

Epidemiologie der schweren Sepsis an einem deutschen Universitätsklinikum

Franz X. Audebert¹, Frank Hanses¹, Arne Schneidewind¹, Boris Ehrenstein¹, Stefan Blaas¹, Bernd Salzberger¹, Jürgen Schölmerich¹, Dieter Fröhlich², Rainer H. Straub¹, Thomas Glück¹

ZUSAMMENFASSUNG

□ **Hintergrund und Ziel:** Die Sepsis stellt trotz diverser Fortschritte der Therapie weiterhin eine große medizinische Herausforderung dar. Die meisten Daten zur Sepsis stammen aus Studien zur Erforschung neuer Sepsismedikamente bzw. aus internationalen Kollektiven. Ziel dieser Arbeit war die Beschreibung unselektionierter Patienten mit schwerer Sepsis an einem deutschen Universitätsklinikum in Bezug auf Erreger, Mortalität und Risikofaktoren.

□ **Patienten und Methodik:** Von Mai 1999 bis Dezember 2002 wurden alle Patienten internistischer und chirurgischer Intensivstationen mit neu aufgetretener schwerer Sepsis und zumindest einem Organversagen in die prospektive Beobachtungsstudie „Unicenter Sepsis Survey Regensburg“ aufgenommen.

□ **Ergebnisse:** 182 Patienten wurden eingeschlossen. Das mediane Alter der Patienten lag bei 58 Jahren, der mittlere SAPS-II-Wert bei 42 und die 14-Tage- bzw. 30-Tage-Mortalität bei 25% bzw. 34%. 48% der Patienten entwickelten aufgrund einer internistischen Erkrankung, 33% nach chirurgischen Notfallmaßnahmen und 19% nach geplanten chirurgischen Eingriffen eine Sepsis. Chirurgische Notfallpatienten hatten höhere SAPS-II-Werte und eine schlechtere Prognose. 35% aller Patienten entwickelten ein akutes Nierenversagen. 85% der Patienten erhielten eine Therapie mit Vasopressoren, 90% mussten mechanisch beatmet werden. 105 Patienten (58%) hatten eine wahrscheinliche, 70 Patienten (38%) eine gesicherte fokale Infektion, bei sieben Patienten (4%) erwies sich abschließend in der retrospektiven Analyse eine infektiöse Genese als nicht wahrscheinlich.

□ **Schlussfolgerung:** Die Charakteristika dieser unselektionierten Patienten mit schwerer Sepsis stimmen bezüglich Mortalität, Erkrankungsschwere und Erregerspektrum gut mit den Populationen neuerer Sepsisstudien überein.

Schlüsselwörter: Sepsis · Schwere Sepsis · Epidemiologie · Letalität · Risikofaktoren · Erreger

Med Klin 2007;102:195–202.
DOI 10.1007/s00063-007-1023-6

ABSTRACT

Epidemiology of Severe Sepsis at a German University Hospital

□ **Background and Purpose:** Sepsis still represents a major medical challenge despite several advances in therapy. Most published data on sepsis have been derived from clinical trials evaluating new drugs and from international cohort studies. The aim of this study was to analyze risk factors, mortality and causative pathogens in a cohort of unselected patients with

Viele Fortschritte im Verständnis der Pathophysiologie und Pathobiochemie, die Entwicklung von neuen antibiotisch wirksamen Substanzen, die Möglichkeit der parenteralen Ernährung, Dialysetechniken, neue Kathetermaterialien, verfeinerte und innovative bildgebende Verfahren oder neue mikrobiologische und laborchemische Diagnosemöglichkeiten haben bis vor wenigen Jahren keinen wirklichen Durchbruch bezüglich der Letalität der Sepsis erbringen können. Mit Verbesserungen im Therapiemanagement, z.B. der „goal-directed“ Therapie [30], intensivierter Insulintherapie [36] und neuen Medikamenten, welche die disseminierte intravasale Gerinnung und die Entzündungsreaktion modulieren, u.a. aktiviertes Protein C (Drotrecogin alfa) [3], zeigten sich nach Jahren der Stagnation in Bezug auf die Prognose in den ab 2001 veröffentlichten Studien endlich Erfolge durch optimierte Sepsistherapien [8, 17, 30, 36].

In den USA rechnet man bei 1–4% der hospitalisierten Patienten mit dem Auftreten einer schweren Sepsis, d.h. mit über 700 000 Fällen pro Jahr, und daraus resultierenden Kosten von ca. 17 Mrd. USD [5]. Studien aus dem Jahre 1996 aus Frankreich zeigten Bakteriämien bei 1% der hospitalisierten Patienten und schätzen landesweit für Frankreich ca. 67 500 bakteriämische Episoden pro Jahr [11], wenngleich diese Inzidenz nicht mit dem Auftreten der Sepsis gleichgesetzt werden kann. Obwohl diese älteren Zahlen für Europa eine etwas geringere Inzidenz als in den USA aufwiesen, ist jedoch auch hier die Tendenz deutlich steigend [10].

