

**Untersuchung einer Korrelation der Höhe des Laborwertes „Procalcitonin“
mit dem Krankheitsbild der Urosepsis im Vergleich zu Sepsen anderer
Genese**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Petzoldt, Sebastian
aus Heidelberg

Gießen 2019

Aus der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin,
Leiter Prof. Dr. med. Michael Sander,
des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Gutachter: Prof. Dr. med. Matthias Wolff

Gutachter: Prof. Dr. med. Florian Wagenlehner

Tag der Disputation: 13.12.2019

Erklärung zur Dissertation

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Ort, Datum

Unterschrift

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Begriffsdefinition	1
1.2	Epidemiologie und ökonomische Auswirkungen der Sepsis	1
1.3	Definition der Sepsis	3
1.3.1	Das Bild der Sepsis in der Öffentlichkeit	3
1.3.2	Bisherige und aktuelle Konsensusdefinitionen der Sepsis	3
1.4	Grundsätze der Sepsis-Behandlung	6
1.5	Pathophysiologie der Sepsis	7
1.6	Biomarker in der Sepsis	8
1.7	Leitsätze der Sepsistherapie	9
1.8	Ziel der Arbeit	10
1.8.1	Untersuchte Sepsis-Entitäten	11
1.8.2	Pneumogene Sepsis	11
1.8.3	Abdominale Sepsis	12
1.8.4	Urosepsis	12
1.9	Fragestellung	13
2	Material und Methoden	14
2.1	Studiendesign	14
2.2	Patientenkollektiv	14
2.3	Zielparameter	14
2.3.1	SOFA-Score	15
2.3.2	APACHE-II-Score	16
2.3.2.1	Acute Physiology Score	17
2.3.2.2	Age Point	18
2.3.2.3	Chronic Health Score	18
2.4	Ethikantrag	20
2.5	Datenakquise	20
2.6	Definition von Organversagen	22
2.7	Laborchemische Bestimmung von PCT	22
2.8	Statistische Auswertung	22
3	Ergebnisse	24
3.1	Patientenkollektiv	24
3.2	Biometrische und demographische Zusammensetzung	25
3.2.1	Patientenalter	25
3.2.2	Patientengeschlecht	26
3.2.3	Body Mass Index (BMI)	27

3.3	Verlauf der Biomarker PCT, CRP und Serumlaktat	28
3.3.1	Procalcitonin	28
3.3.2	C-reaktives Protein	30
3.3.3	Serumlaktat	31
3.4	Das klinische Outcome bei verschiedenen Sepsisformen	32
3.4.1	Analyse des Behandlungsortes zum Zeitpunkt des Versterbens	33
3.4.2	Organversagen	34
3.4.3	Liegedauer	35
3.4.4	Beatmungsdauer und Beatmungshäufigkeit	39
3.5	Operative Versorgung	40
3.6	Intensivmedizinische Scores	41
3.7	Mikrobiologie	42
4	Diskussion	47
4.1	Unterschiede der Sepsisformen	47
4.2	Das Procalcitonin bei septischen Krankheitsbildern	48
4.3	Warum PCT bestimmen?	51
4.4	Procalcitonin bei urologischen Krankheitsbildern	52
4.5	Das klinische Outcome	54
4.6	Mikrobiologische Ergebnisse	56
4.7	Limitationen der Untersuchung	56
4.8	Schlussfolgerung	58
5	Zusammenfassung:	60
5.1	Summary	62
6	Anhänge	64
6.1	Poster der Studie, vorgestellt auf dem 18. Kongress der DIVI, 5-7.12.2018	64
6.2	Ethikantrag	65
6.3	Antwortschreiben der Ethikkommission	72
6.4	Abkürzungsverzeichnis (in Reihenfolge der Erwähnung)	73
6.5	Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen	75
6.6	Literaturverzeichnis	77
6.7	Danksagung	88

1 Einleitung

Was Medikamente nicht heilen, heilt das Schwert, was das Schwert nicht heilt, heilt das Feuer, was aber das Feuer nicht heilt, muss als unheilbar angesehen werden.

(Hippokrates 460-370 v.Chr.)

Den Genius der Vergangenheit in allen Ehren hat sich in den letzten Jahrhunderten die Medizin doch stetig weiterentwickelt. Die Sepsis als solches ist ein Krankheitsbild, das seit Beginn der Menschheit existiert. Das Wissen hierüber, die Therapieoptionen und die entsprechenden Auswirkungen auf den einzelnen Betroffenen und die Gesellschaft haben sich allerdings erst im Laufe der vergangenen Jahrzehnte rapide verändert und weiterentwickelt.

1.1 Begriffsdefinition

Der Begriff Sepsis stammt von dem griechischen Wort „σηπω“, was mit „Fäulnis“ übersetzt werden kann und bereits von Hippokrates eingeführt wurde.

Unter allen auf einer heutigen modernen Intensivstation therapierten Krankheitsbildern ist die Behandlung von Patienten mit einer Sepsis sicherlich die komplexeste und anspruchsvollste Herausforderung. Neben der großen Anzahl an Ursachen, Ausgangspunkten und Erregern ist es die Komplexität der Zusammenhänge und Auswirkungen auf einen menschlichen Organismus, die eine suffiziente Therapie deutlich erschwert.

1.2 Epidemiologie und ökonomische Auswirkungen der Sepsis

Die „Leitlinie Sepsis“ der Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V. gibt an, dass in Deutschland jährlich 154.000 Menschen an einer Sepsis erkranken. Insgesamt ergibt sich hieraus die dritthäufigste Todesursache hierzulande nach dem Myokardinfarkt und der dekompensierten Herzinsuffizienz¹. Die „INSEPT-Studie“ aus dem Jahr 2016 ergab eine Punktprävalenz bei auf Intensivstationen aufgenommenen Patienten von 17,9%. Von den eingeschlossenen 11.883 Patienten auf den untersuchten 133 deutschen Intensivstationen wiesen 12,6% der Fälle eine schwere Sepsis oder einen septischen Schock nach der Definition von 2003 auf². Damit wird die gegenwärtige Inzidenzrate mit 11,64 pro 100.000 Einwohner angegeben³. Im Rahmen des demographischen Wandels und moderner Diagnosekriterien zeigte sich zuletzt eine jährliche Zunahme der Inzidenz septischer Krankheitsbilder von 5,7%⁴. So gibt, wie in der nachstehenden Tabelle (Tabelle 1) dargestellt,

eine Verlaufsstudie der Jahre 2007 bis 2013 eine Übersicht über die deutlich steigenden Fallzahlen⁵. Trotz kontinuierlicher Verbesserung der Therapieregime, Antibiotikastrategien und apparativen Organersatzverfahren wird von der INSEPT-Studie für den septischen Schock weiterhin eine Mortalität zwischen 44,3-50,9% für den Beobachtungszeitraum 2007-2013 angegeben⁶.

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Sepsis inklusiver schwere Sepsis und septischer Schock							
Fälle	200535	201985	214615	230952	240470	256918	279530
Todesfälle	54169	54829	56992	61068	61243	63419	67849
Adjustierte Rate/100 000 Einwohner	256	255	267	283	296	311	335
Krankenhaussterblichkeit	27,0	27,1	26,6	26,4	25,5	24,7	24,3
Schwere Sepsis inkl. Septischer Schock							
Fälle	53722	62374	71642	87973	96558	105130	115421
Todesfälle	26606	30712	34269	42084	44513	46666	50349
Adjustierte Rate/100 000 Einwohner	69	79	89	107	119	127	138
Krankenhaussterblichkeit	49,5	49,2	47,8	47,8	46,1	44,4	43,6
Septischer Schock							
Fälle	-	-	-	22326	27151	30688	33815
Todesfälle	-	-	-	13616	16143	18024	19891
Adjustierte Rate/100 000 Einwohner	-	-	-	27	33	37	40
Krankenhaussterblichkeit	-	-	-	61,0	59,5	58,7	58,8

Tabelle 1

Übersichtstabelle der Ergebnisse der "INSEPT"-Studie zu der Inzidenz und dem Outcome von septischen Krankheitsbildern auf deutschen Intensivstationen. Unterschieden wird nach den drei Entitäten „Sepsis“, „schwere Sepsis“ und „septischer Schock“. Es zeigt sich ein kontinuierlicher Anstieg der Gesamtzahlen bei dezent rückläufiger Letalitätssrate. Aus²

In Anbetracht dieser Zahlen lässt sich unschwer erahnen, was für ein enormes Interesse an der Verbesserung der Therapieoptionen für dieses Krankheitsbild besteht. Neben dem persönlichen Leid der Betroffenen und ihrer Angehörigen sind es auch die immensen ökonomischen Folgen, die die Priorität der Versorgungsqualität von kritisch Erkrankten in den Mittelpunkt einer Unzahl von klinischen Studien und Forschungsprojekten rücken. So ergab eine ältere Untersuchung aus dem Jahr 2002 durchschnittliche Behandlungskosten von 23.300€ pro Patient⁷, wobei sich dieser Betrag im Laufe der letzten Jahre durch moderne kostenintensive Therapieverfahren wie zum Beispiel Immunglobulingaben und Antinfektiva der neusten Generation deutlich erhöht hat. Im Jahr 2013 beliefen sich die Kosten pro Einzelfall bereits auf 27.467,92€. Die Gesamtkosten pro Jahr in Deutschland erhöhten sich in diesem Zeitraum von ca. 5 Milliarden Euro auf 7,7 Milliarden Euro an

direkten Behandlungskosten^{5,8}. In einer Erhebung aus US-Amerikanischen Krankenhäusern ergaben sich im Jahr 2013 Gesamtkosten für die Behandlung septischer Patienten von 24 Milliarden US-Dollar, und damit ein Anteil von 13% der Kosten aller Behandlungen. Dabei wiesen lediglich 3,6% der Behandelten ein septisches Krankheitsbild auf⁹. Eine aktuelle Studie rechnet derzeit weltweit mit 31,5 Millionen Fällen einer Sepsis und 19,4 Millionen Fällen einer schweren Sepsis. Daraus resultieren 5,3 Millionen Todesfälle jährlich¹⁰. Als Vergleich: Das „Institute for Economics and Peace, IEP“ berechnete für das Jahr 2014 global insgesamt 200.000 Todesopfer durch Kriegshandlungen¹¹.

1.3 Definition der Sepsis

1.3.1 Das Bild der Sepsis in der Öffentlichkeit

Doch was genau ist dieses in der Öffentlichkeit so wenig beachtete Krankheitsbild? Denkt doch der Großteil der Bevölkerung bei dem Wort „Blutvergiftung“ an eine zwar bedrohliche Situation nach Eintritt von Erregern in den Körper mit dem Fortschreiten einer auf der Haut erkennbaren Reaktion, die, wie aus dem berühmten Kinderroman „Michel aus Lönneberga“ von Astrid Lindgren bekannt, bei Erreichen des Herzens zum Tode führt¹². Das sich hinter diesem Begriff jedoch eine wie beschrieben sehr häufige und in der Intensivmedizin allgegenwärtige Entität verbirgt, bleibt in der Öffentlichkeit weitestgehend unbekannt. Krankheitsbilder wie der Myokardinfarkt oder auch potentiell letale Unfälle sind sowohl in der allgemeinen Wahrnehmung als auch in der medialen Verbreitung um Längen populärer und besser bekannt. In Anbetracht der bereits beschriebenen Fallzahlen und ökonomischen Auswirkungen wird dieser Umstand dem Krankheitsbild der Sepsis mit all ihren Folgen in keiner Weise gerecht.

1.3.2 Bisherige und aktuelle Konsensusdefinitionen der Sepsis

Eine Sepsis wird nach der dritten internationalen Konsensusdefinition von 2016 als eine „lebensbedrohliche Organdysfunktion auf Boden einer Infektion“ beschrieben¹³ und löst damit die vorbestehende Definition aus dem Jahr 1992 ab. Hier wurde die Sepsis als bestätigt definiert, wenn die sogenannten SIRS-Kriterien (über Abweichungen der Atem- und Herzfrequenz, der Körpertemperatur und der Leukozytenzahl) erfüllt wurden und zusätzlich eine Infektion vorlag (Abb. 1). Bei zusätzlichem Auftreten von Organversagen wurde von einer schweren Sepsis gesprochen¹⁴. Kam eine auf Volumentherapie refraktäre Hypotension hinzu lag demnach ein septischer Schock vor.

Bisherige Definition: Konsensuskonferenz des American College of Chest Physicians (ACCP) und der American Society of Critical Care Medicine (SCCM) im Jahre 1992 gelten folgende Definitionen und Begrifflichkeiten:

<p>1. Nachweis einer Infektion mittels mikrobiologischem Nachweises oder anhand klinischer Kriterien</p>	<p>2. SIRS (systemic inflammatory response syndrome), mindestens zwei erfüllte Kriterien Krankheitsbild mit systemischer Reaktion, bei dem mindestens zwei der nachfolgenden Kriterien erfüllt werden: Fieber oder Hypothermie (>38°C bzw. < 36°C), gemessen rektal, intravasal oder intravesikal Tachycardie (>90/min) Tachypnoe oder Hyperventilation (>20/min bzw. paCO₂ < 33mmHg) Leukozytose oder Leukopenie (>12.000/mm³ bzw. <4000/mm³) oder < 10% unreife Neutrophile im Blutbild</p>	<p>3. Akute Organdysfunktion, mindestens ein erfülltes Kriterium Akute Enzephalopathie (Vigilanzminderung, Desorientiertheit, Unruhe, Delir) Relative oder absolute Thrombozytopenie (Abfall um mehr als 30% oder Thrombozytenzahl < 100.000/mm³) Arterielle Hypoxämie (paO₂ <75mmHg unter Raumluft oder Kottient aus paO₂ und FiO₂ von <250mmHg unter Sauerstoffapplikation) Renale Dysfunktion (Diurese <0,5 ml/kg/h über mindestens zwei Stunden unter ausreichender Volumensubstitution bzw. Anstieg des Serumkreatinins über das zweifache des Referenzbereiches) Metabolische Azidose (base excess < -5 mmol/l oder Laktatanstieg < 1,5fach über den Referenzbereich)</p>
--	--	---

Abb. 1

Definition und Kriterien der Sepsis nach der Konsensuskonferenz von 1991¹⁵.

Um die neusten Erkenntnisse der Pathobiologie zu respektieren und eine Abgrenzung von einer unkomplizierten Infektion zu gewährleisten wurde die Definition der Sepsis ab 2014 von der „European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)“ und der „Society of Critical Care Medicine (SCCM)“ überarbeitet. Im Jahr 2016 wurden die neuen Kriterien veröffentlicht. Weiterhin wird das Krankheitsbild als lebensbedrohliche Organdysfunktion als Folge einer überschießenden Reaktion eines Wirtes auf eine Infektion beschrieben.

Organdysfunktionen werden anhand Veränderungen des etablierten SOFA-Scores (Tabelle 2) ermittelt. Eine akute Erhöhung des Score-Wertes um 2 oder mehr Punkte bei nachgewiesener Infektion definiert eine Sepsis. Ein septischer Schock liegt vor, wenn unter adäquater Volumentherapie der arterielle Mitteldruck unter 65 mmHg liegt und das

Serumlaktat auf mehr als 2 mmol/L angestiegen ist. Die derzeit als adäquat definierte Volumentherapie wird mit 30 ml/kg/KG kristalloider Infusionslösung innerhalb der ersten drei Stunden der Therapie angegeben¹⁶. Ist nach entsprechender Volumentherapie eine Katecholamintherapie zur Aufrechterhaltung einer suffizienten Kreislaufsituation notwendig und zeigt sich zudem eine Laktatämie sind die Kriterien für einen septischen Schock erfüllt.

Hier sei allerdings erwähnt, dass in den aktuellsten Untersuchungen ein eher volumenrestriktives und vasopressorlastiges Regime einen Überlebensvorteil bringen könnte¹⁷. Die bisherigen SIRS-Kriterien (s.o.) dienen weiterhin der Identifikation einer Infektion und können als Nebenkriterien angesehen werden¹³. In dem nachfolgenden Abschnitt „Material und Methoden“ wird hierauf näher eingegangen.

SOFA-Score:

Table 1. Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assessment Score^a

System	Score				
	0	1	2	3	4
Respiration					
Pao ₂ /Fio ₂ , mm Hg (kPa)	≥400 (53.3)	<400 (53.3)	<300 (40)	<200 (26.7) with respiratory support	<100 (13.3) with respiratory support
Coagulation					
Platelets, ×10 ³ /μL	≥150	<150	<100	<50	<20
Liver					
Bilirubin, mg/dL (μmol/L)	<1.2 (20)	1.2-1.9 (20-32)	2.0-5.9 (33-101)	6.0-11.9 (102-204)	>12.0 (204)
Cardiovascular					
MAP ≥70 mm Hg	MAP ≥70 mm Hg	MAP <70 mm Hg	Dopamine <5 or dobutamine (any dose) ^b	Dopamine 5.1-15 or epinephrine ≤0.1 or norepinephrine ≤0.1 ^b	Dopamine >15 or epinephrine >0.1 or norepinephrine >0.1 ^b
Central nervous system					
Glasgow Coma Scale score ^c	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal					
Creatinine, mg/dL (μmol/L)	<1.2 (110)	1.2-1.9 (110-170)	2.0-3.4 (171-299)	3.5-4.9 (300-440)	>5.0 (440)
Urine output, mL/d				<500	<200

Abbreviations: Fio₂, fraction of inspired oxygen; MAP, mean arterial pressure; Pao₂, partial pressure of oxygen.

^a Adapted from Vincent et al.²⁷

^b Catecholamine doses are given as μg/kg/min for at least 1 hour.

^c Glasgow Coma Scale scores range from 3-15; higher score indicates better neurological function.

Tabelle 2

Tabellarische Darstellung des 1996 eingeführten SOFA-Scores. Verschiedenen Organsystemen und deren sepsisbedingter Einschränkung ist je nach Schwere ein Punktwert zugeordnet. Neben der Erfassung von Organkomplikationen ist hierüber eine Aussage hinsichtlich des Outcomes möglich¹⁸.

Ebenfalls neu eingeführt wurde der so genannte „Quick-SOFA“-Score als Instrument, Patienten mit einer Infektion und möglicherweise beginnender Sepsis zügig zu identifizieren. Hierbei werden lediglich die Parameter „Atemfrequenz“ ($\geq 22/\text{min}$), „Vigilanzveränderung“ und „systolischer Blutdruck“ ($\leq 100\text{mmHg}$) herangezogen. Geschultem ärztlichen aber auch pflegerischen Personal soll hiermit erleichtert werden, sepsisgefährdete Patienten rasch einer intensivmedizinischen Überwachung und entsprechenden Therapieoptionen zuzuführen.

1.4 Grundsätze der Sepsis-Behandlung

Entscheidend für die erfolgreiche Therapie eines septischen Krankheitsbildes ist die unverzügliche Diagnosestellung und Einleitung einer entsprechenden Sepsistherapie. Diesem Aspekt muss ein großes Augenmerk zukommen, ist doch seit langem bekannt, dass eine Verzögerung des Therapiebeginnes bei septischen Patienten zu einer deutlichen Erhöhung der Mortalität und Letalität führt. Es wird weiterhin von der „golden hour“ gesprochen, in der eine zielgerichtete Therapie begonnen werden muss, um das bestmögliche Outcome zu gewährleisten¹⁹. Nach Diagnosestellung ist im Anschluss an die Abnahme mikrobiologischer Proben (Blutkulturen und dem vermuteten Fokus entsprechend Urin, Sputum, Bronchial- oder Trachealsekret, Wundabstriche, Sekret aus Laschen oder Drainagen) unverzüglich mit einer fokuserorientierten Antibiotikatherapie zu beginnen. Zudem muss eine Kreislaufstabilisierung mit adäquater Volumensubstitution und Vasopressoren begonnen werden. Führend ist hierbei weiterhin die kontinuierliche Gabe von Noradrenalin. Bei Notwendigkeit hoher Dosen oder bekanntem pulmonalen Hypertonus kommt Vasopressin als weiterer Vasopressor in Betracht. Zudem ergibt sich aus einer vorliegenden kardialen Insuffizienz die Indikation für inotropiesteigernde Katecholamine wie Dobutamin¹⁶. Klinisch finden hier auch Phosphodiesterasehemmer wie Milrinon oder der Kalzium-Sensitizer Levosimendan Verwendung^{20,21}.

Während der letzten Jahre gab es immer wieder verschiedenste neue therapeutische Ansätze um den Verlauf eines septischen Krankheitsbildes positiv zu beeinflussen. So wurden zeitweise Selen, Hydrocortison oder auch aktiviertes Protein C adjuvant eingesetzt. Allerdings zeigten sämtliche Untersuchungen keinen Benefit dieser Strategien und entsprechend wurden diese Ansätze nicht weiterverfolgt.

1.5 Pathophysiologie der Sepsis

In den letzten drei Jahrzehnten wurden immer tiefergreifendere Untersuchungen zu der Pathophysiologie der Sepsis durchgeführt. Die Dysbalance zwischen pro- und antiinflammatorischen Reaktionen steht dabei im Forschungsmittelpunkt. So wurden Reaktionsmuster auf pathogene Erregerbestandteile, so genannte „pathogen associated molecular patterns“, PAMPs beschrieben. Dies können sowohl Lipopolysaccharide, Peptidoglycane, Lipopeptide oder bakterielle DNS-Bestandteile sein, die an spezifischen, auf körpereigenen Immunzellen exprimierten Rezeptoren („Pattern recognition receptors PRR wie zum Beispiel führend untersucht der „toll like receptor“) binden und eine Immunantwort auslösen. Demgegenüber stehen durch die Entzündungsreaktion (aber auch durch Trauma, Verbrennung, Gewebnekrose) freigesetzte endogene Zellbestandteile die als „danger associated molecular patterns“, DAMPs) bezeichnet werden und ebenfalls über Interaktionen mit den PR-Rezeptoren eine weitere Verstärkung der Immunreaktion hervorrufen²². Eine herausragende Stellung in der Entwicklung eines septischen Krankheitsbildes kommt der Störung der Mikrozirkulation zu. Der Funktionsverlust der endothelialen Barriere ist neben der Dysregulation der Vasomotorik hierbei als führender Pathomechanismus anzusehen. Unter den vielzähligen Rezeptoren der Endothelzellen finden sich unter anderem auch hier die beschriebenen „PRRs“ und Zytokinrezeptoren. Eine Aktivierung führt zu einer Steigerung der induzierbaren Stickstoffmonoxid-Synthase (iNOS), die für eine direkte Vasodilatation verantwortlich ist. Die aktivierten Endothelzellen verlieren zudem über eine Lockerung der interzellulären Verbindungen (Tight Junctions) ihre Dichtigkeit und es kommt im Rahmen der Permeabilitätssteigerung zu dem sogenannten „Capillary leak syndrome“ mit Austritt von intravasaler Flüssigkeit in das Interstitium^{23,24}.

Trotz der durch das endothelial freigesetzte NO bedingten Vasodilatation der großen Arteriolen kommt es in der kapillären Endstrombahn zu einer Mikrozirkulationsstörung mit Gewebshypoxie. Ursächlich hierfür sind die sepsisbedingte Gerinnungsaktivierung durch gesteigerte Expression des Proteins „Tissue factor“ auf Monozyten und Endothelzellen²⁵ und die eingeschränkte Deformierbarkeit von Erythrozyten. Hinzu kommt ein proteolytischer Abbau der endothelständigen Glykokalix, Leukozyten und Thrombozyten aggregieren und verlegen die Endstrombahn. Diese Mechanismen führen synergistisch zu einer Mikroembolieneigung und einem Ausfall der Mikroperfusion²³.

Als zusätzlicher Faktor müssen die Auswirkungen der Sepsis auf die Makrozirkulation erwähnt werden. Über eine bei ungefähr 20% aller an einer Sepsis erkrankten Patienten auftretende septische Kardiomyopathie kommt es zu einem Abfall des Herzzeitvolumens und darüber zu einer zusätzlichen Störung der Mikro- und Makrozirkulation²⁶. All diese Effekte führen schlussendlich zu einer Minderperfusion von Organen mit konsekutivem Funktionsverlust bis hin zum Multiorganversagen.

1.6 Biomarker in der Sepsis

Eine rein laborchemische Definition der Sepsis ist nicht möglich. Die verschiedenen Konstellationen von Entzündungsparametern, Immunglobulinen und Stoffwechselmarkern sind zu unspezifisch um alleinig eine Diagnose sichern zu können. Lediglich dem sogenannten Procalcitonin (PCT) kommt hier eine gewisse Sonderrolle zu. Eine klinische Anwendung dieses Parameters findet seit 1993 statt²⁷. In einer Vielzahl von Untersuchungen konnte so zum Beispiel eine Korrelation zwischen diesem Parameter und der zeitlichen Steuerung der Antibiotikatherapie hergestellt werden. Allerdings ist der anfangs als „Sepsis-Marker“ deklarierte Laborwert nach aktuellen Erkenntnissen nicht ausschließlich Sepsis-spezifisch. Auch ein Patient nach Polytrauma oder großem chirurgischen Eingriff kann erfahrungsgemäß deutlich erhöhte Procalcitoninwerte aufweisen²⁸. Das Procalcitonin ist ein endogenes Protein aus 116 Aminosäuren²⁹. Vorrangiger Produktionsort sind die C-Zellen der Schilddrüse. Bei gesunden Individuen ist die extrathyreoidale Transkription des codierenden CALC-1-Gens supprimiert³⁰. Bei Kontakt mit bakteriellen Endotoxinen, Lipopolysacchariden oder Stimulation durch proinflammatorische Zytokine wie TNF α , IL-1b oder IL6 kommt es zu einer ubiquitären Amplifikation der CALC-1-Expression mit konsekutivem Anstieg der PCT-Ausschüttung aus einer Vielzahl verschiedener extrathyreoidaler Gewebe wie Leber, Nieren, Bauchspeicheldrüse und Leukozyten³⁰.

Laborchemisch gelten Werte unter 0,5 $\mu\text{g/l}$ als unauffällig. Die physiologische Rolle des PCT im menschlichen Körper ist seit Jahren Forschungsobjekt. Es zeichnen sich ebenso immunmodulatorische als auch vasoaktive Effekte ab.

So ist mittlerweile eine Einflussnahme auf die Monozytenmigration und Ausschüttung vasoaktiver Substanzen nachgewiesen worden^{31,32}. Anders als bei dem thyreoidalen Calcitonin zeigt sich bei dem extrathyreoidal freigesetzten PCT keine Wirkung auf die Kalziumhomeostase.

Bereits 2 bis 4 Stunden nach Ausbruch einer Infektion können erhöhte Blutwerte gemessen werden. Die Spitzenkonzentrationen werden bei septischen Krankheitsbildern nach 24-48 Stunden erreicht. Zusammenfassend kann also gesagt werden, dass Procalcitonin zur Diagnosesicherung einer Sepsis aussagekräftiger ist als die eher unspezifischen Laborparameter C-Reaktives Protein, Leukozyten oder Laktat. Hohe PCT-Level sollten bei dem Verdacht auf eine generalisierte Entzündungsreaktion Anlass für eine Fokussuche und den Beginn einer empirischen Therapie sein³².

Andere proinflammatorische Zytokine wie TNF α , IL-6, IL-10 und das CPR zeigen zwar einen teilweise früheren Anstieg, das PCT ist aber aufgrund seiner längeren Halbwertszeit von 25-30 Stunden³³ und seiner positiven Korrelation mit der Krankheitsschwere der aktuell etablierteste verfügbare Sepsismarker.

1.7 Leitsätze der Sepsistherapie

Je nach klinischem Gesamtbild ist eine Überwachung und Therapie auf einer Intensivstation notwendig. Nach den oben bereits genannten, initial von Rivers beschriebenen Algorithmen (early goal directed therapy) erfolgt zunächst eine mikrobiologische Probensicherung, der Beginn einer (kalkulierten) Antibiotikatherapie, eine bilanzierte Volumen- und Katecholamintherapie, Optimierung des Sauerstoffangebots mit großzügiger Indikationsstellung für assistierte oder invasive Beatmung und eine Bilanzierung der Ein- und Ausfuhr³⁴. Adjuvant wird eine Ernährungstherapie mit engmaschiger Blutzuckerkontrolle, situativer Physiotherapie und Behandlung von etwaigen Begleiterkrankungen durchgeführt.

