

Sepsis-neue Wege der Diagnose und Therapie

Heinz Burgmann

Innere Medizin I, Klinische Abteilung für Infektionen und
Tropenmedizin, Medizinische Universität Wien

Ein mysteriöser Fall..

- Mann, 26a, sportlich, sucht Ambulanz wegen Unwohlsein, Schüttelfrost und Bauchschmerzen nach Sportausübung auf.
- Labor, C/P, EKG, RR, SpO2 zeigten keinen wesentlichen Auffälligkeiten – Patient geht nach Hause
- Wenige Stunden später neuerlich Aufsuchen der Ambulanz wegen rapider Verschlechterung des Allgemeinzustandes

Ein mysteriöser Fall..

- Labor: aPTT Verlängerung, Kreatininanstieg, Thrombopenie, Leukopenie.
- In den folgenden Stunden weiter Verschlechterung und somit Transfer auf ICU
- Intubation, Katecholamine,..

Sepsis - Fakten

Deutschmann C, Immunity 2017

- Ist ein Syndrom
- Kommt manchmal in gesunden Patienten vor – meist allerdings in Patienten mit zu Grunde liegender Erkrankung
- Es gibt nicht den TYPISCHEN Sepsis Patienten
- Kommt in allen Altersgruppen, Rassen, Erdteilen,...vor
- Die Gründe warum ein Mensch überlebt oder stirbt sind nur sehr eingeschränkt bekannt.
- Sepsis ist KEIN stereotypisch verlaufender immunologischer Prozess auf Infektion/Trauma
- Angeborenes und erworbenes Immunsystem schädigen nicht zwangsläufig die Wirtszellen
- Vielmehr immunometabolische und neurophysiologische Mechanismen

Recognizing Sepsis as a Global Health Priority — A WHO Resolution

Konrad Reinhart, M.D., Ron Daniels, M.D., Niranjan Kissoon, M.D., Flavia R. Machado, M.D., Ph.D.,
Raymond D. Schachter, L.L.B., and Simon Finfer, M.D.

The current estimates of 30 million episodes and 6 million deaths per year come from a systematic review that extrapolated from published national or local population estimates to the global population.³ The likelihood that the

N ENGL J MED 377;5 NEJM.ORG AUGUST 3, 2017

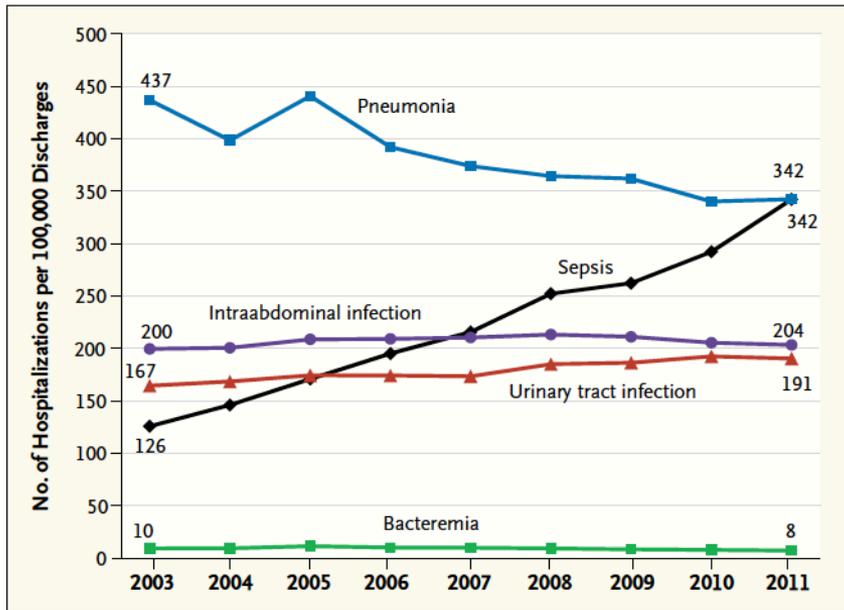
Berühmte Todesfälle wegen Sepsis

Lucrece BORGIA	1519	Puerperale Sepsis
Jean-Baptiste LULLY	1687	Infektiöse Fußverletzung
Ignaz SEMMELWEIS	1865	Infektiöse Fingerverletzung
Giacchino ROSSINI	1868	Chirurgische Wunde
Georges BIZET	1875	Schwere Sepsis
Edouard MANET	1883	Beinamputation
Heinrich HERTZ	1894	Zahnabszeß
Gustav MAHLER	1911	Endokarditis
Alexander SKRJABIN	1915	Lippenabszess

Problem: Sepsis

- Jährlich 20-30 Mill Patienten davon betroffen
- Haupttodesursache auf nichtkardiologischen Intensivstationen
- Nahezu jede Sekunde verstirbt ein Patient weltweit an der Sepsis
- Erkrankungsrate in den Industrieländern in den letzten 10 Jahren um etwa 8-13%/Jahr steigend
- Etwa 30% der Sepsisfälle entstehen außerhalb des Krankenhauses
- Gründe: alternde Bevölkerung,.....
- Sepsis ist die Haupttodesursache bei Infektionskrankheiten mit 30-60%
- Die Lebenserwartung ist nach einer Sepsis im Vergleich zum nicht-septischen Patienten um 4 Jahre verkürzt

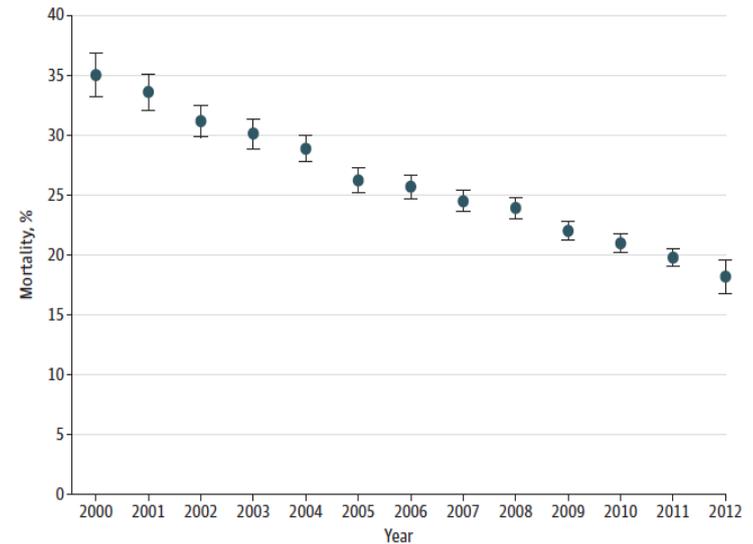
Sepsis-Epidemiology



Hospitalizations for Which Certain Infection Codes Were Listed as a Primary Diagnosis, 2003–2011.

Rhee C et al. N Engl J Med 2014

Figure 1. Mean Annual Mortality in Patients With Severe Sepsis



No. of patients 2708 3783 4668 5221 6375 6987 7627 8529 8797 10277 11367 12213 12512

Kaukonen KM et al. JAMA 2014

Geschichte:

Sepsis: griechisch „Fäulnis“

Ca. **400 v. Chr.**: Hippokrates beschreibt ein Krankheitsbild mit Fieber, durch „faulende Materie“ verursacht

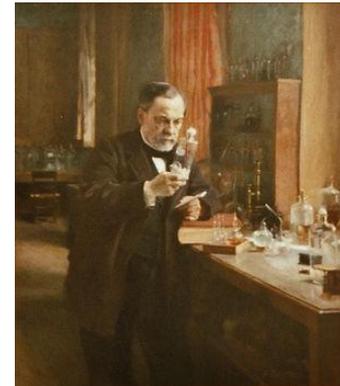
1847: Semmelweis senkt die Sterblichkeit des Kindbettfiebers durch Händehygiene

1860: Koch und Pasteur entdecken die Bakterien

1885: Ziegler: Sepsis= Vergiftung durch Toxine und Produkte von Bakterien

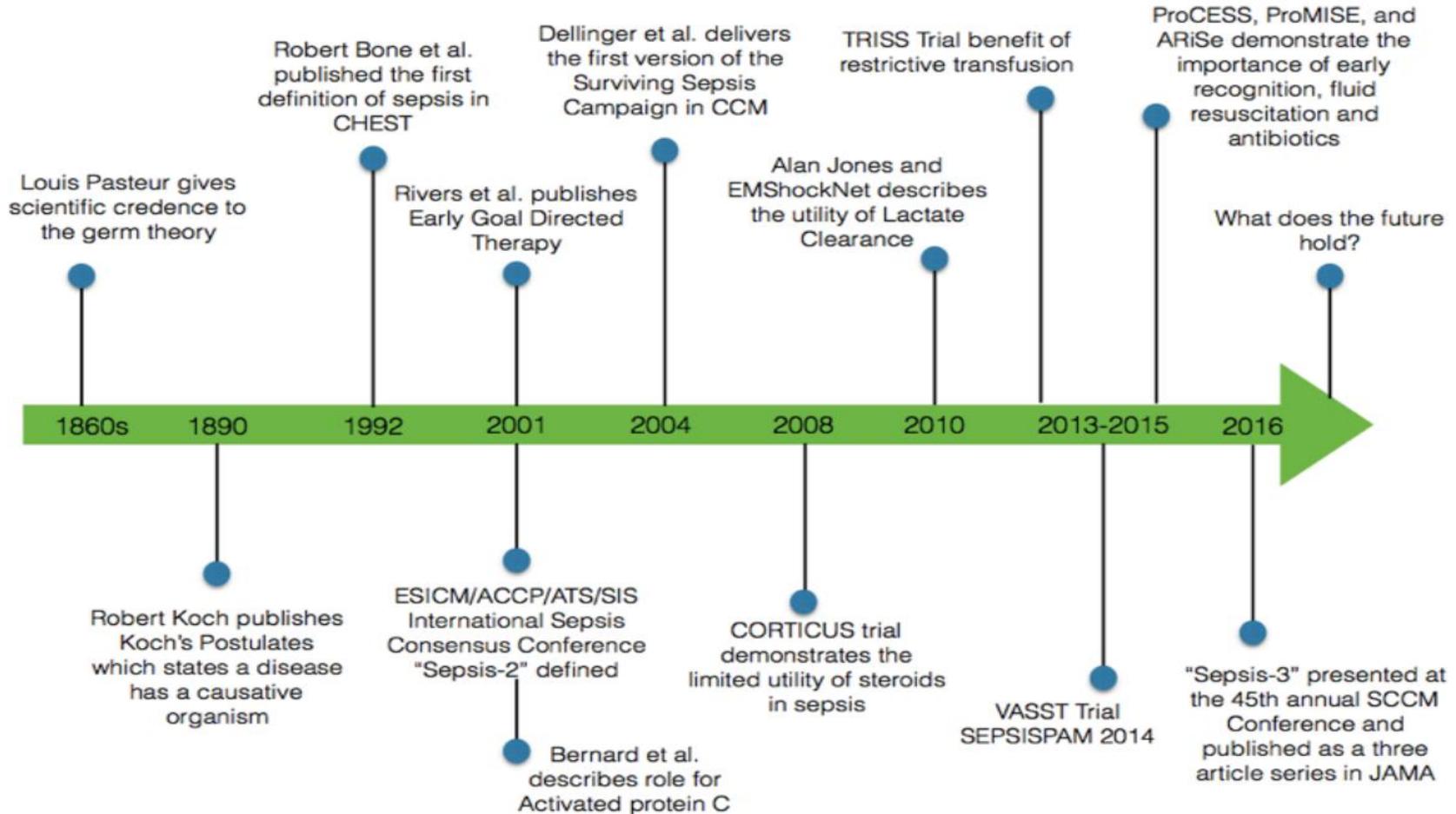


Ignaz Semmelweis



Louis Pasteur

Meilensteine in der Sepsis



Sepsis im Wandel der Zeit

Auf Schottmüller geht die infektiologisch-klinische Begriffsbestimmung der Sepsis aus dem Jahr 1914 zurück [42]:

Eine Sepsis liegt dann vor, wenn sich innerhalb des Körpers ein Herd gebildet hat, von dem konstant oder periodisch pathogene Bakterien in den Blutkreislauf gelangen, und zwar derart, dass durch diese Invasion subjektive und objektive Krankheitserscheinungen ausgelöst werden.



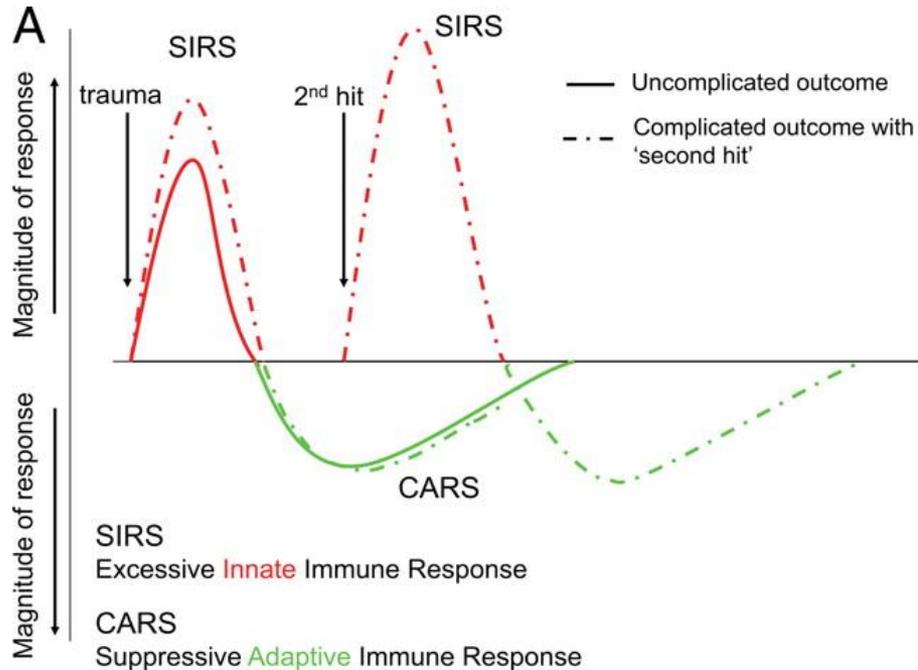
*"Except on few occasions,
the patient appears to die from
the body's response to infection rather than from
it."*

