

Urosepsis – Critical urinary tract infection

A. Friedl, D. Pernkopf, C. Brössner

Bei 20-30% aller septischen Patienten liegt der infektiöse Fokus im Urogenitaltrakt [1,14]. Die Urosepsis ist ein absoluter Notfall in der Urologie und sollte so früh wie möglich diagnostiziert werden. Sie stellt eine lebensbedrohliche systemische Reaktion auf eine nosokomial oder allgemein erworbene bakterielle Infektion der Urogenitalorgane dar und kann in weiterer Folge in einem septischen Schock mit Multiorganversagen enden. Schwere Sepsis wird häufiger beim Mann als bei der Frau beobachtet und hat eine Mortalitätsrate zwischen 20-42%. Die Sepsis-Inzidenz ist in den letzten Jahren gestiegen, die spezifische Mortalität durch verbessertes Therapie- und Patientenmanagement gefallen [2]. Hohe Urosepsis-Mortalität von 25-60%, so Rosser et al., wird bei bestimmten Risikopatienten mit zusätzlichen Co-Morbiditäten und Dauerkatheterismus nach schwerem Trauma und langem intensivmedizinischem Aufenthalt beschrieben.

Risikofaktoren

Ältere Patienten, Diabetiker, transplantierte und immunsupprimierte Patienten, sowie Patienten mit chronischen Erkrankungen, Infektionen, Tumoranamnese und Chemo-, Kortikosteroidtherapie können öfter eine Urosepsis entwickeln als die Normalbevölkerung. Neben diesen Risikofaktoren sind auch Harntransportstörungen, ausgelöst durch Obstruktionen im gesamten Harntrakt, Urolithiasis, neurogene Blasenentleerungsstörungen sowie vorangegangene endoskopische Untersuchungen, Katheterisierungen und genito-kongenitale Pathologien für die Ausbildung einer Urosepsis mitverantwortlich. Daher ist neben der antimikrobiellen und intensivmedizinischen Therapie die frühzeitige endoskopische oder chirurgische Fokusanerung notwendig. Eine Risikoerhöhung für Urosepsis ist auch durch Hospitalisationen und Langzeitaufenthalte mit Dauerkatheterisierung und den dadurch verbundenen nosokomialen Infekten gegeben. 23% aller spitalserworbenen Sepsis-Erkrankungen werden

Tab. 1: Urosepsis Ursachen [5]

Structural and functional abnormalities of the genitourinary tract associated with urosepsis

Obstruction

Congenital: Ureteric or urethral strictures, phimosis, ureterocele, polycystic
Acquired: Calculi, prostatic hypertrophy, tumors of the urinary tract, trauma, pregnancy, radiation therapy

Instrumentation

Indwelling urethral catheter, ureteric stent, nephrostomy tube, urological procedures

Impaired voiding

Neurogenic bladder, cystocele, vesicoureteral reflux

Metabolic abnormalities

Nephrocalcinosis, diabetes, azotemia

Immundeficiencies

Patients on immunosuppressive drugs, neutropenics

durch Urogenitalinfektionen und Dauerkatheterisierung verursacht [3].

Pathologische Keime können den Harntrakt über Aszension oder über hämatologische/lymphatische Streuung erreichen. Gram-negative Bakterien wie **E. coli** (50%), **Proteus spp.** (15%), **Enterobacter**, **Klebsiella spp.** (15%) und **Pseudomonas aeruginosa** (5%) sind die häufigsten Infektionsursachen und dominieren das bakterielle Spektrum in der Urosepsis. Gram-positive Organismen kommen in 15% der Fälle vor [4]. Multiresistente Keime (wie MRSA – **Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus**) sind zu recht sehr gefürchtet und durch vermehrt ungezielte Antibiotikagabe prävalenter als früher. Virusstämme verursachen für gewöhnlich keine Urosepsis, hingegen werden *Candida spp.* bei Patienten mit eingeschränkter Immunabwehr selten beobachtet [14].

Klinische Einteilung und Definition

Eine **Infektion** beschreibt das Vorhandensein eines Mikroorganismus in steri-

ler Umgebung mit nicht notwendigerweise einhergehender Entzündungsreaktion. Wird dieser Keim per Blutkultur auch im Blut festgestellt, so spricht man von Bakteriämie.