Die initial für die Therapie einer Sepsis im Rahmen einer ventilatorassoziierten Pneumonie (VAP) entwickelte „Tarragona-Strategie“ (s. Tabelle 3) wird heute als Leitfaden für die empirische antibiotische Behandlung aller septischen Patienten verwendet³⁵. Mit insgesamt fünf Kriterien versteht sich dieses Regime als diagnostischer und therapeutischer Entscheidungspfad für das Management von Infektionen und respektiert dabei sowohl patienteneigene als auch lokale Gegebenheiten.

Da sich die hier vorliegende Untersuchung auf die drei Krankheitsbilder „Urosepsis“, „pneumogene Sepsis“ und „abdominelle Sepsis“ bezieht sei nur der Vollständigkeit halber erwähnt, dass neben den oben genannten Formen weitere Ursachen von septischen Erkrankungen möglich sind. Führend sind hier katheterassoziierte, dentogene, Haut- bzw. weichteilassoziierte oder intrakranielle Foci zu beachten.

Table 2 Tarragona strategy. (Modified from Sandiumenge et al. [125])		
Core element		Explanation
1	Look at your patient	Infection? → search for the infection/pathogen diagnostics
		Preexisting disease?
		Immune status?
		Risk of an MDR pathogen? (Antibiotic pretreatment, frequent hospitalization, known MDR colonization, travel in MDR pathogen endemic regions)
2	Listen to your hospital	Surveillance: Knowledge of local pathogens/resistance phenotypes, ABS measures
3	Hit hard and early	High-dose application of a broad-spectrum antibiotic (≤1 h), combination therapy as appropriate
4	Get to the point	Assumed infection → PK/PD profile and tissue penetration of the antibiotic
5	Focus	Reevaluation of treatment at regular intervals
		De-escalate if possible
		Escalate if clinically and/or microbiologically necessary

With a total of five relevant points, the Tarragona strategy represents a structured diagnostic and therapeutic pathway for the management of infections. Although originally developed as a guideline for treatment of ventilation-associated pneumonia, the concept is also suitable for treatment of sepsis

ABS antibiotic stewardship program, **MDR** multidrug-resistant gram-negative pathogens, **PK/PD profile** substance-specific pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of an antibiotic ⁴

Tabelle 3

Die Tabelle gibt eine Übersicht über die 5 Kriterien der „Tarragona-Strategie“ und gibt damit Denkanstöße als Entscheidungshilfe für die Auswahl einer kalkulierten Antibiotikatherapie. Neben einprägsamen Schlagwörtern werden so patientenspezifische und lokale Aspekte berücksichtigt.

1.8 Ziel der Arbeit

Ziel dieser Arbeit soll es sein, einen Vergleich der Kinetik und Maximalwerte des Procalcitonins bei Sepsen unterschiedlicher Genese durchzuführen. In der heutigen Intensivmedizin wird eine Vielzahl unterschiedlicher Krankheitsbilder therapiert. Je nach spezifischem Fachbereich ergeben sich entsprechend stark voneinander abweichende Ausgangspunkte für septische Verläufe. In der vorliegenden Arbeit erfolgt ein Vergleich der drei Sepsisentitäten „Urosepsis“, „abdominale Sepsis“ und „pneumogene Sepsis“ hinsichtlich definierter Kriterien, die im weiteren Verlauf definiert werden.

Vergleicht man den klinischen Verlauf und die laborchemisch messbaren Auswirkungen der verschiedenen Sepsen, fallen deutliche Unterschiede auf. So dramatisch sich eine Urosepsis zu Beginn manifestiert, so schnell klingen häufig die Symptome nach Fokussanierung und unter adäquater Volumen- und Antibiotikatherapie wieder ab. Zudem zei-

gen sich regelmäßig massiv erhöhte PCT-Spiegel, die die Werte bei Sepsen anderer Genese deutlich überragen. Diese empirische Beobachtung soll retrospektiv anhand der auf den Intensivstationen des Universitätsklinikums Gießen behandelten Patienten belegt werden.

1.8.1 Untersuchte Sepsis-Entitäten

Zunächst erfolgt ein näherer Blick auf die unterschiedlichen für diese Arbeit untersuchten Sepsis-Formen. Laut aktuellen Untersuchungen gehen bis zu 60% aller schwer verlaufenden Sepsen auf eine Infektion der unteren Atemwege zurück. Etwa 25% haben ihren Ursprung im Bereich des Abdomens³⁶. Der Urosepsis kommen 5-7% zu³⁷. Die verbleibenden Fälle werden überwiegend durch Infektionen der Haut und des Weichteilgewebes oder durch medizinische Katheter verursacht.

1.8.2 Pneumogene Sepsis

Von einer pneumogenen Sepsis wird gesprochen, wenn eine Infektion der unteren Atemwege ein generalisiertes Ausmaß annimmt und nach den oben genannten Kriterien eine Sepsis auslöst. Nach den Richtlinien der „Deutschen Gesellschaft für Pneumologie, DGP“ aus dem Jahr 1997 wird eine Pneumonie nach folgenden Kriterien definiert³⁸:

Hauptkriterium:

-neues Infiltrat im Röntgen-Thorax

Nebenkriterien (mindestens 2 erforderlich):

-Fieber $>38,4^{\circ}\text{C}$ oder Hypothermie $<36,6^{\circ}\text{C}$

-Leukozyten $>10.000/\text{ul}$ oder Leukopenie $<4.000/\text{ul}$

-purulentes Sputum

-physikalische Zeichen (Dämpfung, Rasselgeräusche, etc.)

-Nachweis eines typischen Erregers

Eine Pneumonie ist hierzulande der häufigste Fokus für eine Sepsis. Eine Berechnung der Gesamtinzidenz der Pneumonie ist bei häufiger ambulanter Behandlung und hoher Dunkelziffer schwierig. Angegeben werden hier zwischen 370 und 1010 Fälle pro 100.000 Einwohner pro Jahr³⁹.

Unterschieden werden kann zwischen einer ambulant erworbenen (community acquired pneumonia, CAP) und einer nosokomialen Form (hospital acquired pneumonia, HAP).

Die nationale Prävalenzstudie aus dem Jahr 2011 gibt an, dass es sich bei 18,7% aller nosokomialer Infektionen um Pneumonien handelt⁴⁰.

Ursächlich ist ein sehr unterschiedliches Erregerspektrum. Werden die ambulant erworbenen Pneumonien überwiegend von Pneumokokken oder Haemophilus influenzae ausgelöst stehen demgegenüber Staphylokokken, Enterokokken und Pseudomonaden führend auf der Liste der im Krankenhaus erworbenen Form⁴¹. Entsprechend unterscheiden sich auch die Behandlungsstrategien, insbesondere die Antibiotikatherapie wesentlich voneinander.

1.8.3 Abdominale Sepsis

Die Ursachen für septische Verläufe einer abdominalen Entzündung variieren stark je nach Region und Alter der Patienten. Sind in afrikanischen Ländern Erkrankungen wie Thyphus oder ein Bauchtraumata führend ist es hier eher eine perforierte Appendizitis, andere Hohlorganperforationen (Magen, Duodenum, Sigma) oder Folgen eines Baucheingriffes die der Erkrankung zu Grunde liegen. Das zu findende Keimspektrum erstreckt sich von Colibakterien über Streptokokken bis hin zu Anaerobiern und Enterokokken⁴². Grundsatz der Therapie ist eine Fokussanierung, im Umfeld der operativen Intensivmedizin in aller Regel eine chirurgische Intervention oder die interventionelle Einlage einer Drainage. Zusätzlich ist eine möglichst dem lokalen Resistenzspektrum und dem Fokus entsprechende antiinfektive Therapie angezeigt.

1.8.4 Urosepsis

Je nach geographischer Verteilung gehen bis zu 31% der septischen Krankheitsbilder auf Infektionen des Urogenitaltraktes zurück⁴³. Bei einem progressiven demographischen Wandel ist hierbei mit einem kontinuierlichen Anstieg der Fallzahlen im Laufe der nächsten Jahre zu rechnen. Die wesentlichen Risikofaktoren für eine Erkrankung sind hohes Lebensalter, weibliches Geschlecht, Diabetes Mellitus, eine vorbestehende Immunsuppression oder ein chronisches Nierenversagen⁴⁴.

Die mit Abstand häufigste Ursache einer Urosepsis ist eine obstruktive Uropathie⁴⁵. Hier sind vorrangig eine Urolithiasis, Prostataadenome und urogenitale Neubildungen zu nennen. Auch angeborene anatomische Anomalien oder Eingriffe an den ableitenden Harnwegen können zu einer Abflussbehinderung und konsekutiver bakterieller Kontamination

führen⁴⁶. Zur Diagnosesicherung werden die oben erwähnten Kriterien herangezogen. Nachfolgend ist eine möglichst rasche Identifikation des zugrundeliegenden Problems notwendig. Hierfür bietet sich bei vermutetem urologischem Fokus zunächst eine Sonographie der Nieren und der ableitenden Harnwege an. Wenn sich kein sicherer Befund erheben lässt ist eine radiologische Darstellung im Sinne einer Computertomographie indiziert. Bei der obstruktiven Uropathie ist häufig eine Rekanalisierung der Harnwege mittels transurethralem beziehungsweise suprapubischem Blasenkatheter, Doppel-J-Schienen oder perkutaner Nephrostomie notwendig. Nach Abnahme von Urin- und Blutkulturen wird frühestmöglich eine kalkulierte Antibiotikatherapie begonnen. Je nach lokaler Resistenzsituation und vermutetem Fokus kommen hierbei in erster Linie β -Laktampencilline, Gyrasehemmer oder Carbapeneme in Betracht. Als häufigster bakterieller Erreger einer Urosepsis lässt sich laut Literatur in 52% der Fällen Escherichia Coli nachweisen. Zweithäufigster Keim sind Proteus-Spezies, gefolgt von Enterobacterien und Klebsiellen. Grampositive Erreger machen nur ca. 5% der Fälle aus⁴⁷.

1.9 Fragestellung

Da sich die Behandlungsregime für die verschiedenen Sepsis-Entitäten bezüglich Fokusanierung, Antibiose und supplementärer Therapie deutlich unterscheiden ist eine frühestmögliche Identifikation eines Fokus zwingend notwendig. Da bei meiner langjährigen Tätigkeit auf einer operativen Intensivstation empirisch ein Zusammenhang zwischen der Höhe des laborchemisch bestimmten Procalcitoninspiegels und einer urologischen Grunderkrankung als Ausgangspunkt für eine Sepsis auffällig waren soll in dieser Arbeit untersucht werden, ob ein statistisch nachweisbarer Unterschied zwischen den Procalcitoninspiegeln bei pneumogener Sepsis, abdomineller Sepsis und Urosepsis besteht. Als Nebenzielparameter werden zudem die Letalität und Krankenhausverweildauer als Marker des klinischen Outcomes untersucht, da sich auch hier klinisch eine positive Korrelation zwischen der Urosepsis und einem eher günstigen Verlauf zeigt. Als weitere Nebenkriterien wurden die Laborwerte „Serumlaktat“ und „C-reaktives Protein“ sowie Daten wie das Patientenalter, Geschlecht, Größe, Gewicht, Beatmungsdauer, Erregerspektrum, Organversagen und die intensivmedizinischen Scores wie „APACHE II“ und „SOFA“ erfasst.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

In der vorgelegten Untersuchung handelt es sich um eine monozentrische retrospektive Datenanalyse. Grundlage sind die elektronischen Patientenakten der operativen beziehungsweise der pulmonologischen Intensivstation des Universitätsklinikums Gießen (ICU-Data, Firma IMESO IT, Robert-Bosch-Straße 14, 35398 Gießen). Zusätzlich wurden Parameter aus dem bisherigen Datenverwaltungssystem KAOS (AKAD Klinikum Gießen und Marburg, Standort Gießen) erhoben.

2.2 Patientenkollektiv

Ausgewertet wurden Daten von Patientinnen und Patienten die zwischen dem 01.11.2010 und dem 31.12.2017 auf der operativen Intensivstation, der operativen Intermediatecare-Station oder der pulmonologischen Intensivstation des UKGM behandelt wurden. Einschlusskriterien waren die Diagnosen SIRS, Sepsis oder septischer Schock und ein gesicherter Fokus. Hier wurde nach den Kriterien „Urosepsis“, „abdominale Sepsis“ und „pneumogene Sepsis“ unterschieden. Eingeschlossen wurden nur erwachsene Probanden. Da es sich um eine retrospektive Datenanalyse handelt wurden weder Ausschlusskriterien noch Abbruchkriterien definiert.

2.3 Zielparameter

In der Auswertung der Intensivakten wurde eine Vielzahl von Einzelwerten erhoben. Als Hauptzielparameter wurden hierbei die Diagnose Sepsis, der septische Fokus und der im septischen Krankheitsbild maximal gemessene Procalcitoninspiegel erfasst. Als Nebenkriterien dienten weitere Laborwerte wie das Serumlaktat, C-reaktives Protein, sowie allgemeine Daten wie das Patientenalter, das Geschlecht und biometrische Daten wie Größe und Gewicht. Zudem wurden die Behandlungsdauer auf einer Intensivstation und die Länge des gesamten Krankenhausaufenthaltes und die Letalität protokolliert. Es erfolgte eine Erfassung der Intensivscorings „APACHE II“ und „SOFA“, der Beatmungsdauer, des Erregerspektrums, der Notwendigkeit und der Höhe einer Katecholamintherapie und eines eventuellen Organversagens.

2.3.1 SOFA-Score

Der SOFA-Score (Tabelle 4) ist ein Instrument der Evaluation von Organbeteiligung septischer Patienten¹⁸. Dabei steht „SOFA“ für sequential organ failure assesment. Erfasst werden die Funktionen von Atmung, Nervensystem, Herz- und Kreislauf, Leber, Gerinnung und Niere. Somit kann der Schweregrad eines septischen Organversagens beurteilt und der Verlauf gemessen werden.

Organsystem	Parameter	1	2	3	4
Atmung	PaO ₂ /FiO ₂	< 400 mmHg	< 300 mmHg	< 200 mmHg und künstliche Beatmung	< 100 mmHg und künstliche Beatmung
Nervensystem	Glasgow Coma Scale (GCS)	13–14	10–12	6–9	< 6
Herz-Kreislauf-System	(Dosierungen in µg/kg/min)	MAP < 70 mm/Hg	Dopamin ≤ 5 oder Dobutamin (beliebige Dosis)	Dopamin > 5 oder Adrenalin ≤ 0,1 oder Noradrenalin ≤ 0,1	Dopamin > 15 oder Adrenalin > 0,1 oder Noradrenalin > 0,1
Leber	Bilirubin	1,2–1,9 mg/dl [20-32 µmol/l]	2,0–5,9 mg/dl [33-101 µmol/l]	6,0–11,9 mg/dl [102-204 µmol/l]	> 12,0 mg/dl [> 204 µmol/l]
Gerinnung	Thrombozyten	< 15/nl	< 10/nl	< 50 /nl	< 20 /nl
Niere	Kreatinin	1,2–1,9 mg/dl [110-170 µmol/l]	2,0–3,4 mg/dl [171-299 µmol/l]	3,5–4,9 mg/dl [300-440 µmol/l] (oder Urin < 500 ml/d)	> 5,0 mg/dl [> 440 µmol/l] (oder Urin < 200 ml/d)

Tabelle 4

Übersicht über die Parameter und deren Bewertung in dem seit 1996 verwendeten SOFA-Score¹⁸.

Somit werden in dem SOFA-Score mehrere einzelne bereits lange etablierte Parameter zu einem Gesamtinstrument vereint, um Organsysteme zu beurteilen. Die Atmung wird mit dem sogenannten Horowitz-Quotienten⁴⁸ beurteilt. Das Verhältnis des arteriellen

Sauerstoffpartialdrucks und der Konzentration von Sauerstoff in dem inspiratorischen Gasgemisch ist seit langer Zeit ein etablierter Parameter zur Beurteilung des pulmonalen Gasaustausches und ein Hauptkriterium der ARDS-Einteilung⁴⁹.

Die Glasgow-Coma-Scale hingegen wird seit 1974 verwendet, um das Bewusstsein und damit die Funktion des zentralen Nervensystems eines Patienten zu beurteilen und stammt ursprünglich aus dem Bereich der Notfallmedizin⁵⁰.

Die verbleibenden Unterpunkte des SOFA-Scores beziehen sich auf laborchemische Parameter und deren allgemein akzeptierten Grenzwerte. Hierdurch lässt sich die Organfunktion von Leber und Niere einschätzen und eine Aussage zu der Blutgerinnung und deren eventuelle Einschränkung durch eine septische Mitbeteiligung gewinnen.

Anhand des errechneten Gesamtwertes ist eine Mortalitätsrate abschätzbar. So zeigt sich bei stationär behandelten Patienten mit einem SOFA-Score von ≥ 2 bereits eine Letalität von mehr als 10%⁵¹. Wie bereits in Kapitel 1.3.2. beschrieben, wird der SOFA-Score zudem in der aktuellen Konsensusdefinition der Sepsis verwendet.

2.3.2 APACHE-II-Score

Der APACHE-II-Score⁵² (acute physiology and chronic health evaluation) hingegen wird weit verbreitet verwendet um anhand von Labor- und Vitalparametern eine Aussage über Überlebenswahrscheinlichkeiten von Intensivpatienten treffen zu können⁵². Er setzt sich aus drei Untergruppen (acute physiology score, age points und chronic health points) zusammen. Es ergibt sich ein Gesamtzahlenwert der als Marker für die zu erwartende Letalität verwendet wird (Tabellen 5, 6 und 7).

2.3.2.1 Acute Physiology Score

		Abweichung nach oben					Abweichung nach unten				
Erhobene Werte	Punkte	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4	
Temp. rektal °C	≥ 41°	39 – 40,9°			38,5 – 38,9°	36 – 38,4°	34 – 35,9°	32 – 33,9°	30 – 31,9°	≤ 29,9°	
Art. Mitteldruck mmHg	≥ 160	130 – 159	110 – 129			70 – 109		50 – 69		≤ 49	
Herzfrequenz /min	≥ 180	140 – 179	110 – 139			70 – 109		55 – 69	40 – 54	≤ 39	
Atemfrequenz ¹⁾ /min	≥ 50	35 – 49			25 – 34	12 – 24	10 – 11	6 – 9		≤ 5	
Oxygenierung (Horo-witz Index) ²⁾	≥ 500	350 – 499	200 – 349			< 200 > 70	61 – 70		55 – 60	< 55	
pH	≥ 7,7	7,6 – 7,69			7,5 – 7,59	7,33 – 7,49		7,25 – 7,32	7,15 – 7,24	< 7,15	
Na ⁺ [mmol/l]	≥ 180	160 – 179	155 – 159	150 – 154		130 – 149		120 – 129	111 – 119	≤ 110	
K ⁺ [mmol/l]	≥ 7	6 – 6,9			5,5 – 5,9	3,5 – 5,4	3,0 – 3,4	2,5 – 2,9		< 2,5	
Kreatinin ³⁾ mg/dl	≥ 3,5	2,0 – 3,4	1,5 – 1,9			0,6 – 1,4		< 0,6			
Hämatokrit %	≥ 60		50 – 59,9	46 – 49,9		30 – 45,9		20 – 29,9		< 20	
Leukozyten (x1000)	≥ 40		20 – 39,9	15 – 19,9		3 – 14,9		1 – 2,9		< 1	
Glasgow Coma Scale (GCS)	Punkte = 15 - aktueller GCS										

1) Beatmung oder Spontanatmung

2) Wenn die FiO₂ ≥ 0,5 ist, dann ist die Alveolo-arterielle Sauerstoffdifferenz AaDO₂ zu berücksichtigen. Diese berechnet sich aus AaDO₂ (mmHg) = pAO₂ - paO₂ (alveolärer Sauerstoffpartialdruck - arterieller Sauerstoffpartialdruck) alternativ kann der Wert auch beim BGA-Gerät abgelesen werden. Bei einer FiO₂ < 0,5 wird der arterielle Sauerstoffdruck (paO₂ mmHg) berücksichtigt. Der erste Wert entspricht dem AaDO₂, der zweite dem paO₂

3) Bei akutem Nierenversagen (ANV) müssen die Punkte verdoppelt werden.

Tabelle 5

Übersicht über den “Acute Physiology Score”⁵³ als erster Bestandteil des APACHE-II-Scores. Verwendung finden sechs klinische Parameter (Körpertemperatur, arterieller Mitteldruck, Atem- und Herzfrequenz, Oxygenisierung und Vigilanz) sowie sechs laborchemische Werte (pH, Natrium, Kalium, Kreatinin, Hämatokrit und Leukozytenzahl)⁵⁴.

2.3.2.2 Age Point

Entsprechend dem Alter des Patienten wird ein Punktwert ermittelt.⁵³

Alter	≤ 44	45 – 54	55 – 64	65 – 74	≥ 75
Punkte	0	2	3	5	6

Tabelle 6

Anhand des Lebensalters eines Patienten ergibt sich ein Punktwert, der in die Gesamtwertung des APACHE-II-Scores eingeht.

2.3.2.3 Chronic Health Score

Operativer Status	Gesundheitsstatus	Punkte
Nicht operiert	In der Vorgeschichte finden sich Organinsuffizienz oder Immunschwäche*)	+5
	Immunkompetent <i>und</i> ohne schwere Organinsuffizienz in der Vorgeschichte	+0
Postoperativer Patient nach Notfall-OP	In der Vorgeschichte finden sich Organinsuffizienz oder Immunschwäche	+5
	Immunkompetent <i>und</i> ohne schwere Organinsuffizienz in der Vorgeschichte	+0
Postoperativer Patient nach Wahleingriff	In der Vorgeschichte finden sich Organinsuffizienz oder Immunschwäche	+2
	Immunkompetent <i>und</i> ohne schwere Organinsuffizienz in der Vorgeschichte	+0

*) Die Organinsuffizienz oder der immunsupprimierte Status müssen vor dem gegenwärtigen Krankenhausaufenthalt bekannt gewesen sein und dem nachfolgenden Kriterienkatalog entsprechen:

Leber	<ul style="list-style-type: none"> • Durch Biopsie gesicherte Zirrhose und • portaler Hochdruck <i>oder</i> • Obere gastrointestinale Blutungen in der Vorgeschichte, ausgehend von einem portalen Hochdruck <i>oder</i> • Vorhergehende Episoden mit hepatischer Insuffizienz/hepatischer Enzephalopathie/hepatischem Koma
Kardi- ovaskulär	<ul style="list-style-type: none"> • New York Heart Association Class IV
Atmung	<ul style="list-style-type: none"> • Chronische restriktive, obstruktive oder gefäßbedingte Erkrankungen, die mit einer schweren Einschränkung bei leichten Aufgaben einhergehen (z. B. Unfähigkeit Treppen zu steigen oder Haushalt zu führen) <i>oder</i> • chronische Hypoxie, Hyperkapnie, erworbene Polyzythämie, schwere pulmonale Hypertension (> 40mmHg) <i>oder</i> • Abhängigkeit von Beatmung
Niere	<ul style="list-style-type: none"> • chronische Dialyse
Immunschwäche	<ul style="list-style-type: none"> • Beim Patienten liegt infolge einer Therapie eine Schwächung der Abwehrkräfte vor. (Zum Bsp. Immunsuppression, Chemotherapie, Bestrahlung, langfristige oder hochdosierte Steroide) • Erkrankungen, die mit einer Immunschwäche einhergehen (z. B. Leukämie, Lymphom, AIDS)

Tabelle 7

Der „Chronic Health Score“⁵³ erhebt anhand von anamnestischen Daten bezüglich stattgehabter Operationen, immunologischer Grundsituation und dem Status der Organsysteme Leber, Kreislauf, Atmung und Niere einen Teilaspekt des „APACHE-II-Scores“.

Auswertung des Apache-II-Scores

Nach einer Beurteilungszeit von 24 Stunden werden anhand der drei Einzelinstrumente die jeweils schlechtesten Werte zur Berechnung des Gesamtscores addiert (Tabelle 8). Hieraus ergibt sich ein Bereich zwischen „0“ und „71“ Punkten, aus deren Anzahl die Sterbewahrscheinlichkeit abgeleitet werden kann.

0 - 4 = ~ 4% Todesrate	10 - 14 = ~ 15%	20 - 24 = ~ 40%	30 - 34 = ~ 75%
5 - 9 = ~ 8%	15 - 19 = ~ 25%	25 - 29 = ~ 55%	über 34 = ~ 85%

Tabelle 8

Nach Erfassung der einzelnen Subelemente des APACHE-II-Scores ergibt sich eine Gesamtpunktzahl, aus der sich eine Sterbewahrscheinlichkeit errechnen lässt. In der aktuellen, elektronischen Form (APACHE-III) ergibt sich eine Prognosewahrscheinlichkeit von 95%⁵⁵.

2.4 Ethikantrag

Der Ethikantrag für diese Studie wurde im April 2017 unter dem Aktenzeichen 48/17 bei der Ethik-Kommission des Fachbereiches Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen eingereicht. Am 27.04.2017 erfolgte die Vorstellung des Projekts bei der Sitzung der Ethik-Kommission unter dem Vorsitz von Prof. Dr. H. Tillmanns. Dem Vorhaben wurde stattgegeben und am 27.06.2017 die schriftliche Freigabe erteilt (s. Anlage 6.3).

2.5 Datenakquise

Um retrospektiv Patienten zu identifizieren, die mit einer der drei definierten Sepsisformen auf den beschriebenen Intensivstationen behandelt wurden waren unterschiedliche Methoden der Datenerhebung notwendig. Für die Detektion der im Rahmen einer Urosepsis behandelten Patienten erfolgte zunächst eine Datenbankabfrage der elektronischen Intensivakten (Fa IMESO, s.o.) nach der codierten Hauptdiagnose. Wie sich hierbei herausstellte waren viele Fälle nicht mit der Hauptdiagnose „Urosepsis“ verschlüsselt, eine Auswahl hierüber entsprechend nicht möglich. Der zweite Ansatz beinhaltete die Datenbank der urologischen Abteilung des Universitätsklinikums Gießen im KAOS-System. Erfasst wurden zunächst sämtliche Fälle, bei denen im Zeitraum von 2010 bis 2017 eine Urosepsis codiert worden war. Im nächsten Schritt wurde bei sämtlichen Datensätzen überprüft, ob sich der entsprechende Patient auf der operativen Intensivstation oder IMC-Station behandelt worden war und tatsächlich die Kriterien einer Sepsis erfüllte. Es konnten insgesamt 87 Probanden identifiziert und eingeschlossen werden.

Um die Vergleichsgruppe der pneumogenen Sepsis zu erstellen wurde Kontakt mit der pulmonologischen Abteilung aufgenommen. Da auf der pulmonologischen Intensivstation keine digitale Erfassung der Aufnahmediagnosen erfolgt war eine Sichtung der schriftlich dokumentierten Erstdiagnosen notwendig. Hiernach wurde jeder Fall, bei dem eine respiratorische Insuffizienz, Pneumonie oder exacerbierte COPD als Aufnahmegrund genannt wurde in der entsprechenden elektronischen Datenerfassung aufgesucht. Wenn hier die Kriterien der pneumogenen Sepsis erfüllt wurden erfolgte ein Einschluss. Es konnten 100 Patienten in die Untersuchung aufgenommen werden.

Um die letzte Gruppe mit dem Krankheitsbild einer abominellen Sepsis zu generieren, stellte die allgemeinchirurgische Abteilung des UKGM ein entsprechender Datensatz zur Verfügung. Gelistet wurden alle Patienten, bei denen eine Peritonitis verschlüsselt worden war. Auch diese Daten wurden händisch auf die entsprechenden Einschlusskriterien untersucht. Hierbei konnten 90 Fälle eingeschlossen werden.

Nachdem das jeweilige Patientenkollektiv zusammengestellt worden war wurden die zu untersuchenden Parameter erfasst. Hierfür wurden zunächst die digitalen Patientenakten geöffnet und die festgelegten Werte in einer Excel-Tabelle erfasst. Aus den Intensivkurven der Firma IMESO wurden hierbei folgende Parameter dokumentiert:

- Peak-PCT
- Peak-CRP
- Patientenalter
- Geschlecht
- Behandlungsdauer Intensiv- /IMC-Station
- Gesamtaufenthaltsdauer Krankenhaus
- Letalität
- SOFA-Score
- APACHE II – Score
- Operative Therapie
- Fachabteilung
- Beatmungsdauer
- Maximale Katecholamintherapie
- Organversagen

Um das Erregerspektrum zu erfassen wurden zudem die Befundindices in dem KAOS-System gesichtet. Hierfür wurden die Endbefunde der mikrobiologischen Untersuchungen auf die entsprechende Sepsisentität hin geprüft und dokumentiert. Es wurde je nach Subgruppeneinteilung bei den uroseptischen Patienten ein Fokus auf Urinproben, bei der pneumogenen Sepsis auf Proben aus Tracheal- und Bronchialsekret und bei der abdominalen Sepsis auf Asservate aus intraoperativen Abstrichen und Laschen- bzw. Drainagesekretaten gelegt. Bei allen drei Gruppen wurden zudem die Befunde von Blutkulturen berücksichtigt.