Sir William Osler – 1904

The Evolution of Modern Medicine

NEUE Definition des Sepsis/SIRS Verlaufes

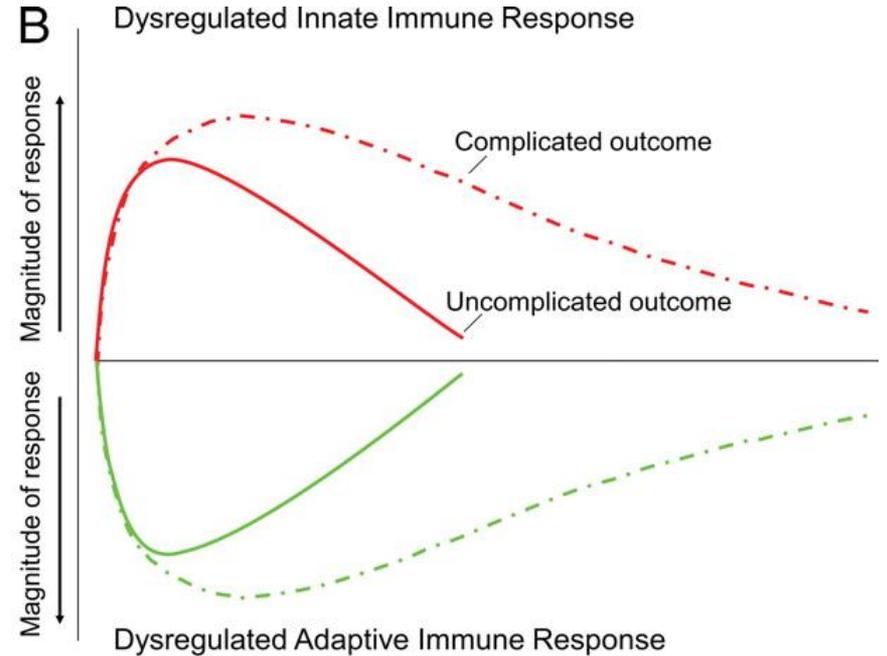
ALT



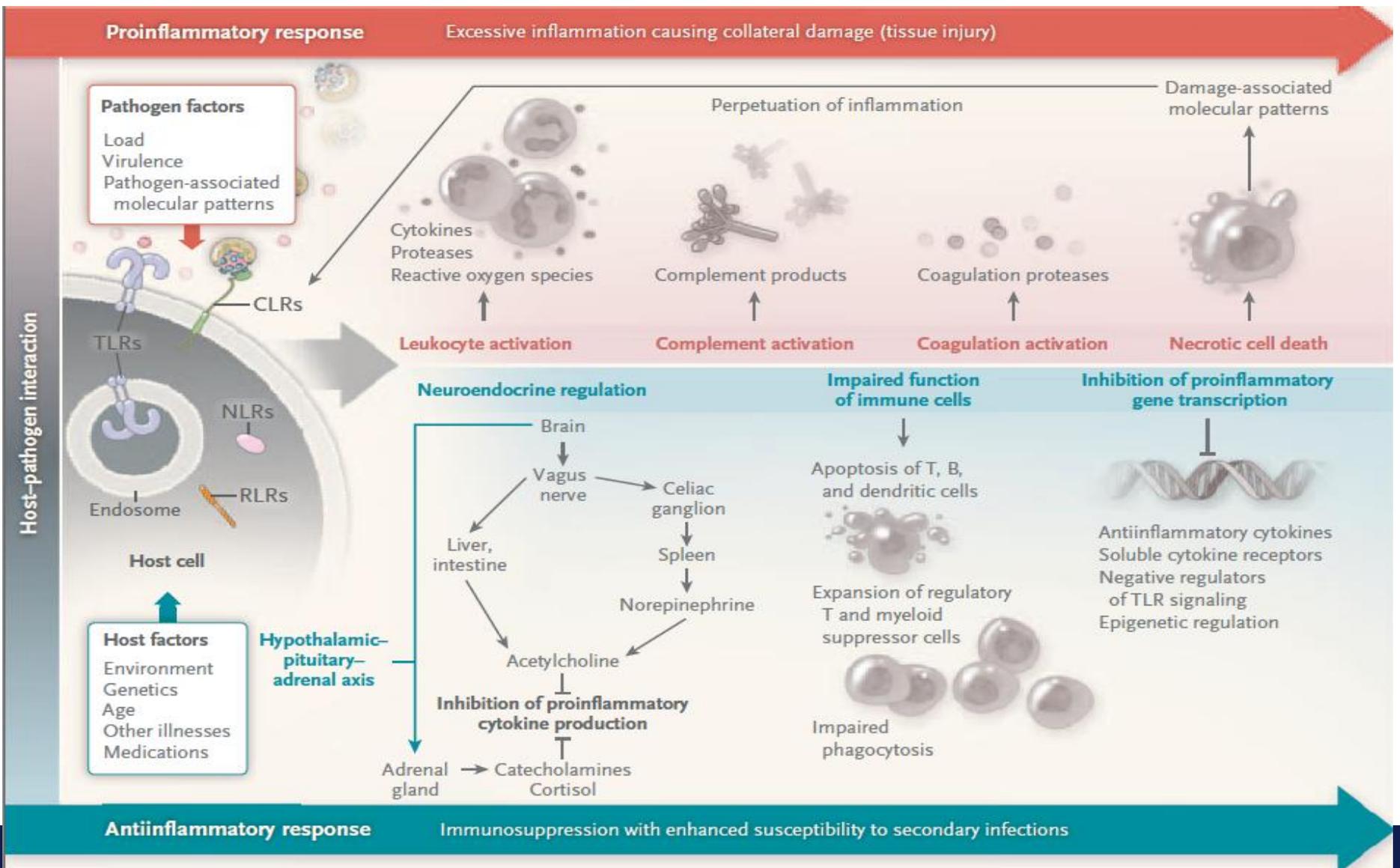
— Unkomplizierter Verlauf

- - - Komplizierter Verlauf

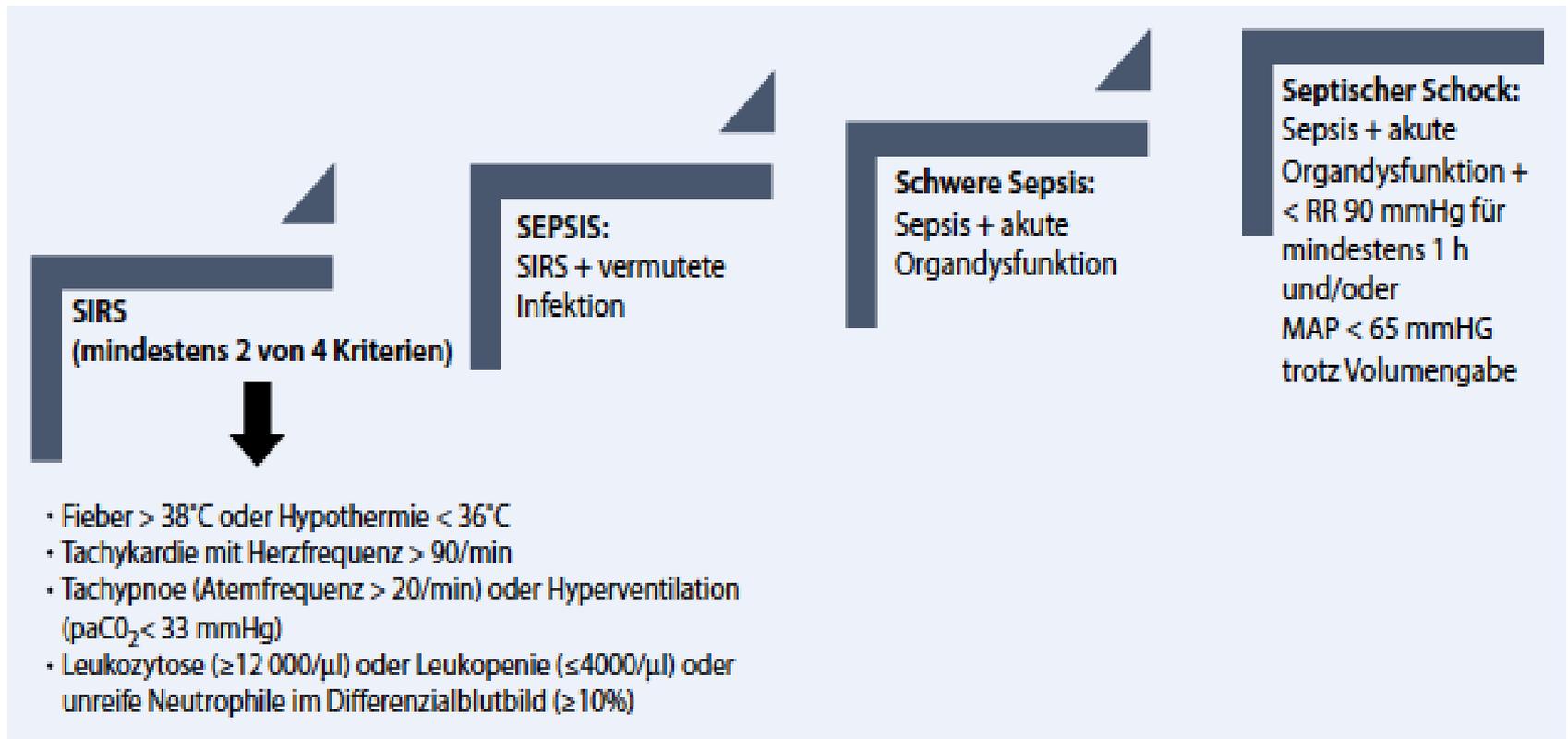
NEU



Xiao W et al. J Exp Med 2011;208:2581-2590



Krankheitsbild der Sepsis (Sepsis-1)



Was ist eigentlich eine Sepsis – Sprachverwirrung oder der Turmbau zu Babel



Viewpoint

Lancet 2013; 381:774-75

Sepsis definitions: time for change

Jean-Louis Vincent, Steven M Opal, John C Marshall, Kevin J Tracey

The terms severe sepsis and sepsis have often been used interchangeably. To clarify this situation, we believe evidence of organ dysfunction should be included in the criteria for sepsis—ie, sepsis should be defined as a systemic response to infection with the presence of some degree of organ dysfunction.

Sepsis = SIRS + Infektion + Organ-Dysfunktion

Warum heisst es Sepsis-3?

- 3. Konsensus Konferenz
- 3 Publikationen im JAMA
- 3 einfache Indikatoren für Organdysfunktion (qSOFA)

Definition der Sepsis

Sepsis ist eine lebensbedrohliche Organdysfunktion, die durch eine fehlregulierte Wirtsantwort auf eine Infektion hervorgerufen wird.

Sepsis 3

- Organdysfunktion ist definiert als eine akute Veränderung des SOFA Scores ≥ 2 Punkte als Folge der Infektion

- Der Ausgangs SOFA Score kann bei Patienten ohne vorbekannte Organdysfunktion als Null angenommen werden
- Ein SOFA Score ≥ 2 reflektiert eine Sterblichkeit von $\geq 10\%$ in einer allgemeinen Krankenhauspopulation mit Verdacht auf Infektion

Sepsis-3

Der SOFA-Score (Vincent JL, Int Care Med 1996;22:707)

System	0	1	2	3	4
Respiration PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg (kPa)	≥400 (53,3)	<400 (53,3)	<300 (40)	Beatmung <200 (26,7)	Beatmung <100 (13,3)
Gerinnung Thrombozyten, x 10 ³ /μl	≥150	<150	<100	<50	<20
Leber 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)
Herz-Kreislauf Hypotonie Katecholamine μg/kg/min	MAD > 70 mmHg	MAD < 70 mmHg	Dopamin < 5 oder Dobutamin (jede Dosis)	Dopamin 5,1-15 oder Adrenalin ≤0,1 oder Noradrenalin ≤0,1	Dopamin >15 oder Adrenalin >0,1 oderr Noradrenalin >0,1
ZNS Glasgow Coma Scale	15	13-14	10-12	6-9	<6
Niere Kreatinin, mg/dl (μmol/l) Urinausscheidung, ml/Tag	<1,2 (<110)	1,2-1,9 (110-170)	2,0-3,4 (171-299)	3,5-4,9 (300-400) <500	>5,0 (>440) <200

Sepsis-3: Quick SOFA (qSOFA)

Seymour C et al. JAMA 2016;315:762

Atemfrequenz $\geq 22/\text{min}$

Verändertes Bewusstsein (GCS < 15)

Systolischer RR $\leq 100 \text{ mmHg}$

Sepsis-3: Quick SOFA (qSOFA)

Seymour C et al. JAMA 2016;315:762

Screening Werkzeug (prähospital, NFA,
Normalstation, nicht ICU!

Positiv wenn 2 von 3 Kriterien erfüllt
qSOFA 2 P = 3 fach höhere Mortalität
qSOFA3P = 14fach höhere Mortalität

Weitere Suche nach Organdysfunktion
Therapie beginnen oder eskalieren

Sepsis-3: Der Septische Schock

- Untergruppe der Sepsis bei der die vorliegenden zirkulatorischen, zellulären/metabolischen Störungen so ausgeprägt sind, dass die Sterblichkeit substantiell zunimmt.

- Vasopressorengabe erforderlich um bei einer persistierenden Hypotonie einen MAP \geq 65 mm Hg aufrecht zu erhalten
- Serum Laktat $>$ 2 mmol/l trotz adäquater Volumensubstitution
...Krankenhaussterblichkeit übersteigt 40%

Category	Definition
----------	------------

PREVIOUS DEFINITIONS

SIRS (systemic inflammatory response syndrome)	Two of the following: <ul style="list-style-type: none"> • Temperature $>38^{\circ}\text{C}$ or $<36^{\circ}\text{C}$ • Heart rate > 90 beats/min • Respiratory rate >20 breaths/min or arterial carbon dioxide pressure <32 mm Hg • White blood cell count $>12 \times 10^9/\text{L}$ or $<4 \times 10^9/\text{L}$
Sepsis	SIRS with infection (presumed or proven)
Severe sepsis	Sepsis with evidence of acute organ dysfunction (hypotension, lactic acidosis, reduced urine output, reduced $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ ratio, raised creatinine or bilirubin, thrombocytopenia, raised international normalized ratio)
Septic shock	Sepsis with persistent hypotension after fluid resuscitation

REVISED DEFINITIONS

Sepsis	Life threatening organ dysfunction* caused by a dysregulated host response to infection
Septic shock	Sepsis and vasopressor therapy needed to increase mean arterial pressure to ≥ 65 mm Hg and lactate to >2 mmol/L despite adequate fluid resuscitation

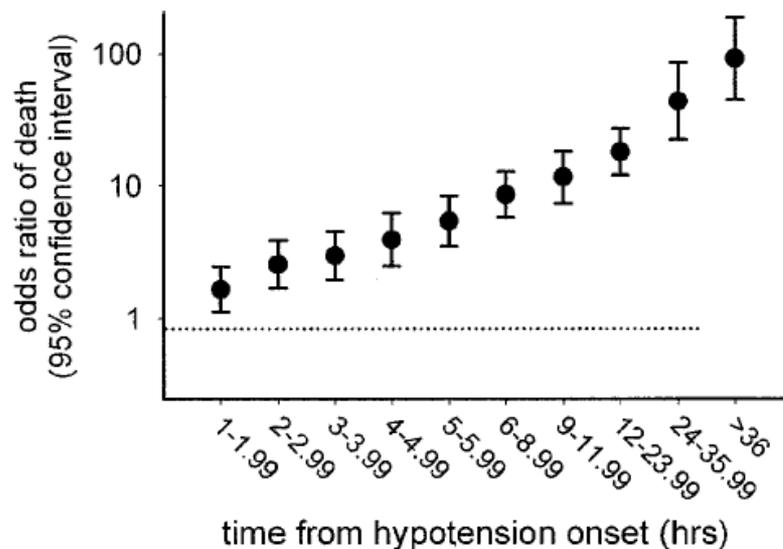
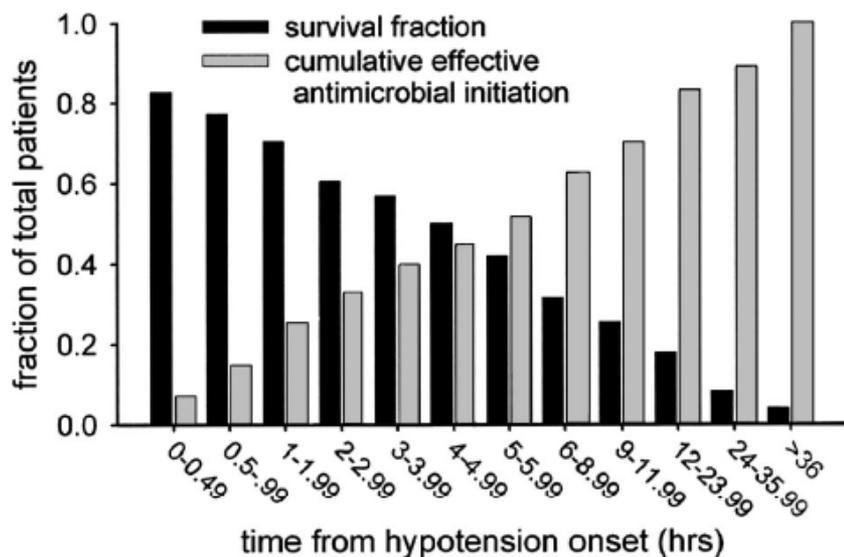
Fig 1 | Previous² and recently revised³ definitions of sepsis and related syndromes. *As assessed by an acute change of ≥ 2 points in the sequential organ failure assessment score (components: partial pressure of oxygen in arterial blood/fractional inspired oxygen ($\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$) ratio, Glasgow coma scale, mean arterial pressure, vasopressor use, serum creatinine or urine output, bilirubin, and platelet count). We used the previous definitions in this review because they are central to the understanding of the past quarter century of research into the epidemiology, pathogenesis, and treatment of sepsis, including all ongoing clinical trials

Wie viel Zeit habe ich?