Die meisten epidemiologischen Sepsisdaten stammen aus großen randomisierten, kontrollierten Studien zur Erforschung neuer Sepsismedikamente [1–3, 8, 13, 29, 37]. Diese Untersuchungen wählen Patienten nach spezifischen Einschlusskriterien aus, die sich oft auch nach pharmakologischen Ge-

¹Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Universitätsklinik Regensburg.

²Klinik für Anästhesiologie, Universitätsklinik Regensburg.

ORIGINALARBEIT

sichtspunkten richten, und reflektieren damit nicht notwendigerweise die reale Sepsissituation. Ziele dieser Arbeit waren die Untersuchung von Patienten mit schwerer Sepsis an einem deutschen Universitätskrankenhaus, der Vergleich mit der internationalen Datenlage und die Beantwortung der Frage, ob sich bezüglich Erregerspektrum, Letalität und Risikofaktoren neue Entwicklungen zeigen.

Patienten und Methodik

Von Mai 1999 bis Dezember 2002 wurden Patienten aller internistischen, chirurgischen und anesthesiologischen Intensivstationen des Universitätsklinikums Regensburg mit neu aufgetretener schwerer Sepsis in die prospektive Beobachtungsstudie „Unicenter Sepsis Survey Regensburg“ (USSR) eingeschlossen. Hierbei mussten mindestens drei der vier SIRS-Kriterien („systemic inflammatory response syndrome“) erfüllt sein, klinische, mikrobiologische oder bildgebende Zeichen einer fokalen oder systemischen Infektion vorliegen und darüber hinaus mindestens ein Organversagen bestehen (Tabelle 1). Der Beginn der Sepsis durfte bei Studieneinschluss maximal 72 h zurückliegen, die Dokumentation erfolgte jedoch für alle Patienten ab dem Zeitpunkt des erstmaligen Erfüllens der Einschlusskriterien. Als Ausschlusskriterien waren Patientenalter < 18 Jahre, HIV-Infektion, Z.n. Organtransplantation, laufende Zytostatikatherapie, hochdosierte Steroidtherapie und hämatologische Systemerkrankungen definiert. An den Tagen 1–14 wurden zusätzlich zu den demographischen Parametern täglich verschiedene physiologische, laborchemische und mikrobiologische Daten erhoben. Die Dokumentation erfolgte täglich durch einen ärztlichen Mitarbeiter. Der APACHE-II-Score und der SAPS II [20, 22] wurden für den Tag, an dem die Einschlusskriterien erstmals erfüllt wurden, berechnet. Der Überlebensstatus wurde bis Tag 30 erhoben.

Die mikrobiologischen Proben wurden im Institut für Mikrobiologie und Hygiene des Universitätsklinikums Regensburg untersucht. Bei Zuverlegungen aus auswärtigen Krankenhäusern wurden relevante Befunde zudem den Krankenakten bzw. Arztbriefen

severe sepsis at a German university hospital and to compare the data with international cohorts and recently published therapeutic trials.

□ **Patients and Methods:** Between May 1999 and December 2002, all patients of the surgical and internal medicine intensive care units of a university medical center with newly manifested severe sepsis and at least one organ failure were recruited into the prospective observational study “Unicenter Sepsis Survey Regensburg” (USSR).

□ **Results:** 182 patients were included. The median age of the patients studied was 58 years, the median SAPS II amounted to 42, mortality at day 14 and day 30 was 25% and 34%, respectively. 48% of the patients developed sepsis due to an internal disease, 33% after surgical emergency interventions, and 19% after planned surgical interventions. Patients with surgical emergencies had higher SAPS II values and a worse outcome. 35% of all patients developed acute renal failure. 85% of the patients were treated with vasopressors, and 90% had to be ventilated mechanically. 58% of the patients had a probable and 38% a confirmed focal infection; in the final retrospective analysis, an infectious genesis proved to be unlikely in 4% of the patients.

□ **Conclusion:** The characteristics of unselected patients with severe sepsis at the authors’ institution are comparable to data from recently published sepsis studies with respect to mortality, severity of disease, and range of causative pathogens.

Key Words: Sepsis · Severe sepsis · Epidemiology · Lethality · Risk factors · Causative pathogen

Med Klin 2007;102:195–202.
DOI 10.1007/s00063-007-1023-6

entnommen. Dabei wurden die Krankenunterlagen und mikrobiologischen Befunde durch zwei unabhängige Untersucher in Anlehnung an übliche Kriterien von Clinical Evaluation Committee für Sepsisstudien bezüglich ihrer Relevanz bewertet [34]. Die klinischen Entscheidungen über therapeutische Maßnahmen oblagen allein den behandelnden Intensivmedizinern.

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universität Regensburg begutachtet und genehmigt.