2.6 Definition von Organversagen

Für die Beurteilung, ob ein Organversagen vorlag, wurden die regelmäßig erhobenen Laborwerte und die Einträge hinsichtlich der Beatmungsparameter sowie dokumentierte Notizen in den elektronischen Intensivakten untersucht. Eingeschlossen wurde ein respiratorisches Versagen bei Nachweis von Beatmungspflichtigkeit oder höhergradiger respiratorischer Partial- oder Globalinsuffizienz. Weiterhin wurde die Nierenfunktion anhand der Veränderungen der Retentionsparameter oder bei neu aufgetretener Dialysepflichtigkeit nach den aktuellen AKIN-Leitlinien beurteilt⁵⁶. Als drittes Organ wurde die Leber und der entsprechende Verlauf der Lebersyntheseparameter und Transaminasen untersucht⁵⁷. Da eine retrospektive Beurteilung des Vigilanzzustandes nur stark eingeschränkt möglich ist und die Mehrzahl der Patienten medikamentös sediert wurden, wurde die Glasgow-Coma-Scale als Parameter zur Abschätzung eines neurologischen Defizites nicht verwendet.

2.7 Laborchemische Bestimmung von PCT

Die laborchemische Bestimmung von PCT basierte lange Zeit auf der aufwändigen und kostenintensiven immunoluminometrischen Messung mittels der Time Resolved Amplified Cryptate Emission (TRACE) – Technologie unter Verwendung von monoklonalen Katalazin-Antikörpern von Mäusen und polyvalenten Calcitonin-Antikörpern von Schafen. Die analytische Sensitivität liegt hier bei 0,002 ng/ml, die funktionelle Sensitivität lag bei 0,06 ng/ml⁵⁸. Mittlerweile stehen der Labormedizin moderne automatische Geräte zur Durchführung eines Immunoassays zur Verfügung. Der benötigte Zeitaufwand reduziert sich hierdurch auf 28 Minuten pro Einzelbestimmung, die Kosten konnten deutlich gesenkt werden. In unserer Klinik werden Geräte der Firma Siemens (Siemens Centaur®, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) und Thermo Fischer Scientific Brahms (Brahms, Henningsdorf, Germany) verwendet.

2.8 Statistische Auswertung

Da sich nach der initialen Auswertung der erhobenen Daten zeigte, dass keine Normalverteilung vorlag wurde für die Untersuchung der Unterschiede zwischen den drei Gruppen der Kruskal-Wallis-Test angewendet. Hiernach wurde ein Mann-Whitney-I-Test durchgeführt (paarweiser Wilcoxon-Rangsummentest). Als Signifikanzniveau wurde $p < 0,05$ festgelegt.

In den Boxplot-Darstellungen sind der Median, sowie der Interquartile-Range als Box dargestellt. Ausreißer werden jeweils als Sterne markiert. Die in der Beschreibung der Daten angegebenen Mittelwerte stellen den Median dar.

Die statistische Berechnung wurde mit Microsoft® „Excel“ durchgeführt (Microsoft Corporation, One Microsoft Way, Redmond, WA 98052-7329, USA).

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Die Probandensuche erfolgte anhand von Diagnoselisten der jeweiligen Fachabteilungen. Bei der Sichtung der als „Urosepsis“, „Peritonitis“ oder „Pneumonie“ codierten Patienten zeigte sich, dass ein überwiegender Teil die Einschlusskriterien nicht erfüllte. Hauptursachen waren hierbei, dass entweder nach den aktuellen Sepsis-Kriterien kein definitivonsgemäß septisches Krankheitsbild vorlag, die Patienten nicht auf einer der drei untersuchten Stationen behandelt worden waren oder dass keine Bestimmung des Procalcitonins durchgeführt worden war. Insgesamt erfolgte für diese Studie schlussendlich die Auswertung der Datensätze von 277 Patienten, die sämtliche Einschlusskriterien erfüllten. Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich von Oktober 2010 bis zum Dezember 2017. Dabei konnten 90 Fälle mit einem abdominalen Fokus, 100 Patienten mit einer pneumogenen Sepsis und 87 Patienten mit einer Urosepsis berücksichtigt werden. Alle Patienten waren entweder auf der operativen Intensivstation, der operativen Intermediate-care-Station oder der pulmonologischen Intensivstation behandelt worden.

3.2 Biometrische und demographische Zusammensetzung

3.2.1 Patientenalter

Im Allgemeinen erwiesen sich die einzelnen untersuchten Gruppen hinsichtlich demographischer und biometrischer Merkmale als relativ homogen. Das Durchschnittsalter aller eingeschlossenen Patienten lag bei 67 Jahren, wobei die urologischen Fälle mit einem Median von 73 Jahren den höchsten Anteil älterer Patienten aufwiesen. Das Durchschnittsalter der Patienten mit einer abdominalen Sepsis lag bei 66 Jahren, das der pulmonologischen Probanden bei 65 Jahren. Damit ergibt sich eine Signifikanz der Altersvarianz von $p < 0,05$ zwischen der urologischen Gruppe mit den durchschnittlich ältesten Probanden und den abdominalchirurgischen Fällen sowie den pneumologischen Fällen mit den jüngsten Patienten (Abb. 2).

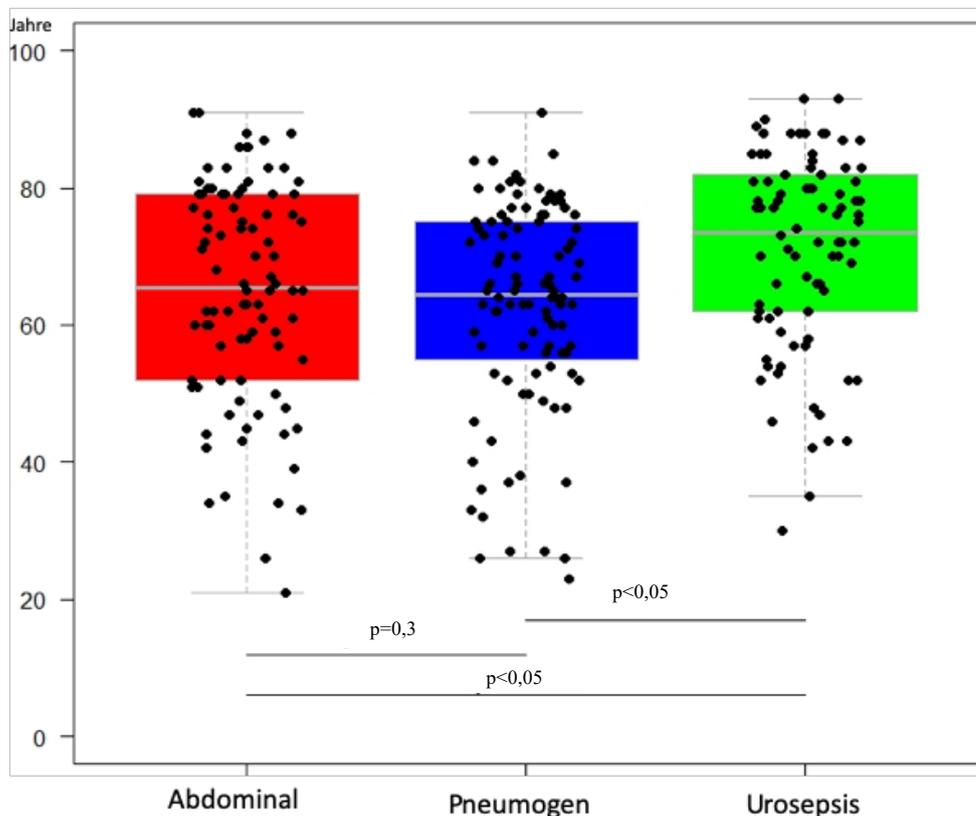


Abb. 2

Darstellung der Altersverteilung der eingeschlossenen Probanden, aufgeteilt je nach Sepsisfokus als Box-Plot und Punktwolkendiagramm. Rot abgebildet sind die abdominalen Fälle, blau die pneumogene Sepsis und grün die Urosepsis. Unter der Graphik sind die Signifikanzniveaus der jeweiligen Gruppen untereinander abgebildet. Das durchschnittliche Alter der Patienten der Urosepsis-Gruppe ist mit 73 Jahren am höchsten und unterscheidet sich signifikant ($p < 0,05$) von der Gruppe der pneumogenen Sepsis mit einem Durchschnittsalter von 65 Jahren und den Patienten der abdominalchirurgischen Gruppe mit einem Durchschnittsalter von 66 Jahren.

3.2.2 Patientengeschlecht

In der Geschlechterverteilung zeigte sich in allen drei Gruppen ein geringfügig höherer numerischer Anteil an männlichen Probanden. Mit $p=0,14$ ist hier kein signifikanter Unterschied in der Verteilung unter den drei untersuchten Gruppen nachweisbar (Abb. 3).

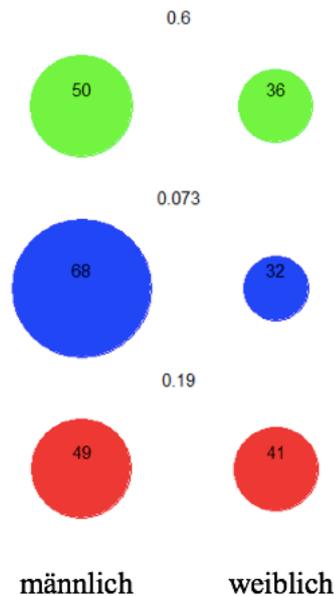


Abb.3

Geschlechterverteilung in den drei Patientenkollektiven Urosepsis (grün), pneumogene Sepsis (blau) und abdominelle Sepsis (rot). In den Kreisen dargestellt ist die in der jeweiligen Gruppe auftretende Anzahl der beiden Geschlechter als numerischer Wert. Der Radius der Kreise ist proportional zu der Patientenzahl. Das Signifikanzniveau ist jeweils mittig darüber angegeben. Es zeigt sich ein nicht signifikantes Überwiegen männlicher Patienten.

3.2.3 Body Mass Index (BMI)

Hinsichtlich des Bodymass-Index zeigten sich bei einem Median von 26,1 kg/m² keine signifikanten Unterschiede in den untersuchten Gruppen (p=0,26). Auch innerhalb der einzelnen Gruppen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (p-Werte in der Graphik). Führend waren hier mit einem BMI von 26,6 kg/m² die Patienten mit einem pneumogenen Fokus. Bei der abdominalen Sepsis fand sich ein durchschnittlicher BMI von 26,3 kg/m², bei der Urosepsis von 24,9 kg/m² (Abb. 4).

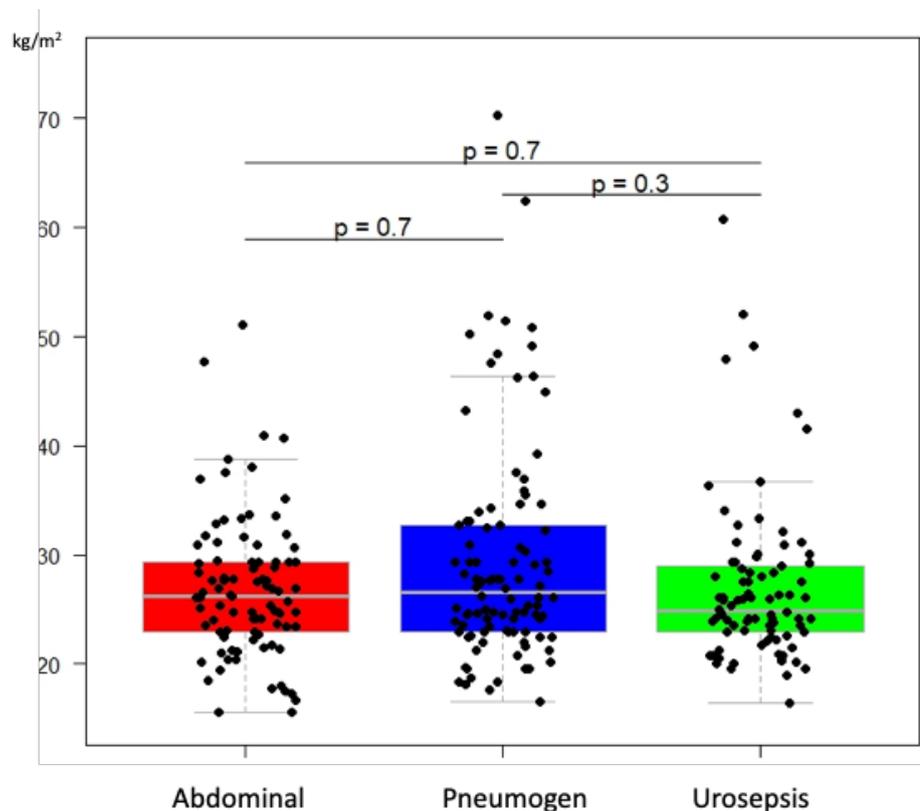


Abb. 4

Darstellung des BMI in den drei Patientengruppen als Box-Plot-Diagramm. Die Punkte bilden die gemessenen Einzelwerte ab. Das Signifikanzniveau unter den Einzelgruppen ist oberhalb der Graphiken angegeben. Rot dargestellt sind die abdominalchirurgischen Fälle, blau die pneumogene Sepsis und grün die Urosepsis. Hinsichtlich des Body Mass Index unterschieden sich die drei Gruppen bei einem Median von 26,1 kg/m² nicht signifikant. Die höchsten Werte zeigten sich mit 26,6 kg/m² in der Gruppe der pneumogenen Sepsis, gefolgt von der abdominalen Sepsis mit 26,3 kg/m² und den uroseptischen Patienten mit 24,9 kg/m².

3.3 Verlauf der Biomarker PCT, CRP und Serumlaktat

3.3.1 Procalcitonin

Wie in der Hypothese der Fragestellung postuliert ließ sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Höhe des Laborwertes „Procalcitonin“ und dem Krankheitsbild der Urosepsis aufzeigen (Abb. 5). Die durchschnittliche Maximalwerte des Procalcitonins in einem septischen Schub ist wie in Abbildung 5 und 6 dargestellt bei Patienten mit einer nachgewiesenen Urosepsis mit 42,2 $\mu\text{g/l}$ und mit einer Signifikanz von $p < 0,05$ deutlich über den gemessenen Werten der beiden anderen untersuchten Gruppen. Hierbei ließ sich für die pneumogene Sepsis ein mittleres PCT von 3,9 $\mu\text{g/l}$ nachweisen, bei den abdominalen Foci ein Median von 8,8 $\mu\text{g/l}$.

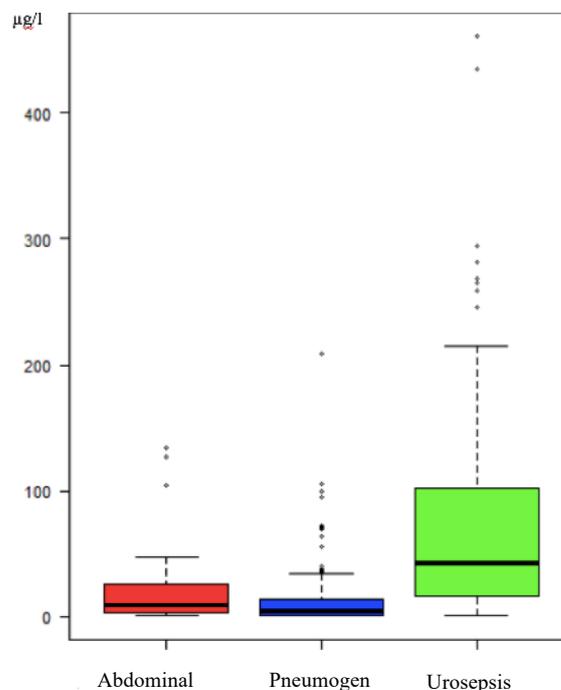


Abb. 5

Darstellung des Mittelwertes des in der Sepsis gemessenen Peak-PCTs als Boxplot. Abdominalchirurgische Fälle in rot, pneumogene Sepsen in blau und die Werte der uroseptischen Patienten in blau abgebildet. Ausreißer als Einzelpunkte (Sterne). In der graphischen Auswertung zeigen sich die eindeutig höchsten Peak-PCT-Werte in der Gruppe der uroseptischen Patienten. Hier zeigte sich ein Durchschnittswert von 42,2 $\mu\text{g/l}$. Bei den abdominalseptischen Patienten fand sich ein mittlerer PCT-Wert von 8,8 $\mu\text{g/l}$, bei den pneumogenen Sepsen lag der Durchschnitt bei 3,9 $\mu\text{g/l}$.

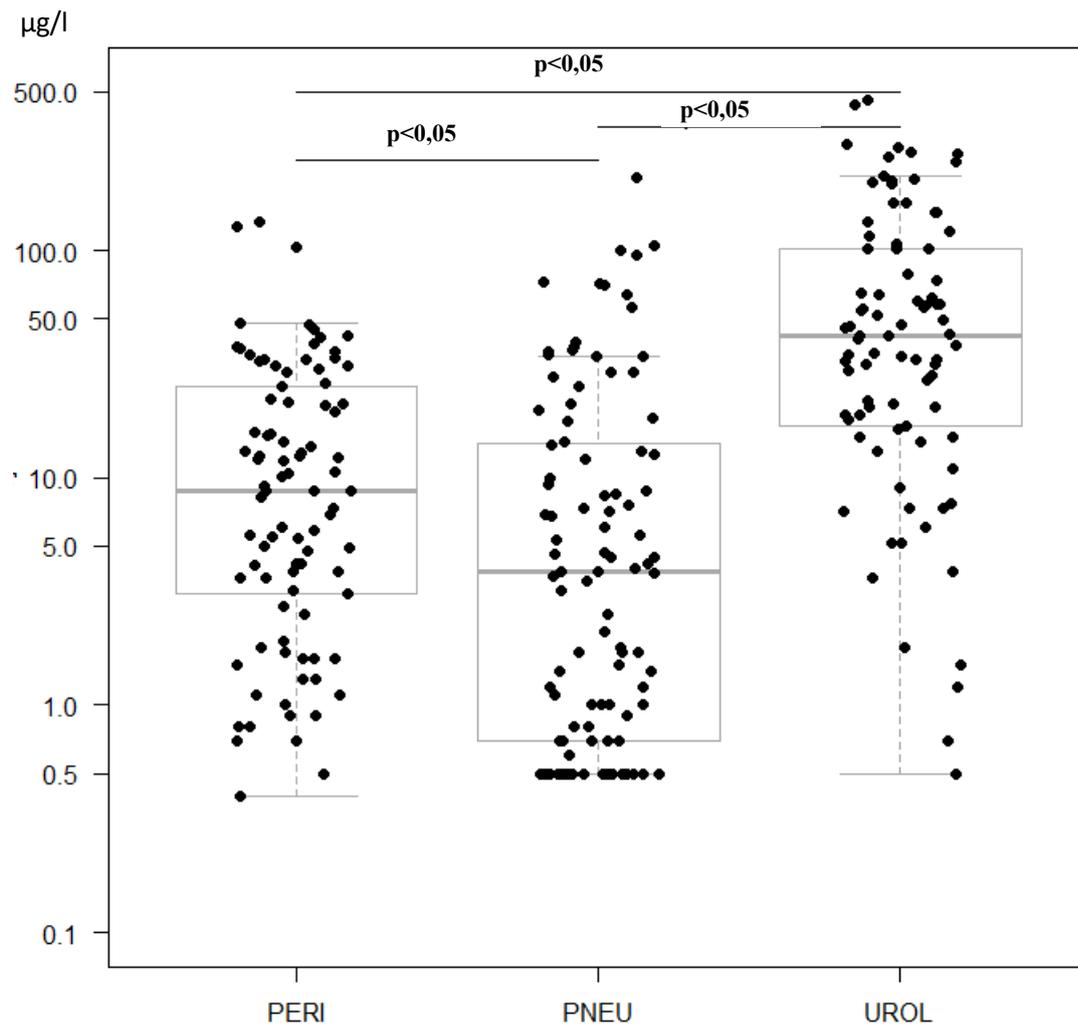


Abb. 6

Boxplot zu der Verteilung des Procalcitonins (in µg/l) bei den einzelnen Sepsisformen mit logarithmischer Skalierung der y-Achse. Über den Graphen ist jeweils das Signifikanzniveau zwischen den einzelnen Gruppen angegeben. Die Abkürzung PERI steht für die abdominale Sepsis, PNEU für die pneumogene Sepsis und UROL für die Urosepsis. Der PCT-Wert jedes eingeschlossenen Patienten ist zusätzlich als Einzelpunkt dargestellt. Laborchemisch liegt die untere Nachweisgrenze des Procalcitonins bei 0,5µg/l. Vor allem in der Gruppe der pneumogenen Sepsis zeigte sich bei vielen Probanden ein PCT unterhalb dieser Grenze. Trotz der großen Varianz der Einzelwerte zeigen sich die deutlich höchsten Absolutwerte bei Patienten mit einer Urosepsis.

3.3.2 C-reaktives Protein

Bei dem zweiten erfassten Infektparameter „C-reaktives Protein“, CRP waren die ermittelten Unterschiede zwischen den einzelnen Subgruppen in dem Kruskal-Wallis-Test ebenfalls signifikant unterschiedlich ($p < 0,05$, Abb. 7). Führend waren hier mit einem Durchschnittswert von 319,1 mg/dl hierbei allerdings die abdominalchirurgischen Fälle, gefolgt von den pulmonologischen Patienten mit 277,7 mg/dl und letztlich den Patienten der Urosepsis-Gruppe mit einem durchschnittlichen CRP von 255,6 mg/dl.

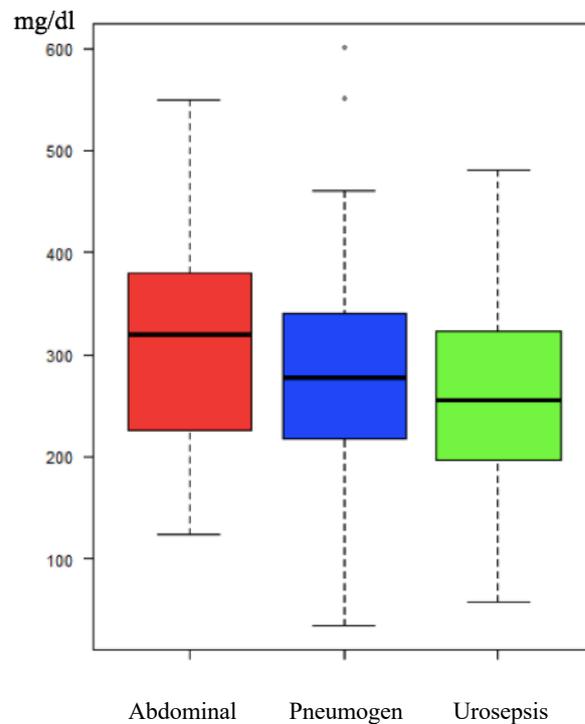


Abb. 7

Darstellung der CRP-Maximalwerte in den drei untersuchten Gruppen abdominale Sepsis (rot), pneumogene Sepsis (blau) und Urosepsis (grün). Die Werte sind als Box-Plot-Diagramm dargestellt. Sterne markieren die Ausreißer. In der Darstellung der einzelnen CRP-Maximalwerte ergeben sich ebenfalls signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen. Führend zeigten sich hier die Messwerte der Probanden mit einer abdominalchirurgischen Sepsis (319,1 mg/dl), gefolgt von den pulmonologischen Fällen (277,7 mg/dl) und den uroseptischen Patienten (255,6 mg/dl).

3.3.3 Serumlaktat

Bei der Untersuchung des maximalen Serum-Laktats zum Zeitpunkt des akuten septischen Verlaufs (Abb. 8) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede ($p=0,09$). Hier führten die Fälle mit einer Urosepsis mit 3,66 mmol/l gefolgt von den peritonitischen Patienten mit 3,27 mmol/l und den Patienten mit einer pneumogener Sepsis mit 2,80 mmol/l die Liste an. In der nachfolgenden Abbildung (Abb. 9) wird eine direkte Übersicht der drei Parameter PCT, CRP und Serumlaktat gezeigt.

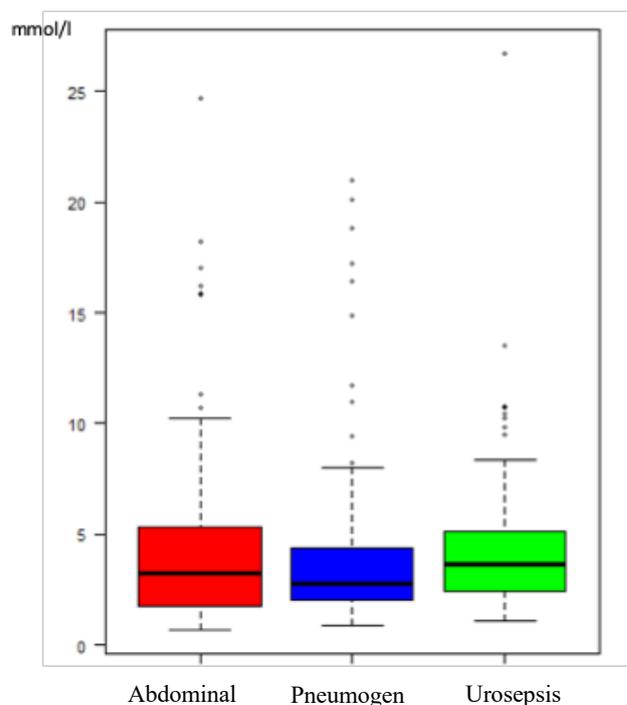


Abb. 8

Darstellung des höchsten Wertes des Serumlaktats als Box-Plot. Abdominale Sepsis rot dargestellt, pneumogene Sepsis in blau und urologische Fälle in grün. Die Sterne stellen die Ausreißer dar. Bei der Analyse des maximalen Serumlaktats zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Sepsis-Entitäten. Hierbei zeigten sich mit durchschnittlich 3,66 mg/dl die höchsten Laktatspiegel bei den urologischen Foci. Bei den abdominalseptischen Patienten ergab sich ein Wert von 3,27 mg/dl, bei den pneumogenen Sepsen der geringste Spiegel von 2,80 mg/dl.

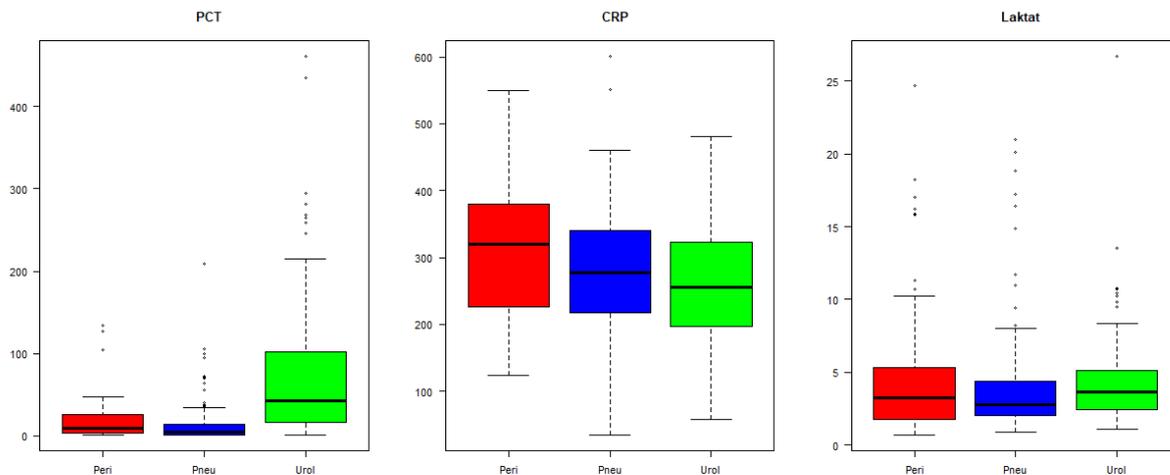


Abb. 9

Darstellung der drei untersuchten Laborparameter im direkten Vergleich. Die abdominale Sepsis ist jeweils in rot, die pneumogene Sepsis in blau und die urologischen Fälle sind in grün abgebildet, Ausreißer als Punkte dargestellt. Einheit für das Procalcitonin in $\mu\text{g/l}$, für das CRP in mg/dl und das Serumlaktat in mmol/l skaliert. Während die Verteilung von den gemessenen Laktatwerten in einem septischen Zustand relativ homogen verteilt ist zeigt sich eine signifikante Erhöhung des Procalcitonins in der Gruppe der Urosepsis. Die höchsten CRP-Werte finden sich in der Gruppe der abdominalen Sepsis.