Hospital mortality and infection related mortality

Kumar, Crit Care Med 2006

Pro Stunde Verzögerung der antibiotischen Therapie steigt das Mortalitätsrisiko um 7.6 %!



Surviving Sepsis Campaign: Update 2018

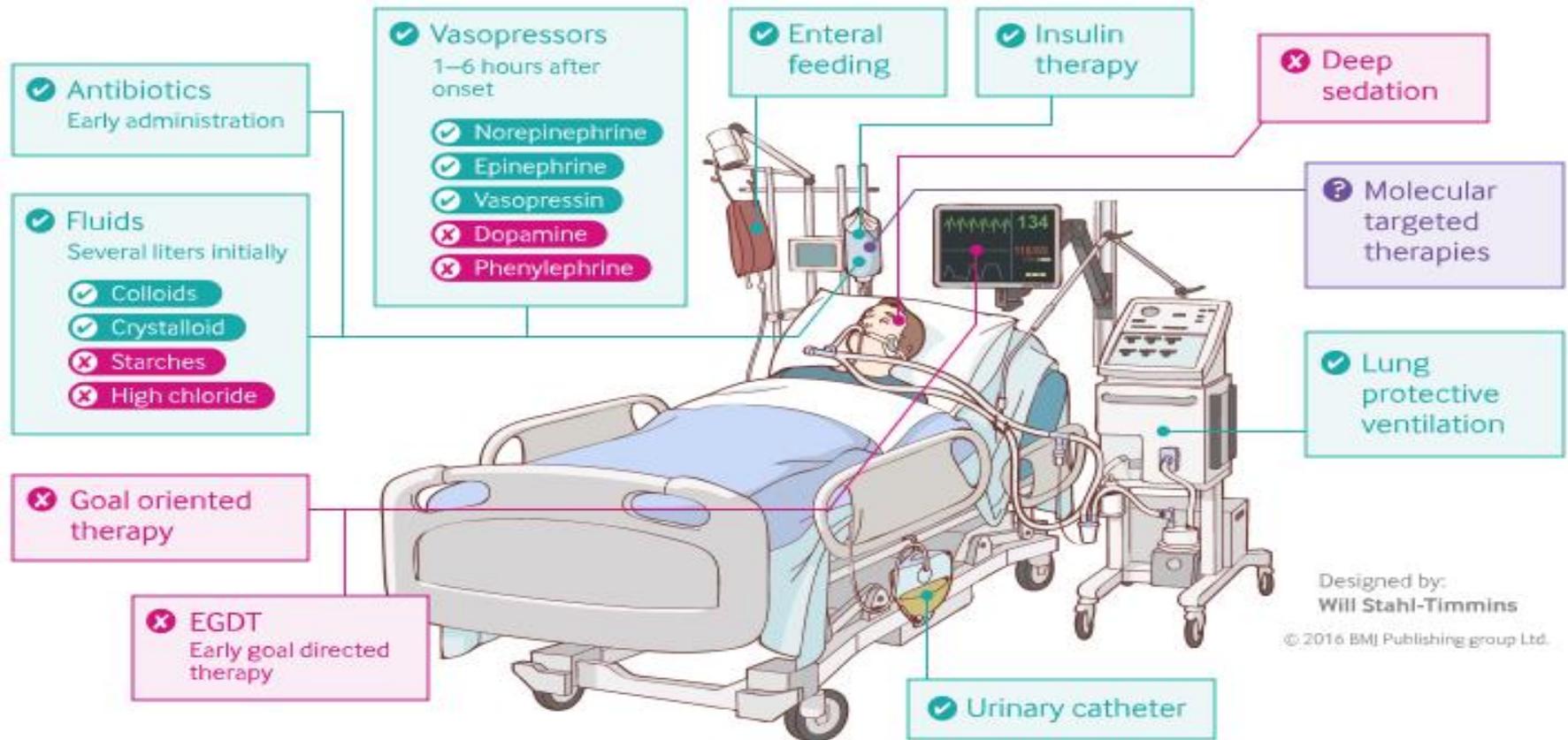
Levy M et al CCM 2018

Das 3h und 6 h Bundle wurde auf *hour-1 bundle* konzentriert

Bundle Element	Grade of Recommendation and Level of Evidence
Measure lactate level. Re-measure if initial lactate is > 2 mmol/L	Weak recommendation, low quality of evidence
Obtain blood cultures prior to administration of antibiotics	Best practice statement
Administer broad-spectrum antibiotics	Strong recommendation, moderate quality of evidence
Rapidly administer 30 mL/kg crystalloid for hypotension or lactate ≥ 4 mmol/L	Strong recommendation, low quality of evidence
Apply vasopressors if patient is hypotensive during or after fluid resuscitation to maintain mean arterial pressure ≥ 65 mm Hg	Strong recommendation, moderate quality of evidence

Surviving Sepsis Campaign 2016

Treating sepsis: the latest evidence



Designed by:
Will Stahl-Timmins

© 2016 BMJ Publishing group Ltd.

Infectious Diseases Society of America (IDSA) POSITION STATEMENT: Why IDSA Did Not Endorse the Surviving Sepsis Campaign Guidelines

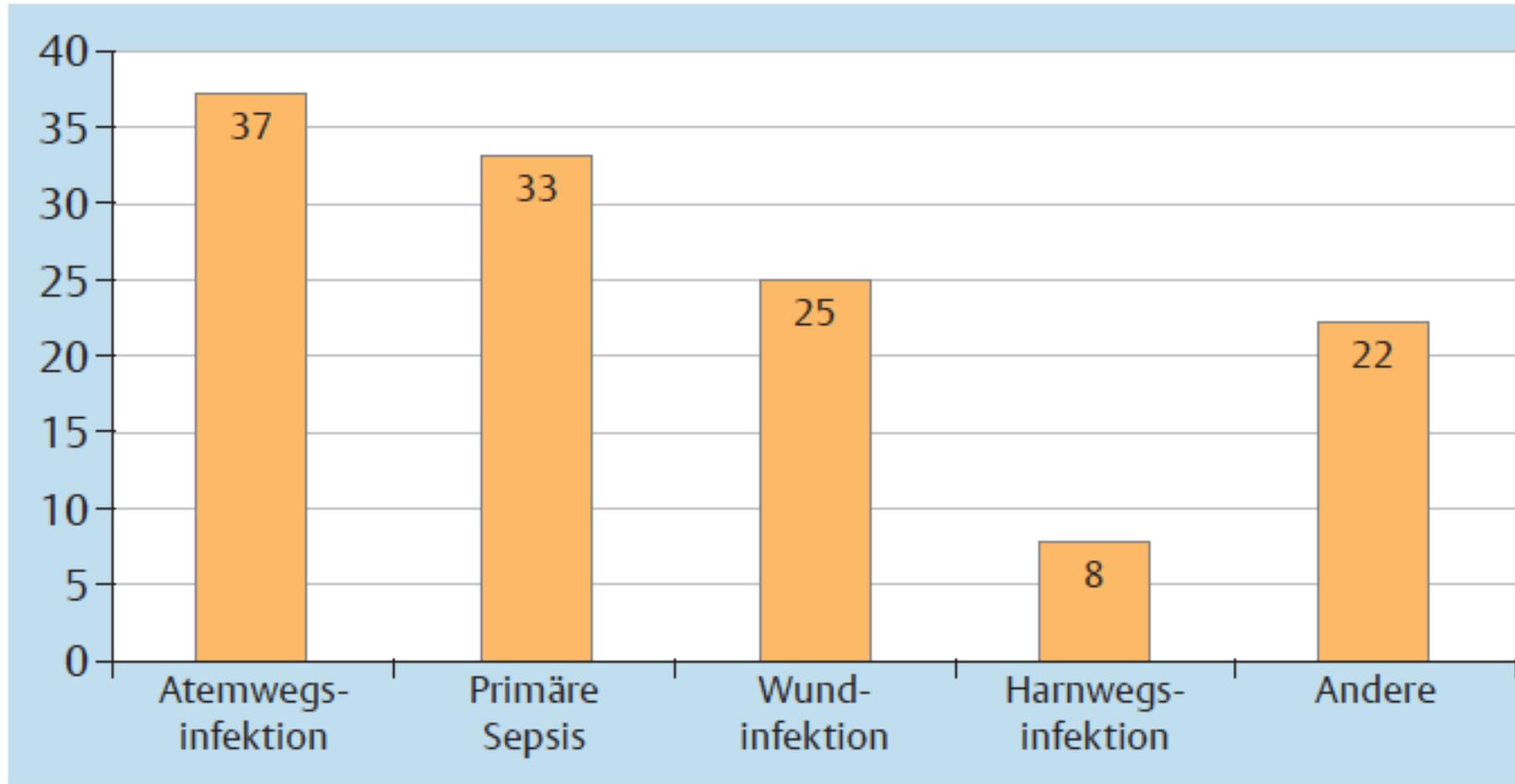
IDSA Sepsis Task Force*

- Kein Unterschied zwischen Sepsis und septischer Schock
- Strikte Zeitrahmen der antimikrobiellen Therapie
- Kombinationstherapie
- Antibiotikadauer
- Verlängerte Prophylaxe,...

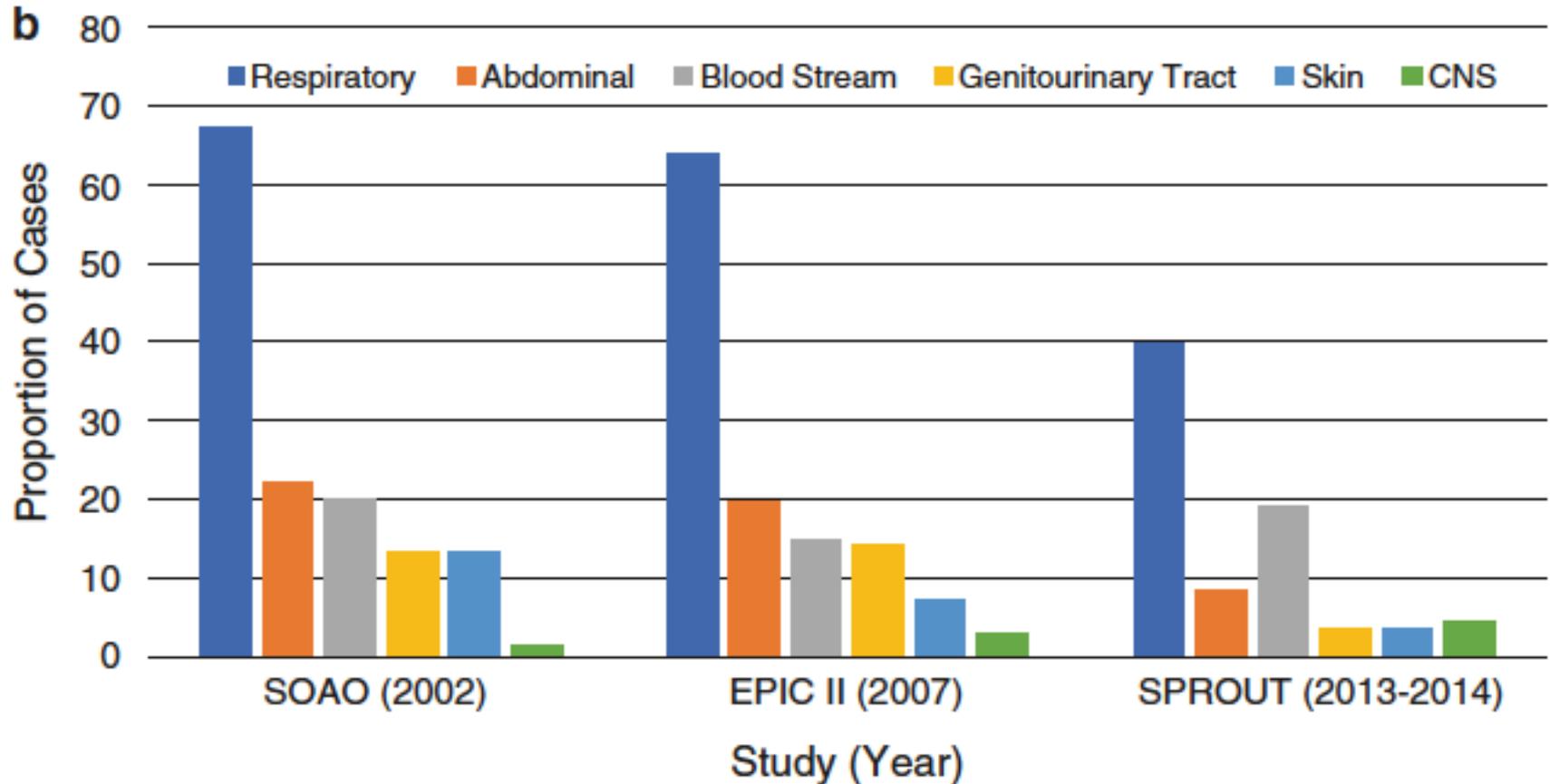
Woher?

Progression von einer lokalisierten Infektion zu einer schweren Sepsis oder septischer Schock(%)

Hagel S. Dtsch Med Wochenschr 2013



Sepsislokalisation



Wie diagnostiziere ich jetzt eine Sepsis?

The situation...

