximum (15, 23). Zudem sind auch bei leichten Infektionen und einer Vielzahl von Erkrankungen erhöhte CRP-Konzentrationen nachzuweisen. Das C-reaktive Protein ist über einen Zeitraum von mehreren Tagen erhöht, auch wenn der Fokus der Infektion schon eradiert ist. Bei lokalen Infektionen kann das Monitoring der CRP-Plasmaakti-

¹ Tumor, Nodi, Metastasen

² monoclonal antibody improves survival and reduces organ dysfunction in human sepsis

³ recombinant human activated protein C worldwide evaluation in severe sepsis

vität jedoch eine wertvolle Bereicherung in der Erfolgskontrolle der antibiotischen Behandlung sein.

Diffusely Composed Traditional Definitions – Definition and Diagnosis of Sepsis with Current Criteria

The term „sepsis“ has long been used interchangeably with bacteremia, septicemia or severe sepsis, thereby causing confusion in interpreting epidemiological data. Due to major weaknesses in the ICD-10 terminology, sepsis is mostly not accurately coded on hospital charts, which accounts to the low public awareness of this disease. Early diagnosis of the different severities of infectious-induced inflammation is important for early implementation of specific therapies. Sepsis and severe sepsis are accompanied by clinical and laboratory signs of systemic inflammation. However, patients suffering from non-infectious inflammation may present with similar signs and symptoms making it difficult to diagnose infection based on clinical findings alone. Microbiological evidence of sepsis, though definitive and specific, may not be obtainable, is time-consuming and even may not occur concurrently with clinical signs of sepsis. It is therefore important to identify markers, which by enabling an early diagnosis of sepsis, would allow early therapeutic interventions. Whereas C-reactive protein is a more sensitive parameter for the diagnosis of localized infections outside the intensive care unit, procalcitonin is currently the most useful parameter to improve the diagnosis and monitoring of therapy in critically ill patients with severe sepsis and septic shock.

Key Words

sepsis – severe sepsis – septic shock – definition – diagnosis – ICD-10 – ACCP/SCCM consensus conference criteria – marker – procalcitonin

Literatur bei der Redaktion / im Internet unter www.klinikerarzt.info

Anschrift des Verfassers

Dr. Frank Martin Brunkhorst
Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie
Friedrich-Schiller-Universität Jena
Erlanger Allee 101
07747 Jena

Ins Netz gegangen

www.takwa.de/takwa/projekte/dsg

Viel zu tun gibt es rund um das Thema „Sepsis“ – eine Erkrankung nicht nur von hoher medizinischer Bedeutung, da sie vielfach die Behandlungserfolge der modernen Medizin gefährdet, sondern zudem von enormer volkswirtschaftlicher Bedeutung. Die Sepsis ist für viele medizinische Fachgesellschaften ein relevantes Problem, sie wird jedoch von keiner Disziplin als Schwerpunktaufgabe begriffen. Dies zu ändern hat sich die Deutsche Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG) auf die Fahnen geschrieben: Sie möchte nicht nur eine Forschungsplattform etablieren, um beispielsweise das Verständnis der Pathophysiologie zu verbessern oder mehr Informationen zur Epidemiologie sammeln. Die Gesellschaft hat sich auch zum Ziel gesetzt, die Bevölkerung umfassend aufzuklären. Auf ihrer Internetseite finden sich jedoch leider hauptsächlich Informationen zur Gesellschaft, weniger Wissenswertes rund um die Erkrankung.

www.kompetenznetz-sepsis.de

Noch im Aufbau befindet sich das Kompetenznetz Sepsis „SepNet“, das vom Bundesministerium für Bildung und Forschung unterstützt wird. Daher finden Sie auf dieser Internetseite momentan nur allgemeine Informationen über die Ziele des Kompetenznetzes, das vor allem die Evaluierung innovativer und bisher unzureichend gesicherter Ansätze in Prophylaxe, Therapie und Diagnose der Sepsis zum Ziel hat. Dabei möchte das Kompetenznetz Studien durchführen, die nicht im primären Interesse der Industrie liegen. Koordiniert wird SepNet über zum einen über das Koordinierungszentrum klinische Studien Leipzig (KKSL), zum anderen aber auch über das Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie (IMISE), welche die Planung, Durchführung und Auswertung der klinischen Studien überwachen. Zudem obliegt diesen beiden Gremien die Steuerung des Informations- und Materialflusses innerhalb des SepNet.

www.sepsisforum.org

Das internationale Sepsis-Forum („International Sepsis Forum“; ISF) ist eine Initiative, die ihren Fokus nur auf das Management von Patienten mit schwerer Sepsis legt. Gerade für diese gibt es neue Behandlungsansätze aufgrund aktueller Studien, die aber nach Meinung des ISF noch genauer Evaluierung bedürfen, um sie in die aktuellen Richtlinien eingliedern zu können. Hier haben Sie Zugriff auf die Richtlinien der Surviving Sepsis Campaign für das Management der schweren Sepsis und des Septischen Schocks. Außerdem finden Sie auf dieser Homepage eine umfassende Sammlung interessanter Links rund um die Infektiologie oder die Intensivmedizin.

www.survivingsepsis.org

Eine Übersicht zum Thema Sepsis bietet die Initiative „Surviving Sepsis Campaign“. Hier werden häufig gestellte Fragen beantwortet, auf dieser Internetseite erhalten Sie aber auch Hintergrundinformationen zu der Erkrankung oder Sie können sich über die Therapie informieren. Im allgemein zugänglichen Bereich der englischsprachigen Homepage sind die Informationen relativ allgemeinverständlich und knapp aufgearbeitet, ein Glossar mit den wichtigsten Begriffen fehlt nicht. Zudem gibt es auch einen geschlossenen Bereich für Mediziner, in dem jedoch hauptsächlich die Kampagne selbst vorgestellt wird.

www.medizin.uni-greifswald.de/sepsis

Genau gegliedert ist die Internetseite zum Thema Sepsis, welche die klinisch-theoretische Forschungsgruppe Sepsis (KTFG Sepsis) der Universität Greifswald zur Verfügung stellt. Hier finden Sie detaillierte Angaben zur Diagnose der Sepsis oder eine Internetpräsentation rund um deren Therapie. Eine lange, systematisch geordnete Liste ausgewählter Literatur zum Thema fehlt ebenfalls nicht – die Abstracts der Literaturzitate können Sie direkt über MedLine einsehen, auf die Volltexte können Sie nicht direkt zugreifen. Die angegebene Terminliste ist zurzeit leider nicht aktualisiert.