3.4 Das klinische Outcome bei verschiedenen Sepsisformen

Die Hypothese, dass Patienten mit einem urologischen Grund für ein septisches Krankheitsbild eine insgesamt bessere Prognose hinsichtlich des Outcomes aufweisen, ließ sich statistisch belegen. Hierfür erfolgte eine Untersuchung von Überlebenswahrscheinlichkeiten und Krankenhaus- bzw. Intensivstationsverweildauer.

In der Gesamtheit aller hier eingeschlossenen Fälle zeigte sich eine Letalität der Sepsis von 32,6%, unabhängig von der zugrundeliegenden Genese. In der Subgruppenanalyse ergab sich allerdings eine deutlich geringere Sterbewahrscheinlichkeit für Patienten mit einer Urosepsis. In den untersuchten Fällen fand sich hierbei der insgesamt geringste Anteil von 15,1%. Auffällig war der Nachweis der mit Abstand höchsten Letalität für Patienten mit einer pneumogenen Sepsis (51,0%). Die Mittelstellung ergab sich mit 28,9% für Patienten mit einer Sepsis auf Boden eines abdominalen Fokus (Abb. 10). Statistisch ergab sich in dem Kruskal-Wallis-Test hierfür eine Signifikanz zwischen den drei Gruppen von $p < 0,05$.

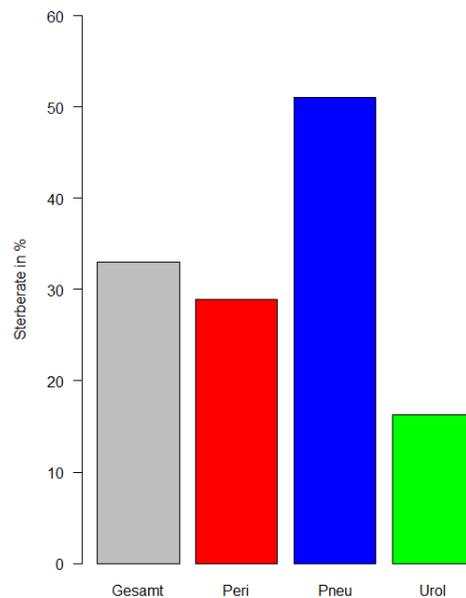


Abb. 10

Graphische Darstellung der Sterberate in Prozent der untersuchten Fälle aufgeschlüsselt nach Sepsisentität als Säulendiagramm. In grau ist die Gesamtletalität abgebildet, rot markiert die abdominalchirurgischen Fälle, blau die pneumogene Sepsis und grün die urologischen Patienten. Die Auswertung der vorliegenden Daten ergab eine durchschnittliche Gesamtletalität von 32,6%. Es zeigte sich bei den uroseptischen Fällen mit einer Sterblichkeit von 15,1% eine deutlich geringere Sterberate. Mit 51,0% Letalität fanden sich die höchsten Werte bei der pneumogenen Sepsis. Dazwischen lagen die abdominalen Sepsen mit einer mittleren Sterberate von 28,9%.

3.4.1 Analyse des Behandlungsortes zum Zeitpunkt des Versterbens

Im Folgenden wird die ermittelte Letalität weiter nach den verschiedenen Sepsis-Entitäten und dem Ort des Versterbens aufgeschlüsselt (Abb. 11). Unterschieden werden entsprechend ein letaler Ausgang entweder auf einer der Intensivstationen oder im weiteren Verlauf auf einer peripheren Normalstation. Hierbei zeigte sich, dass sich erwartungsgemäß die meisten Todesfälle auf der Intensivstation ereigneten. Auffällig war, dass bei den untersuchten pulmonologischen Fällen keine Todesfälle im Verlauf nach dem Aufenthalt auf einer Intensivstation auftraten. An zweiter Stelle lag mit insgesamt 28,9% der letalen Verläufe die abdominale Sepsis mit einer Sterblichkeit von 22,2% während des Intensivaufenthaltes und 6,7% im Verlauf einer peripherstationären Behandlung. Die geringste Letalität war, wie in der Nebenhypothese postuliert, bei der Urosepsis nachweisbar. Hier

ergab sich eine Gesamtletalität von 15,1%, wovon 12,8% der Patienten auf einer Intensivstation verstarben und 2,3% im weiteren Verlauf auf einer Normalstation. Für diesen Effekt zeigte sich eine Signifikanz von $p < 0,05$.

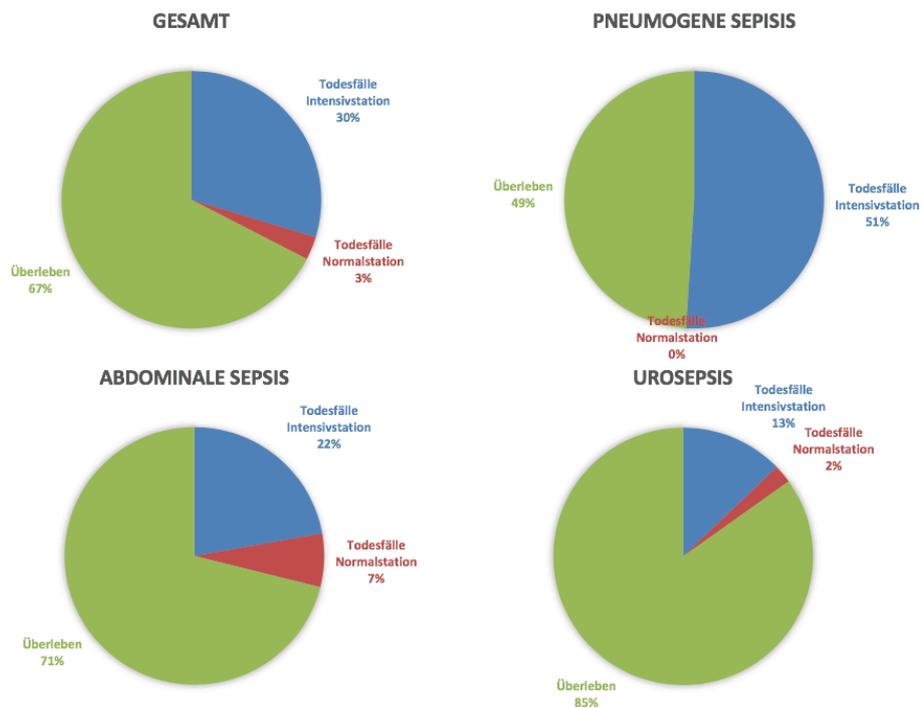


Abb. 11

Dargestellt werden die Todesfälle je nach Sepsisentität in blau für ein Versterben auf Intensivstation und in rot für Todesfälle auf Normalstationen. Die jeweilige Überlebensrate ist in grün abgebildet. Das erste Tortendiagramm zeigt die Auswertung als Mittelwert aller drei Sepsisformen. Die Zahlen sind auf ganze Prozentzahlen gerundet. Es zeigt sich, dass sich die überwiegende Zahl der Todesfälle auf einer der drei untersuchten Intensivstationen ereignet.

3.4.2 Organversagen

Als Organversagen wurden bei der Auswertung der elektronischen Intensivakten eine beatmungspflichtige respiratorische Insuffizienz, ein dialysepflichtiges akutes Nierenversagen oder ein laborchemisch eindeutiges akutes Leberversagen erfasst (s. Kap. 2.6). Weitere in dem bereits erwähnten SOFA-Score inkludierte Aspekte wie die Beurteilung des Vigilanzzustandes mittels der Glasgow-Coma-Scale oder die Blutgerinnung wurden wegen der vielen möglichen Einflussfaktoren (medikamentöse Sedierung oder Antikoagulation) nicht mit eingeschlossen.

Auffällig war hierbei, dass sich die einzelnen Gruppen hinsichtlich des begleitenden Organversagens im Rahmen eines septischen Krankheitsbildes kaum unterschieden und sich

hieraus keine offensichtlichen Unterschiede hinsichtlich der Überlebenswahrscheinlichkeit ergaben. Da viele der untersuchten Patienten über einen längeren Zeitraum auf den entsprechenden Intensivstationen behandelt wurden, erfolgte die Beurteilung eines Organversagens lediglich während des akut septischen Krankheitsbildes und nicht in den eventuellen vorherigen oder anschließenden Behandlungsphasen. Maßgeblich hierfür war die Erfüllung der aktuellen Kriterien der Sepsis-III-Definition.

In der Gruppe der uroseptischen Patienten zeigte sich in 35% der Fälle ein Organversagen. Bei den pneumogen verursachten Sepsen kam es in 37% zu einer Organbeteiligung. Bei den abdominalchirurgischen Fällen ließen sich bei 41% der Patienten ein Organversagen nachweisen (Abb. 12). Hieraus ergibt sich ein Signifikanzniveau von $p=0,66$.

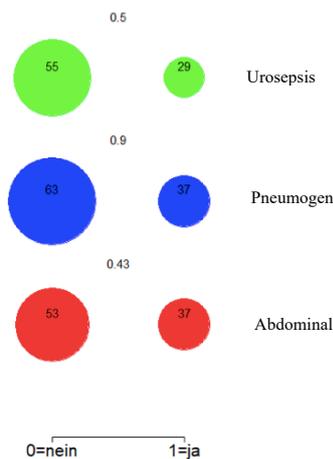


Abb. 12

Darstellung der Häufigkeit eines Organversagens nach Sepsisentität. In grün ist die Urosepsis dargestellt, in blau die pneumogene Sepsis und in rot die abdominale Sepsis. Der Radius des Diagrammes entspricht der Häufigkeit eines Organversagens. Es zeigt sich bei der Urosepsis korrelierend zu dem insgesamt besten klinischen Outcome die geringste Komplikationsrate. Bei der Urosepsis zeigte sich in 34,5% ein Organversagen, bei der pneumogenen Sepsis in 37%, bei den chirurgischen Patienten in 41,1%.

3.4.3 Liegedauer

Deutliche Divergenzen zeigten sich hingegen bei der Auswertung der Behandlungsdauer auf der Intensivstation. Hierbei wurde bei pneumonologischen Patienten eine mittlere Aufenthaltsdauer von 21 Tagen ermittelt (Abb. 13). Die zweitlängste Behandlung erfolgte

mit 9 Tagen bei den abdominalchirurgischen Fällen. Mit 5 Tagen war die Behandlung urologischer Patienten deutlich kürzer. Betrachtet man die gemittelte Gesamtdauer des Krankenhausaufenthaltes, so zeigte sich in der Gruppe der Patienten mit einem peritonischen Krankheitsbild mit 31 Tagen die höchste Verweildauer. Der zweitlängste Aufenthalt wird mit 27 Tagen bei der pneumogenen Sepsis beobachtet, gefolgt von durchschnittlich 12 Tagen Krankenhausaufenthalt bei einer Urosepsis. Es ergab sich hierfür ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ für die Verweildauer auf einer Intensivstation (Abb.14) und für die Gesamtliegezeit (Abb. 15).

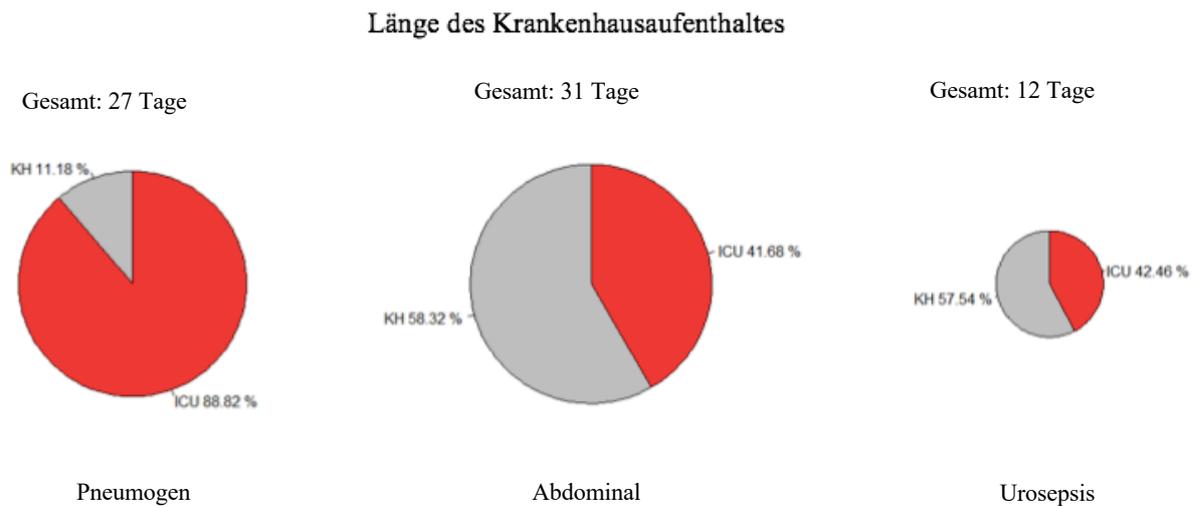


Abb. 13

Auswertung der gesamten Liegedauer als Tortendiagramm (der Radius entspricht der Gesamtliegedauer), unterschieden nach den drei Sepsisformen und dem Kriterium Therapie auf Intensivstation (ICU, rot abgebildet) oder peripherer Station (KH, grau dargestellt). Hier führen mit einer durchschnittlichen Liegedauer von 31 Tagen die Patienten der Allgemeinchirurgie, gefolgt von den pneumogen bedingten Sepsen mit 27 Tagen. Eine deutlich geringere Krankenhausaufenthaltsdauer von nur 12 Tagen ergibt sich bei den uroseptischen Fällen. In dem Kruskal-Wallis-Test zeigt sich somit ein signifikanter Unterschied zwischen den drei Gruppen ($p < 0,05$).

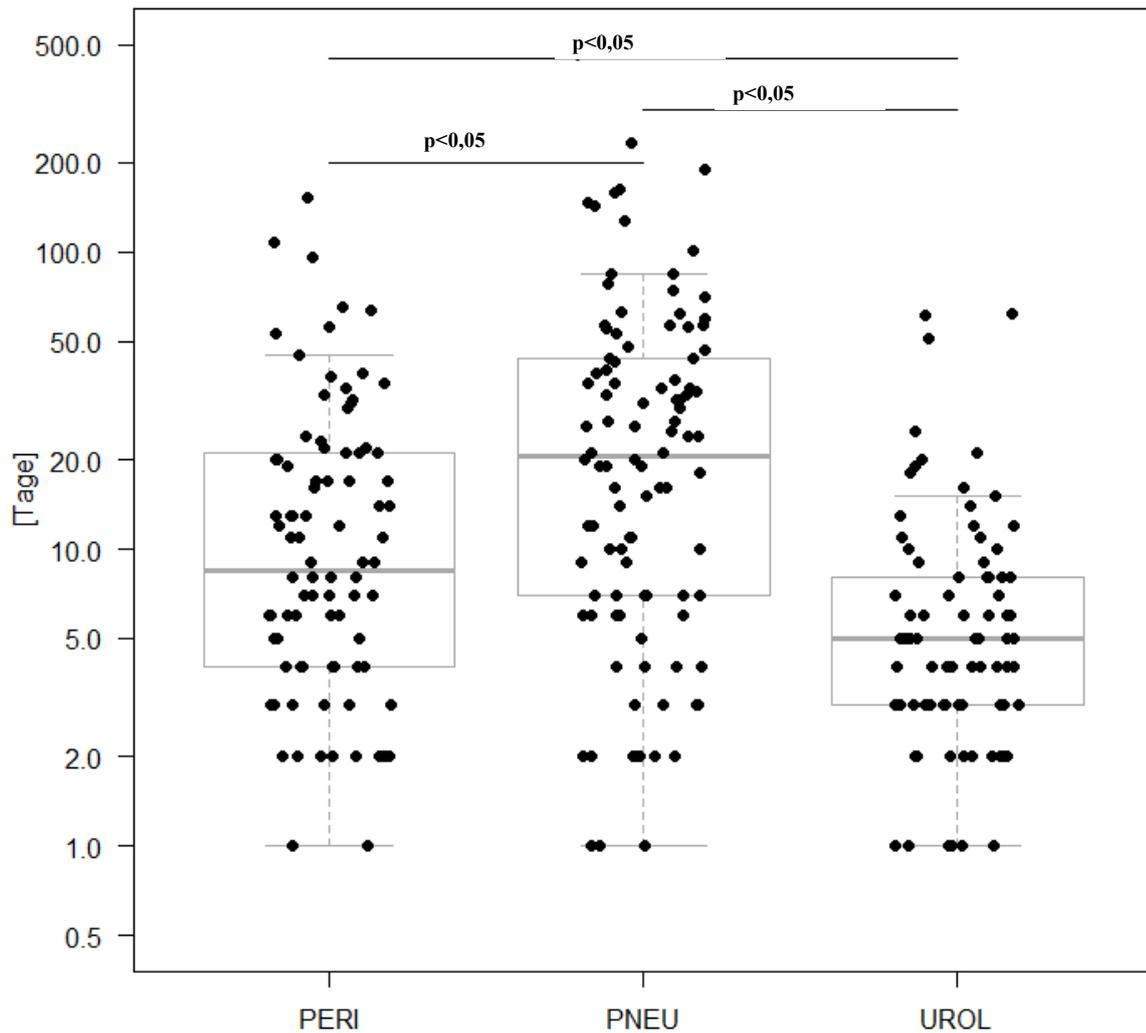


Abb. 14

Darstellung der Verweildauer in Tagen auf einer der drei untersuchten Intensivstationen als Boxplot mit logarithmischer Darstellung der Y-Achse. Oben angegeben die einzelnen Signifikanzen zwischen den drei Gruppen. Jeder einzelne Punkt repräsentiert die Behandlungsdauer des entsprechenden Falls auf einer Intensivstation. Die Patienten der pneumogenen Sepsis-Gruppe (PNEU) weisen die längste Verweildauer auf einer Intensivstation auf, gefolgt von den abdominalchirurgischen Patienten (PERI) und den uroseptischen Patienten (UROL).

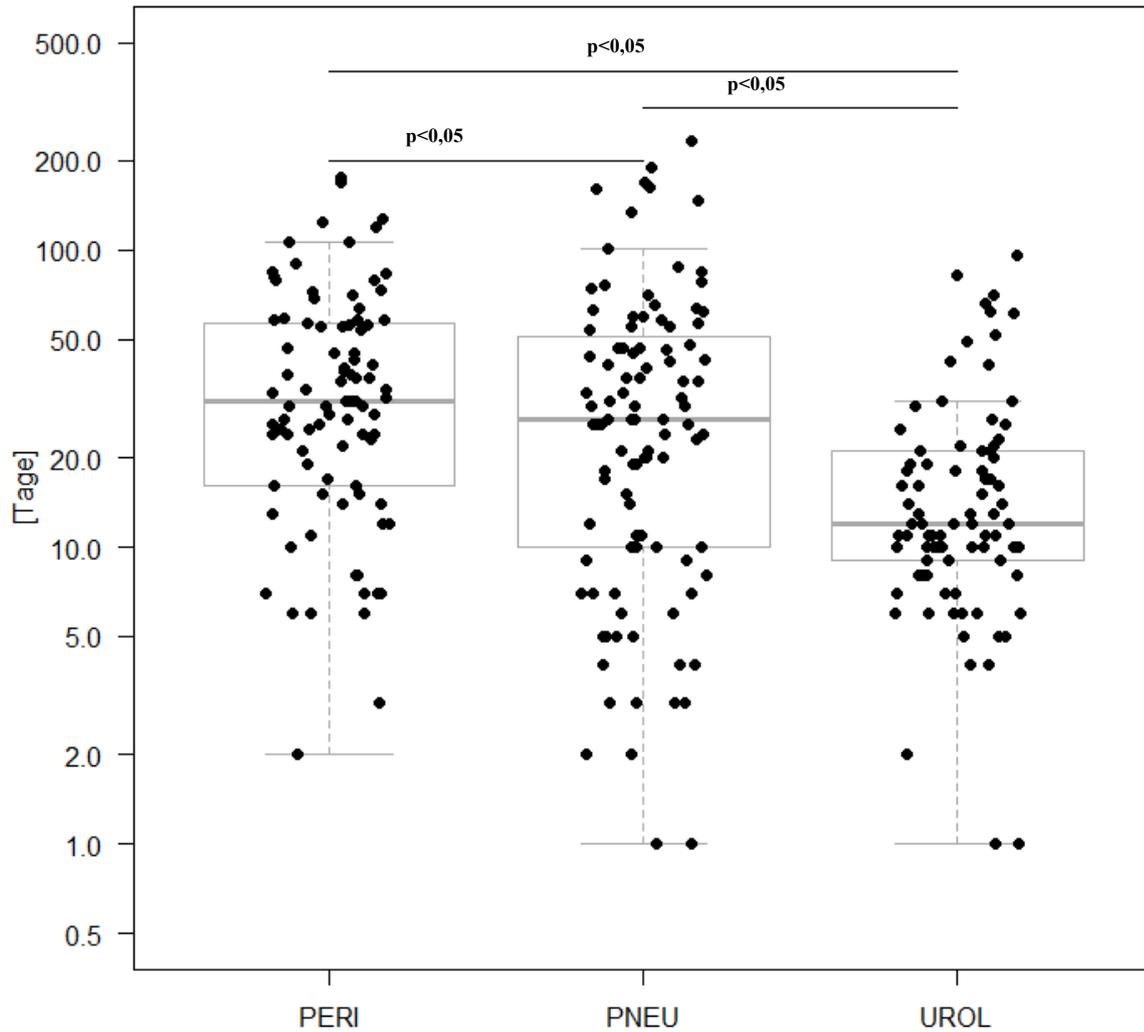


Abb. 15

Darstellung der gesamten Krankenhausliegedauer als Boxplot in logarithmischer Darstellung der Y-Achse. Hier zeigt sich die längste Gesamtliegedauer bei den peritonitischen Patienten (PERI). Nachfolgend sind die pneumogenen Sepsen (PNEU) dargestellt. Die kürzeste Liegedauer findet sich bei den urologischen Patienten (UROL).

3.4.4 Beatmungsdauer und Beatmungshäufigkeit

Ähnlich stellt sich die Summierung der Beatmungsstunden dar (Abb. 16). Auch hier war erwartungsgemäß mit 12,5 Tagen durchschnittlich eine längere mechanische Ventilation bei Patienten mit pneumogenem Fokus notwendig. Bei abdominaler Sepsis wurde als Medianwert 1 Tag Beatmungszeit ermittelt. Bei den urologischen Fällen zeigte sich median kein Beatmungsbedarf. In absoluten Zahlen ergibt sich, dass aus der Gruppe der pneumogenen Sepsis 94 der 100 Patienten beatmet wurden (94,0%), bei den abdominalen Sepsen 83 der 90 eingeschlossenen Patienten (92,2%) und bei der Urosepsis 31 von 86 Patienten (36,0%). Hierbei wurde auch eine postoperative Nachbeatmung erfasst. Es ergab sich eine deutliche Signifikanz zwischen allen Gruppen ($p < 0,05$). Der deutlichste Unterschied ließ sich entsprechend zwischen den uroseptischen und den pneumogenen Fällen nachweisen.

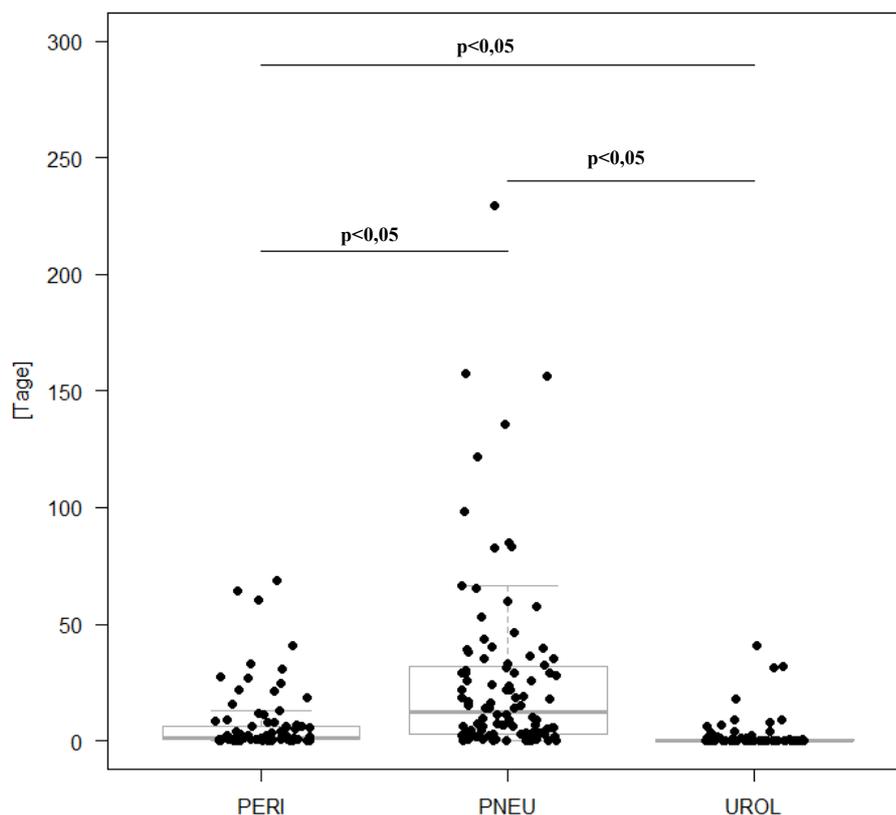


Abb. 16

Darstellung der Beatmungsdauer der untersuchten Fälle in Tagen als Boxplot mit Angabe der Signifikanz. Bei der Auswertung der Beatmungsdauer zeigt sich, dass Patienten mit einer Urosepsis (UROL) mit im Median keine Beatmungstage messbar waren. Die meisten Beatmungstage finden sich bei der pneumogenen Sepsis (PNEU) mit durchschnittlich 12,5 Tagen invasiver Ventilation. Im Mittelfeld liegen die Patienten der abdominalchirurgischen Gruppe (PERI) mit einem Tag.

3.5 Operative Versorgung

Der jeweiligen Sepsis-Entität entsprechend ergaben sich große Unterschiede hinsichtlich der Häufigkeit einer operativen Therapie während des Krankenhausaufenthaltes. Erwartungsgemäß fanden bei 98% der Patienten der abdominalseptischen Gruppe Operationen statt. Bei den urologischen Patienten war in 55% der Fälle eine invasive Therapie notwendig, wobei auch die endoskopische Einlage einer Harnleiterschleife hier als Eingriff gewertet wurde. Bei den pneumogen bedingten Sepsen war nur in 0,3% der Fälle eine operative Intervention notwendig (Abb. 17).