2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference

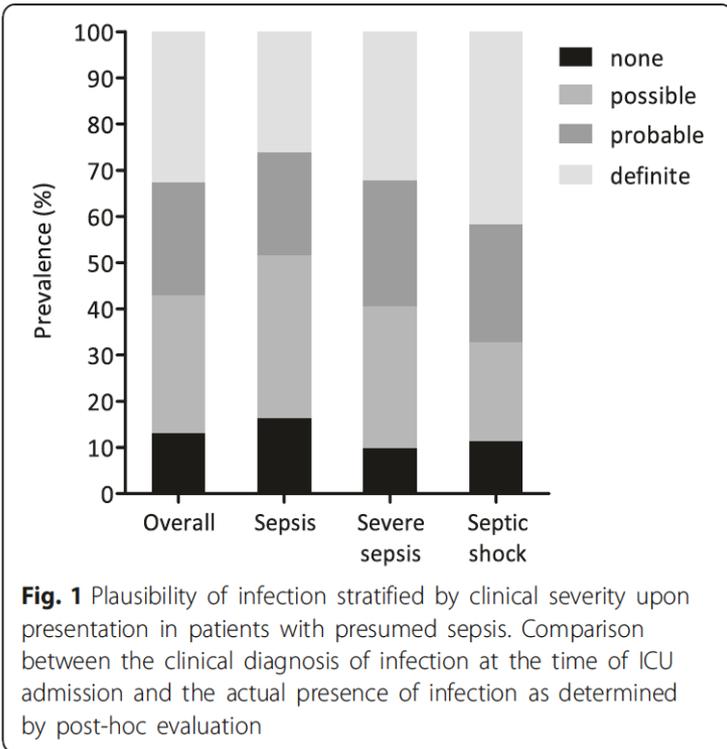
Mitchell M. Levy, MD, FCCP; Mitchell P. Fink, MD, FCCP; John C. Marshall, MD; Edward Abraham, MD; Derek Angus, MD, MPH, FCCP; Deborah Cook, MD, FCCP; Jonathan Cohen, MD; Steven M. Opal, MD; Jean-Louis Vincent, MD, FCCP, PhD; Graham Ramsay, MD; For the International Sepsis Definitions Conference

Unfortunately, a clinically useful set of criteria for diagnosing sepsis and related conditions will necessarily be somewhat arbitrary. There is no “gold standard” (such as the infarcted myocardium) against which the diagnostic criteria can be calibrated. Diagnostic criteria will be judged successful if clinicians regard them as an aid for decision-making at the bedside.

Instead, the clinician goes to the bedside, identifies myriad symptoms, and regardless of an evident infection, declares the patient to “look septic.” If no obvious source of infection exists, the clinician then initiates a search for an infectious origin of the signs and symptoms associated with sepsis.

Likelihood of infection in patients with presumed sepsis at the time of intensive care unit admission: a cohort study

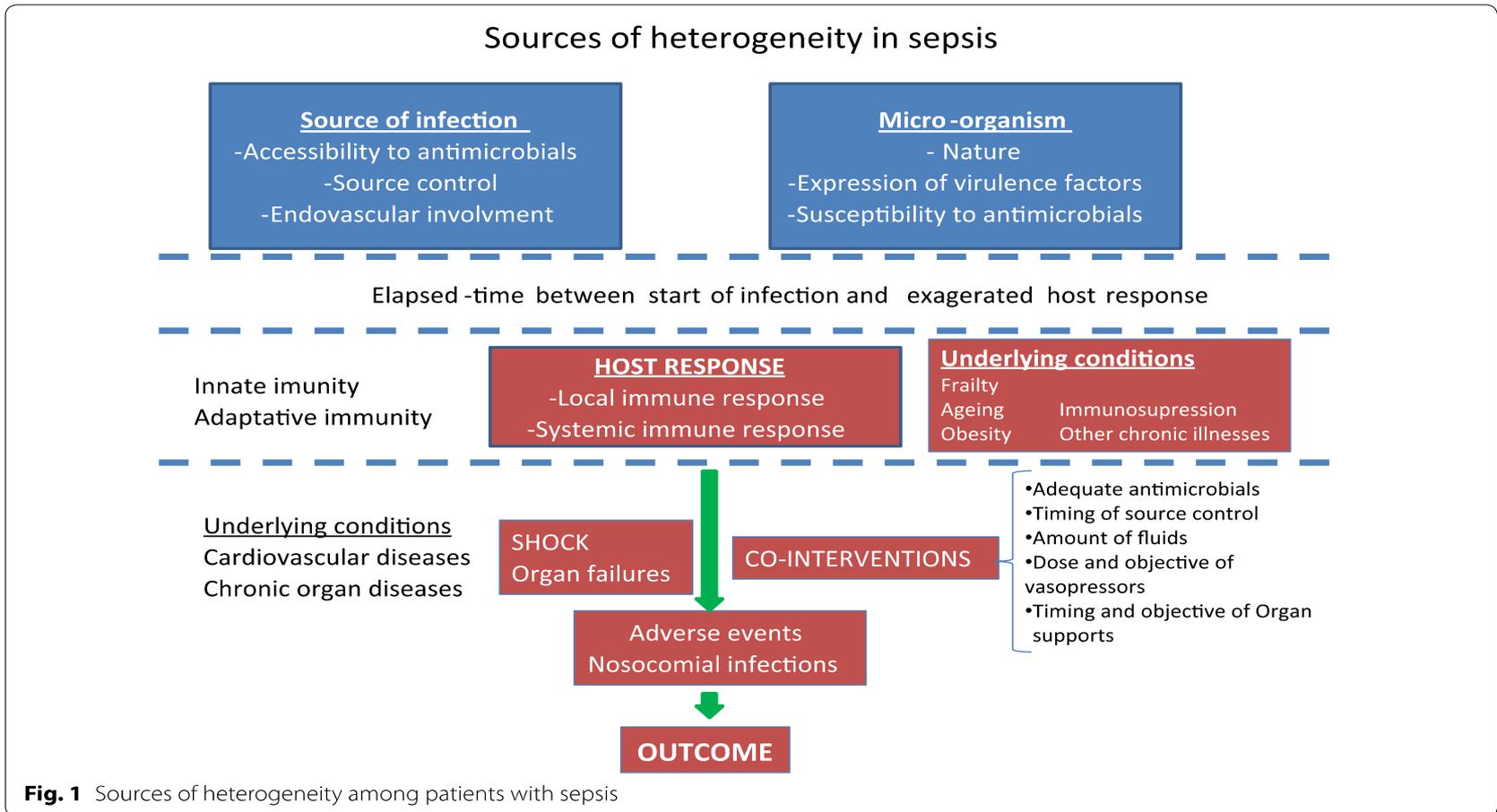
Klein Klouwenberg *et al. Critical Care* (2015) 19:319



- In etwa 40% der Fälle lag keine Infektion vor.
- The clinical diagnosis of sepsis on admission corresponds poorly with the presence of infection defined by strict diagnostic criteria.
- A higher likelihood of infection does not negatively impact the mortality of patients treated for sepsis.

Heterogenität der Sepsis Patienten

Perner A, ICM 2017

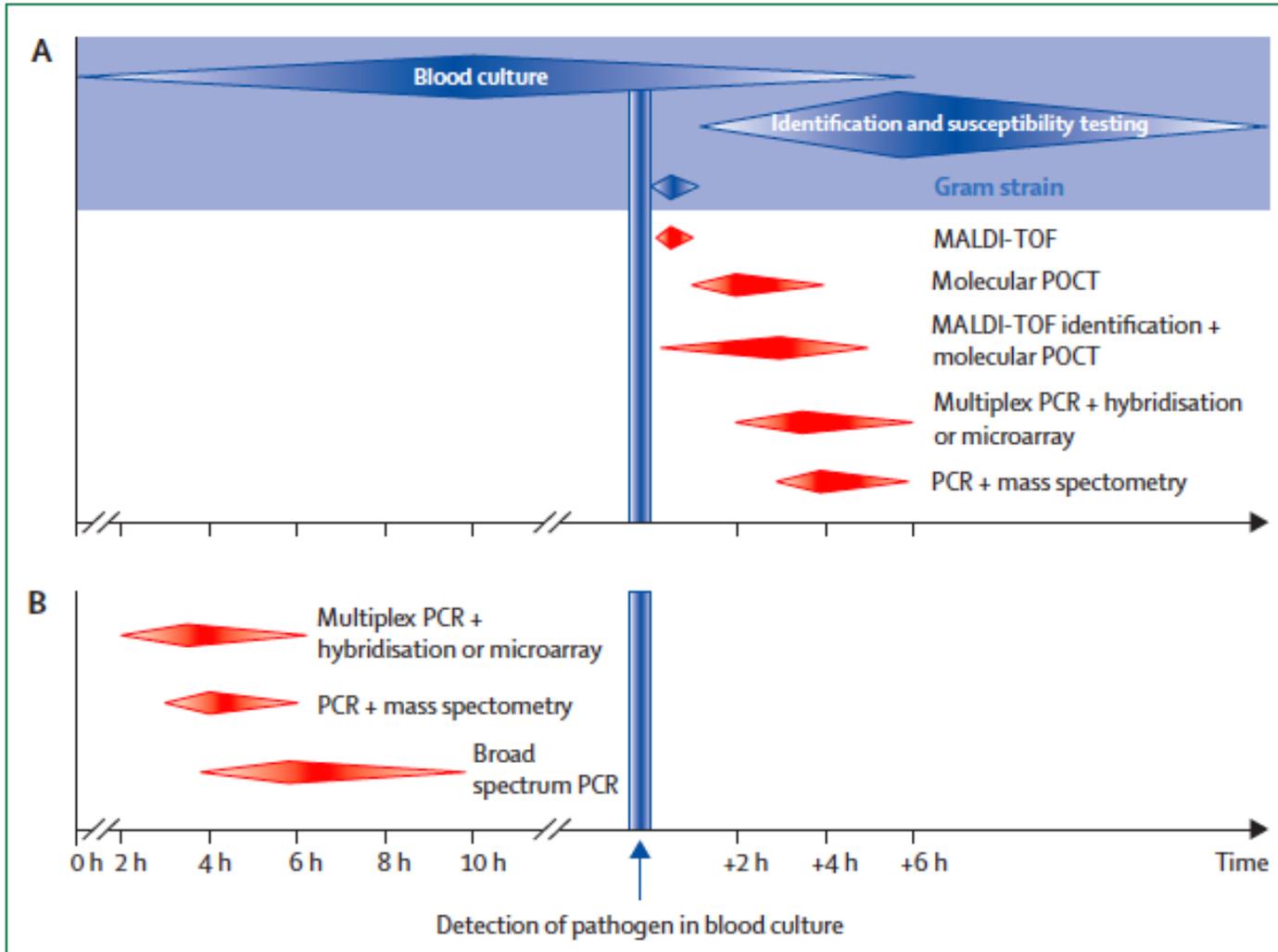


- Klinisch
- Erregerdiagnostik
- Biomarker

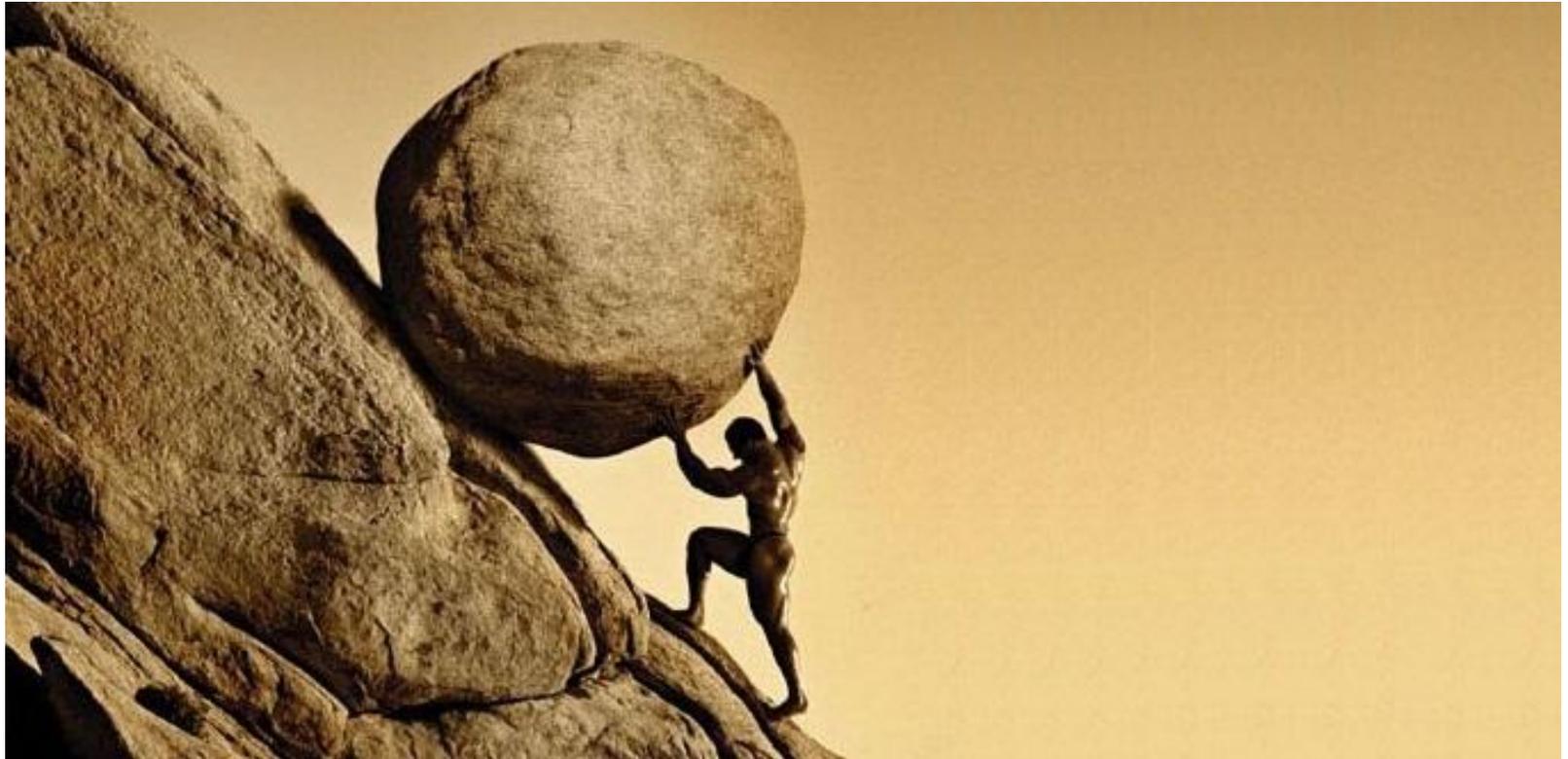
Mikrobiologische Diagnostik

Diagnostik der Bakteriämie

Cohan J The Lancet 2015



Biomarker in der Sepsis,die unendliche Geschichte



Biomarker in der Sepsis

- Fragen:
 - Liegt eine Infektion vor?
 - Schweregrad der Erkrankung?
 - Reagiert Patient auf Therapie?
- Bisher > als 170 Biomarker evaluiert – größtenteils ICU
- Keiner konnte wirklich zwischen Infektion und Nicht-Infektion unterscheiden.