Ergebnisse

Demographische Daten: Im Untersuchungszeitraum wurden insgesamt 182 Patienten mit schwerer Sepsis in die Studie eingeschlossen. Das mediane Alter der Patienten lag bei 58 Jahren (Spannbreite 18–92 Jahre), das durchschnittliche Alter der Patienten betrug 55,1 Jahre. Eingeschlossen wurden 133 (73%) Männer und 49 (27%) Frauen.

Der Anteil der primär internistischen Patienten lag bei 48% (n = 88),

der Anteil der chirurgischen Notfälle bei 33% (n = 60) und der Anteil an chirurgischen Patienten nach geplanten Eingriffen bei 19% (n = 34). Somit zeigten sich in unserem Untersuchungskollektiv etwa gleich viele Patienten mit schwerer Sepsis bei operativen wie auch bei nichtoperativen Krankheitsbildern.

Risikofaktoren: Die häufigsten Komorbiditäten waren eine maligne Grunderkrankung mit 32 (18%), eine chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD) mit 28 (15%), eine Herzinsuffizienz mit 27 (15%) und ein Diabetes mellitus mit 22 Fällen (12%). Eine Leberzirrhose oder ein Zustand nach Splenektomie lag bei jeweils sieben (4%) Patienten vor. Als respiratorisch insuffizient (Atemfrequenz > 20/min bzw. Beatmungspflichtigkeit) zeigten sich im Verlauf des Beobachtung 178 Patienten (98%), davon waren bereits am 1. Tag 163 (90%) intubiert und mechanisch beatmet. Ein akutes Nierenversagen (ANV) wurde bei 63 Patienten (35%) beobachtet, von denen zu Beginn der Beobachtung be-

Tabelle 1. Sepsisdefinition nach der Consensus Conference des American College of Chest Physicians und der Society of Critical Care Medicine 1992 [9].

Terminologie	Definition
SIRS	Systemische Entzündungsantwort auf ein breites Spektrum von schweren Ereignissen (Infektion, Gewebeschädigung, Zirkulationsstörung etc.) SIRS ist durch das Vorliegen von 2 oder mehr der folgenden Symptome charakterisiert: 1. Körpertemperatur > 38 °C oder < 36 °C 2. Herzfrequenz > 90/min 3. Atemfrequenz > 20/min oder PaCO ₂ < 32 mmHg 4. Leukozytenzahl > 12 000/μl, < 4 000/μl oder > 10% Stabkernige im Differentialblutbild
Sepsis	Systemische, entzündliche Reaktion auf eine Infektion = SIRS und Nachweis einer Infektion
Schwere Sepsis	Sepsis mit neu aufgetretenen Zeichen gestörter Organfunktion oder gestörter Organperfusion (z.B. Lactatacidose: Lactat > Normwert; Oligurie: Urinproduktion < 30 ml/h oder 0,5 ml/kg/h, akute mentale Alteration) oder mit Hypotonie (RR _{sys} t < 90 mmHg oder Abfall RR _{sys} t um > 40 mmHg)
Septischer Schock	Kriterien der schweren Sepsis sowie zusätzlich Hypotonie (s.o.) trotz adäquater Flüssigkeits- substitution und nach Ausschluss anderer Gründe für einen Blutdruckabfall
Multiorganversagen (MODS)	Vorliegen von mehreren schweren Organfunktionsstörungen: Eine Homöostase kann ohne Interventionen nicht aufrechterhalten werden

Tabelle 2. Laborchemische Kenndaten und Intensivscores. CRP: C-reaktives Protein; INR: International Normalized Ratio; SD: Standardabweichung.

	Einheit	Patienten (n)	Minimum	Maximum	Mittel	SD
Leukozyten	/nl	180	1,2	59,6	16,0	8,8
Hämoglobin	g/dl	180	6,9	16,1	10,2	1,5
Thrombozyten	/nl	180	8	715	200	148
CRP	mg/l	175	18	481	207	94
INR	–	174	0,8	4,3	1,4	0,4
Kreatinin	mg/dl	182	0,1	6,8	1,6	1,3
APACHE II	–	182	3	42	22	7,1
SAPS II	–	182	6	82	45	16,4

reits 46 mit kontinuierlicher venovenöser Hämofiltration/-dialyse behandelt wurden. Bei Einschluss in die Studie wurden bei 155 Patienten (85%) Katecholamine (Noradrenalin, Adrenalin, Dobutamin [> 5 mg/h] oder Dopamin [> 10 mg/h]) zur Kreislaufunterstützung eingesetzt, wobei 99 Patienten (54%) $\geq 0,5$ mg/h Noradrenalin und 49 Patienten (27%) Dosen von mindestens 1,5 mg/h benötigten. Die laborchemischen Kenndaten und Sepsisscores sind in Tabelle 2 dargestellt.

Eine Infektion ließ sich bei 70 Patienten (38%) als sicher, bei 105 (58%) als wahrscheinlich nachweisen, bei sieben Patienten (4%) erwies sich ab-

schließend in der retrospektiven Analyse eine infektiöse Genese als nicht wahrscheinlich. Bei den als sicher und wahrscheinlich klassifizierten Infektionen ließen sich bei 54 Patienten (29%) grampositive Erreger, bei 41 (23%) gramnegative Keime und bei 35 (19%) Mischinfektionen nachweisen. Pilzinfektionen fanden sich in dieser Gruppe bei 18 Patienten (10%).