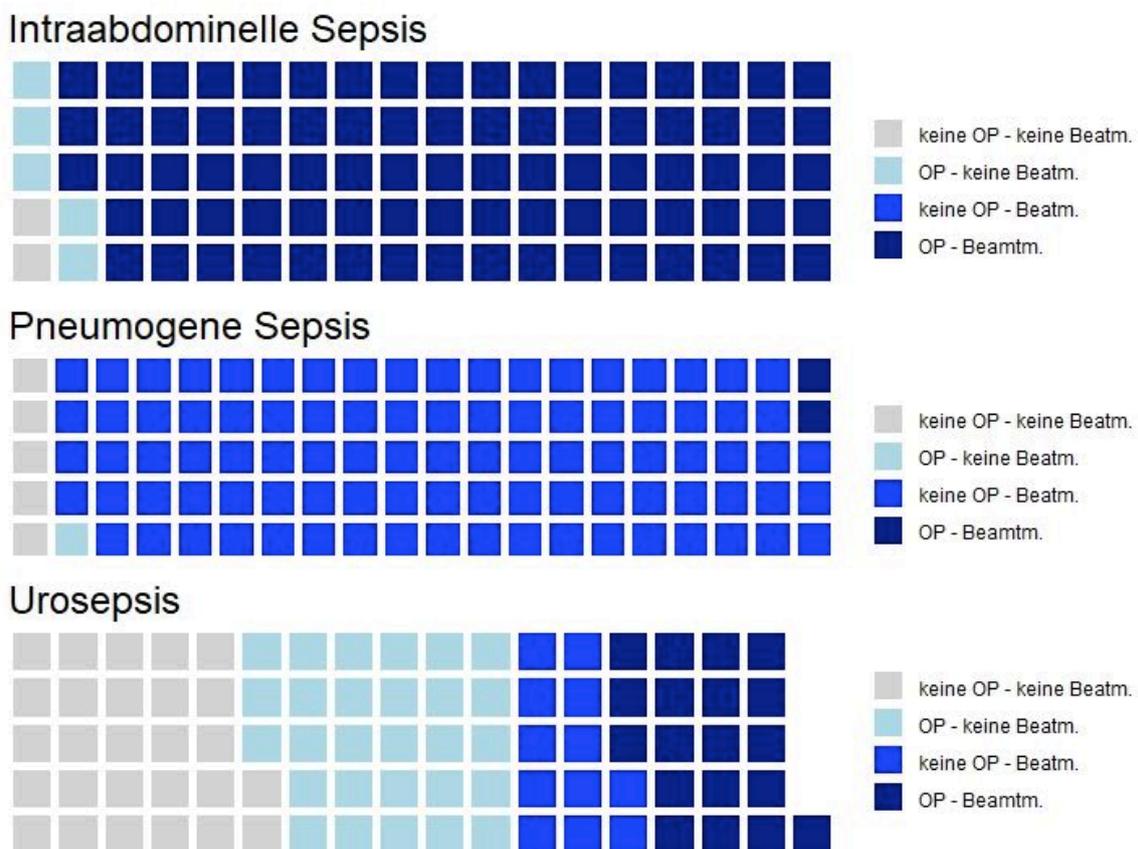


Abb. 17

Darstellung der Häufigkeit operativer Eingriffe und zusätzlich der Notwendigkeit einer Beatmung innerhalb der jeweiligen Untersuchungsgruppe. Dunkelblaue Quadrate entsprechen der Kombination aus stattgehabter Operation und Beatmungspflichtigkeit. Die blauen Quadrate stehen für die Kombination aus keiner Operation aber Beatmung. Die hellblauen Quadrate repräsentieren Patienten, bei denen eine Operation notwendig war aber keine Beatmung auf der Intensivstation durchgeführt wurde. Die grauen Quadrate stellen Fälle dar, bei denen weder eine Operation noch eine Beatmung notwendig war.

3.6 Intensivmedizinische Scores

Die Auswertung der beiden intensivmedizinischen Scoring-Systeme „APACHE-II“ und „SOFA“ zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen (Abb. 18). Bei dem APACHE-II-Score erreichten die Patienten mit einer Urosepsis mit 23 den höchsten Durchschnittswert, gefolgt von den Patienten der pulmonologischen Gruppe mit 21,0 Punkten. Der niedrigste Wert wurde bei den allgemein chirurgischen Fällen mit 20,0 Punkten gemessen (nicht signifikant). Bei dem SOFA-Score wurde in dieser Gruppe hingegen mit 7 Punkten der höchste Durchschnitt ermittelt, die urologischen Patienten kamen im Median ebenso wie die pneumogenen Sepsen auf 6 Punkte.

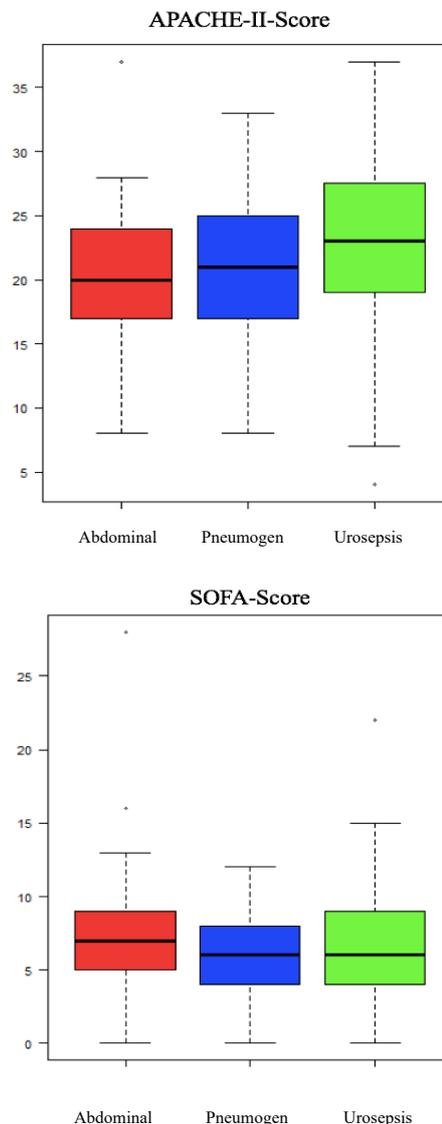


Abb. 18

Darstellung des Punktwertes des APACHE-II bzw. SOFA-Scores der jeweiligen Sepsisformen als Boxplot. Rot abgebildet die abdominale Sepsis, blau die pneumogene Sepsis und grün die Urosepsis. Die Ausreißer sind als Sterne markiert. Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen.

3.7 Mikrobiologie

Bei allen eingeschlossenen Patienten der drei Subgruppen erfolgte eine Auswertung der mikrobiologischen Befunde während des septischen Krankheitsverlaufes. Ein Erregernachweis in Blutkulturen wurde hierbei ebenso als ursächlich für das septische Krankheitsbild angenommen wie ein Wachstum in den für die einzelnen Entitäten spezifischen Proben. Als Referenzmaterial für eine Urosepsis galt entsprechend eine Urinprobe, für einen intraabdominalen Fokus ein intraoperativer Abstrich oder Drainagensekret aus dem abdominalen Kompartiment und für eine pneumogene Sepsis wurden die Proben aus Bronchialsekret oder -lavage verwendet.

In der Auswertung ließen sich in 74% der Fälle Erreger nachweisen, nur in 26% konnten keine Erreger nachgewiesen werden (Abb. 19). Allgemein konnten in 67% aller Proben bakterielle Erreger gefunden werden, die restlichen 7% wiesen Pilze, Viren oder ein Mischbild aus bakteriellem und nichtbakteriellem Wachstum nach.

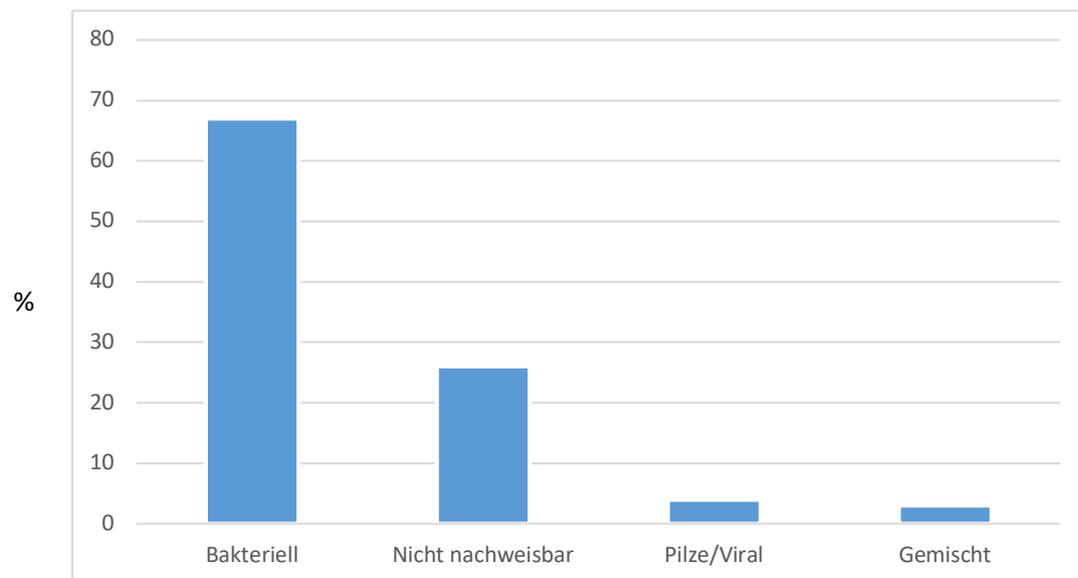


Abb. 19

Darstellung der prozentualen Häufigkeit eines Erregernachweises aus den entsprechenden mikrobiologisch untersuchten Referenzproben als Balkendiagramm.

Erwartungsgemäß unterschied sich das nachgewiesene Erregerspektrum zwischen den drei untersuchten Sepsisentitäten deutlich. In der Gruppe der pneumogenen Sepsis war auffällig häufig entweder kein Erregernachweis oder eine nichtbakterielle Ursache zu finden. Bei den abdominalen Foci waren es überwiegend Darmkeime wie Enterobacteriae (41,0%) und Colibakterien (33,3%), die für die Sepsis ursächlich nachgewiesen wurden.

In der Gruppe der pneumogenen Sepsis gelang führend der Nachweis von Streptokokken (12,0%) und Staphylokokken (9,0%). Bei den uroseptisch erkrankten Patienten waren mit 45,3% Colibakterien die häufigsten Erreger, gefolgt von Enterokokken (18,6%). Die Tabelle 9 gibt eine Übersicht über die mikrobiologischen Nachweise. Es erfolgte zusätzlich eine Auswertung des bakteriellen Erregerspektrums nach Gramverhalten (Abb. 20). Als „nicht bakteriell“ wurden Befunde mit einem Nachweis von Viren oder Pilzen zusammengefasst.

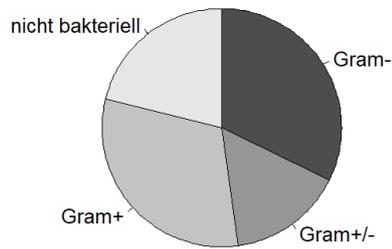
Prozentualer Anteil bezogen auf Anzahl **Patienten**

		Peri	Pneu	Urol	Peri	Pneu	Urol	Peri	Pneu	Urol
Gram -	<i>Bacteroides</i>	1	0	0	1.1%			54.4%	20.0%	88.4%
	<i>Citrobacter</i>	0	0	0						
	<i>Enterobacter</i>	3	2	4	3.3%	2.0%	4.7%			
	<i>Escherichia</i>	30	5	39	33.3%	5.0%	45.3%			
	<i>Klebsiella</i>	6	3	8	6.7%	3.0%	9.3%			
	<i>Morganella</i>	0	0	4			4.7%			
	<i>Proteus</i>	3	1	11	3.3%	1.0%	12.8%			
	<i>Salmonella</i>	1	0	0	1.1%					
	<i>Serratia</i>	2	0	2	2.2%		2.3%			
	<i>Haemophilus</i>	0	4	0		4.0%				
	<i>Acinetobacter</i>	0	1	0		1.0%				
	<i>Pseudomonas</i>	3	4	8	3.3%	4.0%	9.3%			
Gram +	<i>Stenotrophomonas</i>	1	0	0	1.1%			47.8%	26.0%	25.6%
	<i>Staphylococcus</i>	2	9	3	2.2%	9.0%	3.5%			
	<i>Clostridium</i>	1	0	0	1.1%					
	<i>Aerococcus</i>	0	0	1			1.2%			
	<i>Enterococcus</i>	37	5	16	41.1%	5.0%	18.6%			
	<i>Streptococcus</i>	2	12	1	2.2%	12.0%	1.2%			
	<i>Micrococcus</i>	0	0	1			1.2%			
Pilz	<i>Candida</i>	8	3	2	8.9%	3.0%	2.3%	8.9%	4.0%	2.3%
	<i>Aspergillus</i>	0	1	0		1.0%				
Virus	<i>Influenza</i>	0	7	0		7.0%			7.0%	
	SUMME Nachweis	100	57	100						
	SUMME Patient	90	100	86	111%	57%	116%	111%	57%	116%

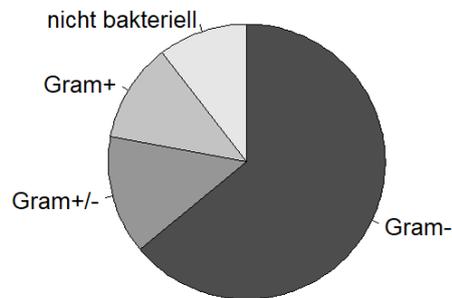
Tabelle 9

Die Tabelle gibt eine Übersicht über die Ergebnisse der mikrobiologischen Untersuchungen. Die abdominale Sepsis ist mit „Peri“ abgekürzt, die pneumogene Sepsis mit „Pneu“ und die Urosepsis mit „Urol“. Zur besseren Übersichtlichkeit korreliert die Intensität der Rotfärbung mit der prozentualen Höhe der Werte, dabei sind höhere Zahlenwerte dunkler dargestellt. Die linken drei Spalten sind eine numerische Auflistung der Häufigkeit der nachgewiesenen Einzelerreger, wobei bei einigen Fällen auch mehrere verschiedene Keime nachgewiesen wurden, woraus sich in der unteren Zeile Prozentwerte >100% ergeben. Die mittleren drei Spalten zeigen die prozentualen Anteile der Erreger, die rechten drei Spalten differenzieren nach dem Gramverhalten der nachgewiesenen Keime.

Intraabdominale Sepsis



Urosepsis



Pneumogene Sepsis

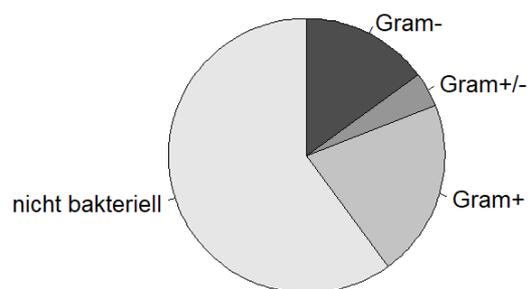


Abb. 20

Auswertung der Ergebnisse zu dem Erregerspektrum und Gramverhalten nach jeweiliger Sepsisentität als Tortendiagramm. Hellgrau sind nichtbakterielle Erreger abgebildet. Die nächst dunklere Schattierung steht für grampositive Erreger. Eine Mischinfektion aus grampositiven und -negativen Bakterien ist mittelgrau abgebildet, ein rein gramnegatives Spektrum in dunkelgrau.

In einem weiteren Schritt wurde eine Korrelation, der in den mikrobiologisch untersuchten Proben gefundenen Bakterien zu dem bei demselben Patienten gemessenen Procalcitoninwerten untersucht. Hierbei zeigten sich die höchsten Absolutwerte bei einem Nachweis von Escherichia coli- und Proteus mirabilis-Stämmen und damit den beiden häufigsten Erregern der Urosepsis (Abb. 21).

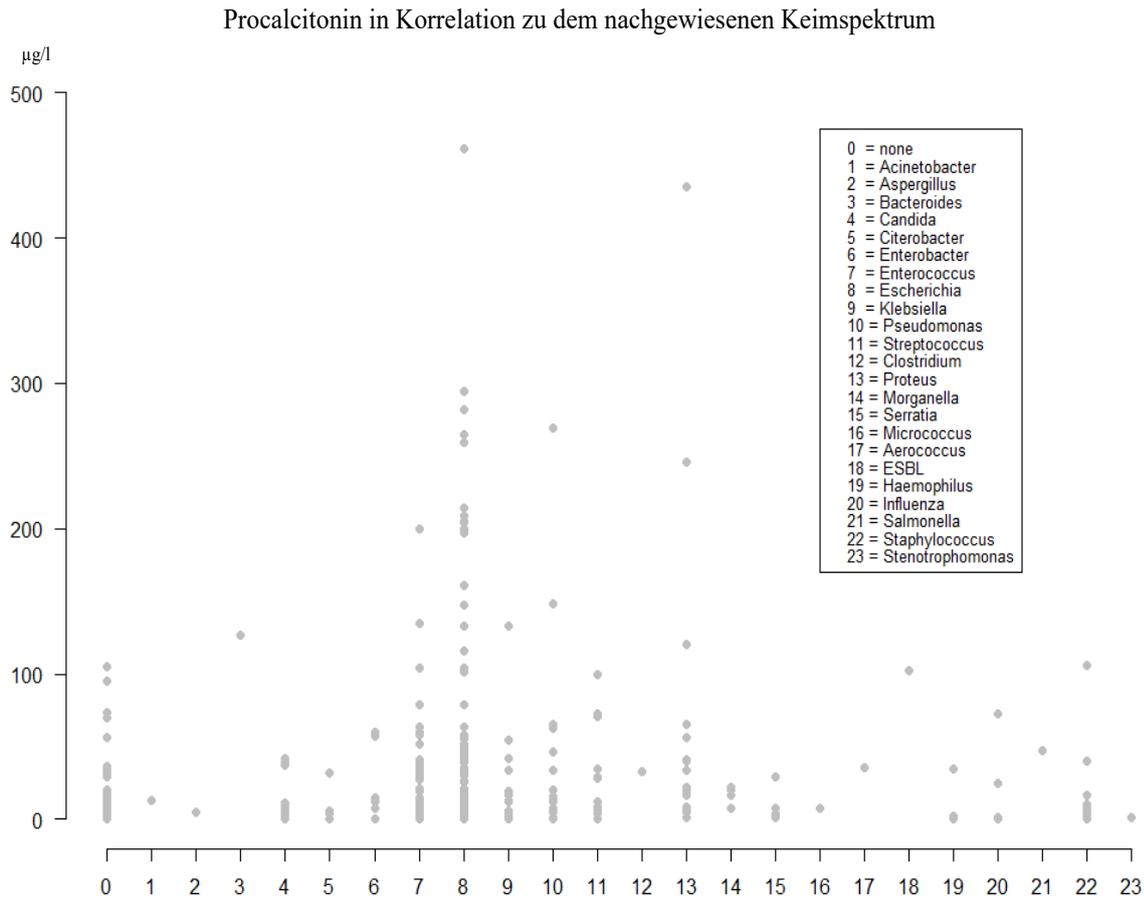


Abb. 21

Übersicht über die Korrelation des Erregerspektrums mit den gemessenen PCT-Werten. Jeder Punkt markiert einen Procalcitoninwert in µg/l und ist dem bei dem entsprechenden Patienten mikrobiologisch nachgewiesenen Bakterium auf der x-Achse zugeordnet. Es zeigen sich die höchsten Absolutwerte bei Bakterien mit negativen Gramverhalten wie E. coli (Keim Nummer 8) und Proteus-Stämmen (Keim Nummer 13).

Bei der Untersuchung der einzelnen Sepsisformen in Bezug auf die maximalen Procalcitoninwerte und den mikrobiologisch gefundenen bakteriellen Erregern zeigte sich eine Korrelation zwischen den höchsten PCT-Werten und dem Nachweis von E.coli-Stämmen. Dieser Zusammenhang ergab sich für alle drei untersuchten Sepsisentitäten

(Abb.22). Ebenfalls unabhängig von der vorliegenden Sepsisform waren die zweithöchsten PCT-Werte bei dem Nachweis von Proteus-Bakterien zu finden. Insgesamt zeigen sich bei allen drei untersuchten Sepsisformen die höchsten Procalcitoninwerte bei gram-negativem Bakteriennachweis (hier führend E.coli-, Proteus- und Pseudomonadenstämme). Dieses Merkmal ist in der Urosepsis am stärksten ausgeprägt. Bei allen drei genannten Erregern (Abb. 22, Keime Nummer 8, 10 und 13) zeigen sich in der Urosepsis die höchsten PCT-Absolutwerte. Bei den beiden verbleibenden Sepsisentitäten sind bei Nachweis dieser Erreger ebenfalls die höchsten Procalcitoninwerte zu messen, diese liegen jedoch unter dem Niveau der Urosepsis.

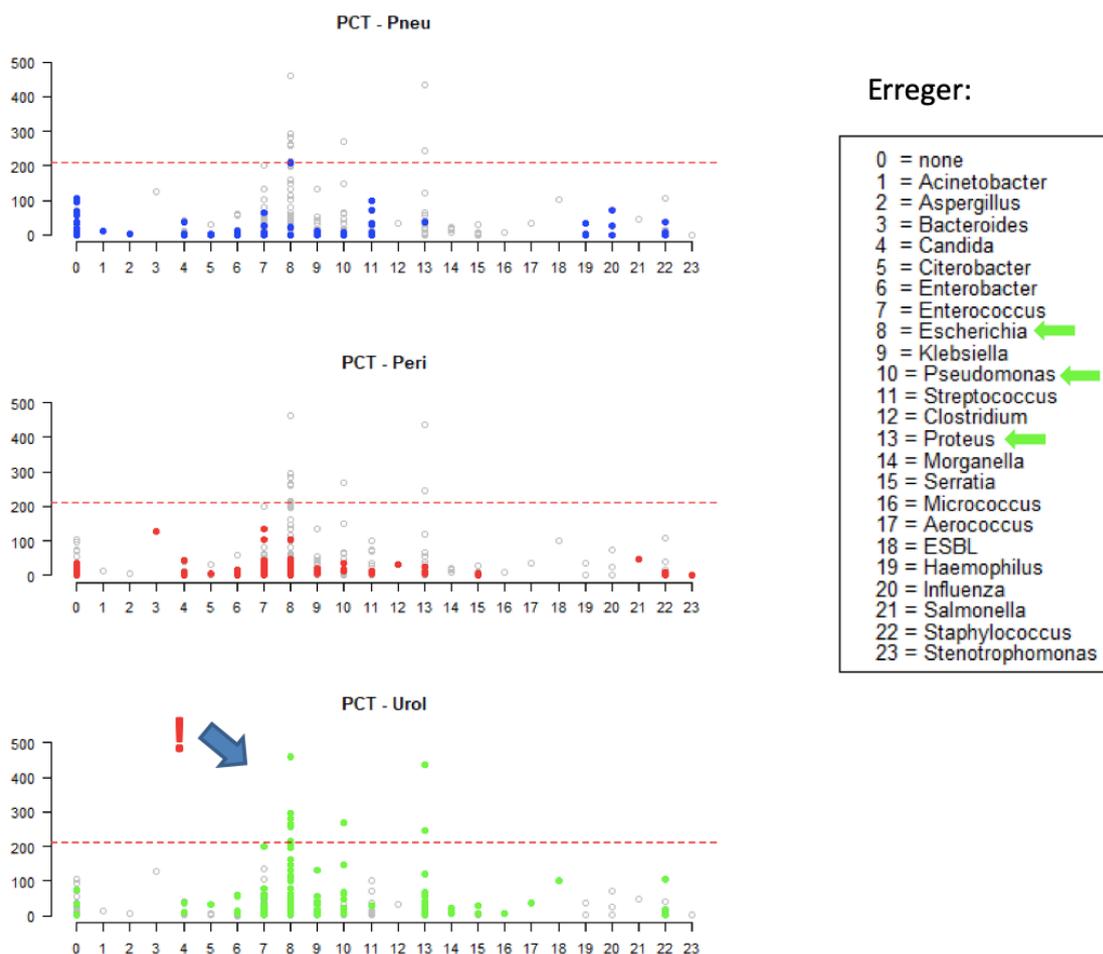


Abb. 22

Darstellung der Korrelation von den maximalen Procalcitoninwerten zu den nachgewiesenen Bakterienstämmen und der vorliegenden Sepsisentität. In der obersten Graphik ist in blau die pneumogene Sepsis abgebildet, in der Mitte in rot die abdominale Sepsis und in der untersten in grün die Urosepsis. Zur Veranschaulichung sind in den drei Graphiken die PCT-Werte der jeweils verbleibenden beiden Gruppen als graue Punkte dargestellt. In allen drei Gruppen zeigen sich die höchsten PCT-Werte bei Nachweis von E.coli-Bakterien. Dieses Merkmal ist bei der Urosepsis am stärksten ausgeprägt (Blauer Pfeil). Die markierten Keime (gelbe Schattierung, grüne Pfeile in der Tabelle) heben die drei Erreger mit den höchsten PCT-Absolutwerten hervor.

4 Diskussion

4.1 Unterschiede der Sepsisformen

Das Krankheitsbild der Sepsis ist seit Anbeginn der Medizin eine der komplexesten Herausforderungen für alle Behandelnden. Durch anhaltende Forschung und wachsende Erfahrung ergibt sich ein stetiger Wandel sowohl in der Definition als auch in der Therapie der Sepsis. Wie beschrieben sind gegenwärtig bereits tiefgründige Einblicke in die Pathomechanismen septischer Erkrankungen und die resultierenden Konsequenzen auf einen Wirtsorganismus möglich. In der überwiegenden Zahl aller aktuellen Untersuchungen wird die Sepsis als gemeinsame Endstrecke einer überschießenden Immunreaktion auf eine Infektion angesehen, unabhängig von deren Ausgangssituation. Als Ursache für eine Sepsis können eine Vielzahl sehr unterschiedlicher Auslöser ausgemacht werden. Allerdings findet sich auch nach umfangreicher Literaturrecherche kaum eine Veröffentlichung zu Vergleichen zwischen den einzelnen Sepsisformen und deren unterschiedlichen Verlaufsformen.

Die Urosepsis unterscheidet sich von Sepsen anderer Genese. Hinsichtlich der Entstehung, des Keimspektrums und den konsekutiven Therapieansätzen scheint diese Aussage völlig zweifelsfrei. Dass sich die Urosepsis aber auch hinsichtlich des Verlaufs der gemessenen Laborparameter und des Outcomes betroffener Patienten von anderen Sepsisformen unterscheidet, ist anhand der vorgelegten Daten offensichtlich. Die in der Fragestellung aufgestellte Hypothese, dass bei der Urosepsis deutlich höhere Procalcitonin-Werte gemessen werden können, konnte in dieser Arbeit ebenso bestätigt werden wie auch die postulierte geringere Letalität und die verkürzte Krankenhausverweildauer. In der Auswertung der Daten zeigte sich hingegen bei den untersuchten Nebenkriterien wie den biometrischen Werten und den intensivmedizinischen Scores ein weitestgehend einheitliches Bild im Vergleich zu Sepsen anderer Genese. Bei den hier eingeschlossenen 277 Fällen mit einer der jeweils untersuchten Sepsisformen zeigte sich zwar eine signifikante Varianz in dem Patientenalter, die weiteren Nebenkriterien wie das Patientengeschlecht und der Body-Mass-Index oder die Erkrankungsschwere wiesen hingegen keine signifikanten Unterschiede auf.

In dem folgenden Teil wird auf die nachgewiesene Korrelation zwischen den unterschiedlichen Procalcitonin-Maximalwerten bei den verschiedenen Sepsisformen und den daraus resultierenden Konsequenzen für Therapieansätze eingegangen und eine Einordnung der vorliegenden Untersuchung in die aktuelle Studienlage vorgenommen.

4.2 Das Procalcitonin bei septischen Krankheitsbildern

Seit geraumer Zeit ist Procalcitonin ein etablierter Laborparameter zur Differenzierung zwischen einfachen bakteriellen Entzündungen und der Maximalvariante einer Infektion im Sinne einer Sepsis. In einer Vielzahl von Untersuchungen konnte ein Zusammenhang zwischen dem PCT-Verlauf und der raschen Differenzialdiagnose „bakterielle Sepsis“ sowie der Schwere der Sepsis und deren Verlauf gezeigt werden. So zeigte eine japanische Studie von Aikawa et al., dass ein klarer Zusammenhang zwischen der Höhe des gemessenen PCTs und dem Vorliegen einer bakteriellen Entzündung besteht. Bei nicht-bakteriellen Infektionen oder auch traumatisch bedingt erhöhten Procalcitoninwerten zeigten sich deutlich niedrigere Werte⁵⁹. Zudem zeigte die Metaanalyse von Dan et al. aus dem Jahr 2015 eine Korrelation zwischen dem klinischen Outcome septischer Patienten und der gemessenen Procalcitoninkonzentration im Serum auf. Sowohl erhöhte PCT-Werte als auch die Persistenz des Procalcitonins unter begonnener Therapie sprachen für eine deutlich erhöhte Letalität⁶⁰. Hier ergibt sich ein Unterschied zu den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung. Die in der Urosepsis nachgewiesenen PCT-Werte zeigten die höchsten Absolutwerte, das klinische Outcome erwies sich hingegen bei demselben Patientenkollektiv als am günstigsten. Ursachen hierfür können in der Tatsache begründet sein, dass bei der hier vorliegenden Arbeit eine Differenzierung nach Sepsisidentität erfolgte und sich die Letalität und Krankenhausverweildauer der einzelnen Sepsisformen tatsächlich voneinander unterscheiden. Nach Recherche in medizinischen Datenbanken wie „Pubmed“ lassen sich hierfür keine Veröffentlichungen finden. Sämtliche bereits publizierten Untersuchungen differenzieren nicht nach dem Ausgangspunkt der Sepsis, sondern nach der Ausprägung „Sepsis“, „schwere Sepsis“ und „septischer Schock“ oder nach Patientenmerkmalen wie Alter, Geschlecht oder Immunstatus. Auf die vermuteten Ursachen der Unterschiede zwischen den drei in dieser Arbeit untersuchten Sepsisidentitäten wird im weiteren Verlauf eingegangen.