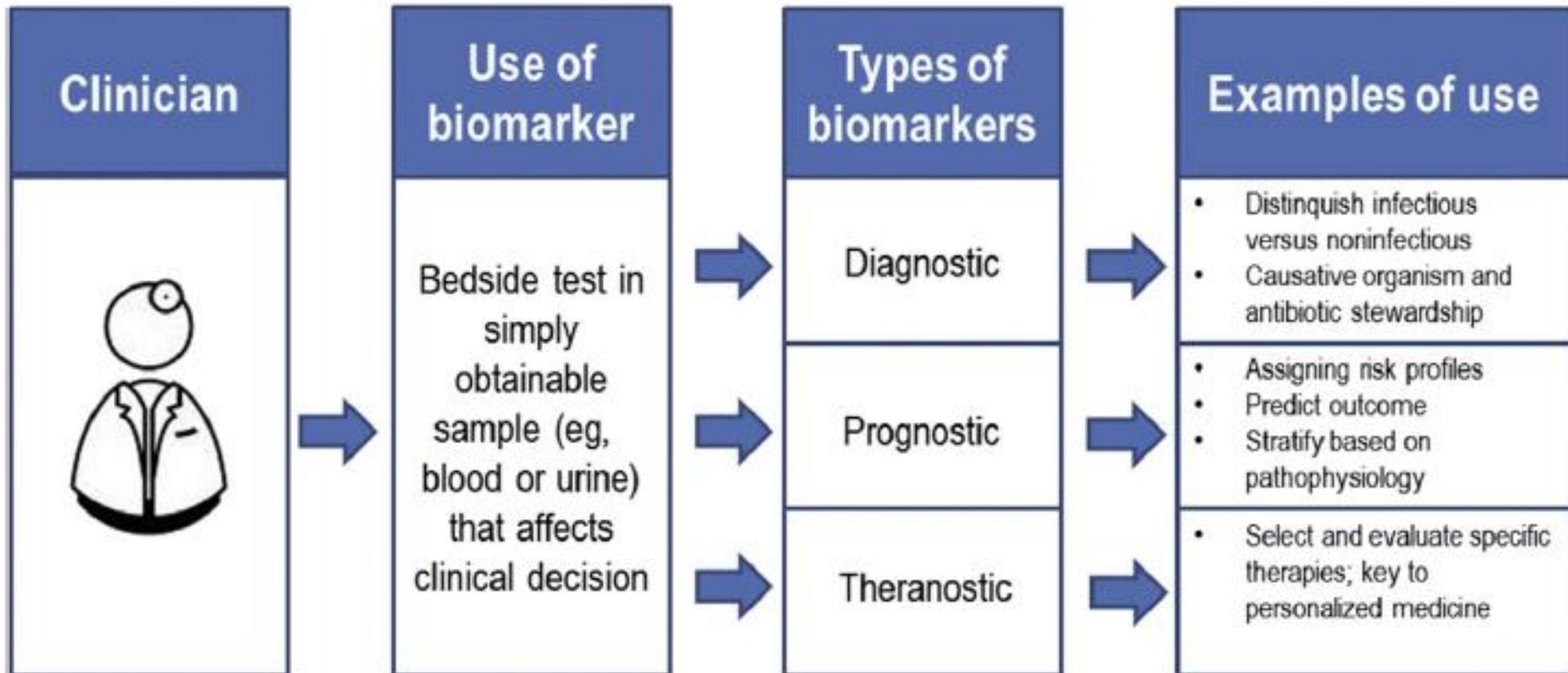


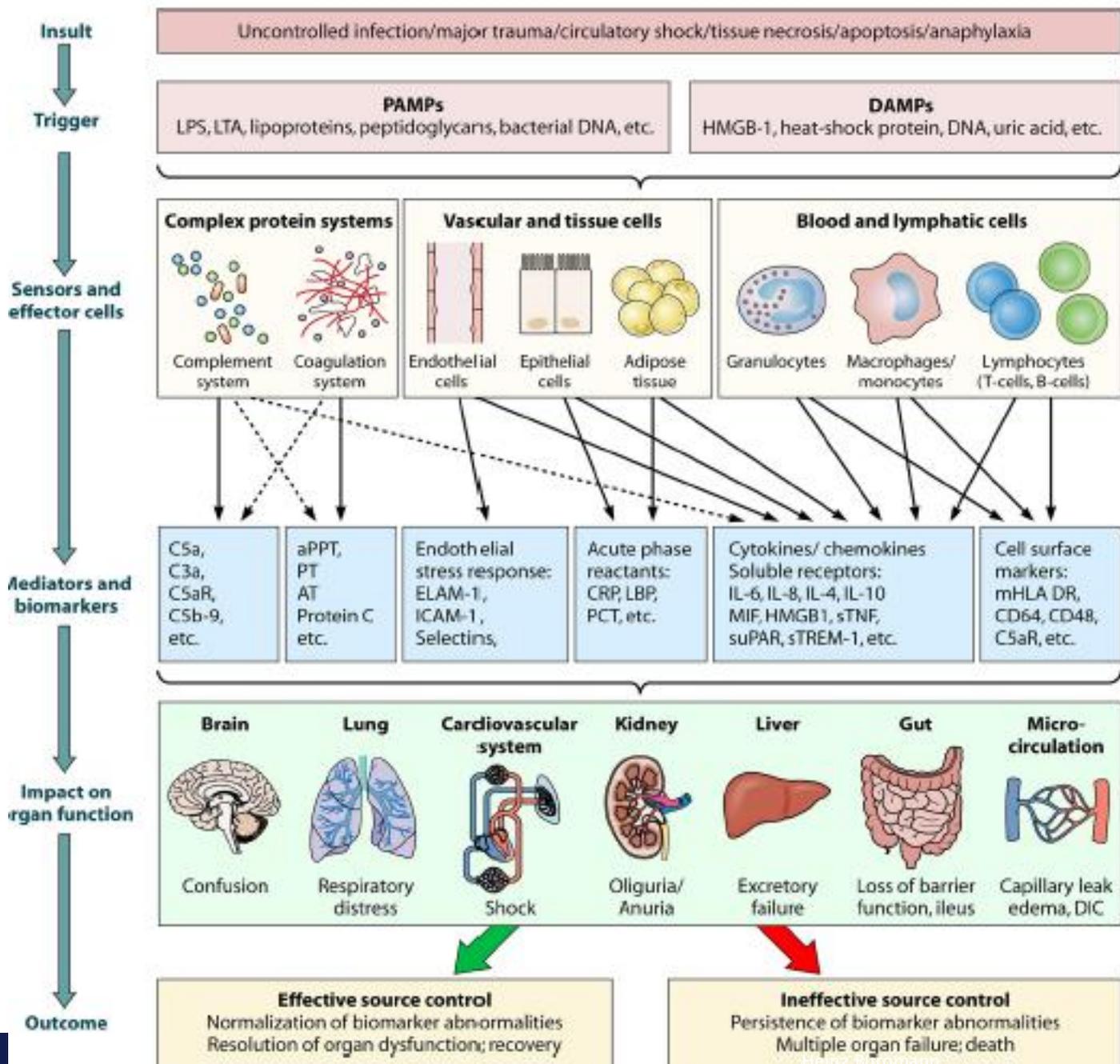
Biomarker

CD 14	Cluster of differentiation 14
CD 64	Cluster of differentiation 64
cCK-18	Caspase cleaved CK-18
CK-18	Zytokeratin 18
suPAR	Soluble urokinase type plasminogen activator receptor
sTRAIL	Soluble tumor necrosis factor related apoptosis inducing ligand
sTREM	Soluble triggering receptor expressed on myloid cells
hFABP	Heart type fatty acid binding protein

Biomarker in Sepsis

Tjitske SR et al. Crit Care Clin 2018





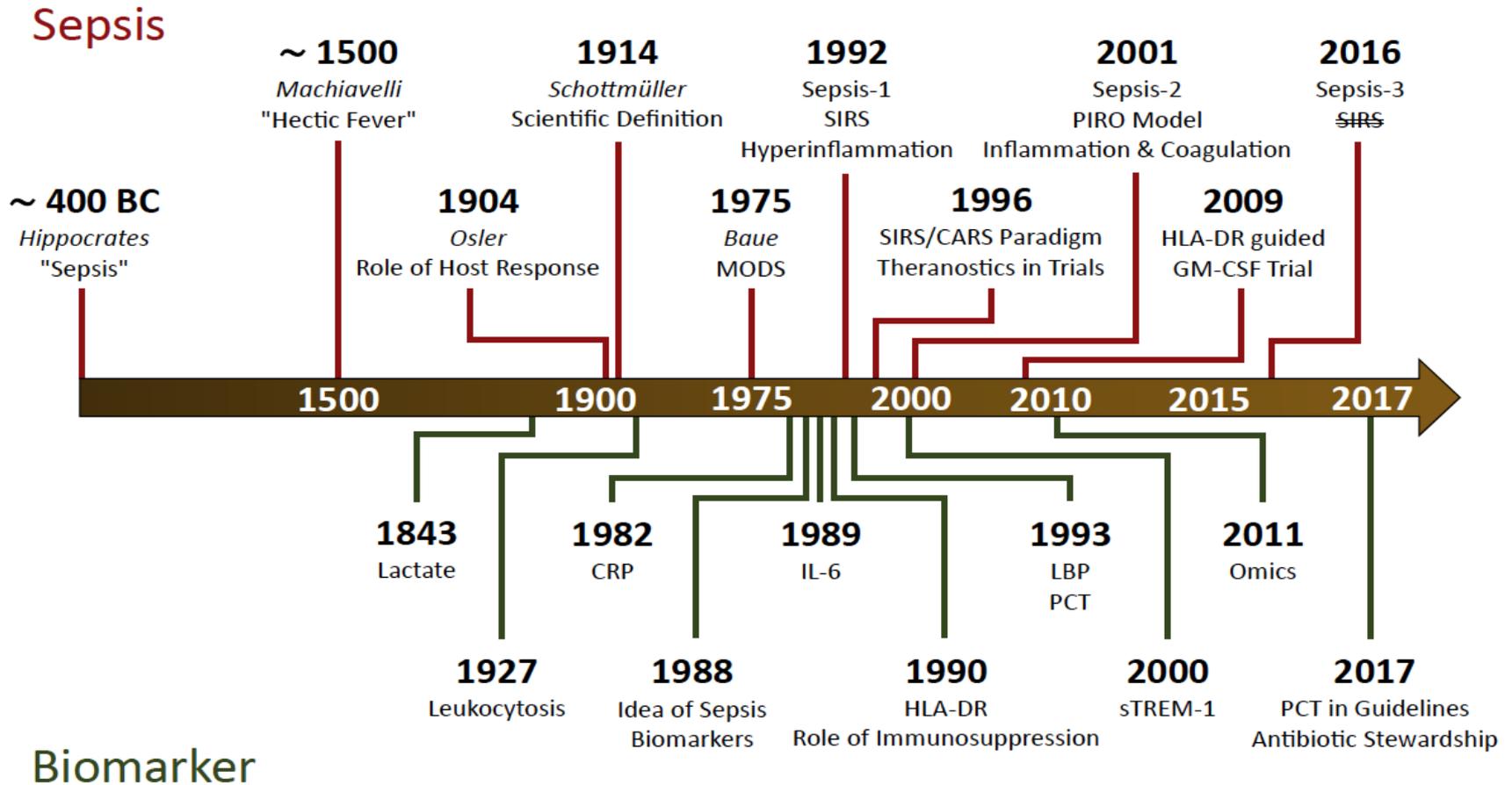
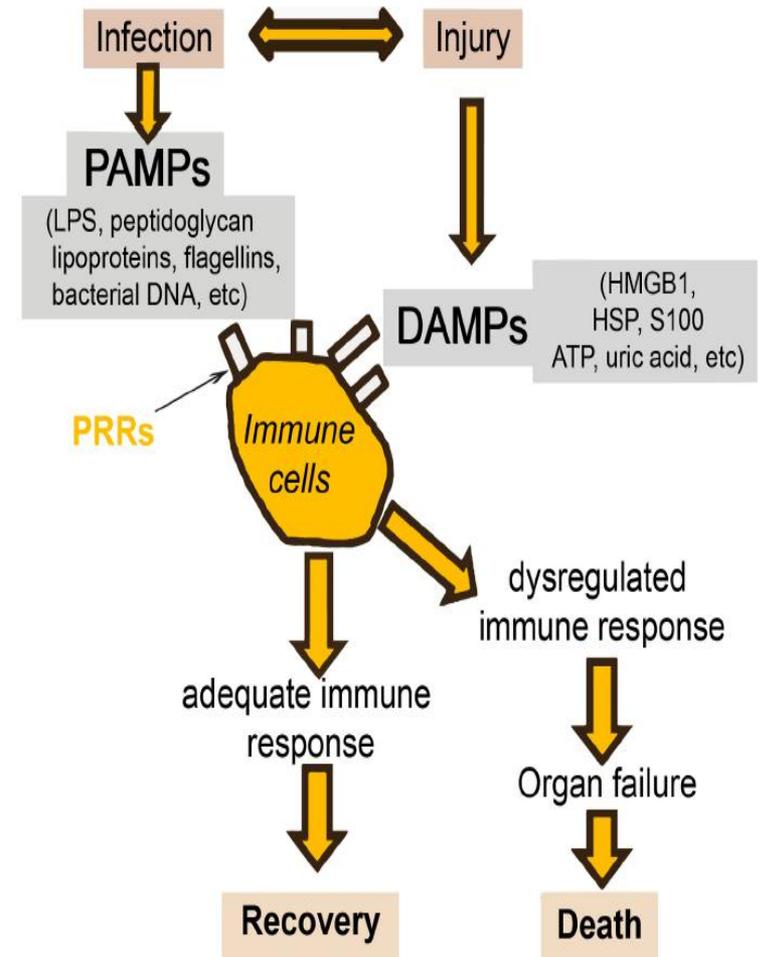
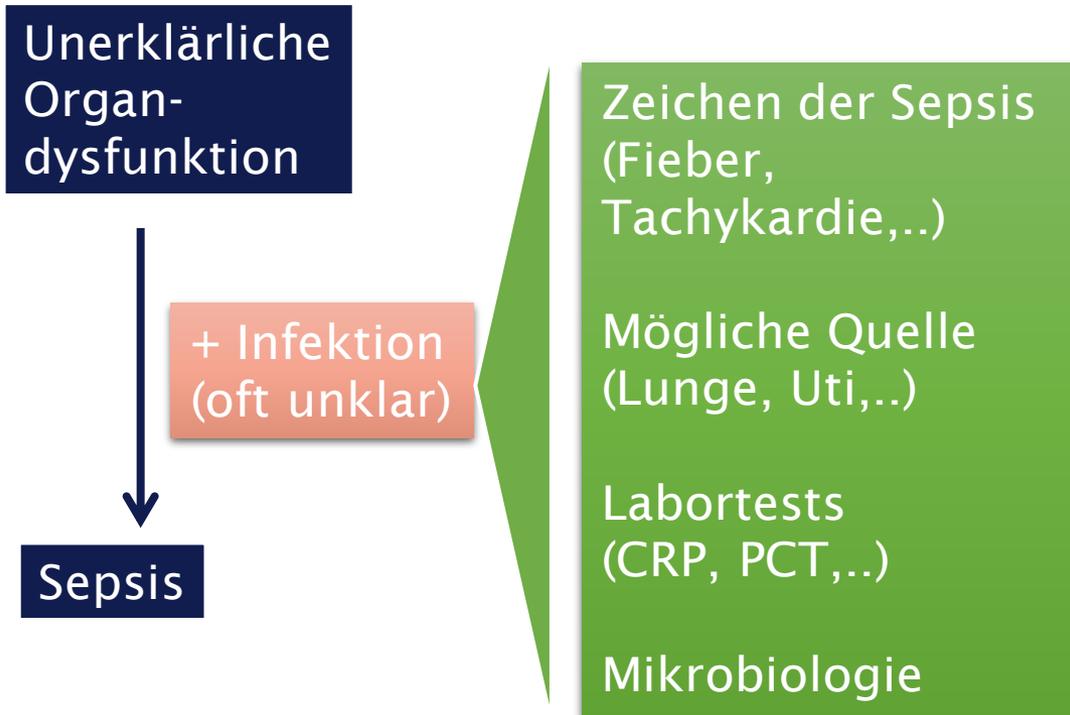


Fig. 1. History of sepsis and important biomarkers. CARS, compensatory anti-inflammatory response syndrome; GM-CSF, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; MODS, multiple-organ dysfunction syndrome.