Bei der Auswertung aller in der retrospektiven Analyse als pathogen gewerteten Erreger zeigte sich, dass grampositive ($n = 79$) etwa gleich häufig isoliert wurden wie gramnegative ($n = 77$). Als Infektfokus konnte in der Mehrzahl der Fälle der Respirations- trakt ($n = 66$, 36%), gefolgt vom Ab-

domen ($n = 54$, 30%) und von der primären Bakteriämie (d.h. Bakteriämie ohne Nachweis einer ursächlichen lokalen Infektion; $n = 39$, 21%) identifiziert werden, welche zusammen 159 (87%) aller Infektfoci ausmachten. Ein positiver Keimnachweis fand sich in fast drei Viertel aller Fälle. Bei jeweils 35 Patienten (19%) konnte ein mikrobiologischer Nachweis von Pathogenen über einen Wundabstrich, die endotracheale Aspiration bzw. über die bronchoalveoläre Lavage (BAL) geführt werden.

Nach 14 Tagen waren 46 Patienten (25%) verstorben, die Mortalität an Tag 30 betrug 34% ($n = 62$). Wie aus der Kaplan-Meier-Kurve ersichtlich, ergab

ORIGINALARBEIT

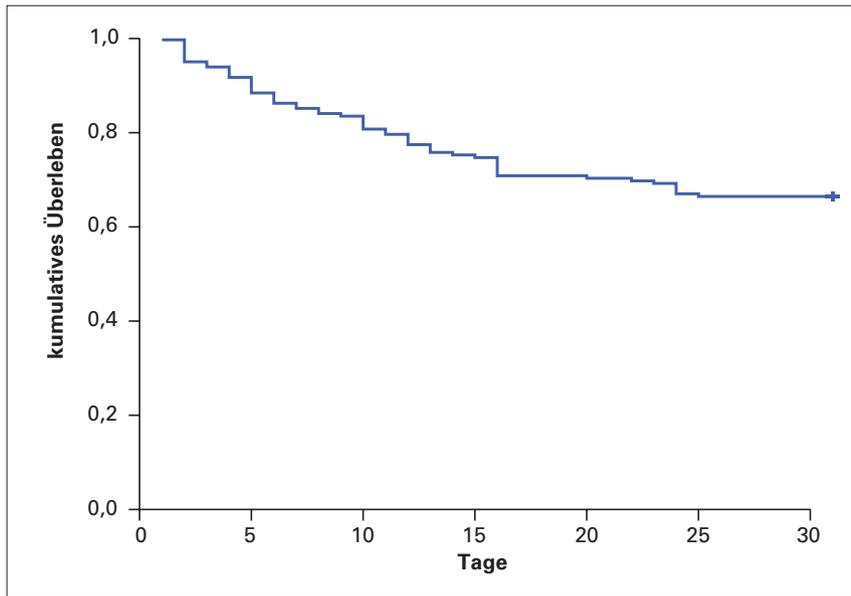


Abbildung 1. Kaplan-Meier-Kurve für das Überleben der 182 Patienten.

sich in den ersten beiden Wochen eine relativ konstante Sterberate, welche sich in den beiden Folgewochen deutlich abflachte (Abbildung 1). In unserem Patientenkollektiv zeigte sich, dass Patienten > 68 Jahre (17/46, 37%) gegenüber den jüngeren Patientengruppen (29/136, 21%) nach 14 Tagen eine signifikant höhere Mortalität besaßen (χ^2 -Test; $p = 0,049$). Der Unterschied war nach 30 Tagen nicht mehr signifikant. Sowohl nach 14 als auch nach 30 Tagen fand sich im Überleben kein signifikanter Unterschied

zwischen männlichem und weiblichem Geschlecht.

In unserer Untersuchung zeigte sich, dass für internistische, elektiv-chirurgische und chirurgische Notfallpatienten nach 14 Tagen ein signifikant unterschiedliches Überleben bestand (χ^2 -Test; $p = 0,048$), wobei die internistischen Patienten mit 17% die niedrigste, die chirurgischen Notfallpatienten mit 35% die höchste Mortalität aufwiesen. Patienten mit chirurgisch geplanten Eingriffen hatten mit 27% eine leicht über der durchschnitt-

lichen Gesamtl mortalität von 25% gelegene Sterblichkeit. Diese Unterschiede zeigten sich nach 30 Tagen nicht mehr statistisch signifikant.