Eine interessante und in vielen Studien thematisierte Fragestellung ist, ob eine Steuerung der antibiotischen Therapie bei septischen Krankheitsbildern über den Verlauf des Procalcitonins möglich und sinnvoll ist. In einer aktuellen Metaanalyse von Zhang et al. wird bestätigt, dass eine PCT-abhängige Antibiotikasteuerung zwar keinen Einfluss auf die 28-Tage-Überlebenswahrscheinlichkeit hat, wohl aber auf die Dauer einer initialen Antibiotikatherapie und auf die Länge des Krankenhausaufenthaltes⁶¹. Somit kann eine Optimie-

zung einer Sepsistherapie erfolgen und sowohl Kosten als auch Resistenzbildungen reduziert werden. Auf diesen Aspekt wurde in dieser Arbeit aus verschiedenen Gründen nicht eingegangen. Das Studiendesign wertet drei unterschiedliche Sepsisformen mit entsprechend divergentem Erregerspektrum aus. So ist ein großer Anteil der eingeschlossenen pneumogenen Sepsen nicht bakteriell bedingt und eine klassische Antibiotikatherapie entsprechend nicht indiziert. Des Weiteren erfolgte in vielen der eingeschlossenen Fälle nur eine singuläre oder diskontinuierliche Bestimmung des Procalcitonins. Entsprechend ist eine verlässliche Beurteilung der Korrelation zwischen Zeitdauer der Antibiotikatherapie, dem Krankheitsverlauf und der Laborchemie nur schwer zu beurteilen.

Nach Beurteilung der gegenwärtigen Studienlage ist das Procalcitonin der derzeit etablierteste verfügbare Biomarker für die Sepsis, es zeigen sich aber diagnostische Lücken. So ist beispielsweise nachweisbar, dass bei einem septischen Verlauf einer ventilatorassoziierten Pneumonie (VAP) keine Korrelation zwischen dem Verlauf und der absoluten Höhe des Procalcitonins und der Krankheitsschwere besteht⁶². In aktuellen Untersuchungen wird dem PCT als Sepsismarker eine Sensitivität und Spezifität zur Diagnosesicherung einer Sepsis von fast 90% attestiert^{63,64}.

Ein weiterer Aspekt, der in einer unlängst veröffentlichten Studie belegt wurde, ist die Tatsache, dass bei einer durch gramnegative Bakterien verursachten Sepsis im Allgemeinen höhere PCT-Werte gemessen werden können als bei durch grampositive Keime ausgelösten Infektionen. In der selben Untersuchung wurden zudem analog zu dieser Arbeit die höchsten Gesamtwerte des Procalcitonins bei Patienten mit einer Urosepsis gefunden⁶⁵ (siehe Kap. 3.7., Abb. 21). Die Ursache für die ungleiche Freisetzung des Procalcitonins bei Blutstrominfekten mit entweder grampositiven oder -negativen Erregern ist derzeit Gegenstand verschiedener Studien. Es wird davon ausgegangen, dass Bakterien unterschiedlichen Gramverhaltens auch unterschiedliche Toll-like-Rezeptoren aktivieren und deswegen die Expression von verschiedenen proinflammatorischen Zytokinen bedingen. Konsekutiv unterscheidet sich die PCT-Freisetzung je nach ausgelöster Immunantwort. Zudem setzen viele gramnegative Bakterien Endotoxine frei, die eine direkte Procalcitoninausschüttung bedingen können⁶⁶. Der beschriebene Zusammenhang kann somit als Teil der Erklärung gesehen werden, warum bei Patienten mit einer manifesten Urosepsis die höchsten PCT-Werte gemessen werden können. Wie bereits erwähnt sind es sowohl in dieser Untersuchung als auch in der Literatur überwiegend gramnegative Bakterien, die als Ursache einer Urosepsis mikrobiologisch nachgewiesen werden. In der

Auswertung der Korrelation zwischen den nachgewiesenen Erregern und den entsprechenden Procalcitoninwerten (Abb. 22) ergab sich ein übereinstimmendes Bild bei allen drei eingeschlossenen Sepsisformen mit den höchsten PCT-Absolutwerten bei Nachweis von Colibakterien. Dieses Merkmal war bei der Urosepsis am stärksten ausgeprägt.

Sowohl in der Literaturrecherche als auch in dem für diese Untersuchung erhobenen Datensatz lassen sich für eine große Zahl der septischen Krankheitsbilder gramnegative Bakterien als Ursache nachweisen. Die konsequente Frage ist, warum bei der Urosepsis höhere PCT-Werte gemessen werden als bei durch dieselben Erreger ausgelösten pneumogenen oder abdominalen Sepsen. Hierfür könnte eine Erklärung in der Perfusion der entsprechenden als Sepsisfokus relevanten Körperregion liegen. Die Niere als zentrales Organ der Urosepsis wird physiologisch bekanntermaßen mit ungefähr einem Viertel des gesamten Herzzeitvolumens perfundiert. Entsprechend ist bei einer beginnenden Entzündung und konsekutivem Einbruch der Erreger in die Blutbahn mit einer rascheren Bakteriämie zu rechnen als beispielsweise bei einem abdominalen Fokus mit kotiger Peritonitis. Andererseits wird eine Vielzahl antibiotisch wirksamer Agenzien renal eliminiert und erreicht entsprechend hohe Konzentrationen in dem Harntrakt. Hierdurch kann sich das gute Ansprechen eines uroseptisch erkrankten Patienten auf die zielgerichtete Sepsistherapie mit entsprechend günstigem Outcome erklären. Andererseits könnte durch den Beginn einer hochdosierten, wirksamen antibiotischen Therapie mit hohen Wirkspiegeln vor Ort die medikamentös induzierte Bakteriolyse auch wiederum erhöhte Konzentrationen von Endotoxinen, Lipopolysacchariden und anderen bakteriellen Bausteinen erklären, was zu einem auch unter begonnener Therapie zu initial verstärkter PCT-Bildung beitragen kann.

Wie eingangs beschrieben ist die Sepsis mit all ihren ökonomischen und persönlichen Auswirkungen weiterhin Gegenstand intensiver wissenschaftlicher Untersuchungen. Ein Hauptaugenmerk liegt hierbei in der raschen Diagnosesicherung und der daraus resultierenden Möglichkeit, eine frühzeitige Therapie zu beginnen und das Outcome dadurch positiv zu beeinflussen. Allerdings ist es bis dato trotz modernster Verfahren und besserem Verständnis der zugrundeliegenden Pathophysiologie nicht gelungen neue Biomarker zu identifizieren, die eine Abgrenzung der Sepsis zu simplen Infektionen verlässlich ermöglicht. Neue Ansätze verfolgen dabei Parameter wie das 2002 erstmals beschriebene Presepsin (sCD14-ST), ein Subtyp des löslichen CD14-Rezeptors des Lipopolysaccharid-Lipopoly-Saccharid-bindenden Proteins (LPS-LBP). Yang et al. demonstrierten in einer

Metaanalyse von 2018 eine Korrelation zwischen der Höhe des Presepsins und der Überlebenschance septischer Patienten. Ein niedriger Ausgangswert war hierbei ein Indikator für eine geringere Letalität septischer Patienten⁶⁷. Die laborchemische Bestimmung des Presepsins ist allerdings gegenwärtig keine verbreitete Praxis, entsprechend konnte im Rahmen der vorliegenden Untersuchung keine Auswertung dieses Parameters erfolgen.

4.3 Warum PCT bestimmen?

Eine aktuelle US-amerikanische Studie empfiehlt die Messung von Procalcitonin bei allen septischen Patienten über die ersten fünf Tage nach Aufnahme auf eine Intensivstation. Hierüber kann die Effizienz der begonnenen Therapie überprüft werden, zum Beispiel das Ansprechen auf eine empirisch begonnene Antibiose bei Fehlen von mikrobiologischen Nachweisen mit entsprechenden Antibiogrammen. Ein Absinken des PCT von mindestens 80% innerhalb der ersten vier Tage ist ein valider prognostischer Marker für das Outcome der Patienten⁶⁸.

Um bei einem neu aufgenommenen Patienten mit einem unklaren infektiologischen Krankheitsbild umgehend eine zielgerichtete Therapie einleiten zu können, sind grundlegende initiale Entscheidungen zu treffen. Die Detektion von Patienten mit einem septischen Krankheitsverlauf ist heute durch klinische Instrumente wie den relativ neu eingeführten „q-SOFA“-Score oder rasch verfügbare Laboruntersuchungen oft möglich. Ein Grund für einen Zeitverlust ist die interindividuelle Varianz der Prodromi bei einem beginnenden septischen Krankheitsbild. So ist bei vielen Patienten in höherem Lebensalter selbst bei schweren Infektionen keine Erhöhung der Körpertemperatur im Sinne von Fieber messbar⁶⁹. Besteht also bei einem Patienten bei erster Sichtung durch ärztliches oder pflegerisches Personal der Verdacht auf eine beginnende oder bereits manifeste schwergradige Infektion, sei es in einer zentralen Patientenaufnahme oder bereits im Rahmen einer stationären Behandlung, ist neben der klinischen Beurteilung und der Erhebung der Vitalparameter eine Bestimmung des Procalcitonins unbedingt empfehlenswert. Gerade im Bereich der postoperativen Patientenbetreuung mit prozessbedingter laborchemischer Erhöhung der klassischen Infektwerte wie CRP und Leukozyten hilft eine PCT-Analyse eine physiologische Reaktion auf ein operatives Trauma von einer beginnenden Infektion zu diskriminieren. Zudem ist bei deutlicher Erhöhung des Procalcitoninwertes und unklarem Infektfokus – wie in dieser Untersuchung belegt – bereits eine initiale Orientierung

bei der Suche nach der Genese beziehungsweise den vermutlichen Erregern einer Infektion möglich.

4.4 Procalcitonin bei urologischen Krankheitsbildern

Auch in Bezug auf das Krankheitsbild der Urosepsis wurden bereits mehrere Untersuchungen hinsichtlich des Procalcitonins durchgeführt. Hierbei stand überwiegend im Vordergrund, anhand von Laborparametern einen septischen Verlauf von einer einfachen (postoperativen) Entzündungsreaktion abzugrenzen und entsprechend frühzeitig eine Therapie einzuleiten.

So stellt eine 2018 veröffentlichte Studie von Canat et al. einen Zusammenhang zwischen dem gemessenen PCT-Wert und einer septischen Einschwemmung nach stattgehabter Prostatabiopsie her. Es zeigten sich bereits am zweiten postinterventionellen Tag erhöhte Procalcitoninwerte bei denjenigen Patienten, die im weiteren Verlauf ein septisches Krankheitsbild entwickelten. Diese gefürchtete Komplikation konnte somit laborchemisch vorhergesagt und entsprechend rechtzeitig therapiert werden⁷⁰.

Aktuelle Untersuchungen haben zudem ergeben, dass eine Bestimmung des Procalcitonins bei Patienten mit einem febrilen Harnwegsinfekt mit hoher Zuverlässigkeit eine Bakteriämie vorhersagen kann. Bei einem PCT-Wert von kleiner oder gleich 0.25 µg/l ist der Nachweis von pathogenen Keimen in Blutproben eines Patienten so gut wie ausgeschlossen. Andererseits korreliert die Höhe des Procalcitonins mit der bakteriellen Last in einer Blutkultur. Entsprechend kann anhand des PCT-Werts ein einfacher Harnwegsinfekt von einer potentiell vital bedrohlichen Sepsis laborchemisch diskriminiert werden⁷¹.

In einer chinesischen Veröffentlichung aus dem Jahr 2018 wird ein Quotient zwischen dem Procalcitonin und dem Serum-Albumin bei Aufnahme von fraglich uroseptischen Patienten betrachtet. Hierdurch konnten zuverlässig simple febrile Harnwegsinfekte von einer beginnenden Urosepsis abgegrenzt und eine entsprechende Therapie initiiert werden. Interessanterweise wurde in dieser Studie nebenbefundlich festgestellt, dass sich bei Patienten mit einer gesicherten Urosepsis massiv erhöhte PCT-Werte nachweisen lassen. So wurde bei 26,2% der untersuchten Fälle ein Procalcitonin-Spitzenwert von mehr als

200 µg/l nachgewiesen⁷². Diese Tatsache wurde lediglich erwähnt, daraus aber keine weiteren Schlüsse oder Konsequenzen gezogen.

Zu demselben Ergebnis kamen auch Sugimoto et al. in einer Veröffentlichung von 2013. Hier wurde untersucht, ob eine frühe PCT-Bestimmung hilfreich für eine rasche Differenzierung einer Urosepsis ist. Auch in dieser Studie konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen erhöhten Procalcitoninwerten und dem Krankheitsbild der Urosepsis hergestellt werden und damit eine Abgrenzung von unkomplizierten febrilen Harnwegsinfekten erzielt werden⁷³.

In allen hier erwähnten Veröffentlichungen wurden fokussiert Patienten mit einer gesicherten urologischen Grunderkrankung und drohender oder manifester Urosepsis eingeschlossen.

Ziel der hier vorliegenden Untersuchung war es hingegen, die empirisch beobachtete Korrelation der absoluten Höhe des Procalcitonins im Rahmen verschiedener Sepsisformen zu untersuchen und zu belegen, dass sich hierbei die höchsten Werte bei Patienten mit einer Urosepsis messen lassen. Bei der Auswertung der hierfür erhobenen Daten lässt sich ein signifikanter Zusammenhang darstellen. Bei Vorliegen einer Urosepsis werden regelmäßig deutlich höhere Procalcitoninwerte gemessen als bei Sepsen anderer Genese. Im klinischen Alltag werden zahlreiche Patienten mit zunächst unklaren Infektionssituationen behandelt. Fehlen klassische Symptome eines Harnwegsinfektes wie Dysurie, Pyurie oder Nierenklopfeschmerz, ist häufig eine zeitaufwendige Untersuchung von mikrobiologischen Proben aus Urin und Blut notwendig, um eine Differenzierung des Fokus zu erreichen. Auch in den apparativen Untersuchungsmöglichkeiten wie der Sonographie oder der Computertomographie lässt sich in längst nicht allen Fällen eine eindeutige Zuordnung der Infektionsquelle erzielen.

Die Labordiagnostik einfacher Blutproben ist hingegen ubiquitär verfügbar und sowohl kostengünstig als auch sehr schnell durchführbar. Fallen also bei einem Patienten mit einer unklaren Infektsituation deutlich erhöhte Procalcitoninwerte ins Auge, sollte man als fraglichen Fokus der Entzündungsreaktion den Harntrakt unbedingt in Betracht ziehen. Konsekutiv sollte sofern möglich eine entsprechende Anamnese hinsichtlich Risikofaktoren (wie zum Beispiel eine benigne Prostatahyperplasie oder andere vorbestehende obstruktive Harnwegserkrankungen) erhoben und die Kollegen der fachspezifischen Abteilung hinzugezogen werden. Auch auf die Auswahl der empirischen Antibiotikatherapie hat die vermutete Ursache der Infektion selbstredend eine Auswirkung. Hierbei sind regionale und patientenbezogene Faktoren zu beachten. In diesem Zusammenhang wird

besonders noch einmal auf die Grundsätze der „Tarragona-Strategie“ (Kap. 1.7) verwiesen.

Als eine der wenigen unumstößlichen Handlungsempfehlungen der Sepsistherapie ist die unverzügerte Einleitung der Behandlung besonders hervorzuheben. Gab es doch seit der Einführung der 2001 von Rivers geforderten Therapiemaßnahmen immer wieder Neuerungen bezüglich der medikamentösen Optionen (z.B. Gabe von Selen, Hydrocortison, etc.) oder bahnt sich ein Paradigmenwechsel der Volumentherapie an, so ist doch die „golden hour of sepsis“ weiterhin therapieentscheidend⁷⁴. Die Tatsache, dass eine Verzögerung der empirischen antibiotischen Behandlung eines septischen Patienten um nur eine Stunde das Outcome des Patienten um 7,6% verschlechtert, verdeutlicht umso mehr die Relevanz des Zeitaspektes bei der Sepsistherapie⁷⁵. Diese Untersuchung soll entsprechend dazu beitragen Patienten mit einem septischen Krankheitsbild umgehend einer entsprechenden fokusorientierten Therapie zuzuführen und damit die Überlebenschance und das entsprechende Outcome zu verbessern. Ziel muss es sein, die Sterblichkeit der Sepsis durch intensive Forschung und Verbesserung der Therapieregime nachhaltig zu senken.

4.5 Das klinische Outcome

Das zweite untersuchte Hauptkriterium dieser Arbeit analysiert das Outcome von Patienten mit einem uroseptischen Krankheitsbild im Vergleich zu der Überlebenschance im Rahmen von pneumogen oder abdominal verursachten Sepsen. Auch hierbei ließ sich die These, dass die Urosepsis als solche mit einem besseren klinischen Outcome und entsprechend höherer Überlebenschance verknüpft ist, belegen.

In einer chinesischen Studie aus dem Jahr 2016 wurde analog zu dieser Untersuchung das Outcome von Patienten mit einer Urosepsis im Vergleich zu Patienten mit Sepsen anderer Genese verglichen. Es konnte gezeigt werden, dass sich die Krankheitsschwere bei der Urosepsis zum Aufnahmezeitpunkt nicht von der Krankheitsschwere anderer Sepsen unterschied. Etwaige Organkomplikationen traten in der Urosepsis-Gruppe sogar früher auf als in der Kontrollgruppe. Trotzdem ergab sich auch in dieser Studie ein deutlich besseres Outcome mit höherer Überlebenschance⁷⁶. Auf die vermuteten Gründe für dieses Phänomen wird hierbei nicht näher eingegangen.

Als Ursache für das günstigere Outcome uroseptischer Patienten kann die meist problemlose Fokussanierung des septischen Ausgangspunktes angeführt werden⁷⁷. Wie bereits erwähnt sind die allermeisten Urosepsen auf eine Obstruktion der ableitenden Harnwege

zurückzuführen. Somit ist in aller Regel mit der Anlage eines transurethralen- oder suprapubischen Blasenkatheters, mit Schienung mittels Mono- oder Doppel-J-Katheter oder einer perkutanen Nephrostomie eine Sanierung des Infektfokus erreichbar⁷⁸. Mit begleitender intensivmedizinischer Therapie bestehend aus antibiotischer Abdeckung, Volumen- und Kreislauftherapie und wenn erforderlich Organersatzverfahren, gelingt hierdurch in der Mehrzahl der Fälle eine erfolgreiche Behandlung mit entsprechend gutem Outcome.

Bei einer abdominalen Sepsis basierend auf einer Peritonitis sind hingegen in aller Regel umfangreiche operative Maßnahmen mit entsprechend höherer Patientenbelastung und entsprechendem Komplikationspotential vonnöten, um die Infektion ursächlich zu bekämpfen. Zumal die Diagnosestellung einer Sepsis nach kürzlich stattgehabter Operation, durch die bereits durch das operative Trauma bereits erhöhten Infektparameter nicht selten verschleiert und dadurch verzögert wird. So steigt das CRP die ersten drei Tage nach erfolgtem operativen Eingriff (oder auch Trauma⁷⁹) und kann somit die Detektion einer beginnenden Infektion verschleiern. In einer Veröffentlichung von 2015 wird ein CRP-Wert am dritten postoperativen Tag nach großen abdominalchirurgischen Eingriffen von unter 75 mg/l als reaktiv eingestuft, eine Erhöhung von 215 mg/l und mehr als ein Prädiktor für eine infektiologische Komplikation angenommen⁸⁰. Hieraus ergibt sich ein großer diagnostischer Graubereich.

In der dritten untersuchten Gruppe der pneumogenen Sepsen vermute ich sowohl die in aller Regel mit der Grunderkrankung einhergehenden Beatmungspflichtigkeit als auch der überaus häufigen Korrelation zwischen pulmonalen und kardialen Komorbiditäten (z.B. COPD und KHK im Rahmen eines stattgehabten Nikotinabusus) als herausstechende Gründe für die gegenüber der Urosepsis deutlich erhöhten Letalität. Zudem ist eine Fokussanierung bei einer pneumogenen Sepsis in aller Regel nur mit konservativen Therapieoptionen möglich. Sowohl bei der Urosepsis als auch der abdominalen Sepsis ist hier in der Mehrzahl der Fälle eine raschere Intervention mit Fokussanierung möglich, was auch die in dieser Arbeit beobachtete signifikant erhöhte Liegedauer von Patienten mit pneumogener Sepsis mit erklären könnte. In der gegenwärtigen Literatur findet sich eine koreanische Studie von Kim et al., in der ebenfalls eine höhere 28-Tage-Sterblichkeit bei primär pulmonaler Sepsis gegenüber Sepsen anderer Genese gefunden wird (41% bei pneumogener Sepsis, 30% bei anderen Foci). Zu den Gründen hierfür wird lediglich das zunehmende pulmonale Versagen im Rahmen der in der Sepsis notwendigen Volumentherapie mit konsekutivem Lungenödem angeführt⁸¹.

Bei der Literaturrecherche lassen sich auch von der vorliegenden Untersuchung abweichende Ergebnisse finden. In einer aktuellen japanischen Studie von 2017 zeigte sich eine positive Korrelation von hohen CRP-Werten und der Prädiktion eines septischen Schocks mit entsprechend schlechterem klinischen Outcome bei Patienten mit diagnostizierter Urosepsis⁸². Wie in dem Ergebnisteil beschrieben ließen sich in dieser Arbeit die höchsten CRP-Werte bei Patienten mit einer abdominalen Sepsis nachweisen. Die höchste Letalität hingegen fand sich bei der pneumogenen Sepsis. Unter dem Aspekt, dass ein septischer Schock die höchste Letalität aufweist, ist hier keine Korrelation zu den gefundenen Ergebnissen herstellbar.

4.6 Mikrobiologische Ergebnisse

Das in dieser Untersuchung nachgewiesene Keimspektrum als Auslöser einer Urosepsis deckt sich mit der aktuellen Studienlage. Als überwiegende Erreger ließen sich in 45,3% der Fälle E.coli-Stämme ausmachen, gefolgt von Enterobacter- und Proteus-Spezies. In der 2015 von Dreger et al. veröffentlichten Übersichtsarbeit zur Urosepsis wird der Anteil von E.coli-Bakterien als Auslöser einer Urosepsis mit 52% beschrieben, gefolgt von Proteus spp. und Enterobakterien⁴⁷. Dabei ist der Anteil von Resistenzen im Verlauf der vergangenen Jahre zunehmend gestiegen. Ursächlich sind neben demographischen Entwicklungen mit einem großen Anteil älterer Patienten mit wiederholten Krankenhausaufenthalten auch die mitunter ungerichtete und ungerechtfertigte Antibiotikaverordnung zu sehen⁸³. Momentan wird die Besiedlung der deutschen Bevölkerung mit ESBL-bildenden Colibakterien mit 6,3% angegeben⁸⁴. Bei Patienten mit urologisch bedingten Infektionen dürfte der Anteil der Resistenzträger jedoch deutlich höher liegen, sind doch häufig chronische Harnwegsobstruktionen mit entsprechender Hospitalisierungsrate und vorbestehenden Antibiotikatherapien Auslöser einer Urosepsis⁸⁵. Hier ist eine bedachte und den gegebenen Umständen entsprechende Substanzwahl extrem wichtig, um auch im Verlauf der nächsten Jahre wirksame chemotherapeutische Substanzen zur Verfügung zu haben⁸³.

4.7 Limitationen der Untersuchung

Eines der Probleme der retrospektiven Auswertung bestand in der Tatsache, dass bei vielen der untersuchten Patienten nur eine singuläre oder unregelmäßige Messung des Procalcitonins erfolgte. Da im klinischen Alltag eine Bestimmung des PCT vorrangig dann durchgeführt wird, wenn ein septisches Krankheitsbild vorliegt oder vermutet wird, darf

man doch von einer Korrelation der Laborwerte und den eingeschlossenen Fällen ausgehen. Bei der Auswertung der Patientenakten war dabei eine deutliche Zunahme der Häufigkeit der PCT-Bestimmung im Zeitverlauf zu beobachten. Im Laufe der vergangenen Jahre hat die Bedeutung des Parameters Procalcitonin durch eine hohe Zahl an Untersuchungen und entsprechende Veröffentlichungen kontinuierlich zugenommen. Auch konnte der effektive Preis einer laborchemischen Procalcitoninauswertung durch automatisierte Anlagen deutlich gesenkt werden, sodass aktuell deutlich häufigere Bestimmungen durchgeführt werden als noch vor wenigen Jahren.

Eine weitere Schwierigkeit bestand darin, im Retrospekt anhand von Patientenakten die Diagnose „Sepsis“ oder „septischer Schock“ zu stellen und die betreffenden Fälle in die Untersuchung einzuschließen. Trotz digitaler Erfassung und kontinuierlicher Aufzeichnung von Vitalparametern wie Blutdruck, Herz- und Atemfrequenz, Körpertemperatur und Ausscheidung fehlen bei dieser Methode grundlegende Informationen. So ist eine Beurteilung der Vigilanzsituation zur Erhebung der „Glasgow Coma Scale“ als Bestandteil des „SOFA-Scores“ (s. oben) und damit der aktuellen Sepsis-Definition nur bei genauer täglicher Dokumentation in der Patientenakte erhebbar und wird durch die häufige Gabe sedierender Medikamente beeinflusst.

Auch ein nennenswerter Unterschied zwischen den untersuchten Sepsisentitäten besteht in der Notwendigkeit einer Betreuung der entsprechenden Patienten auf einer Intensiv- oder Intermediatecare-Station. So ist die Häufigkeit einer respiratorischen Insuffizienz mit Beatmungspflichtigkeit, sei es invasiv oder noninvasiv, naturgemäß bei Patienten mit einer pneumogenen Sepsis deutlich höher als bei den Fällen mit einer Urosepsis oder einem abdominalen Fokus. Entsprechend werden Patienten mit einer Sepsis pulmonaler Genese fast ausschließlich auf Überwachungsstationen betreut. Die retrospektive Auswertung der uroseptischen Fälle zeigte jedoch, dass ein gewisser Anteil der erfassten septisch Erkrankten auf peripheren Stationen betreut wurde und somit ein Einschluss in diese Untersuchung nicht möglich war. Konsekutiv ergibt sich eine gewisse Selektion des Patientenlientels. Allerdings kann anhand der Fallzahlen dieser Einfluss als gering eingeschätzt werden, da die Mehrzahl der uroseptischen Patienten auf einer Überwachungsstation betreut wurde.

Weiterhin ist zu bedenken, dass diese Untersuchung lediglich die Patientendaten eines einzelnen Krankenhauses auswertet. Lokale Gegebenheiten, Handlungsanweisungen auf den jeweiligen Intensivstationen und die demographische Zusammensetzung des Einzugsgebietes könnten entsprechend Einfluss auf die Ergebnisse gehabt haben.

4.8 Schlussfolgerung

Patienten mit einem uroseptischen Krankheitsbild zeigen auffallend höhere Procalcitoninwerte im Vergleich zu Patienten mit einer Sepsis durch einen abdominalen- oder pulmonalen Fokus. Das Krankheitsbild der Urosepsis in der überwiegenden Zahl der Fälle durch ein gramnegatives Keimspektrum verursacht. Hierbei lassen sich höhere Procalcitoninwerte messen als bei durch grampositive Bakterien bedingten Infektionen. Auffällig ist jedoch, dass bei Patienten mit einer Urosepsis deutlich höhere Maximalwerte des Procalcitonins messbar sind als bei ebenfalls durch gramnegativ verursachte Sepsen des Bauchraums oder der Lunge.

Es kann demzufolge empfohlen werden, bei allen neu aufgenommenen Patienten mit einer Sepsis unklarer Genese eine Bestimmung des Procalcitonins durchzuführen. Ziel muss eine umgehende Identifikation des Sepsisfokus mit einer entsprechend zielgerichteten Therapie sein. Stark erhöhte PCT-Werte können demnach als Hinweis auf eine Urosepsis oder auf eine Infektion mit gramnegativen Bakterien mit entsprechend dem für das Krankheitsbild typischen Erregerspektrum gewertet werden und somit eine Entscheidungshilfe für eine kalkulierte initiale Antibiotikatherapie geben.