Pitfalls in der Diagnose der Sepsis



Vincent JL, PLOS Medicine May 2016

Biomarker in Sepsis

Tjitske SR et al. Crit Care Clin 2018

So far, no biomarker has been found reliable enough to diagnose sepsis or predict prognosis; only PCT is used in some medical centers to guide antibiotic treatment in critically ill patients.¹² This limitation

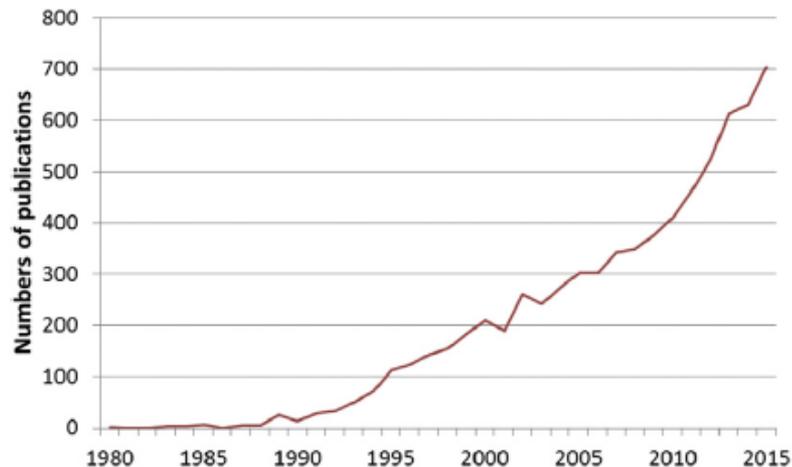


Fig. 2. Articles published on biomarkers in sepsis. An exploratory search in the PubMed database regarding "sepsis AND biomarkers" shows an increase in number of publications from 1980 to 2015.

Surviving Sepsis Campaign 2016: Guidelines

- We recommend daily assessment for de-escalation of antimicrobial therapy in patients with sepsis and septic shock (BPS)
- We suggest that measurement of procalcitonin levels can be used to support shortening the duration of antimicrobial therapy in sepsis patients (weak recommendation)
- We suggest that procalcitonin levels can be used to support the discontinuation of empiric antibiotics in patients who initially appeared to have sepsis, but subsequently have limited clinical evidence of infection (weak recommendation)

Biomarker in Sepsis

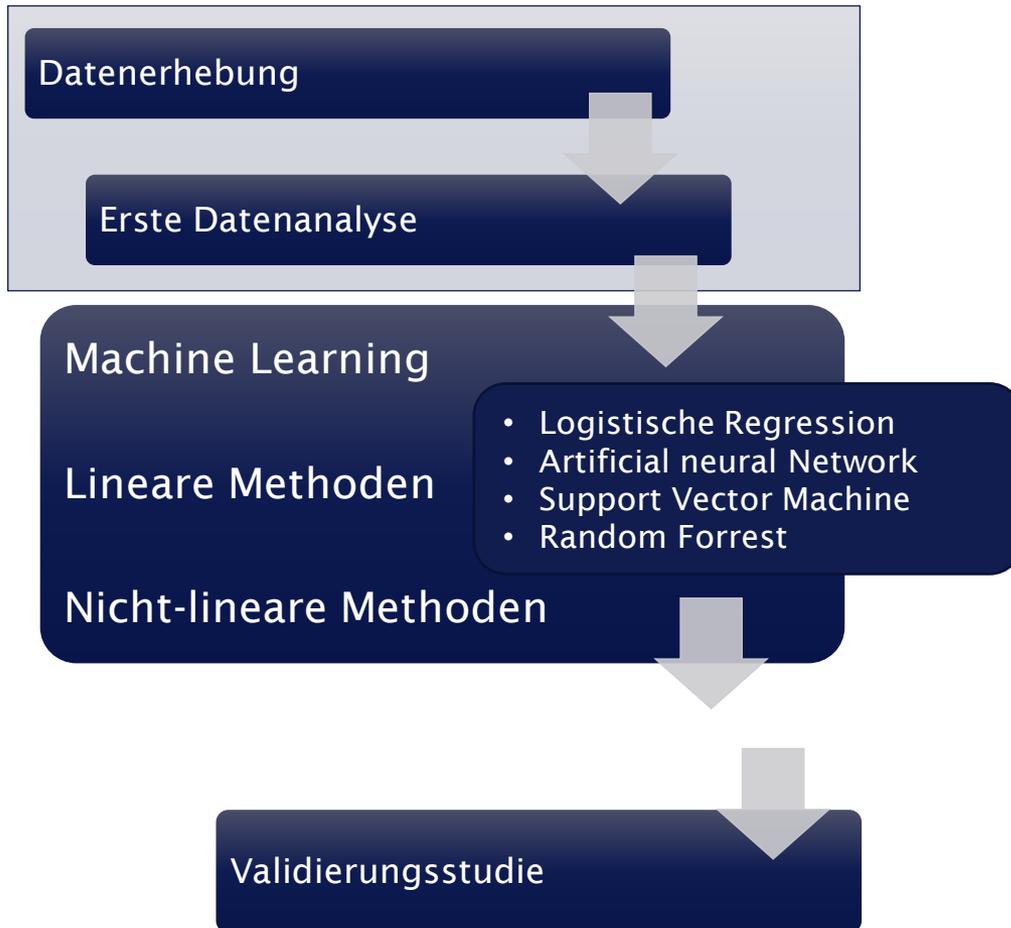
Tjitske SR et al. Crit Care Clin 2018

So far, no biomarker has been found reliable enough to diagnose sepsis or predict prognosis; only PCT is used in some medical centers to guide antibiotic treatment in critically ill patients.¹² This limitation

for the use of PCT in clinical settings, the Surviving Sepsis Campaign guidelines stress the point that a clinical decision to initiate, alter, or stop antimicrobial treatment should never be based solely on changes in any current biomarker, including PCT.¹¹

One size does not fit all

Diagnostik - Biomarker in der Sepsis – die nächsten Schritte



Sepsis in standard care: patients' characteristics, effectiveness of antimicrobial therapy and patient outcome—a cohort study

Franz Ratzinger¹ · Katharina Eichbichler² · Michael Schuardt² · Irene Tsirkinidou² · Dieter Mitteregger³ · Helmuth Haslacher¹ · Thomas Perkmann¹ · Klaus G. Schmetterer¹ · Georg Doffner⁴ · Heinz Burgmann²

Infection 2016

Sepsis biomarkers in neutropaenic systemic inflammatory response syndrome patients on standard care wards

Franz Ratzinger², Helmuth Haslacher², Thomas Perkmann², Klaus G. Schmetterer², Wolfgang Poepl¹, Dieter Mitteregger², Georg Doffner² and Heinz Burgmann¹

Eur J Clin Invest 2015

Evaluation of the Septifast M^{Grade} Test on Standard Care Wards—A Cohort Study

Franz Ratzinger¹, Irene Tsirkinidou², Helmuth Haslacher¹, Thomas Perkmann¹, Klaus G. Schmetterer¹, Dieter Mitteregger^{3*}, Athanasios Makrithatis³, Heinz Burgmann^{2*}

PLOS ONE 2016

Klassifikation nach PIRO 2003

- Prädisposition
 - Grundkrankheit, Genetik, Interaktion „Keim-Wirt“, ect.
- Insult – Infektion
 - Keimnachweis, Fokussanierung, Virulenz, ect.
- Response
 - SIRS, Schock, Mediatoren, ect.
- Outcome – Organdysfunktion
 - Apoptosis, Hypoxieantwort, MOV, ect.

Levy et al. Crit Care Med 2003; 31: 1250-1256.

Genetic and environmental influences on premature death in adult adoptees.

Sørensen TI¹, Nielsen GG, Andersen PK, Teasdale TW.

Author information

Abstract

To assess **genetic** and environmental influences on adult mortality, we followed 960 families that included children born during the period 1924 through 1926 who were placed early in life with adoptive parents unrelated to them. We evaluated the risks of dying from all causes or from specific groups of causes between the ages of 16 and 58 years for adoptees with a biologic or adoptive parent who died of the same cause before the age of either 50 or 70. We compared these risks with the adoptees' risk of dying from the same causes between the ages of 16 and 58 when either the biologic or adoptive parents were still alive at the ages of 50 and 70. The **death** of a biologic parent before the age of 50 resulted in relative risks of **death** in the adoptees of 1.71 (95 percent confidence interval, 1.14 to 2.57) for all causes, 1.98 (1.25 to 3.12) for natural causes, 5.81 (2.47 to 13.7) for infections, 4.52 (1.32 to 15.4) for cardiovascular and cerebrovascular causes, and 1.19 (0.16 to 8.99) for cancers. The **death** of an adoptive parent resulted in relative risks of **death** in the adoptees that were close to unity for all causes, natural causes, and infections, 3.02 (0.72 to 12.8) for vascular causes, and 5.16 (1.20 to 22.2) for cancers. A similar but weaker pattern was observed when either a biologic or adoptive parent died before the age of 70. We conclude that premature **death** in adults has a strong **genetic** background--especially **death** due to infections and vascular causes.(ABSTRACT TRUNCATED AT 250 WORDS)

Genomic landscape of the individual host response and outcomes in sepsis: a prospective cohort study

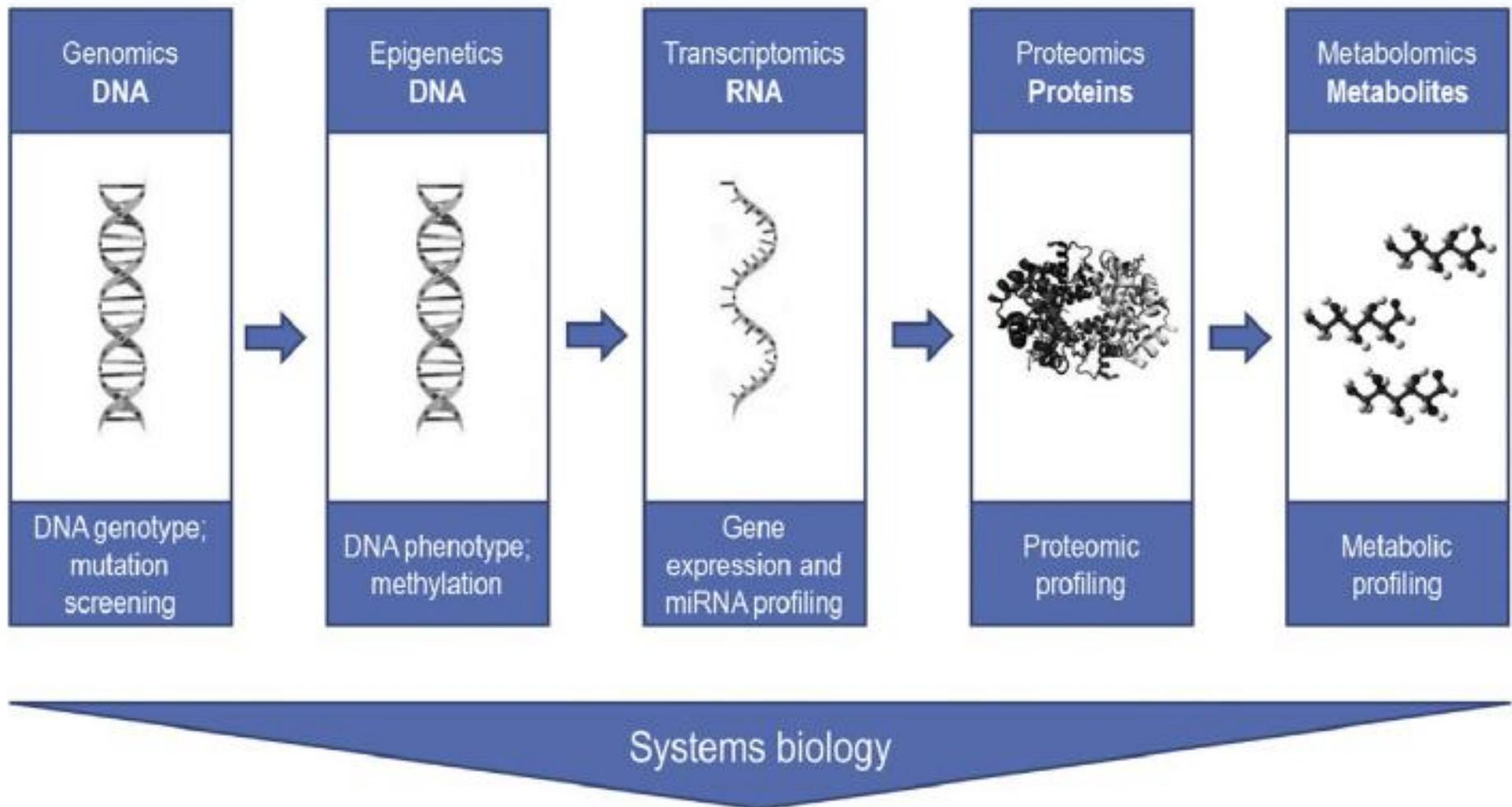
Emma E Davenport, Katie L Burnham, Jayachandran Radhakrishnan*, Peter Humburg, Paula Hutton, Tara C Mills, Anna Rautanen, Anthony C Gordon, Christopher Garrard, Adrian V S Hill, Charles J Hinds, Julian C Knight*

- Gen-Expression von peripheren Blutleukozyten von 265 Erwachsenen mit Sepsis aufgrund von CAP
- Es konnten 2 Sepsis-Response Typen definiert werden:
 - SRS1 – immunsupprimierter Phenotyp – höhere 14d Mortalität in Vergleich zu SRS2 Typ
 - Kasette von 7 Genen unterscheidet zwischen SRS1 und SRS2

Interpretation Our integrated genomics approach advances understanding of heterogeneity in sepsis by defining subgroups of patients with different immune response states and prognoses, as well as revealing the role of underlying genetic variation. Our findings provide new insights into the pathogenesis of sepsis and create opportunities for a precision medicine approach to enable targeted therapeutic intervention to improve sepsis outcomes.