DISKUSSION

Das mediane Alter der Patienten in dieser Studie lag bei 58 Jahren. Vergleichbare Werte finden sich in diversen anderen Sepsisstudien mit größeren Patientenkollektiven [5, 14, 16, 18, 24, 25] (Tabelle 3). Dabei spielen sicher die Art der Rekrutierung, die Art der Kliniken und deren Spezialisierungen, die unterschiedlichen Patientenkollektive und nicht zuletzt die landesspezifischen Sozialsysteme und Altersstrukturen der entsprechenden Landespopulationen eine entscheidende Rolle.

Die Daten der Altersverteilung dieser Studie bestätigen die Erfahrung, dass die Anzahl der Sepsisfälle mit dem Alter zunimmt [24]. Der Abfall der Sepsisinzidenz im sehr hohen Alter ist vermutlich sowohl durch die ausschließliche Rekrutierung auf Intensivstationen als auch durch die Altersverteilung der Bevölkerung bedingt. Die im fortgeschrittenen Alter erhöhte Sepsisletalität im Vergleich zu jüngeren Patienten zeigt, dass das Alter neben Komorbiditäten einen eigenständigen Risikofaktor bei der Sepsis darstellt, was sich ebenfalls in anderen Studien fand [5, 24].

Tabelle 3. Alter und Geschlecht in verschiedenen Sepsisstudien. KA: keine Angaben.

	Regensburg 2003 n = 182	Martin et al. 2003 [24] n = 10 319 418	Laffer et al. 2000 ^c [21] n = 1 301	Angus et al. 2001 [5] n = 192 980	Friedman et al. 1998 [16] n = 10 694	Croce et al. 2002 [14] n = 18 133	PROWESS-Studie [2] n = 1 690	ENHANCE-Studie [37] n = 2 378	ADDRESS-Studie [8] n = 2 640
Durchschnittsalter in Jahren	55,1	57,4 ^a 60,8 ^b	61	59,6	57,0	KA	61,0	59,0	59,0
Männliches Geschlecht	73%	56%	60%	53%	63%	73%	57%	58%	59%
Weibliches Geschlecht	27%	44%	40%	47%	37%	27%	43%	42%	41%

^a 1979–1984
^b 1995–2000
^c Bakteriämien

Tabelle 4. Mortalität (an Tag 28) in verschiedenen epidemiologischen Sepsisstudien. KA: keine Angaben; SIRS: „systemic inflammatory response syndrome“.

	Sands et al. 1997 [32]	Rangel-Frausto et al. 1995 [28]	Brun-Buisson 2000 [10]	Martin et al. 2003 [24]	Salvo et al. 1995 [31]	Friedman et al. 1998 [16]	Vincent et al. 2006 [38]
SIRS	KA	7%	KA	KA	26,5%	KA	KA
Sepsis	KA	16%	55% ^b	25%	36%	49,7% ^d	20–47%
Schwere Sepsis	34% ^a	20%	65% ^c	70% ^a	52%	KA	10–64%
Septischer Schock	KA	46%	KA	KA	82%	KA	KA

^a und septischer Schock
^b mit Bakteriämie
^c mit Bakteriämie und septischem Schock
^d Gesamtletalität in Metaanalyse

Tabelle 5. Kenngrößen des Patientenkollektivs und Mortalität (über 28 Tage) in Therapiestudien im Vergleich zur Regensburger Sepsisstudie. KA: keine Angaben.

	Regensburg 2003 n = 182	PROWESS-Studie [2] Plazeboarm n = 840	PROWESS-Studie [2] Drotrecogin-alfa-Arm n = 850	ENHANCE-Studie [37] Drotrecogin alfa n = 2 378	ADDRESS-Studie [8] Plazeboarm n = 1 307	ADDRESS-Studie [8] Drotrecogin-alfa-Arm n = 1 333
Mittlerer APACHE-II-Score	22	25	25	22	18	18
Mechanische Beatmung	90%	78%	73%	82%	56%	56%
Vasopressortherapie	85%	64%	61%	74%	48%	48%
Nierenversagen	35%	KA	KA	KA	18%	18%
Mortalität (28 Tage)	34% ^a	31%	25%	25%	17%	19%

^a 30 Tage

Das Geschlechtsverhältnis von 73% männlichen und 27% weiblichen Patienten scheint die Gruppe der an Sepsis erkrankten Männer etwas überzu-repräsentieren, doch eine höhere Sepsisin-zidenz bei Männern ist auch in anderen Untersuchungen zu finden [2, 5, 8, 14, 16, 24, 37] (Tabelle 3) und Gegenstand diverser Forschungsvor-haben. Im 30-Tage-Überleben der beiden Geschlechtsgruppen zeigte sich in unserem Patientenkollektiv kein

signifikanter Unterschied. Zwischen dem Alter und der Schwere der Erk-rankung, gemessen am SAPS II, be-stand in unserer Untersuchung eben-falls kein signifikanter Zusammenhang. Diese Zahlen bestätigen die Erkennt-nis, dass in der weiblichen Bevölke- rung die Sepsisin-zidenz zwar geringer [7, 39], die Sepsisletalität jedoch ver-gleichbar der von Männern ist [5]. Bei der schweren Sepsis scheint unter den weiblichen Patienten sogar eine er-

höhte Sterblichkeit zu bestehen [15, 38]. Diese Daten lassen sich durch un-sere Studie jedoch nicht bestätigen; hierzu wäre ein größeres Patientenkol- lektiv notwendig gewesen.