Die Urosepsis ist potentiell lebensbedrohlich und ihre klinischen Symptome sind sehr unterschiedlich. Nur ein Drittel aller Sepsis-Patienten befinden sich im Status febrilis. Die Symptome der Sepsis sind grundsätzlich Zeichen des **Systemic Inflammatory Response Syndrome** (SIRS) wie Veränderungen der Atmungsfrequenz, der Körpertemperatur, der Herzfrequenz, des Blutdrucks, des Blutbildes und das Vorhandensein von respiratorischer Alkalose (**Tab. 2**). Diese bekommen bei vorhandener Infektion und Obstruktion alarmierenden Charakter, da ohne Therapie eine kardiovaskuläre Instabilität folgt. Resultiert daraus eine Organschädigung durch Hypoperfusion/Hypotonie und Laktatazidose, so spricht man von **schwerer Sepsis**. Der **septische Schock** ist eine trotz Flüssigkeitssubstitution anhaltende Hypotonie mit Verlust von intravaskulärem Volumen. Das Herzzeitvolumen ist verringert und der periphere Widerstand herabgesetzt. Hält dieses Zustandsbild trotz pharmako-

Tab. 2: SIRS-Kriterien [5]

Systemic inflammatory response syndrome

Body temperature $\geq 38^{\circ}\text{C}$ or $\leq 36^{\circ}\text{C}$
Tachycardia ≥ 90 beats/min
Tachypnea ≥ 20 breaths/min
Respiratory alkalosis $\text{PaCO}_2 \leq 32$ mmHg
Leucocytes ≥ 12.000 cells/ μL or ≤ 4.000 cells/ μL or bandforms $> 10\%$

logischer Intervention für länger als eine Stunde an, so befindet sich der Patient im **refraktären septischen Schock**. In weiterer Progression entwickelt sich ein Lungenödem mit **Acute Respiratory Distress Syndrome** (ARDS) und ein Multiorganversagen gefolgt von renaler und hepatischer Dysfunktion und **Disseminated intravascular Coagulation** (DIC).

Pathophysiologie, biochemische Vorgänge

Zytokine wie Interleukin 1/6/8 und Tumornekrosefaktor Alpha sind in die Pathogenese der Sepsis stark involviert und werden von Granulozyten, Monozyten, Makrophagen und Endothelzellen ausgeschüttet, nachdem diese von Mikroorganismen oder ihren Toxinen aktiviert werden. Nach einer immunsuppressiven Phase folgt eine pro-inflammatorische Reaktion, in deren Verlauf es zu einer Schädigung der Kapillarwände (**capillary leak syndrome**) kommt und intravasale Flüssigkeit in das umliegende Gewebe abwandert. Ödembildung ist die Folge und die Gerinnungskaskade wird aktiviert, wodurch mikrovaskuläre Okklusionen und Thromboembolien entstehen. Es kommt zur Verbrauchs-koagulopathie mit anschließender erhöhter Blutungsneigung, totaler Umverteilung der Gewebepfusion und Organschädigung [1].

Diagnostik

Diagnostik und Urosepsis-Abklärung sollten frühzeitig und laut Algorithmus (**Abb. 1**) ablaufen. Harn- und Blutkultur sind zur Keimdetektion essentiell und sollten vor Beginn der empirischen Antibiotikagabe abgenommen werden. Das Messen der Vitalparameter ist obligatorisch. Sonographie, CT-Scan und Urographie können Pathologien und Obstruktionen im gesamten Urogenitaltrakt ausschließen und sollten rasch zum

Einsatz kommen. Allgemeinsymptome wie Flankenschmerzen, Koliken, Miktions-schmerzen, Abdominalgie, prostatiche oder skrotale Schmerzen können das Erkrankungsspektrum eingrenzen [14]. Das Überwachen der Herzkreislaufparameter ist wie ein Labor-Monitoring unerlässlich und prognostisch sinnvoll.

Procalcitonin, ein Propeptid des Calcitonin, ist frei von hormoneller Aktivität und ein potenter Sepsis-Marker. Bei generalisierten Infektionen (durch Bakterien, Parasiten, Pilze) mit systemischer Manifestation sind Procalcitonin-Levels größer 100 ng/ml zu erwarten. Bei vira-

len oder nicht-infektiösen Ursachen ist nur ein geringer oder gar kein Anstieg zu erkennen. Daher kann Procalcitonin zur Differenzierung der septischen Ursache herangezogen werden [6].