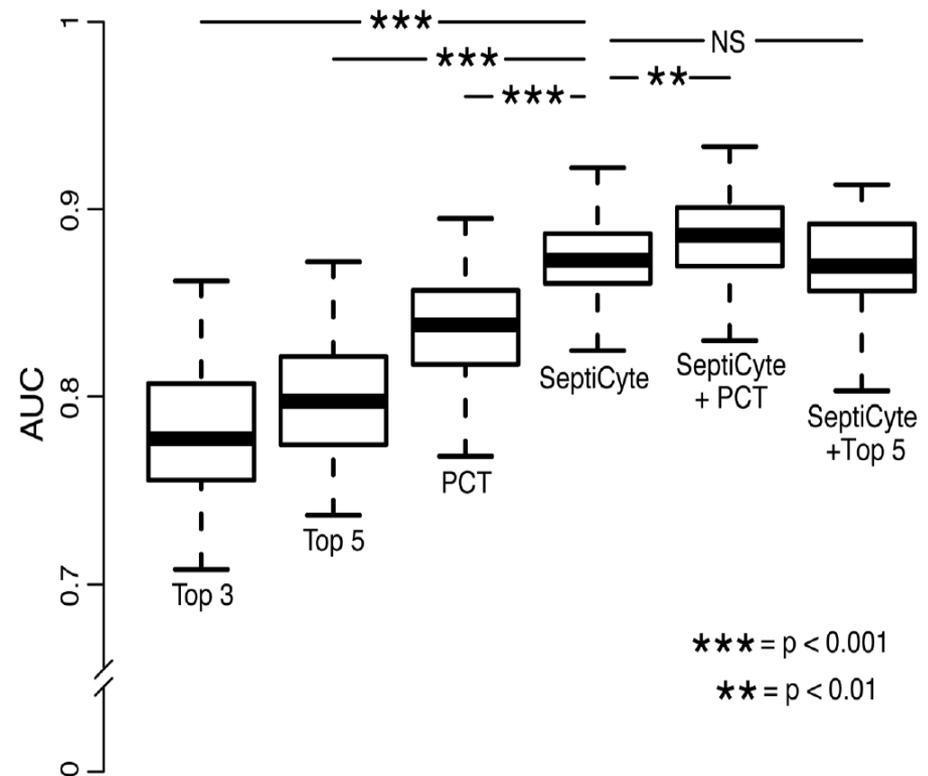
Biomarker in Sepsis – Omics technologies

Tjitske SR et al. Crit Care Clin 2018

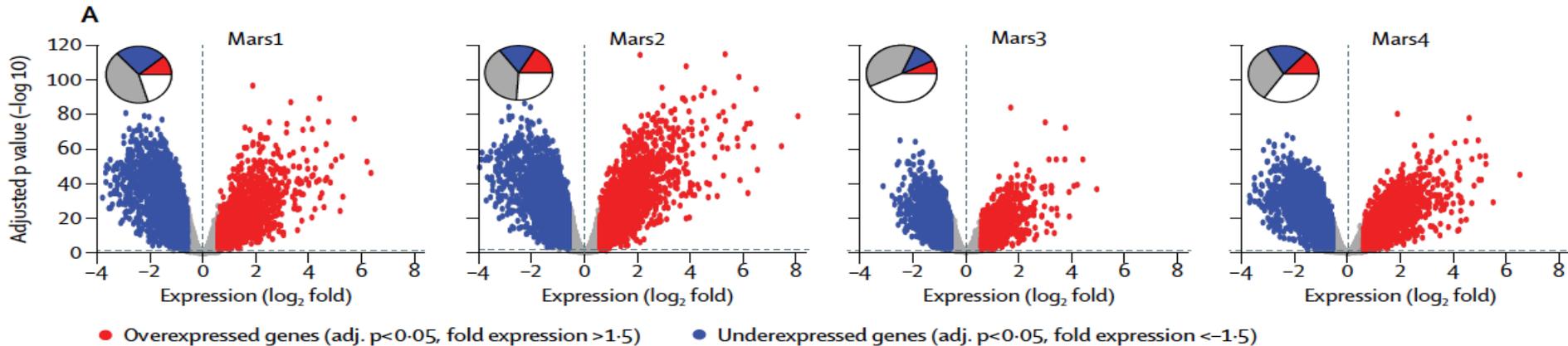


A molecular host response assay to discriminate between sepsis and infection-negative systemic inflammation in critically ill patients, McHugh L et al. PLOS Medicine 2015

- Discovery cohort: observational, non interventional study of 105 adult ICU patients
- Peripheral blood RNA (host response gene expression assay)
- Identification of 4-gene (CEACAM4, LAMP1, PLA2G7 and PLAC8) RNA biomarker (SeptiCYte Lab)

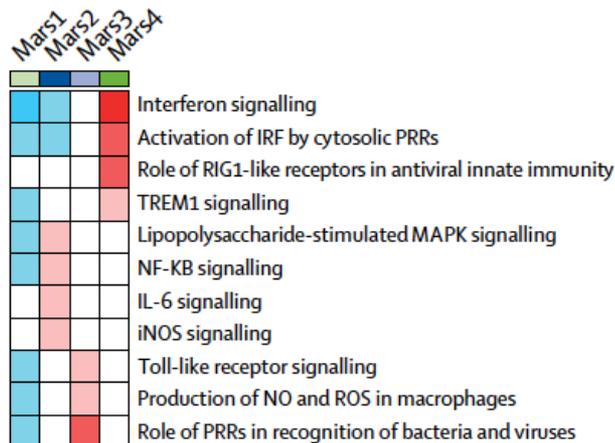


Classification of patients with sepsis according to blood genomic endotype: a prospective cohort study. Scicluna B et al. Lancet Respir Med 2017;5:816

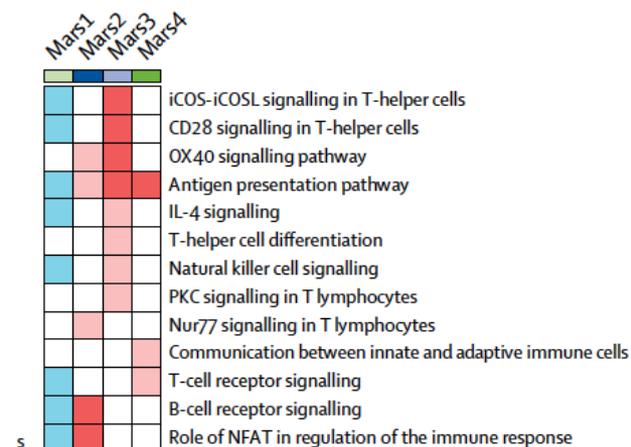


B

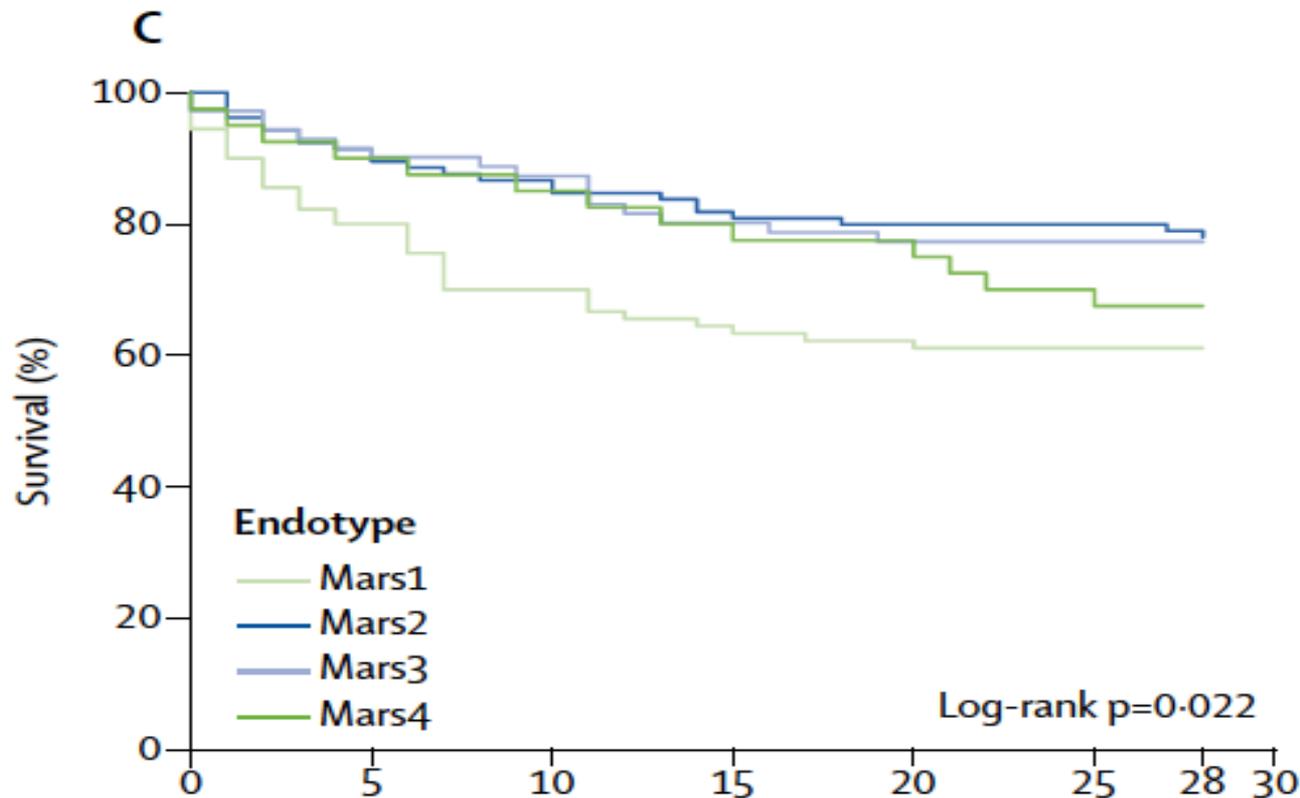
Pattern recognition receptor and cytokine signalling



Lymphocyte pathways



Classification of patients with sepsis according to blood genomic endotype: a prospective cohort study. Scicluna B et al. Lancet Respir Med 2017;5:816



Antimikrobielle Therapie



Frapper fort et frapper vite. (Hit hard and fast.)

—Paul Ehrlich, address to the 17th International Congress of Medicine, 1913 [1]

..das Dilemma – wir können
nicht frühzeitig zwischen
Infektion und Nicht-Infektion
unterscheiden

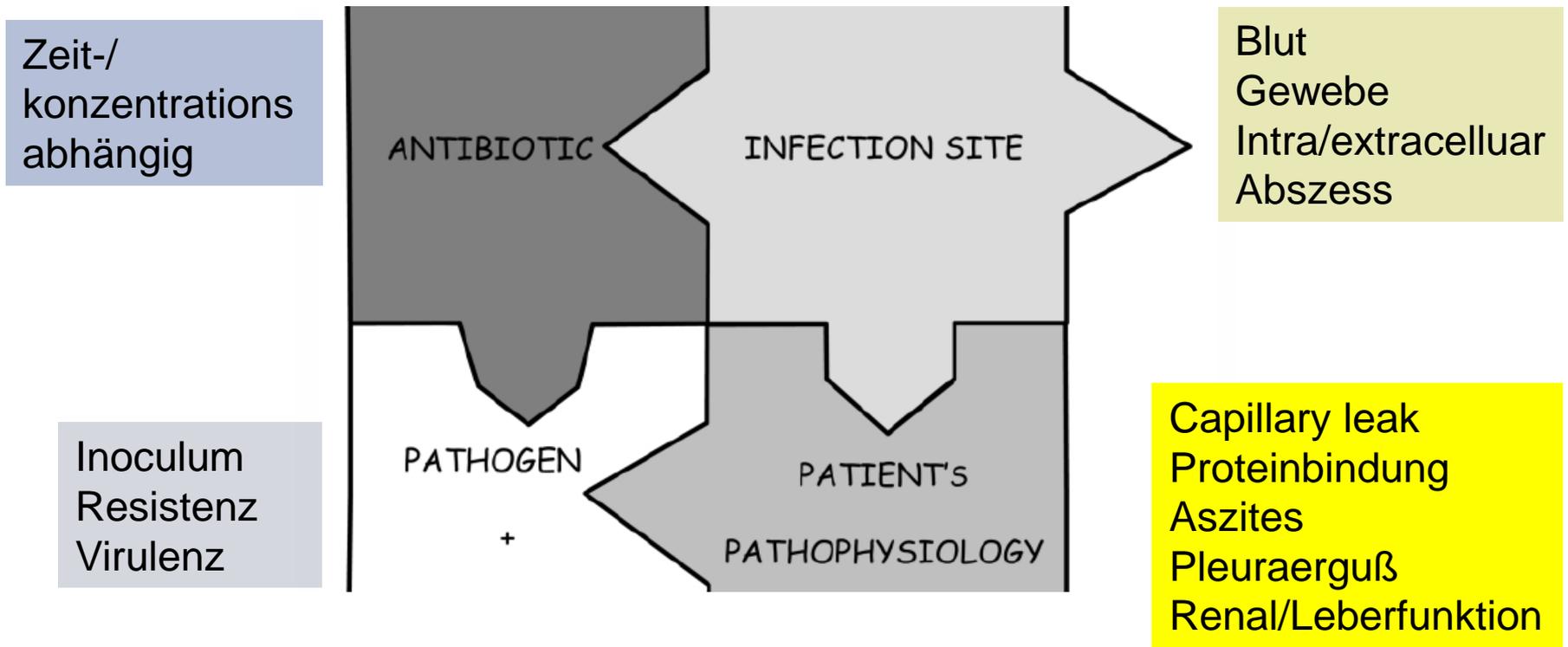
Overuse von Antibiotika?