Die in unserer Studie nachgewie-sene Kurzzeitmortalität nach 14 bzw. 30 Tagen mit 25% bzw. 34% entspricht der Mortalität bei vergleichbarem Schweregrad der Sepsis in anderen pu-blizierten epidemiologischen Studien [4, 11, 12, 16, 18, 24, 25, 28, 31, 32]

ORIGINALARBEIT

(Tabelle 4). So zeigt sich in der europäischen SOAP-Studie eine Hospitalmortalität von 36% bei einem mittleren SAPS II von 42,3 Punkten [38].

Die Spannbreite der Sepsisletalität in den anderen Studien ist sicherlich mit bedingt durch die Heterogenität der Patienten, die verschiedenen Einschluss- und Ausschlusskriterien (Alter, HIV-Infektion, maligne Grunderkrankung etc.), die unterschiedliche Bewertung des Schweregrades der Krankheit [5] und verschiedene Interpretationen der Definition der unterschiedlichen Sepsisstadien. Des Weiteren wird in den meisten epidemiologischen Studien keine Angabe eines Scorewerts über den Schweregrad der Krankheit gemacht (z.B. SAPS II bzw. APACHE-II-Score), welcher mit einer hohen Signifikanz mit dem Überleben korreliert [16]. Dagegen findet sich in den therapeutischen Studien mit einer Angabe des Schweregrades eine geringere Gesamletalität, welche evtl. durch die Ausschlusskriterien der Therapiestudien (PROWESS, ENHANCE, ADDRESS) wie z.B. Patienten mit hohem Blutungsrisiko (geplante Operationen, niedrige Thrombozytenzahlen, etc.) bedingt sein könnte [2, 8, 37] (Tabelle 5).

Bei der Analyse der Komorbiditäten bzw. Grunderkrankungen zeigte sich in unserem Patientenkollektiv eine ähnliche Verteilung wie in entsprechenden internationalen Studien [4, 5, 24] (Tabelle 6). Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen den Komorbiditäten und der Letalität ließ sich in unserem Patientenkollektiv allerdings nicht nachweisen.

Bei den Sepsispatienten ließ sich bei der Analyse der Krankenunterlagen zusammen mit den mikrobiologischen Befunden in mehr als einem Drittel der Fälle der sichere Keimnachweis führen. Als wahrscheinlich zu klassifizierende Fälle fanden sich in 58%. Bei 4% der eingeschlossenen Patienten ergab sich in der retrospektiven Analyse kein sicherer Hinweis für eine Infektion als Ursache der systemischen Inflammation. Häufig lässt sich ohne klinische Beurteilung keine klare Aussage zum Infektionsnachweis treffen. So berichten Rangel-Frausto et al. [28] über einen Anteil von < 50% mikrobiologisch gesicherten, für die Infektion verantwortlichen Erregern bei Pati-

Tabelle 6. Komorbidität in verschiedenen Sepsisstudien. COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; KA: keine Angaben.

	Regensburg 2003 n = 182	Angus et al. 2001 [5] n = 192 980	Martin et al. 2003 [24] n = 10 319 418	Alberti et al. 2002 [4] n = 8 353	PROWESS-Studie [2] n = 1 690
Maligne Erkrankung	18%	17%	15%	14%	18%
COPD	15%	12%	12%	15%	24%
Herzinsuffizienz	15%	KA	15%	8%	KA
Diabetes mellitus	12%	3%	19%	11%	21%
Chronische Niereninsuffizienz	KA	5%	KA	6%	KA
HIV-Infektion	^a	6%	2%	2%	KA
Chronische Lebererkrankung	4%	5%	2%	4%	3%
Splenektomie	4%	KA	KA	KA	KA

^a Ausschlusskriterium

enten mit SIRS. Der Keimnachweis scheint positiv mit dem Schweregrad der Erkrankung zu korrelieren [10, 28, 35]. Es zeigte sich auch, dass der Anteil der mikrobiologischen Sicherung der Infektion bei Patienten mit schwerer Sepsis höher liegt. Dies mag sicherlich auch mit der Tatsache zusammenhängen, dass die Intensität der Diagnostik nach allgemeiner klinischer Erfahrung auch von der Schwere der Erkrankung abhängig gemacht wird. Sands et al. und Brun-Buisson et al. konnten zeigen, dass bei Patienten mit schwerer Sepsis der Infektionsnachweis in 92% respektive 95% mit der Kombination aus mikrobiologischem Befund und klinischer Symptomatik erbracht werden konnte [11, 12, 32]. Dies stimmt gut mit unseren Daten überein, wobei die Unterscheidung zwischen mikrobiologisch nachgewiesener und klinisch dokumentierter Infektion in unserer Untersuchung durch die klinische Interpretation der mikrobiologischen Daten unter Berücksichtigung der Entnahmestellen und des klinischen Bilds getroffen wurde. Dabei wurden die Krankenunterlagen und mikrobiologischen Befunde durch zwei unabhängige Untersucher in Anlehnung an übliche Kriterien von Clinical Eva-