Therapie

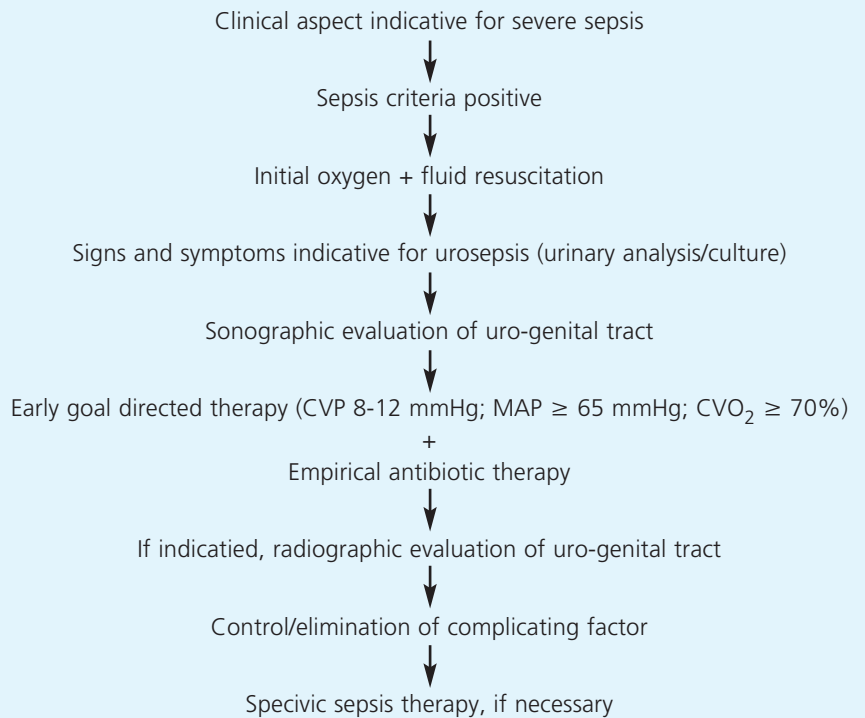
Das Therapiemanagement der Urosepsis umfasst vier Grundaspekte:

- 1) Frühe Diagnose
- 2) Frühe empirische und anschließend zielgerichtete Therapie mit optimaler antibiotischer Versorgung im Serum und Harntrakt
- 3) Identifikation und Kontrolle der kausalen Ursache im Urogenitaltrakt mit Fokussanierung
- 4) Spezifische Sepsis [5]

Drainage, Stenting, Desobstruktion

Die Wiederherstellung der Diurese, das Einbringen von Drainage und Stents sowie die Entlastung des infektiösen Herdes („**ubi pus, ibi evacua**“) mit Entfernung von möglichen Fremdkörpern ist der Schlüssel zu einer erfolgreichen Urosepsis-Therapie und stellt eine abso-

Abb. 1: Algorithmus des Urosepsis-Managements (14)



CVP: central venous pressure
 MAP: Mean arterial pressure
 CVO₂: Central venous oxygenation

lute Notfallsindikation dar. Eine frühe drucklose Harnableitung verhindert Progression und führt im Normalfall zur Heilung und Verbesserung der Symptome [15].

Antimikrobielle Therapie

Eine empirische Therapie gegen Gram-positive und -negative Keime sollte rasch intravenös in hoher Dosierung eingeleitet werden und gegebenenfalls nach Kulturbefund angepasst werden. Hier sind Cephalosporine der dritten Generation, Penicilline (**Amoxicillin, Ampicillin, Piperacillin**) in Kombination mit einem Betalaktamase-Hemmer oder einem Fluorchinolon um höhere Wirkstoffkonzentration im Harn zu erreichen, effektiv [8]. Bei nachgewiesenen ESBL- (**Extended Spectrum Betalactamase**) Bakterien ist **Ertapenem** und bei Pseudomonas-Infektionen **Carbapenem** zu favorisieren. Die Dosierung sollte deswegen sehr hoch gewählt werden, da durch Flüssigkeitsverlagerung, Ödembildung und reduzierte Clearance niedrigere Konzentrationen im Serum und Gewebe vorherrschen [14]. Bei **Betalaktamase-Hemmern** wird eine kontinuierliche Gabe empfohlen [16].