Bei der Analyse des klinischen Outcomes als zweites Hauptkriterium zeigt sich zudem, wie vermutet, dass bei Patienten mit einer Urosepsis eine geringere Letalität und eine kürzere Intensiv- und Krankenhausverweildauer beobachtet werden können. Auch wenn sich das uroseptische Krankheitsbild initial weder hinsichtlich der intensivmedizinischen Scores wie „APACHE II“ und „SOFA“ noch von der Rate des Organversagens nicht von den Sepsen anderer Genese unterscheidet kommt es in der überwiegenden Zahl der Fälle unter adäquater Therapie zu einem günstigeren Verlauf.

Um die genauen Ursachen des nachgewiesenen Unterschiedes in der Expression des Procalcitonins bei Sepsen unterschiedlicher Genese zu untersuchen sind weitere Studien notwendig. Einer der Gründe für die unterschiedlichen PCT-Spiegel ist sicherlich dem typischen Erregerspektrum zuzuschreiben, nachdem wie bereits erwähnt, gramnegative Bakterien nachweislich höhere Procalcitoninwerte bedingen und für die meisten uroseptischen Krankheitsbilder verantwortlich sind⁶⁵.

Die Ergebnisse dieser Studie sollten durch weitere Untersuchungen bestätigt und erweitert werden. So wäre eine prospektive Studie zur Evaluation der gefundenen Zusammenhänge und den daraus resultierenden Therapieoptionen wünschenswert. Klar definiertes

Ziel aller Forschung soll es sein, die immer noch hohe Letalität septischer Krankheitsbilder weiter zu senken.

5 Zusammenfassung:

Im klinischen Alltag auf einer Intensivstation ist das Krankheitsbild der Sepsis omnipräsent. Ursächlich sind hierfür vorrangig intraabdominale, pneumogene und urologische Foci, die die Ausgangspunkte für dieses Krankheitsbild darstellen. Dabei unterscheiden sich diese drei septischen Entitäten nicht nur in ihrer Genese und Ausprägung, sondern auch in den laborchemisch erhebbaren Parametern und dem klinischen Outcome. Ziel dieser Arbeit ist es, die Hypothese zu bestätigen, dass sich bei Patienten mit einer Urosepsis deutlich höhere „Procalcitonin“-Werte als bei Sepsen anderer Genese messen lassen. Zweites Zielkriterium ist die Untersuchung des klinischen Outcomes. Auch hier lässt sich empirisch vermuten, dass bei Patienten mit einem uroseptischen Krankheitsbild unter multimodaler Therapie ein günstigeres Outcome zu beobachten ist. Hierfür wurden insgesamt 277 Patienten mit einem septischen Krankheitsbild eingeschlossen, die in dem Zeitraum zwischen dem 01.11.2010 bis zum 31.12.2017 auf der operativen- oder pulmonologischen Intensivstation oder der operativen Intermediatecare-Station behandelt worden waren. Es lag bei 87 Patienten eine Urosepsis vor, bei 100 Patienten eine primär pneumogene Sepsis und bei 90 Probanden ein abdominaler Fokus vor. Bei der Auswertung der erhobenen Daten zeigten sich zwischen den drei Gruppen keine wesentlichen Unterschiede hinsichtlich der Alterszusammensetzung oder der biometrischen Merkmale. Auch hinsichtlich der intensivmedizinischen Scores (SOFA und APACHE II) zeigten die drei untersuchten Sepsisformen keine signifikanten Unterschiede. Signifikant hingegen war der Unterschied des maximalen Procalcitoninwertes. Es zeigten sich bei Patienten mit einer Urosepsis mit 42,2 µg/l die höchsten Absolutwerte. In der Gruppe der abdominalen Sepsis ließ sich ein Peak-PCT von 8,8 µg/l nachweisen, bei der pneumogenen Sepsis eines von 13,9 µg/l. Bei der Auswertung der weiteren untersuchten Laborwerte „C-reaktiven Protein“ (abdominale Sepsis 319,1 mg/dl, pneumogene Fokus 277,7 mg/dl, Urosepsis 255,6 mg/dl) und „Serum-Laktat“ (Urosepsis 3,66 mg/dl abdominale Sepsis 3,27 mg/dl, pneumogene Sepsis 2,8 mg/dl) zeigten sich bei dem CRP ein signifikanten Unterschiede zwischen den drei untersuchten Gruppen. Bei dem Serumlaktat war keine signifikante Differenz messbar. Es zeigte sich eine positive Korrelation zwischen der Höhe des gemessenen Procalcitonins und dem Nachweis gramnegativer Erreger. Dieses Merkmal ist in der vorliegenden Untersuchung in der Gruppe der Urosepsis am stärksten aus-

geprägt. Als weiteres Hauptkriterium wurde das klinische Outcome der drei Gruppen untersucht. Definiert wurden hierfür die Überlebenschance, die Aufenthaltsdauer auf einer Intensiv- bzw. IMC-Station und die Gesamtzeit des Krankenhausaufenthaltes. Hierbei zeigte sich, dass die Patienten der uroseptischen Gruppe mit einer Letalität von 15,1% die höchste Überlebenschance aufboten. Bei den pneumogenen Fällen lag die Letalität mit 51% am höchsten, die abdominalseptischen Patienten lagen mit 28,9% im Mittelfeld. Auch bei der Auswertung der Liegedauer zeigte sich ein hierzu passendes Ergebnis: Während die Patienten mit einem pneumogenen Fokus durchschnittlich 21 Tage auf einer Intensivstation behandelt wurden, waren es bei den abdominalen Sepsen 9 Tage, bei den uroseptischen Fällen lediglich 5 Tage. Bei der gesamten Krankenhausliegedauer zeigte sich ein entsprechendes Bild mit der kürzesten Verweildauer der urologischen Patienten.

Schlussfolgernd kann also bestätigt werden, dass sich bei Patienten mit einer Urosepsis die höchsten Procalcitoninwerte messen lassen und diese Patienten unter adäquater Therapie den günstigsten Verlauf aufweisen. Diese Erkenntnis soll helfen, Patienten mit einem zunächst unklaren septischen Krankheitsbild einer zielorientierten und fokusgerichteten Therapie zuzuführen und damit die nach wie vor hohe Letalität der Sepsis weiter zu senken.

5.1 Summary

Despite extensive research efforts that often lead to radical revisions of its treatment guidelines, sepsis remains a major global health issue. Surgical intensive care units are dealing with septic patients on a daily basis. Reason for the this feared disease pattern can often be led back to abdominal, pulmonal or urological foci. The frequent clinical observation that procalcitonin (PCT) levels measured in the blood of patients with sepsis of urological origin are much higher than of those with a different septic focus built up the hypothesis of the current study. Furthermore, it appeared that patients with urosepsis responded much better to a multimodal therapy, resulting in a better clinical outcome. For this purpose we included a total of 277 patients, treated between the 01.11.2010 and the 31.12.2017 on the intensive- or intermediate care units of the university hospital of Giesen with the clinical diagnosis of sepsis. 87 of the included cases were patients diagnosed with an urosepsis, 100 patients were admitted with a sepsis triggered by a pulmonary infection while the remaining 90 patients suffered from a sepsis with an abdominal focus. The analysis of biometric data including age, gender and body-mass-index did not show any significant differences between the three investigated patient subgroups. The severity-of-disease score (APACHE-II, SOFA) delivered similar values for the three patient subgroups. In contrast to this, the median peak PCT level in the subgroup of uroseptic patients, calculated at 42,2 $\mu\text{g/l}$ was significantly higher compared to the abdominal and pulmonary sepsis subgroups, where the median peak PCT levels were of 8,8 $\mu\text{g/l}$ and 3,9 $\mu\text{g/l}$, respectively. The peak CRP levels (abdominal sepsis 319,1 mg/dl, pulmonal focus 277,7 mg/dl, urosepsis 255,6 mg/dl) registered during the septic episode did not vary significantly between the three patient subgroups. Serum lactate levels (urosepsis 3,66 mg/dl, abdominal sepsis 3,27 mg/dl, pulmonal sepsis 2,8 mg/dl) also showed no significant variation between the three subgroups of septic patients. As proven in multiple actual studies PCT levels are found highest in infections caused by gram negative bacteria. Accordingly, this survey comes to the same findings with the highest levels of PCT in cases with urosepsis.

We further assessed the clinical outcome of the three patient subgroups based on the lethality rate, the length of stay on an intensive- or intermediate care unit and the total length of in-hospital stay. The lowest lethality rate of 15,12% was registered in the subgroup of

uroseptic patients whereas in the subgroup of patients with pulmonary sepsis the lethality rate of 51% was the highest. An intermediary rate of 28,89% was registered in the subgroup of patients with abdominal sepsis. Accordingly, patients treated for urosepsis spent the shortest amount of time on an intensive or intermediate-care unit, with an average of 5 days. The need for critical care was more extensive in the case of abdominal and pulmonary sepsis, with patients receiving intensive therapy for an average of 9 days and 21 days, respectively. The total length of in-hospital stay followed a similar pattern and was shortest for patients with urosepsis.

The results of the study clearly identify high PCT levels as a hallmark for urosepsis, that when treated appropriately has the most favourable prognosis between the investigated sepsis subgroups. For septic patients time to treatment is directly proportional with in-hospital lethality, which is why a rapid diagnostic process and administration of an appropriate antibiotic regime are of essence. When treating patients with sepsis of unknown cause, PCT levels can be used to faster identify the triggering infection, allowing for rapid and focused treatment implementation, thus reducing the incidence of avoidable deaths. A common goal of modern intensive care medicine is to reduce mortality, costs and misery of septic diseases.

6 Anhänge

6.1 Poster der Studie, vorgestellt auf dem 18. Kongress der DIVI, 5-7.12.2018

Der prognostische Wert der Bestimmung des Procalcitonin (PCT) Levels bei der Behandlung von Urosepsis

Melanie Markmann¹, Dominik Leicht¹, Christian Koch¹, Michael Sander¹, Matthias Wolff¹, Sebastian Petzoldt¹

¹Klinik für Anästhesie, operative Intensivmedizin und Schmerztherapie, Universitätsklinikum Gießen u. Marburg GmbH, Standort Gießen



Die hohe Letalität und Morbidität bei Sepsis und septischem Schock hat ihre Ursache unter anderem in Defiziten bei der frühzeitigen Diagnose. Die Verbesserung präventiver Maßnahmen und die Optimierung der antibiotischen Strategien sind daher ein Schwerpunkt der klinischen Forschung. Procalcitonin (PCT) wird in den aktuellen Leitlinien der Surviving Sepsis Campaign als Prädiktor für bakterielle Sepsis empfohlen. Jedoch zeigen sich im klinischen Alltag häufig Unterschiede zwischen den einzelnen Sepsisentitäten. Ziel der Studie war es daher bei Patienten mit Urosepsis, pneumogener Sepsis und intraabdomineller Sepsis PCT-Werte und Outcome-Parameter zu vergleichen.

Methodik

Retrospektive Datenanalyse von drei Kohorten von insgesamt 277 Patienten:

- intraabdominelle (=peritoneale) Sepsis (PERI) n = 90
- pneumogene Sepsis (PNEU) n = 100
- Urosepsis (UROL) n = 87

Erhebungs-Zeitraum

11/2010 – 12/2016

Stationen des Uniklinikums Gießen

Operative Intensivstation
Operative Intermediate Care (OIMC)
pneumologische Intensivstation

Fragestellung: Zusammenhang der Höhe der gemessenen Peak-PCT Werte mit den unterschiedlichen Sepsisentitäten und den klinischen Outcome-Parametern Beatmungsdauer, ICU-Liegedauer, ICU-Mortalität und Katecholaminpflichtigkeit.

Patientenkohorte

Biometrische Parameter

Größe | Gewicht | BMI | Geschlecht homogen verteilt

APACHE2 Score (1A)

Max im Bereich 20-24

• Mittelwerte

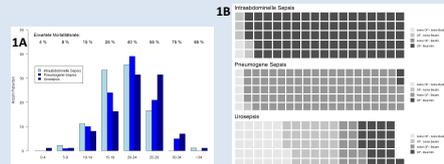
PERI (20.0) | PNEU (20.9) | UROL (22.6) *

*p < 0.05, mögl. Grund: durchschnittl. höheres Alter (UROL)

Chirurgischer Eingriff (1B)

PERI (in der Anamnese) | PNEU (meist keiner) | UROL (in 54% der Fälle*)

* meist Fokussanierung einer Harnstauung



Ergebnis - PCT Bestimmung

Signifikant erhöhte PCT-Werte für Patienten mit bestätigter Urosepsis (2A):

Mittelwerte (PCT)

PERI 8.8 µg/l PNEU 3.85 µg/l UROL 42.2 µg/l

Gram-Typus der Erreger (2B)

Signifikant höherer Wert für Infektionen mit ausschließlich Gram neg. oder Mischinfektion aus Gram neg. und pos. im Vergleich zu Infektion mit ausschließlich Gram pos. Erregern oder nicht bakteriellen bzw. nicht nachweisbaren Erregern.

Mittelwerte:

26.1 µg/l Gram -
17.3 µg/l Gram -/+
5.6 µg/l Gram +
4.5 µg/l nicht bakteriell

Hauptsächlich festgestellte bakterielle Erreger:

Intraabdomineller Sepsis *Enterococcus faecium*
Pneumogene Sepsis *Streptococcus pneumoniae*
Urosepsis *E.coli* (auch solche mit der Resistenzform ESBL)

Schlussfolgerung

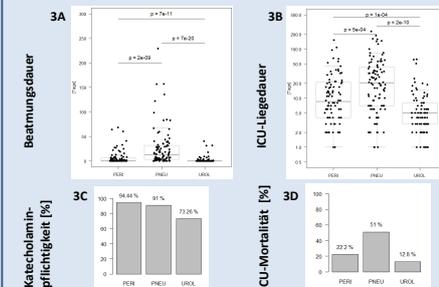
Patienten mit einer Urosepsis zeigen im Median im Vergleich zu pneumogener- und intraabdomineller Sepsis signifikant höhere PCT-Werte bei gleichzeitig signifikant besserem Outcome. Der stark erhöhte PCT-Wert in der Urosepsis kann unter anderem mit der Zusammensetzung des Erregerspektrums erklärt werden, das einen höheren Anteil an Gram negativen Erregern bei Urosepsis stellt. Dies ist konform mit Studien¹, in denen untersucht wurde, inwieweit der PCT geeignet ist, eine Gram-negative bakterielle Sepsis von einer Gram positiven zu unterscheiden. Unsere Ergebnisse zeigen jedoch, dass eine extreme Erhöhung des PCT – Wertes nicht mit einer Verschlechterung des Patienten Outcome einher geht, wie in manchen Studien² postuliert. Weitere prospektive Studien sind notwendig, um die klinischen Implikationen dieses Ergebnisses genauer zu untersuchen.

Ergebnis Patienten – Outcome

Beatmungspflichtigkeit (1B) PERI (92%) | PNEU (94%) | UROL (45%)

UROL im Vergleich zu

	PERI	PNEU
Beatmungsdauer (3A)	3.1-fach	12.5-fach
ICU-Liegedauer (3B)	4.0-fach	4.3-fach
Katecholaminpflichtigkeit (3C)	21.2 %	17.4 %
ICU-Mortalität (3D)	9.4 %	38.2 %



- 1) Leli et al., 2015, Disease Markers
He et al., 2017, European Review for Medical and Pharmacological Sciences
Li et al., 2018, Journal of Research in Medical Sciences
Thomas-Rüddel et al., 2018, Critical Care
- 2) Mustafić et al., 2018, Medicinski Glasnik



6.2 Ethikantrag

Studienexpose für den Ethikantrag

Titel der Studie	Trial of Urosepsis Biomarker Outcome
Ziel der Arbeit	Untersuchung einer Korrelation der Höhe des Laborwertes "Procalcitonin" mit der Entität Urosepsis und des Outcome-Vorteils uroseptischer Patienten im Vergleich zu Sepsen anderer Genese
Akronym	TURBO
Studienleiter	<p><u>Studienleiter:</u> Prof. Dr. Michael Sander Klinik für Anästhesiologie, Operative Intensivmedizin und Schmerztherapie Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH – Standort Gießen Rudolf-Buchheim-Str. 7 35392 Gießen Telefon: 0641-985-44401</p> <p><u>Studienverantwortliche:</u> Prof. Dr. Matthias Wolff Sebastian Petzoldt (Doktorand) Dominik Leicht Klinik für Anästhesiologie, Operative Intensivmedizin und Schmerztherapie Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH – Standort Gießen Rudolf-Buchheim-Str. 7 35392 Gießen Matthias.Wolff@chiru.med.uni-giessen.de Dominik.Leicht@chiru.med.uni-giessen.de</p>
Weitere an der Studie beteiligte Partner	<p>Prof. Dr. Florian Wagenlehner Klinik und Poliklinik für Urologie, Kinderurologie und Andrologie Rudolf-Buchheim-Str. 7 35392 Gießen</p> <p>Prof. Dr. Hans-Dieter Walmrath Klinik für Pneumologie und Intensivmedizin Klinikstr. 33 35392 Gießen</p> <p>Prof. Dr. Konstantin Mayer Klinik für Pneumologie und Intensivmedizin Klinikstr. 33 35392 Gießen</p> <p>Dr. Melanie Markmann Klinik für Anästhesiologie, Operative Intensivmedizin und Schmerztherapie Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH – Standort Gießen Rudolf-Buchheim-Str. 7 35392 Gießen</p>

Einleitung

In Deutschland erkrankten im Jahr 2013 164.000 Patienten an einem septischen Krankheitsbild. 115.000 Menschen erlitten gemäß der bisher gültigen Definition eine schwere Sepsis oder einen septischen Schock. Mit einer Letalität von 24% für die Sepsis, 43% für die schwere Sepsis und 59% für den septischen Schock bilden diese Krankheitsbilder noch immer die Haupttodesursache auf nichtkardiologischen Intensivstationen [1]. Um

eine schnelle und zielgerichtete Therapie der Therapie zu ermöglichen ist eine frühzeitige Diagnosestellung bei der Behandlung septischer Patienten unerlässlich.

Urosepsis-Patienten fallen häufig durch bis ins Extrem erhöhte Infektparameter (insbesondere PCT - Procalcitonin) bei nur erstaunlich moderat ausgeprägter Klinik auf. Gelingt es die Infektion zeitnah zu beherrschen, so scheinen sie, im Vergleich zu Patienten anderer Sepsis-Entitäten, ein günstigeres Outcome zu haben. Das erscheint zunächst paradox, da PCT nach Studienlage eine signifikant höhere diagnostische Präzision als CRP zeigt, nach infektiösem Stimulus früher nachweisbar ist und enger mit dem Schweregrad zu korrelieren scheint [6]. Ziel dieser Studie ist es die Urosepsis durch retrospektive Datenanalyse anhand der Haupt-Zielparameter PCT, septischem Fokus und Krankenhaussterblichkeit mit anderen Sepsisarten zu vergleichen.

Definitionen der Sepsis

Klassische Definition der Sepsis nach Bone

Die Sepsis ist nach den Kriterien des American College of Chest Physicians und der Society of Critical Care Medicine (ACCP/SCCM) aus dem Jahr 1991 definiert. Dabei unterscheidet man in Abhängigkeit von der Schwere der Erkrankung und der Genese zwischen dem „Systemischen Inflammatorischen Response-Syndrom (SIRS), der Sepsis, der schweren Sepsis und dem septischen Schock [4]. Die aktuellste Version dieser Definition stammt aus dem Jahr 2003 mit folgenden Kriterien.

Von einem SIRS spricht man, wenn zwei oder mehr der nachfolgenden Kriterien erfüllt sind:

- Temperatur $>38^{\circ}\text{C}$ oder $<36^{\circ}\text{C}$
- Herzfrequenz >90 Schläge / Minute
- Atemfrequenz >20 Atemzüge / Minute oder $\text{PaCO}_2 < 32$ mmHg
- Leukozyten $> 12,000 / \text{mm}^3$ oder $< 4,000 / \text{mm}^3$ oder $> 10\%$ Stabkernige

Ursache eines SIRS können beispielsweise große operative Eingriffe, ein schweres Gewebetrauma, ein hämorrhagischer Schock oder eine Pankreatitis sein

Eine Sepsis liegt vor, wenn neben zwei erfüllten SIRS-Kriterien zusätzliche der Verdacht auf eine Infektion besteht oder eine Infektion durch mikrobiologische Diagnostik oder laborchemische Parameter nachgewiesen ist.

Kommt es im Rahmen einer Sepsis zu mindestens einem Organversagen spricht man gemäß der Sepsisdefinition von einer schweren Sepsis.

Der septische Schock liegt vor wenn eine Hypotension trotz ausreichender Volumengabe den Einsatz einer Vasopressortherapie zur hämodynamischen Stabilisierung notwendig macht[5].

Neudefinition der Sepsiskriterien 2016

Ziel der aktuellen Neudefinition der Sepsis soll es sein, dass Ärzte sowohl im Bereich der präklinischen Notfallmedizin, innerklinisch in Notaufnahmen, auf Intensiv- und Normalstationen die Sepsis als solche schneller erkennen und eine entsprechend rasche spezifische Therapie einleiten können. Dabei stellte die Fokussierung der bisherigen Sepsisdefinition auf die SIRS-Kriterien einen häufig geäußerten Kritikpunkt dar. Die SIRS-Kriterien zeigten gerade bei der Beurteilung intensivmedizinisch behandelter Patienten nur eine geringe Spezifität.

Entscheidend in der Pathophysiologie und letztendlich in der Prognose der Sepsis ist das Ausmaß der Organdysfunktion. Um diese zu erfassen und zu quantifizieren wird der Sequential Organ Failure Assessment Score (SOFA-Score), ein seit vielen Jahren etablierter Score in der Intensivmedizin, herangezogen. Anhand der sechs Parameter Atemfunktion, Herz-Kreislauffunktion, Bewusstseinszustand, Nierenfunktion, Leberfunktion und Blutgerinnung wird eine Beeinträchtigung der wesentlichen Organfunktionen ermittelt. Nach der 2016er Definition der Sepsis ist eine Änderung des SOFA-Scores um zwei Punkte als Sepsis definiert. Verursacht die Sepsis eine Kreislaufdepression, die den Einsatz von Katecholaminen zur Aufrechterhaltung eines mittleren arteriellen Blutdruckes von 65mmHg erfordert und kommt es trotz ausreichender Flüssigkeitssubstitution zu einem Anstieg der Laktatkonzentration auf mehr als 2mmol/l spricht man von nun definitionsgemäß von einem septischen Schock.

Die Berechnung des SOFA-Scores ist recht komplex. Um noch frühzeitiger den Verdacht auf eine Sepsis zu lenken wurde nun das diagnostische Instrument „quickSOFA (qSOFA)“ neu definiert. Hierbei soll durch die drei rein klinischen Parameter Atemfrequenz, Blutdruck und Bewusstseinszustand eine potentielle Sepsis früher erkannt und weitere gezielte diagnostische Maßnahmen ergriffen werden.

Die Validierung der qSOFA-Definition erfolgte zunächst an 148907 Patienten und wurde in einer zweiten Analyse an 706399 Patienten an 165 Krankenhäusern weltweit bestätigt. Die positive Vorhersagbarkeit des qSOFA wurde statistisch anhand der Receiver-Operating-Characteristic –Kurve (ROC-Kurve) dargestellt. Die Treffsicherheit des SOFA-Scores bezüglich vorliegender Sepsis auf Intensivstationen übertraf mit einer AUROC (Area Under the Receiver Operating Characteristic curve) mit 0,74 die AUROC der bisherigen SIRS-Definitionen die lediglich bei 0,64 lag. Bei Patienten außerhalb von Intensivstationen zeigte der angewandte quickSOFA ebenfalls eine hohe diagnostische Treffsicherheit mit einer AUROC von 0,81 gegenüber einer AUROC von 0,76 für SIRS-Kriterien.

Ziel der Arbeit

Es gilt zu prüfen, ob eine Korrelation zwischen der Höhe des Laborparameters Procalcitonin und der Entität Urosepsis besteht. Angenommen wird, dass bei Patienten mit diesem Krankheitsbild deutlich höhere PCT-Werte gemessen werden als bei Patienten mit einer Sepsis anderer Genese. Zudem soll untersucht werden, ob sich ein vermuteter Outcome-Vorteil bei Urosepsispatienten statistisch belegen lässt.

Methodik

Studiendesign

Es handelt sich um eine monozentrische retrospektive Datenanalyse.

Prüfzentren

Klinik für Anästhesiologie, Operative Intensivmedizin und Schmerztherapie;

Klinik und Poliklinik für Urologie, Kinderurologie und Andrologie;

Klinik für Pulmologie und Intensivmedizin, Medizinische Klinik und Poliklinik II;

Operative Intensivstation, UKGM, Standort Gießen

Pneumologische Intensivstation 2.5., UKGM, Standort Gießen

Kollektiv

Patientenkollektiv

Retrospektiv ausgewertet werden die Daten von jeweils 100 Patienten pro Gruppe, welche im Zeitraum vom 01.11.2010 – 31.12.2016 auf Grund der Diagnosen SIRS, Sepsis, schwere Sepsis oder Septischer Schock auf der Operativen Intensivstation, der Operativen Intermediate Care Station oder der pneumologischen Intensivstation 2.5. behandelt wurden.

Einschlusskriterien

Es werden alle Patienten eingeschlossen, die im Untersuchungszeitraum an einer Sepsis erkranken. Als Einschlusskriterien gelten:

- Diagnosen: SIRS, Sepsis, schwere Sepsis oder Septischer Schock
- Behandlung auf der operativen Intensivstation, pneumologischen Intensivstation oder der operativen intermediate care Station
- Alter \geq 18 Jahre

Ausschlusskriterien

keine

Abbruchkriterien

Da es sich um eine retrospektive Datenanalyse handelt werden keine Abbruchkriterien definiert

Zielparameter und Einflussfaktoren

Hauptzielparameter:

- Sepsis als Diagnose verschlüsselt
- Septischer Fokus (pneumogen, intraabdominell, Blutstrominfektion, Urosepsis, Weichteilgewebe)
- Peak-PCT Level
- Krankenhaussterblichkeit

Nebenzielparameter:

- Alter
- Geschlecht
- BMI
- ICU Liegedauer
- Krankenhausverweildauer
- Intensivsterblichkeit
- Art der Sepsis
- SOFA
- APACHE II
- Z.n. OP
- Fachabteilung
- Beatmungsdauer (nur aus den DRGs)
- IMC/Op-Int
- Serum lactate/CRP/Leuc measured on day of infection
- Katecholamintherapie
- Organversagen (Lunge, Niere, Leber, Gerinnung, Delir)

Meßmethoden

Die Daten werden retrospektiv aus der Patientenakte des Patientendatenmanagementsystems (PDMS) ICU-Data exportiert. Die Verarbeitung der Daten erfolgt in einer Studiendatenbank (Microsoft Excel). Die Studiendaten werden über Datenbankabfragen (SQL) aus dem PDMS (ICUData, Fa. IMESO GmbH, Gießen) gewonnen. Alle Datensätze werden durch eine Zufallszahl (Schlüssel) pseudonymisiert.

Statistische Auswertung

Nach Rücksprache mit unserer abteilungsinternen Statistikerin Frau Dr. Markmann wird zum Vergleich der untersuchten Gruppen eine Varianzanalyse nach ANOVA empfohlen. Zuvor ist eine Prüfung auf Normverteilung notwendig.

Nutzen / Risikobewertung für den Patienten

Möglicher Nutzen für den Patienten

Da die Erhebung aller patientenbezogenen Daten rein retrospektiv erfolgt ergibt sich aus deren Aufarbeitung kein unmittelbarer Nutzen für den einzelnen Patienten. Ergebnisse dieser Studie können aber wichtige und möglicherweise zukünftig behandlungsrelevante Hinweise bezüglich unseres Verständnisses der Sepsis liefern.

Mögliche Risiken für den Patienten

Durch die retrospektive Datenerfassung entstehen für den Patienten keinerlei gesundheitliche Risiken.

Nutzen/ Risikobewertung

Da, wie bereits beschrieben, keinerlei gesundheitliche Risiken für die beteiligten Patienten bestehen und die für die Auswertung erhobenen Daten streng pseudonymisiert werden, überwiegt der Nutzen für die künftig zu versorgenden Patienten. Der zu erwartende Erkenntnisgewinn dieser Studie könnte zukünftig zu einer Verbesserung der perioperativen Versorgung von operativen Patienten führen.