Fazit

- Jede ***unnötige*** Antibiotikagabe hat das Potenzial PatientInnen zu schädigen und muss daher noch bestem Wissen vermieden werden!!!
- Gratwanderung: frühzeitige antimikrobielle Therapie zur Verbesserung der Prognose versus unnötige antimikrobieller Therapie mit all ihren negativen Auswirkungen

Optimale Dosierung von Antiinfektiva

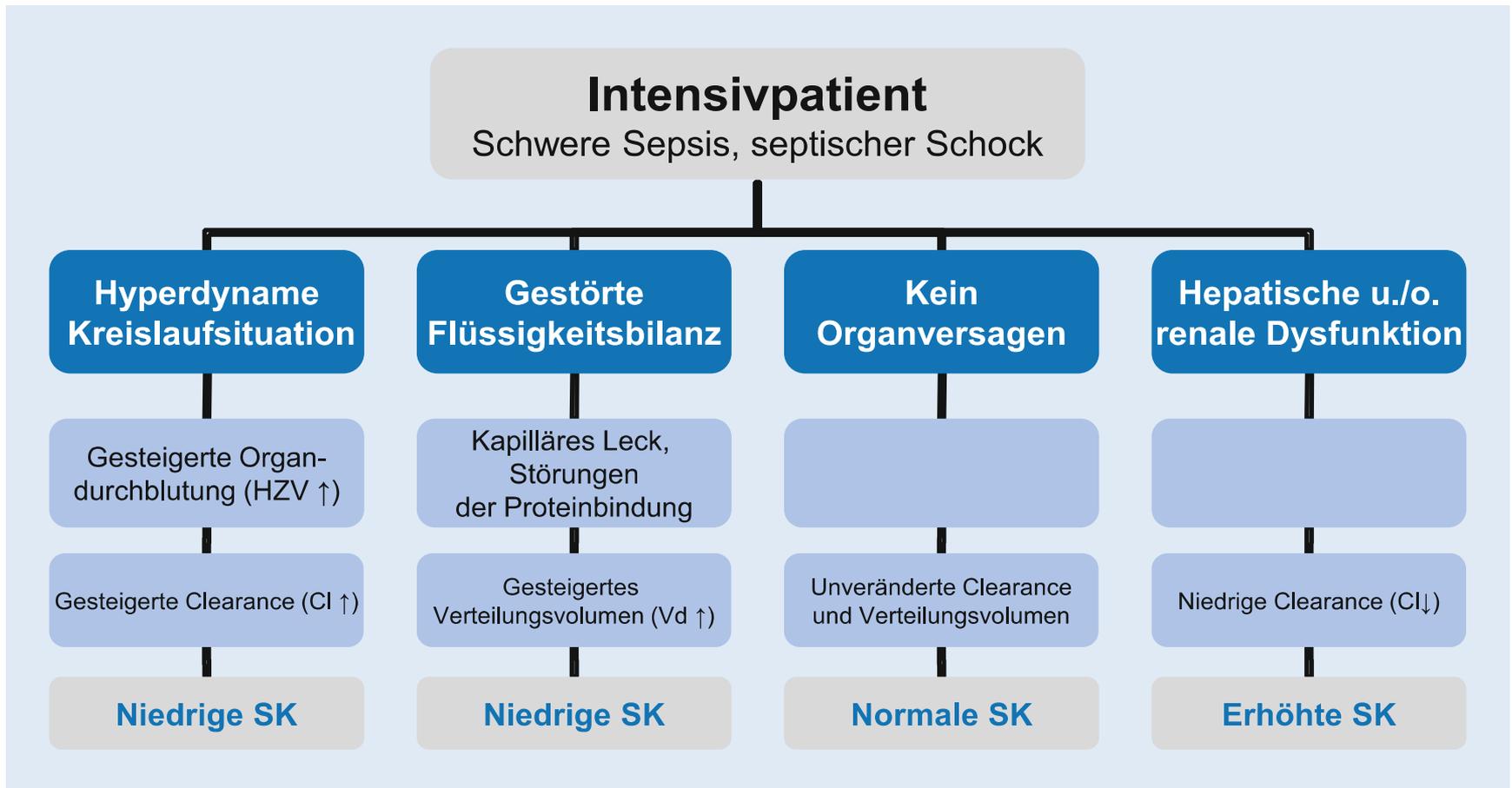
Ausreichende Konzentration des verabreichten Antibiotikums am Infektionsort



Pea F. CID 2006;42:1764

Pharmakokinetische Veränderungen in der Sepsis

Brinkmann A et al, 2016



Internationale Leitlinien der Surviving Sepsis Campaign

Briegel J et al. Anaesthesist 2017

Maßnahme/Empfehlung		Empfehlungsstärke/ Qualität der Evidenz	
D	Antimikrobielle Therapie	Antimikrobielle Therapie schnellstmöglich, innerhalb 1 h	Starke Empfehlung Evidenz moderat
		Initial kalkulierte antimikrobielle Breitspektrumtherapie gegen Bakterien und ggf. Viren/Pilze	Starke Empfehlung Evidenz moderat
		Deeskalation der kalkulierten antimikrobiellen Therapie nach mikrobiologischem Befund oder klinischer Besserung	BPS
		Keine antimikrobielle Therapie bei SIRS ohne Infektion	BPS
		Für Sepsis/septischen Schock optimierte Dosierung der antimikrobiellen Therapie	BPS
		Initial kalkulierte Kombinationstherapie mit mindestens zwei Substanzen bei septischem Schock	Schwache Empfehlung Evidenz schwach

Internationale Leitlinien der Surviving Sepsis Campaign

Briegel J et al. Anaesthesist 2017

Maßnahme/Empfehlung	Empfehlungsstärke/ Qualität der Evidenz
Kürzere Therapiedauer im Einzelfall, insbesondere bei erfolgter Fokussanierung bei abdominalen Infekten, Urosepsis, unkomplizierter Pyelonephritis	Schwache Empfehlung Evidenz niedrig
Tägliche Reevaluation	BPS
Steuerung der antimikrobiellen Therapie nach Procalcitoninwerten kann die Therapiedauer verkürzen	Schwache Empfehlung Evidenz niedrig
Steuerung nach Procalcitoninwerten kann zum Absetzen der antimikrobiellen Therapie bei im Verlauf nicht bestätigtem Verdacht auf Sepsis beitragen	Schwache Empfehlung Evidenz niedrig
Fokuskontrolle	Schnelle spezifische Diagnose (Fokussuche) und Fokuskontrolle
	Rasches Entfernen bzw. Wechseln von Gefäßkathetern
	BPS
	BPS

Antimikrobielle Therapiedauer

BMJ 2017;358

- Historisch Angst vor Undertreatment
- Für viele Indikationen gibt es keine Studien zu Kurzzeittherapie
- Fixe Antibiotikadauervorgabe ignoriert Faktum, dass PatientInnen unterschiedlich auf antimikrobielle Therapie reagieren = Präzisionsmedizin

Internationale Leitlinien der Surviving Sepsis Campaign

Briegel J et al. Anaesthesist 2017

Maßnahme/Empfehlung	Empfehlungsstärke/ Qualität der Evidenz
Keine Kombinationstherapie als Routine bei Sepsis/Bakteriämie Keine Kombinationstherapie als Routine bei Neutropenie	Starke Empfehlung Evidenz niedrig Starke Empfehlung Evidenz moderat
Bei Kombinationstherapie zur Initialtherapie des septischen Schocks und klinischer Besserung Beendigung der Kombinationstherapie in den ersten Tagen	BPS
Therapiedauer 7 bis 10 Tage meist adäquat	Schwache Empfehlung Evidenz niedrig
Längere Therapiedauer bei langsamem klinischen Ansprechen, persistierendem Fokus, Bakteriämie mit <i>S. aureus</i> , spez. Pilz- oder viralen Infektionen, Immunschwäche einschließlich Neutropenie	Schwache Empfehlung Evidenz niedrig

Empfehlungen zur Therapie der Sepsis bei unbekanntem Erreger

PEG-2018

Infektionsherd (Häufigste Erreger)	Nosokomial (+ = septischer Schock und/oder Spektrumserweiterung)	Ambulant erworben (+ = septischer Schock und/oder Spektrumserweiterung)
Infektionsherd unbekannt	Piperacillin / Tazobactam ± Ciprofloxacin oder Levofloxacin oder Fosfomycin	Cefuroxim oder Cefotaxim oder Ceftriaxon ± Ciprofloxacin oder Levofloxacin
<i>(Staphylococcus aureus, Streptococcus spp., Escherichia coli Enterokokken, Klebsiella spp., Pseudomonas spp.)</i>	Cefepim ± Ciprofloxacin oder Levofloxacin oder Fosfomycin	Ampicillin / Sulbactam + Ciprofloxacin oder Levofloxacin
	Imipenem oder Meropenem ± Ciprofloxacin oder Levofloxacin oder Fosfomycin	Piperacillin / Tazobactam ± Ciprofloxacin / Levofloxacin

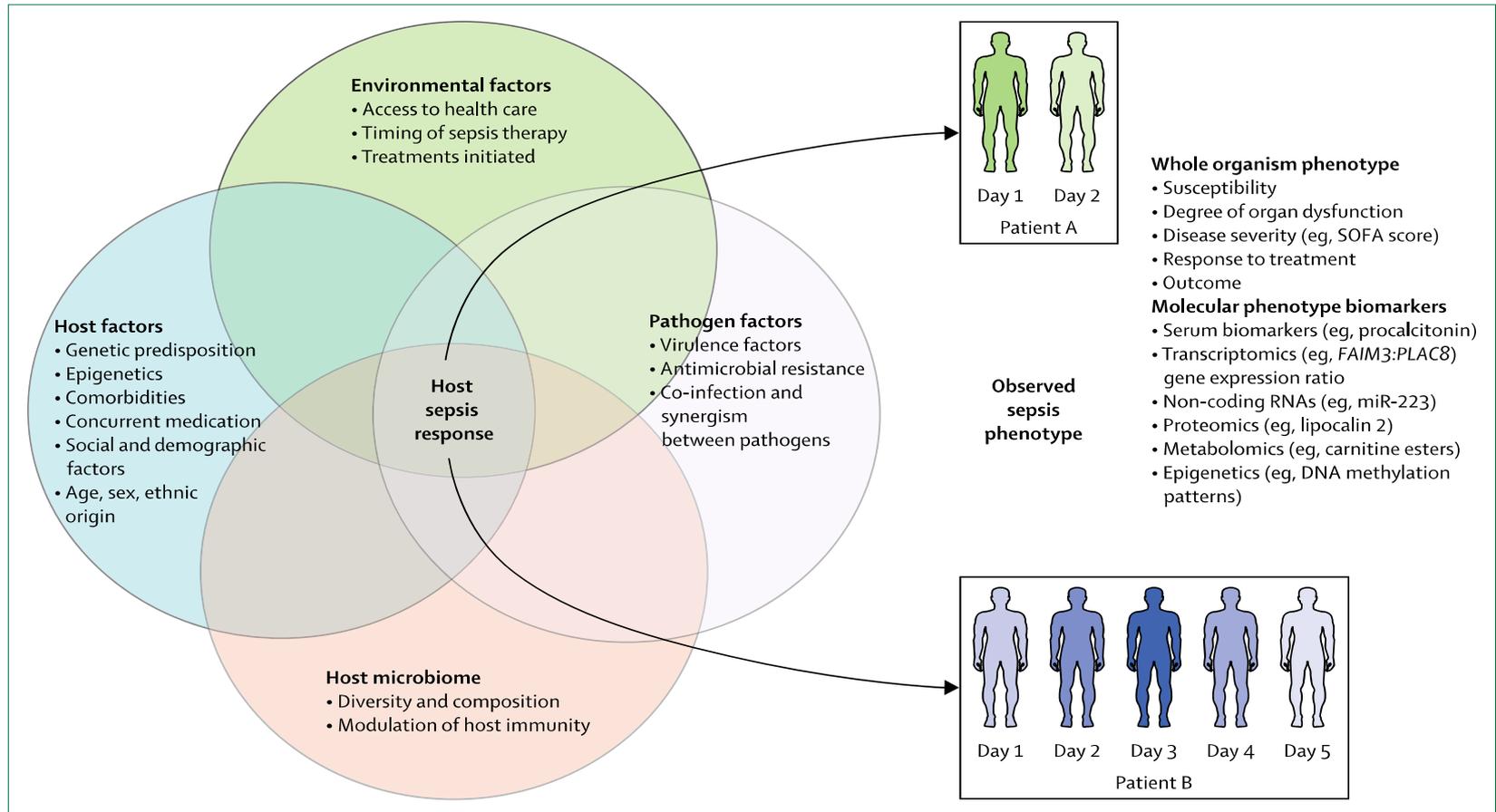
Bei septischem Schock sollte bei Risikopatienten (Beatmung, vorhergehende Antibiotika-Therapie, großer chirurgischer Eingriff, langer Aufenthalt auf Intensivstation) und hoher Rate an MRSA mit einem Lipopeptid (Daptomycin) oder einem Glykopeptid kombiniert werden und gegebenenfalls bei der Möglichkeit einer invasiven Pilzinfektion der Einsatz eines Echinocandins erwogen werden.

Frage: Wie sieht die Zukunft der Sepsis aus?

Jeder Patient hat *seine*
individuelle Sepsis mit
eigenen Ausprägungen.....

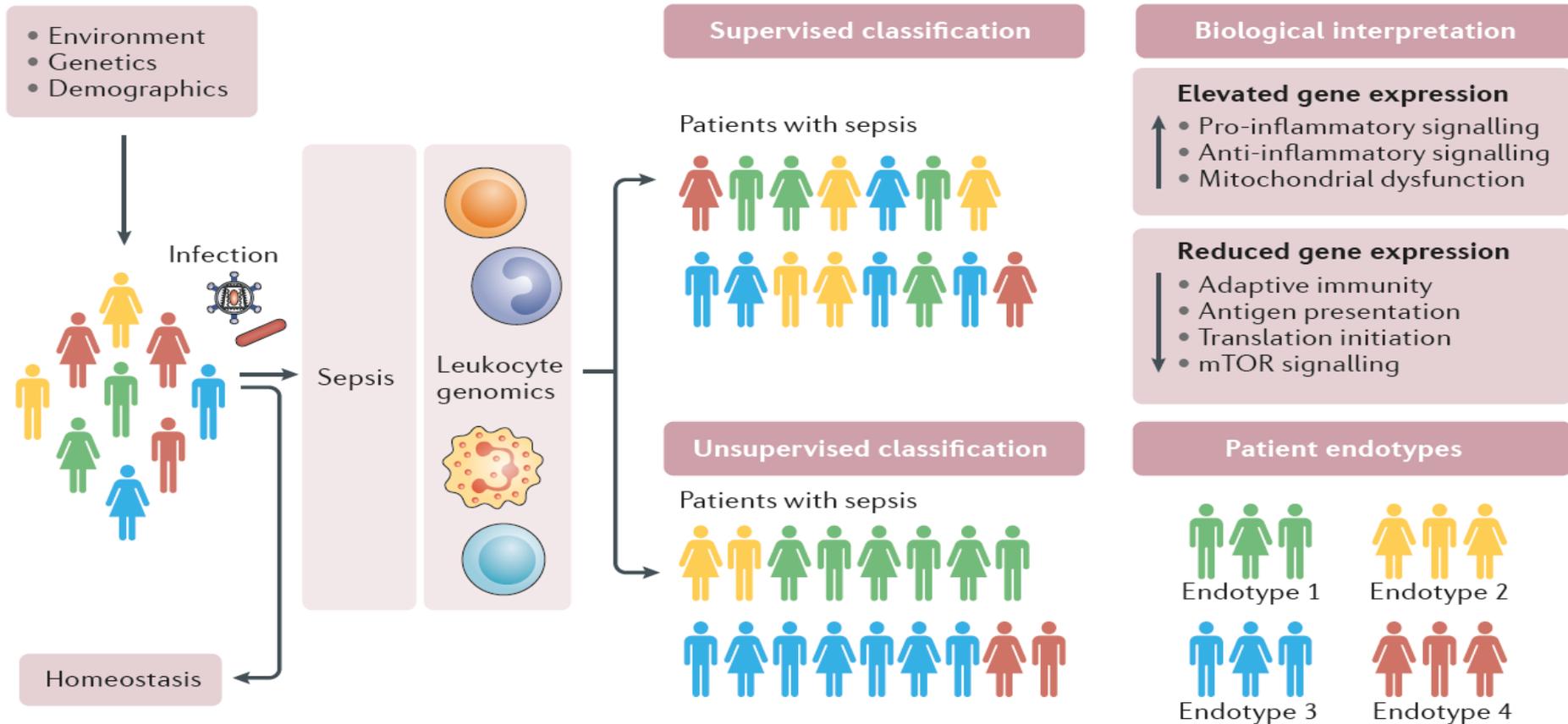
Unterschiedliche Sepsis – Phenotypen

Goh C et al, 2017



The immunopathology of sepsis and potential therapeutic target

van der Poll et al. Nature Reviews Immunology 2017



Zusammenfassung

Diagnostik und Therapie der Sepsis

- Derzeitige Syndrombeschreibung wird verschwinden – für Therapie nicht sehr hilfreich
- Personalisierte Therapien
 - Maßgeschneiderte Therapien durch Verwendung von Biomarker die Teil eines wichtigen Pathomechanismus sind
 - Therapiemodifikation durch oftmalige Messungen der Biomarker
 - Panel von Biomarkern (OMICS-Technik)