Die Therapiedauer ist durchschnittlich 14-21 Tage. Eine klinische Verbesserung ist bei richtiger Antibiotikawahl nach 48-72 Stunden zu erwarten, bleibt diese aus, ist die kausale Infektursache (z.B. Abszess) nicht behoben, eine Obstruktion noch vorhanden oder das Antibiotikum nicht passend. Nach Beendigung der Therapie sollte eine follow-up Harnkultur zur Bestätigung der Keimeradikation abgenommen werden [8].

Eine inadäquate antibiotische Therapie ist mit einer höheren Mortalität assoziiert [12]. Ein Therapiebeginn innerhalb einer Stunde nach Diagnosestellung, bei dokumentierter manifester Hypotonie, verbessert die Überlebensrate bis 80%. Pro Stunde Therapieverzögerung verschlechtert sich die Überlebensrate um 8% [13].

Hämodynamischer Support

Das Vorhandensein einer adäquaten Organperfusion ist für das Outcome entscheidend. Die parenterale Flüssigkeitssubstitution (durch Kristalloide, Kolloide, Osmotherapeutika) sollte einen zentral-venösen Druck von 8-12 mmHg erzielen und die Harnausscheidungsrate sollte bei 0,5 ml/kg/KG/h angestrebt werden (entspricht 840 ml/d). Der mitt-

lere arterielle Druck sollte > 65 mmHg liegen und der kardiale Index sollte $\geq 4\text{l}/\text{min}/\text{m}^2$ sein. Vasopressoren (wie Dopamin, Dobutamin, Norepinephrin) sind hämodynamisch unterstützend und können bei Bedarf und Überwachung eingesetzt werden [8]. Die empfohlene venöse Sauerstoffsättigung ist $\geq 70\%$. Wird ein Hämatokrit-Abfall < 30% beobachtet, so sollten Erythrozytenkonzentrate zur besseren Oxygenierung transfundiert werden.

Respiratorischer Support

Beatmungstherapie sollte bei Patienten mit progressiver Hypoxämie, Hyperkapnie, Bewusstseinsveränderung und respiratorischer Erschöpfung eingesetzt werden. Eine sichere maschinelle Beatmung ist nur bei Sedierung und Stressulcus- Prophylaxe möglich [8].

Metabolischer Support

Der Blutzuckerspiegel sollte in den ersten Tagen < 150 mg/dl betragen, später ist eine Normoglykämie anzustreben. Bei Patienten unter Insulintherapie ist ein engmaschiges Blutzucker-Monitoring erforderlich. Eine Reduktion der Mortalität wird bei einer stündlichen Insulindosisgabe bis zu 50 U beobachtet [9]. Fresh-Frozen-Plasma und Thrombozytenkonzentrate sollten jederzeit bereitgestellt und eventuell bei Blutung und Blutbildverschlechterung verabreicht werden. Hämodialyse oder Hämofiltration können bei Patienten mit akutem Nierenversagen und hyperkatabolem Metabolismus den Krankheitsverlauf verbessern. Antithrombose-Prophylaxe und Nahrungsergänzung sollten additiv verabreicht werden [8]. Die Gabe von Hydrocortison/Cortisol kann bei einer insuffizient regulierten Hypophysen-Nebennieren-Achse und dem daraus folgenden Hormonmangel notwendig werden [10]. Die Gabe von rekombinantem aktivem Protein C in septischen Patienten zeigt bisher keinen Nutzen und wird mit erhöhtem Blutungsrisiko in Verbindung gebracht [11].

Prävention

Die effektivsten Maßnahmen zur Urosepsis-Prävention sind generell jene, die zur Vermeidung nosokomialer Infektionen dienen. Ein kurzer Spitalsaufenthalt sollte angestrebt werden. Patienten mit multiresistenten Keimen sollten zur Vermeidung von Kreuz-Infektionen isoliert werden. Häufige Händedesinfektion und steriles Arbeiten bei invasiven

Eingriffen ist selbstverständlich. Die frühzeitige Entfernung von Dauerkathetern und Ureterstents reduziert das Sepsisrisiko bei Vermeidung von Bakterienkolonisationen. Die Verwendung eines geschlossenen Katheter-Drainage-Systems verhindert ascendierende Infekte. Die einmalige Instillation von antiseptischen und antibiotischen Flüssigkeiten zur sofortigen lokalen Keimvernichtung ist wie die Verwendung von antibiotika- oder silberbeschichteten Kathetersystemen ratsam. Von einer ständigen Anwendung ist jedoch strikt abzuraten [7]. Ist eine dauerhafte Harnableitung notwendig, sollten Kathetersysteme regelmäßig gewechselt werden, um eine Biofilm-Bildung zu verhindern. Zur Wiederherstellung eines funktionierenden und durchgängigen Harntraktes sollten minimalinvasive Eingriffe bevorzugt werden.