luation Committees [34] für Sepsisstudien bewertet. Die in unserer Untersuchung gefundenen Zahlen für den mikrobiologischen Erregernachweis decken sich gut mit denen anderer Studien [4, 12, 23, 32]. Differenzen in der Häufigkeit des mikrobiologischen Erregernachweises lassen sich mit der Quantität der durchgeführten mikrobiologischen Nachweisverfahren, den Standards zur mikrobiologischen Diagnostik auf den einzelnen Stationen [21] und mit der unterschiedlichen Weiterverarbeitung der gewonnenen Diagnostikmaterialien erklären. Der Anteil nachgewiesener Bakteriämien bei Patienten mit einer Sepsis war bereits Gegenstand vieler Untersuchungen und ist letztlich, da häufig eine nur transiente Bakteriämie besteht oder die Patienten oft antibiotisch vorbehandelt sind, schwierig zu interpretieren bzw. zwischen den Studien zu vergleichen. Die berichteten Raten variieren hierbei zwischen 17% und 69% [6, 12, 19, 28]. Jedoch ist auch bei Nachweis von relevanten Erregern mit anderen Verfahren (z.B. BAL, Wundabstrich) häufig mit einer zumindest intermittierenden Bakteriämie zu rechnen [10], die im klinischen Alltag diagnostisch oft nicht erfasst wird.

Tabelle 7. Infektfokus in verschiedenen Sepsisstudien. KA: keine Angaben.

	Regensburg 2003	Angus et al. 2001 [5]	Hugonnet et al. 2003 [18]	Vallés et al. 2003 [35]	Ibrahim et al. 2000 [40]	PROWESS-Studie [2]	ENHANCE-Studie [37]	ADDRESS-Studie [8]
Respirationstrakt	36%	44%	28%	21%	19%	54%	47%	52%
Abdomen	30%	9%	22%	KA	12%	20%	25%	20%
Bakteriämie, primäre	21%	17%	34%	29%	24%	5%	7%	KA
Urogenitaltrakt	KA	9%	4%	20%	KA	10%	9%	10%

Der Trend zur Zunahme grampositiver Infektionen über die letzten Jahrzehnte [16, 18, 24, 26, 27, 33] bestätigt sich auch in dieser Untersuchung. Ebenso decken sich die in unserer Studie gefundenen Infektionsherde gut mit der publizierten Datenlage (Tabelle 7), wobei sich der Respirationstrakt, gefolgt von Abdomen und primären Bakteriämien als häufigste Infektfoci zeigen [5, 16, 18].

SCHLUSSFOLGERUNG

In den Jahren 1999–2002 führten wir am Universitätsklinikum Regensburg interdisziplinär eine beobachtende prospektive Kohortenstudie bei 182 Patienten mit schwerer Sepsis durch. Sowohl die demographischen Daten als auch Letalität, Keimspektrum, Komorbiditäten und Infektfoci zeigten vergleichbare Zahlen wie die publizierten Daten aus epidemiologischen Studien und Therapiestudien an Patienten mit schwerer Sepsis.

Danksagung

Das Projekt wurde aus Mitteln der Medizinischen Fakultät der Universität Regensburg im Rahmen des Programms Regensburger Forschungsförderung in der Medizin (ReForM-C) von 10/1999 bis 10/2002 unterstützt.

Literatur

1. Abraham E, Anzueto A, Gutierrez G, et al. Double-blind randomised controlled trial of monoclo-

nal antibody to human tumour necrosis factor in treatment of septic shock. NORASEPT II Study Group. *Lancet* 1998;351:929–33.

2. Abraham E, Laterre PF, Garg R, et al. Drotrecogin α (activated) for adults with severe sepsis and a low risk of death. *N Engl J Med* 2005;353:1332–41.

3. Abraham E, Wunderink R, Silverman H, et al. Efficacy and safety of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor alpha in patients with sepsis syndrome. A randomized, controlled, double-blind, multicenter clinical trial. TNF- α MAb Sepsis Study Group. *JAMA* 1995;273:934–41.

4. Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, et al. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Med* 2002;28:108–21.

5. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001;29:1303–10.

6. Bates DW, Sands K, Miller E, et al. Predicting bacteremia in patients with sepsis syndrome. Academic Medical Center Consortium Sepsis Project Working Group. *J Infect Dis* 1997;176:1538–51.

7. Beery TA. Sex differences in infection and sepsis. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2003;15:55–62.

8. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001;344:699–709.

9. Bone RC, Sibbald WJ, Sprung CL. The ACCP-SCCM consensus conference on sepsis and organ failure. *Chest* 1992;101:1481–3.