Prof. Dr. med. M. Sander
(Klinikdirektor und Studienleiter)
cher)

Sebastian Petzoldt
(Studienverantwortlicher)

Literatur

1. Fleischmann, C., et al., *Hospital Incidence and Mortality Rates of Sepsis*. Dtsch Arztebl Int. **113**(10): p. 159-66.
2. Reinhart, K., et al., *[Prevention, diagnosis, treatment, and follow-up care of sepsis. First revision of the S2k Guidelines of the German Sepsis Society (DSG) and the German Interdisciplinary Association for Intensive and Emergency Care Medicine (DIVI)]*. Anaesthesist. **59**(4): p. 347-70.
3. Engel, C., et al., *Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study*. Intensive Care Med, 2007. **33**(4): p. 606-18.
4. Bone, R.C., et al., *Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine*. Chest, 1992. **101**(6): p. 1644-55.
5. Levy, M.M., et al., *2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference*. Intensive Care Med, 2003. **29**(4): p. 530-8.
6. Brunkhorst FM, Reinhart K, 2009 Diagnosis and causal treatment of sepsis. Internist (Berl) 50:810–816

6.3 Antwortschreiben der Ethikkommission

EINGEGANGEN 27. JUNI 2017	FACHBEREICH 11
-JUSTUS-LIEBIG UNIVERSITÄT GIESSEN	MEDIZIN
	
<u>Ethik-Kommission, Klinikstr. 29 (Alte Chirurgie), D-35385 Gießen</u>	ETHIK-KOMMISSION des FB Medizin
Prof. Dr. M. Sander Klinik für Anästhesiologie, operative Intensivmedizin und Schmerztherapie Klinikstr. 33 35392 Gießen	Vorsitzender: Prof. Dr. H. Tillmanns Klinikstr. 29 (Alte Chirurgie) D -35385 Gießen Tel.: (0641)99-42470 / 47660 Fax: (0641)99-42479 E-Mail: ethik.kommission@pharma.med.uni-giessen.de Gießen, den 27. Juni 2017 Dr. Kr./
Votum der Ethik-Kommission AZ 48/17	

Sehr geehrter Herr Prof. Sander, *lieber Herr Sander*

das Projekt [48/17: *Trial of Urosepsis Biomarker Outcome (TURBO)*] wurde in der Sitzung der Kommission am 27.04.17 besprochen (Vortrag Herr Dominik Leicht).

Es handelt sich um eine retrospektive Studie zum Vergleich der klinischen Entitäten Urosepsis mit Sepsis anderer Genese hinsichtlich des Outcomes und des Verlaufes der Infektparameter, insbesondere des Procalcitonins. Einschlusskriterien erfüllen Patienten mit der Diagnose Sepsis, einer notwendigen Behandlung auf der operativen Intensivstation der Uniklinik Gießen und einem Alter > 18 Jahre. Im Fokus des Interesses stehen der Verlauf des septischen Krankheitsbilds, der Ursprung der Sepsis (pneumogen, intraabdominell, Blutstrominfektion, Urosepsis, Weichteilgewebe), der Procalcitonin-Peak-Level und die Krankenhaussterblichkeit. Als Nebenzielkriterien fungieren die Parameter Alter, Geschlecht, BMI, Liegedauer auf der Intensivstation, Art der Sepsis, SOFA, APACHE II, Operation, Fachabteilung der Aufnahme, Beatmungsdauer, Laborparameterverlauf, Katecholamintherapie, Organversagen. Es gilt zu prüfen, ob eine Korrelation zwischen der Höhe des Laborparameters Procalcitonin und der Entität Urosepsis besteht. Angenommen wird, dass bei Patienten mit diesem Krankheitsbild deutlich höhere PCT-Werte gemessen werden als bei Patienten mit einer Sepsis anderer Genese. Zudem soll untersucht werden, ob sich ein vermuteter Outcomevorteil bei Urosepsispatienten statistisch belegen lässt. Beteiligt ist die Klinik für Urologie, Kinderurologie und Andrologie (Leiter Prof. Dr. F. Wagenlehner).

Bei der ausführlichen Diskussion wird seitens der Kommission keine grundsätzliche wissenschaftliche Kritik geäußert, allerdings besteht ein Defizit bei der Angabe der statistischen Auswertungsmethoden, da keine rein deskriptive Auswertung erfolgen soll. Angesichts der zahlreichen Hauptzielkriterien sowie der klinischen Relevanz des Projektes bittet die Kommission um diesbezügliche vorherige Beratung durch das Institut für Med. Informatik, Abt. Med. Statistik (Leiter Herr Dr. Pons-Kühnemann).

Die Kommission stimmt der Durchführung des klinisch interessanten Projektes (Promotionsarbeit Sebastian Petzoldt) zu in der sicheren Annahme einer Berücksichtigung des o.g. Punktes und wünscht gutes Gelingen.

Mit freundlichen Grüßen

H. Tillmanns
Prof. Dr. H. Tillmanns
Vorsitzender der Ethik-Kommission

6.4 Abkürzungsverzeichnis (in Reihenfolge der Erwähnung)

e.V.	eingetragener Verein
SIRS	systemisches inflammatorisches Response-Syndrom
INSEP-Studie	Incidence of severe sepsis and septic shock in Germany
ACCP	American college of chest physicians
SCCM	Society of critical care medicine
ESICM	European society of intensive care medicine
SOFA	Sequential organ failure assessment score
mmHG	Millimeter Quecksilbersäule
PAMPS	Pathogen-associated molecular patterns
DAMPS	Damage-associated molecular patterns
DNS	Desoxyribonukleinsäure
PRR	Pattern recognition receptors
TLR	Toll like receptors
iNOS	induzierbare Stickstoffmonoxid-Synthase
NO	Stickstoffmonoxid
PCT	Procalcitonin
TNF alpha	Tumornekrosefaktor alpha
IL	Interleukin
CRP	C-reaktives Protein
TRACE	Time resolved amplified cryptate emission
CAP	Community acquired pneumonia
HAP	Hospital acquired pneumonia

VAP	Ventilator-associated pneumonia
APACHE	Acute physiology and chronic health evaluation
UKGM	Universitätsklinikum Gießen und Marburg
ARDS	Acute respiratory distress syndrome
Na ⁺	Natrium
K ⁺	Kalium
GCS	Glasgow coma scale
IMESO	Innovative medizinische Software
FA	Firma
IMC	Intermediate Care
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
d. F.	der Fälle
BMI	Body mass index
ICU	Intensive care unit
KH	Krankenhaus
KHK	Koronare Herzkrankheit

6.5 Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

Tabelle 1	Übersichtstabelle der Ergebnisse der "INSEPT"-Studie	S. 2
Tabelle 2	Tabellarische Darstellung des SOFA-Scores	S. 5
Tabelle 3	Übersicht über die 5 Kriterien der „Tarragona-Strategie“	S. 10
Tabelle 4	Übersicht über den SOFA-Score	S. 15
Tabelle 5	Übersicht über den “Acute Physiology Score”	S. 17
Tabelle 6	Übersicht über den „Age Point-Score“	S. 18
Tabelle 7	Übersicht über den „Chronic Health-Score“	S. 19
Tabelle 8	Auswertung des „APACHE-II Score“	S. 19
Tabelle 9	Ergebnisse der mikrobiologischen Untersuchungen	S. 43
Abb. 1	Definition und Kriterien der Sepsis	S. 4
Abb. 2	Darstellung der Altersverteilung	S. 25
Abb. 3	Geschlechterverteilung in den drei Patientenkollektiven	S. 26
Abb. 4	Darstellung des BMI in den drei Patientengruppen	S. 27
Abb. 5	Darstellung des Mittelwertes des Peak-PCTs in der Sepsis	S. 28
Abb. 6	Boxplot zu der Verteilung des Procalcitonins	S. 29
Abb. 7	Darstellung der CRP-Maximalwerte	S. 30
Abb. 8	Darstellung des höchsten Wertes des Serumlaktats	S. 31
Abb. 9	Darstellung der Laborparameter im direkten Vergleich	S. 32
Abb. 10	Graphische Darstellung der Sterberate	S. 33
Abb. 11	Behandlungsortes zum Zeitpunkt des Versterbens	S. 34

Abb. 12	Darstellung der Häufigkeit eines Organversagens	S. 35
Abb. 13	Auswertung der gesamten Liegedauer	S. 36
Abb. 14	Darstellung der Verweildauer Intensivstation	S. 37
Abb. 15	Übersicht über die gesamte Krankenhausliegedauer	S. 38
Abb. 16	Darstellung der Beatmungsdauer in Tagen	S. 39
Abb. 17	Darstellung der Häufigkeit operativer Eingriffe und Beatmung	S. 40
Abb. 18	Darstellung des Punktwertes des APACHE-II bzw. SOFA-Scores	S. 41
Abb. 19	Darstellung der Häufigkeit eines Erregernachweises	S. 42
Abb. 20	Übersicht über Erregerspektrum und Gramverhalten	S. 44
Abb. 21	Korrelation des Erregerspektrums mit den PCT-Werten	S. 45
Abb. 22	Weitere Auswertung des PCTs in Bezug auf den Erreger	S. 46

6.6 Literaturverzeichnis

1. Deutsche Sepsis-Gesellschaft (2014), „Sepsis in Deutschland“, <http://www.sepsis-gesellschaft.de/DSG/Deutsch/Krankheitsbild+Sepsis/Informationen+fuer+Mediziner/Publikationen?iid=2>, zuletzt besucht am 11.11.2018
2. SepNet Critical Care Trials Group. (2016), Incidence of severe sepsis and septic shock in German intensive care units: the prospective, multicentre INSEP study. *Intensive Care Med.* 42, 1980–1989
3. Engel, C., Brunkhorst F. M., Bone H. G. *et al.*, (2007), Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Med.* 33, 606–618
4. Richter, D. C., Heininger, A., Brenner, T., *et al.*, (2019), Bacterial sepsis. *Anästhesist* 68(Suppl 1), 40-62
5. Fleischmann, C., Thomas-Rüddel, D., Hartmann, M., *et al.*, (2016), Hospital Incidence and Mortality Rates of Sepsis: An Analysis of Hospital Episode (DRG) Statistics in Germany From 2007 to 2013. *Dtsch. Ärzteblatt* 113(10), 159-166
6. Marx, G. & SepNet Critical Care Trials Group, (2018), Correction to: Incidence of severe sepsis and septic shock in German intensive care units: the prospective, multicentre INSEP study. *Intensive Care Med.* 44, 153–156

7. Schmid, A., Burchardi, H., Clouth, J., *et al.*, (2002), Burden of illness imposed by severe sepsis in Germany. *Eur. J. Health Econ.* 3, 77–82
8. Brunkhorst, F. M., (2006), Epidemiology, economy and practice - results of the German study on prevalence by the competence network sepsis (SepNet). *Anästhesiol. Intensivmed. Notfallmed. Schmerzther.* 41, 43–44
9. Paoli, C. J., Reynolds, M. A., Sinha, M., *et al.*, (2018), Epidemiology and Costs of Sepsis in the United States—An Analysis Based on Timing of Diagnosis and Severity Level. *Crit. Care Med.* 46, 1889–1897
10. Fleischmann, C., Scherag, A., Adhikari N. K., *et al.*, (2016), Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 193, 259–272
11. Institute for Economics and Peace, Analysing peace and quantifying its economic value., <http://economicsandpeace.org/>, zuletzt besucht: 12.05.2019
12. Lindgren, A., Berg, B., Peters, K., (1963), K. K. & Verlag Friedrich Oetinger GmbH, *Michel in der Suppenschiüssel*
13. Singer, M., Deutschmann, C. S., Seymour, C. W., *et al.*, (2016), The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 315, 801-810
14. Bone, R. C., Balk, R. A., Cerra, F. B., *et al.*, (1992), Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest

Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 101, 1644–1655

15. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. (1992), *Crit. Care Med.* 20, 864–874
16. Rhodes, A., Evans, L. E., Alhazzani, W., *et al.*, (2017), Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock. *Crit. Care Med.* 45, 486-552
17. Macdonald, S. P. J., Taylor, D. M., Keijzers, G., *et al.*, (2018), Restricted fluid resuscitation in suspected sepsis associated hypotension (REFRESH): a pilot randomised controlled trial Ashes Mukherjee 12 and for the REFRESH trial investigators. *Intensive Care Med. Exp.* 44, 2070-2078
18. Vincent, J. L., Moreno, R., Takala, J., *et al.*, (1996), The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 22, 707–710
19. Funk, D., Sebat, F., Kumar, A., (2009), A systems approach to the early recognition and rapid administration of best practice therapy in sepsis and septic shock. *Curr. Opin. Crit. Care* 15, 301–307
20. Herpain, A., Bouchez, S., Girardis, M., *et al.*, (2019), Use of Levosimendan in Intensive Care Unit Settings: An Opinion Paper. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 73, 3-14
21. de Miranda, M. L., Pereira, S. J., Santos, A. O., *et al.*, (2015), Milrinone attenuates arteriolar vasoconstriction and capillary perfusion deficits on endotoxemic hamsters. *PLoS One* 10(2):e0117004

22. Wiersinga, W. J., Leopold, S. J., Cranendonk D.R., *et al.*, (2014), Host innate immune responses to sepsis. *Virulence* 5, 36–44

23. Uhle, F., Lichtenstern, C., Brenner, T., *et al.*, (2015), Sepsis und Multiorganversagen–Pathophysiologie der Sepsis. *Anästh., Intensivmed., Notfallmed., Schmerzther.* 50, 114–122

24. Li, Q., Zhang, Q., Wang, C., *et al.*, (2009), Disruption of tight junctions during polymicrobial sepsis in vivo. *J. Pathol.* 218, 210–221

25. van der Poll, T., de Boer, J. D., Levi, M.,(2011), The effect of inflammation on coagulation and vice versa. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 24, 273–278

26. Werdan, K., Hettwer, S., Bubel, S., *et al.*, (2009), Septic circulatory shock and septic cardiomyopathy, *Internist (Berl)* 50, 799–809

27. Assicot, M., Gendrel, D., Carsin, H., *et al.*, (1993), High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet (London, England)* 341, 515–518

28. Hoshino, K., Irie, Y., Mizunuma, M., *et al.*, (2017), Incidence of elevated procalcitonin and presepsin levels after severe trauma: a pilot cohort study. *Anaesth. Intensive Care* 45, 600–604

29. Le Moullec, J. M., Jullienne, A., Chenais, J., *et al.*, (1984), The complete sequence of human preprocalcitonin. *FEBS Lett.* 167, 93–97

30. Müller, B., White, J. C., Nylen, E. S., *et al.*, (2001), Ubiquitous expression of the calcitonin-i gene in multiple tissues in response to sepsis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86, 396–404
31. Wiedermann, F. J., Kaneider, N., Egger, P., *et al.*, (2002), Migration of human monocytes in response to procalcitonin. *Crit. Care Med.* 30, 1112–1117
32. Meisner, M., (2014), Update on procalcitonin measurements. *Ann. Lab. Med.* 34, 263–273
33. Gabler-Sandberger, E., (1997), Procalcitonin: Hilfreicher Marker bei Entzündungsreaktionen, *Dtsch. Aerzteblatt Online* 110, 627-633
34. Rivers, E., Nguyen, B., Havstad, S., *et al.*, (2001), Early Goal-Directed Therapy in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock. *N. Engl. J. Med.* 345, 1368–1377
35. Sandiumenge, A., Diaz, E., Bodí, M., *et al.*, (2003), Therapy of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med.* 29, 876–883
36. Richter, D. C., Henninger, A., Brenner, T., *et al.*, (2019), Bacterial sepsis: Diagnostics and calculated antibiotic therapy. *Anästhesist.* 68(Suppl 1), 40-62
37. Hotchkiss, R. S., Karl, I. E., (2003), The Pathophysiology and Treatment of Sepsis. *N. Engl. J. Med.* 348, 138–150
38. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie, DGP-Startseite, <https://www.pneumologie.de/startseite/?L=0.>, zuletzt besucht 08.05.2019
39. Schnoor, M., Hedicke, J., Dalhoff, K., *et al.*, (2007), Approaches to estimate the population-based incidence of community acquired pneumonia. *J. Infect.* 55, 233–

40. Behnke, M., Hansen, S., Leistner, R., *et al.*, (2013), Nosocomial Infection and Antibiotic Use. *Dtsch. Aerzteblatt Online* 110, 627–633
41. Welte, T., (2016), Severe pneumonia in the intensive care unit. *Med. Klin. Intensivmed. Notfmed.* 111, 279–89
42. Hadley, G. P., (2014), Intra-abdominal sepsis - Epidemiology, aetiology and management. *Semin. Pediatr. Surg.* 23, 357–362
43. Levy, M. M., Artigas, A., Phillips, G. S., *et al.*, (2012), Outcomes of the Surviving Sepsis Campaign in intensive care units in the USA and Europe: a prospective cohort study. *Lancet. Infect. Dis.* 12, 919–924
44. Nicolle, L. E., (1997), Asymptomatic bacteriuria in the elderly. *Infect. Dis. Clin. North Am.* 11, 647–662
45. Hofmann, W., (1990), Urosepsis and uroseptic shock. *Z. Urol. Nephrol.* 83, 317–324
46. Cek, M., Tandoğdu, Z., Wagenlehner, F. M., *et al.*, (2014), Healthcare-associated urinary tract infections in hospitalized urological patients—a global perspective: results from the GPIU studies 2003–2010. *World J. Urol.* 32, 1587–1594
47. Dreger, N. M., Degener, S., Ahmad-Nejad, P., *et al.*, (2015), Urosepsis—Etiology, Diagnosis, and Treatment. *Dtsch. Aerzteblatt Online* 112, 837–848
48. Luterman, A., Horovitz, J. H., Carrico, C. J, *et al.*, (1978), Withdrawal from positive end-expiratory pressure. *Surgery* 83, 328–332

49. Ranieri, V. M., Rubenfeld, G. D., Thompson, B.T., *et al.*, (2012), Acute Respiratory Distress Syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 307, 2526–2533
50. Teasdale, G., Jennett, B., (1974), Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet (London, England)* 2, 81–84
51. Seymour, C. W., Liu, V. X., Iwashyna, T. J., *et al.*, (2016), Assessment of Clinical Criteria for Sepsis. *JAMA* 315, 762-774
52. Knaus, W. A., Draper, E. A., Wagner, D.P., *et al.*, (1985), APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit. Care Med.* 13, 818–829
53. Wikipedia, die freie Enzyklopädie, Der APACHE-Score, <https://de.wikipedia.org/wiki/APACHE-Score>, zuletzt besucht 18.02.2019
54. Le Gall, J. R., Lemeshow, S., Saulnier, F. A., (1993), New Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) Based on a European/North American Multicenter Study. *JAMA* 270, 2957-2963
55. Knaus, W. A., Wagner, D. P., Drapner, E.A., *et al.*, (1991), The APACHE III Prognostic System: Risk Prediction of Hospital Mortality for Critically III Hospitalized Adults. *Chest* 100, 1619–1636
56. Makris, K., Spanou, L., (2016), Acute Kidney Injury: Definition, Pathophysiology and Clinical Phenotypes. *Acute Kidney Injury. Clin Biochem Rev* 37(2), 85-98

57. Bernal, W., Auzinger, G., Dhawan, A., *et al.*, (2010), Acute liver failure. *Lancet (London, England)* 376, 190–201
58. Volkmann, P. D., (2018), Labor PD Dr. Volkmann und Kollegen, <http://www.laborvolkmann.de/analysenspektrum/HTML/index.html>, zuletzt besucht 06.11.2018
59. Aikawa, N., Fujishima, S., Endo, S., *et al.*, (2005), Multicenter prospective study of procalcitonin as an indicator of sepsis. *J. Infect. Chemother.* 11, 152–159
60. Liu, D., Su, L., Han, G., (2015), Prognostic Value of Procalcitonin in Adult Patients with Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 10(6):e0129450
61. Zhang, T., Wang, Y., Yang, Q., *et al.*, (2017), Procalcitonin-guided antibiotic therapy in critically ill adults: a meta-analysis. *BMC Infect. Dis.* 17, 514-514
62. Wacker, C., Prkno, A., Brunkhorst, F. M., *et al.*, (2013), Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect. Dis.* 13, 426–435
63. Ugarte, H., Silva, E., Mercan, D., *et al.*, (1999), Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit. *Crit. Care Med.* 27, 498–504
64. Suprin, E., Casmus, C., Gacouin, A., *et al.*, (2000), Procalcitonin: a valuable indicator of infection in a medical ICU? *Intensive Care Med.* 26, 1232–1238
65. Thomas-Rüddel, D. O., Poldinger, B., Kott, M., *et al.*, (2018), Influence of pathogen and focus of infection on procalcitonin values in sepsis patients with

bacteremia or candidemia. *Crit. Care* 22(1), 128

66. He, C., Wang, B., Wang, Y. F., *et al.*, (2017), Can procalcitonin be used to diagnose Gram-negative bloodstream infection? *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 21(14), 3253-3261
67. Yang, H.S., Hur, M., Yi, A., *et al.*, (2018), Prognostic value of presepsin in adult patients with sepsis: Systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 13, e0129450
68. Schuetz, P., Birkhahn, R., Sherwin, R., *et al.*, (2017), Serial Procalcitonin Predicts Mortality in Severe Sepsis Patients: Results From the Multicenter Procalcitonin Monitoring SEpsis (MOSES) Study. *Crit. Care Med.* 45, 781–789
69. Norman, D. C. (2000), Fever in the Elderly. *Clin. Infect. Dis.* 31, 148–151
70. Canat, H. L., Can, O., Atalay, H. A., *et al.*, (2018), Procalcitonin as an early indicator of urosepsis following prostate biopsy. *Aging Male* 5, 1–6
71. Van Nieuwkoop, C., Bonten, T. N., van't Wout J. W., *et al.*, (2010), Procalcitonin reflects bacteremia and bacterial load in urosepsis syndrome: a prospective observational study. *Critical Care* 14 (6), R206
72. Luo, X., Yang, X., Li, J., *et al.*, (2018), The procalcitonin/albumin ratio as an early diagnostic predictor in discriminating urosepsis from patients with febrile urinary tract infection. *Medicine (Baltimore)*, 97, e11078
73. Sugimoto, K., Adomi, S., Koike, H., *et al.*, (2013) Procalcitonin as an indicator of

urosepsis. *Res. Reports Urol.* 5, 77-80

74. Rivers, E. P., Nguyen, H. B., Huang, D. T, *et al.*, (2004), Early goal-directed therapy. *Crit. Care Med.* 32, 314–315
75. Kumar, A., Roberts, D., Wood, K. E., *et al.*, (2006), Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit. Care Med.* 34, 1589–1596
76. Qiang, X. H., Yu, T. O., Li, Y. N., *et al.*, (2016), Prognosis Risk of Urosepsis in Critical Care Medicine: A Prospective Observational Study. *BioMed Res Int.*, 9028924
77. Wagenlehner, F. M., Lichtenstern, C., Rolfes, C., *et al.*, (2013), Diagnosis and management for urosepsis. *Int. J. Urol.* 20, 963-970
78. Wagenlehner, F. M., Tandogdu, Z., Bjerklund Johansen T. E., (2017), An update on classification and management of urosepsis. *Curr. Opin. Urol.* 27, 133–137
79. Gołabek-Dropiewska, K., Pawłowska, J., Witkowski, J., *et al.*, (2018), Analysis of selected pro- and anti-inflammatory cytokines in patients with multiple injuries in the early period after trauma. *Cent. J. Immunol.* 43, 42-49
80. Straatman, J., Harmsen, A. M., Cuesta, M. A., *et al.*, (2015), Predictive Value of C-Reactive Protein for Major Complications after Major Abdominal Surgery: A Systematic Review and Pooled-Analysis. *PLoS One* 10, e0132995
81. Kim, W. Y., Lee, Y. J., Yeon Lim, S., *et al.*, (2013), Clinical characteristics and prognosis of pneumonia and sepsis: multicenter study. *Minerva Anesthesiol.* 79(12), 1356-1365

82. Yamamichi, F., Shigemura, K., Kitagawa, K., *et al.*, (2017), Shock due to urosepsis: A multicentre study. *Can. Urol. Assoc. J.* 11, E105–E109
83. Davey, P., Marwick, C. A., Scott, C. L., *et al.*, (2017), Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2, CD003543
84. Valenza, G., Nickel, S., Pfeiffer, Y., *et al.*, (2014), Extended-Spectrum-Lactamase-Producing *Escherichia coli* as Intestinal Colonizers in the German Community. *Antimicrob. Agents Chemother.* 58, 1228–1230
85. Wagenlehner, F. M., Pilatz, A., Weidner, W., *et al.*, (2015), Urosepsis: Overview of the Diagnostic and Treatment Challenges. *Microbiol. Spectr.* 3, 5

6.7 Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei meinem Chef und damit Leiter der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Herrn Prof. Dr.med. Michael Sander, für das Überlassen des Themas und die Möglichkeit einer Promotion in unserer Abteilung bedanken.

In besonderer Weise muss ich mich bei meinem Doktorvater, Prof. Dr. med. Matthias Wolff bedanken. Von der ersten Überlegung zur Durchführung dieser Arbeit über die Planung und Konzeptionierung bis hin zu den letzten Korrekturen warst du immer erreichbar und standst mit Rat und Tat zur Seite! Ungeachtet von ungefähr 1000 Aufgaben und Positionen die du als gute Seele unserer Abteilung, Leiter der operativen Intensivstation des UKGM, stellvertretender Abteilungsleiter und „Back-up“ für alle Bereiche unseres Fachgebietes innehast, hattest du immer Zeit, dich auch noch zusätzlich um diese Doktorarbeit zu kümmern. Auch möchte ich mich bei dieser Gelegenheit für die klinische Ausbildung auf unserer Intensivstation bedanken.

Zudem danke ich den Kollegen der Abteilung für Urologie, Kinderurologie und Andrologie für die unkomplizierte Zusammenarbeit. Besonders sei hier der Kliniksdirektor Prof. Dr.med. Florian Wagenlehner erwähnt. Als einer der führenden Wissenschaftler auf dem Feld der urologischen Infektionsforschung mit einem Schwerpunkt im Bereich der Urosepsis ein unersetzlicher Mentor und Berater. Auch Dr. med. Arne Hauptmann möchte ich für sein Engagement und das Bereitstellen der urologischen Datenbanken danken.

Weiterhin möchte ich Herrn PD Dr. med. Andreas Hecker aus der Klinik für Allgemein-, Visceral-, Thorax-, Transplantations-, und Kinderchirurgie danken. Sowohl als freundschaftlicher Berater in sämtlichen wissenschaftlichen Fragen als auch für die Bereitstellung der erforderlichen Datensätze für die abdominalchirurgischen Sepsisfälle.

Für die Akquise der pneumogenen Sepsen erfolgte eine Rücksprache und Datenfreigabe mit den Kollegen der Klinik für Pneumologie. Hier danke ich Prof. Dr. med. Konstantin Mayer für sein Engagement. Alles Gute für deinen weiteren Weg!

Einen großen Dank möchte ich an Frau Dr. rer. nat. Melanie Markmann richten. Als Mitarbeiterin unseres Forschungslabors und Expertin für statistische Auswertung danke ich für die Betreuung dieser Arbeit, die Ausfertigung von Graphiken und die Erstellung des Posters.

Erwähnen möchte ich auch Dominik Leicht aus der Abteilung für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin. Als Mitarbeiter des abteilungsinternen EDV- und Forschungsteams danke ich für die Unterstützung bei der Beantragung des Ethikvotums und der elektronischen Datenakquise.

Für seine Beteiligung an diesem Projekt danke ich auch Dr. med. Christian Koch als langjährigem Mitarbeiter des abteilungsinternen Forschungslabors.

Auch möchte ich mich bei meiner Lebensgefährtin Anca-Laura Amati bedanken. Mit einer großen Geduld trägst du neben meinen unmöglichen Arbeitszeiten im Schichtdienst auch die nicht selten daraus resultierenden Wirren und stehst mir zur Seite. Durch deine ungleich größere Anzahl an bisher veröffentlichten Forschungsarbeiten und Erfahrung im Bereich von wissenschaftlichem Arbeiten danke ich auch für Beratung und Hilfe in allen Lebenslagen.

Zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie bedanken. Ohne die langjährige und kompromisslose Unterstützung und Fürsorge wäre ich heute nicht in der Position, diese Worte zu schreiben. Danke für eine Begleitung, Erziehung und Prägung in einer unvergleichlich liebevollen aber auch geistreichen Weise.