Take home message

Die Urosepsis ist eine sehr ernst zunehmende Situation mit einer Mortalitätsrate bis zu 42%. Eine rasche Diagnostik und eine frühe zielgerichtete Therapie (antibiotische Therapie + Fokussanierung) mit enger interdisziplinärer Zusammenarbeit von Urologen, Intensivmedizinern, Radiologen, Mikrobiologen und Pharmakologen verbessern Outcome und Überleben. Neben Schaffung einer Harnableitung ist oft auch eine intensivmedizinische Betreuung zur Herzkreislauf-Überwachung notwendig.

Korrespondenzadresse

Ass. Dr. Alexander Friedl
Abteilung für Urologie
Krankenhaus Göttlicher Heiland
Dornbacher Straße 20-28
1170 Wien

Literatur

- [1] Hotchkiss RS1, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med.* 2003 Jan 9; 348(2):138-50.
- [2] Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med.* 2003 Apr 17; 348(16):1546-54.
- [3] Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial infections in combined medical surgical intensive care units in the United States. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2000;21:510-5.
- [4] Wagenlehner FM, Weidner W, Naber KG. Pharmacokinetic characteristics of antimicrobials and optimal treatment of urosepsis. *Clin Pharmacokinet.* 2007;46:291-305.

Hauptthema – Infektionen in der Urologie

- [5] Wagenlehner FM, Lichtenstern C, Rolfes C, Mayer K, Uhle F, Weidner W, Weigand MA. Diagnosis and management for urosepsis. *Int J Urol*. 2013 Oct;20(10):963-70.
- [6] Brunkhorst FM, Wegscheider K, Forycki ZF, Brunkhorst R. Procalcitonin for early diagnosis and differentiation of SIRS, sepsis, severe sepsis, and septic shock. *Intensive Care Med*. 2000 Mar;26 Suppl 2:S148-52.
- [7] Persky L, Liesen D, Yangco B. Reduced urosepsis in a veterans' hospital. *Urology*. 1992 May;39(5):443-5.
- [8] Kalra OP, Raizada A. Approach to a patient with urosepsis. *J Glob Infect Dis*. 2009 Jan;1(1):57-63
- [9] van den Berghe G, Wouters P, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001 Nov 8;345(19):1359-67.
- [10] Annane D, Sébille V, Charpentier C, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA*. 2002 Aug 21;288(7):862-71.
- [11] Martí-Carvajal AJ, Solà I, Lathyris D, Cardona AF. Human recombinant activated protein C for severe sepsis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Apr 13;(4)
- [12] Elhanan G, Sarhat M, Raz R. Empiric antibiotic treatment and the misuse of culture results and antibiotic sensitivities in patients with community-acquired bacteraemia due to urinary tract infection. *J Infect*. 1997;35:283–8.
- [13] Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med*. 2006;34:1589–96.
- [14] Wagenlehner FM, Pilatz A, Naber KG, Weidner W. Therapeutic challenges of urosepsis. *Eur J Clin Invest*. 2008 Oct;38 Suppl 2:45-9.
- [15] M. Grabe, T.E. Bjerklund-Johansen, H. Botto, M. Çek, K.G. Naber, R.S. Pickard, P. Tenke, F. Wagenlehner, B. Wullt; EAU Guidelines on urological infections, 2013:34-38;
- [16] Roberts JA, Lipman J. Antibacterial dosing in intensive care: pharmacokinetics, degree of disease and pharmacodynamics of sepsis. *Clin Pharmacokinet*. 2006;45(8):755-73.
- [17] Rosser CJ, Bare RL, Meredith JW. Urinary tract infections in the critically ill patient with a urinary catheter. *Am J Surg*. 1999 Apr;177(4):287-90.