10. Brun-Buisson C. The epidemiology of the systemic inflammatory response. *Intensive Care Med* 2000;26:Suppl 1:S64–74.

11. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J. Bacteremia and severe sepsis in adults: a multicenter prospective survey in ICUs and wards of 24 hospitals. French Bacteremia-Sepsis Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:617–24.

12. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, et al. Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. French ICU Group for Severe Sepsis. *JAMA* 1995;274:968–74.

13. Cohen J, Carlet J. INTERSEPT: an international, multicenter, placebo-controlled trial of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor- α in patients with sepsis. International Sepsis Trial Study Group. *Crit Care Med* 1996;24:1431–40.

14. Croce MA, Fabian TC, Malhotra AK, et al. Does gender difference influence outcome? *J Trauma* 2002;53:889–94.

15. Eachempati SR, Hydo L, Barie PS. Gender-based differences in outcome in patients with sepsis. *Arch Surg* 1999;134:1342–7.

16. Friedman G, Silva E, Vincent JL. Has the mortality of septic shock changed with time? *Crit Care Med* 1998;26:2078–86.

17. Glück T, Opal SM, Rossaint R, et al. Entwicklungen in der Sepsistherapie und aktuelle Behandlungskonzepte. *Intensivmedizin* 2003;40:392–411.

18. Hugonnet S, Harbarth S, Ferriere K, et al. Bacteremic sepsis in intensive care: temporal trends in incidence, organ dysfunction, and prognosis. *Crit Care Med* 2003;31:390–4.

19. Kieft H, Hoepelman AI, Zhou W, et al. The sepsis syndrome in a Dutch university hospital. Clinical observations. *Arch Intern Med* 1993;153:2241–7.

20. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13:818–29.

21. Laffer RR, Frei R, Widmer AF. Epidemiologie der Septikämien an einem Universitätshospital über 5 Jahre. *Schweiz Med Wochenschr* 2000;130:1471–8.

22. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 1993;270:2957–63.

23. Leone M, Bourgoin A, Cambon S, et al. Empirical antimicrobial therapy of septic shock patients: adequacy and impact on the outcome. *Crit Care Med* 2003;31:462–7.

24. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, et al. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003;348:1546–54.

25. Matot I, Sprung CL. Definition of sepsis. *Intensive Care Med* 2001;27:Suppl 1:S3–9.

26. Morrison AJ Jr, Freer CV, Searcy MA, et al. Nosocomial bloodstream infections: secular trends in a statewide surveillance program in Virginia. *Infect Control* 1986;7:550–3.

27. Pittet D, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infections. Secular trends in rates, mortality, and contribution to total hospital deaths. *Arch Intern Med* 1995;155:1177–84.

28. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, et al. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA* 1995;273:117–23.

29. Reinhart K, Menges T, Gardlund B, et al. Randomized, placebo-controlled trial of the anti-tumor necrosis factor antibody fragment afelimomab in hyperinflammatory response during severe sepsis: the RAMSES study. *Crit Care Med* 2001;29:765–9.

ORIGINALARBEIT

30. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368–77.
31. Salvo I, de Cian W, Musicco M, et al. The Italian SEPSIS study: preliminary results on the incidence and evolution of SIRS, sepsis, severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 1995;21:Suppl 2:S244–9.
32. Sands KE, Bates DW, Lanken PN, et al. Epidemiology of sepsis syndrome in 8 academic medical centers. Academic Medical Center Consortium Sepsis Project Working Group. *JAMA* 1997;278:234–40.
33. Schaberg DR, Culver DH, Gaynes RP. Major trends in the microbial etiology of nosocomial infection. *Am J Med* 1991;91 Suppl:72S–5S.
34. Sprung CL, Finch RG, Thijs LG, et al. International sepsis trial (INTERSEPT): role and impact of a clinical evaluation committee. *Crit Care Med* 1996;24:1441–7.
35. Vallés J, Rello J, Ochagavia A, et al. Community-acquired bloodstream infection in critically ill adult patients: impact of shock and inappropriate antibiotic therapy on survival. *Chest* 2003;123:1615–24.
36. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359–67.
37. Vincent JL, Bernard GR, Beale R, et al. Drotrecogin alpha (activated) treatment in severe sepsis from the global open-label trial ENHANCE: further evidence for survival and safety and implications for early treatment. *Crit Care Med* 2005;33:2266–77.
38. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med* 2006;34:344–53.
39. Wichmann MW, Inthorn D, Andress HJ, et al. Incidence and mortality of severe sepsis in surgical intensive care patients: the influence of patient gender on disease process and outcome. *Intensive Care Med* 2000;26:167–72.
40. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, et al. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 2000;118:146–55.

Korrespondenzanschrift

*Dr. Franz Audebert
Klinik und Poliklinik
für Innere Medizin I
Universität Regensburg
93042 Regensburg
Telefon (+49/941) 944-0
Fax -7073
E-Mail: franz.audebert@klinik.uni-r.de*