

Diagnose und Therapie der Sepsis

S2-Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG) und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI)

Definition und Erläuterung des Begriffs „Leitlinie“¹

— Leitlinien sind systematisch entwickelte Darstellungen und Empfehlungen mit dem Zweck, Ärzte und Patienten bei der Entscheidung über angemessene Maßnahmen der Krankenversorgung (Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge) unter spezifischen medizinischen Umständen zu unterstützen.

Leitlinien geben den Stand des Wissens (Ergebnisse von kontrollierten klinischen Studien und Wissen von Experten) über effektive und angemessene Krankenversorgung zum Zeitpunkt der „Drucklegung“ wieder. In Anbetracht der unausbleiblichen Fortschritte wissenschaftlicher Erkenntnisse und der Technik müssen periodische Überarbeitungen, Erneuerungen und Korrekturen unternommen werden.

Die Empfehlungen der Leitlinien können nicht unter allen Umständen angemessen genutzt werden. Die Entscheidung darüber, ob einer bestimmten Emp-

fehlung gefolgt werden soll, muss vom Arzt unter Berücksichtigung der beim individuellen Patienten vorliegenden Gegebenheiten und der verfügbaren Ressourcen getroffen werden.

Empfehlungen gemäß den Regeln der S2-Leitlinien

Bei der Erstellung dieser Empfehlungen wurden die zugrunde liegenden Studien von einem Expertenkomitee gesichtet und gemäß dem Oxford Centre of Evidence Based Medicine in Evidenzgrade eingeteilt (■ Tab. 1).

Das „Alle-oder-Keiner-Prinzip“ (Evidenzgrad Ic) erlaubt die Graduierung von medizinischen Maßnahmen, die fester Bestandteil der ärztlichen Routineversorgung sind, ohne dass entsprechende Studien vorliegen müssen, da diese aus ethischen Gründen nicht möglich sind (z. B. Sauerstoffgabe bei Hypoxie). Trotz der zunehmenden Akzeptanz von systematischen Übersichtsarbeiten müssen diese auch kritisch bewertet werden. So hatte eine kürzlich veröffentlichte Metaanalyse einiger Studien mit kleinen Fallzahlen einen protektiven Effekt einer Therapie ergeben [1], der dann durch eine große prospektive Studie widerlegt wurde [2]. Auch muss bedacht werden, dass bei Metaanalysen eine Selektion von Studien mit posi-

tiven Ergebnissen vorliegen kann (Publikations-Bias).

Gemäß der Evidenzgrade können für eine bestimmte Fragestellung Empfehlungen mit einem bestimmten Empfehlungsgrad ausgesprochen werden (■ Tab. 2; [3]).

Entsprechend wird jeweils der Evidenzgrad der Studie benannt, die zu dem konkreten Empfehlungsgrad geführt hat. Das Expertenkomitee kann per Abstimmung entscheiden, den Empfehlungsgrad um eine Stufe auf- bzw. abzuwerten. Die Umwertung muss begründet werden (s. auch ausführlicher Methodenreport).

Sepsisdefinition und -diagnose

Vorbemerkung. Sepsis ist eine komplexe systemische inflammatorische Wirtsreaktion auf eine Infektion. Es gibt derzeit keinen Parameter, der allein zur Diagnose der Sepsis führen kann. Sepsis, schwere Sepsis und septischer Schock definieren ein Krankheitskontinuum, das über eine Kombination aus Vitalparametern, Laborwerten, hämodynamischen Daten und Organfunktionen definiert wird. Eine Bakteriämie findet sich in Abhängigkeit von einer antibiotischen Vorbehandlung nur bei durchschnittlich 30% der Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock [4, 5, 6, 7, 8]. Insgesamt

¹ Orientiert an der Definition der Agency for Health Care Policy and Research für die „Clinical Practice Guidelines“ der USA.

Autoren

- K. Reinhart, F.M. Brunkhorst, Deutsche Sepsis-Gesellschaft e.V., c/o, Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie, Universitätsklinikum der Friedrich-Schiller-Universität Jena
- H.G. Bone, Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Universitätsklinikum Münster
- H. Gerlach, Klinik für Anästhesie, operative Intensivmedizin und Schmerztherapie, Vivantes-Klinikum Neukölln
- M. Gründling, Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin, Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald
- G. Kreymann, Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
- P. Kujath, Klinik für Chirurgie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck
- G. Marggraf, Klinik für Thorax- und kardiovaskuläre Chirurgie, Universitätsklinikum Essen
- K. Mayer, Medizinische Klinik II, Justus-Liebig-Universität Gießen
- A. Meier-Hellmann, Klinik für Anästhesie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, HELIOS Klinikum Erfurt GmbH
- C. Peckelsen, Zentrum für Internistische Akutmedizin und Prävention, Städtisches Krankenhaus München-Harlaching
- C. Putensen, F. Stüber, Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn
- M. Quintel, Zentrum Anästhesiologie, Rettungs- und Intensivmedizin, Universitätsklinikum Göttingen
- M. Ragaller, Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden
- R. Rossaint, Klinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen
- N. Weiler, Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Schleswig Holstein, Campus Kiel
- T. Welte, Abteilung Pneumologie, Medizinische Hochschule Hannover
- K. Werdan, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III, Klinikum der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

kann in ca. 30% der Fälle kein mikrobiologisch gesicherter Infektionsnachweis geführt werden, obwohl eine Infektion nach klinischen Kriterien wahrscheinlich ist [9, 10]. Die Interpretation mikrobiologischer Befunde ist bei kritisch kranken Patienten häufig problematisch, da häufig Mikroorganismen nachgewiesen werden, die lediglich einer Kolonisation entsprechen können. Kritisch kranke Patienten weisen häufig ein SIRS und multiple Organdysfunktionen auf, der kausale Zusammenhang mit einer Infektion ist daher oft nicht sicher nachzuweisen.

Unter Verwendung der sog. ACCP/SCCM-Konsensus-Konferenz-Kriterien ([11, 19]; **Tab. 3**) als Einschlusskriterium für klinische Studien zur Diagnose und Therapie der schweren Sepsis und des septischen Schocks wurden konsistent hohe Letalitätsraten von ca. 40–60% beobachtet [12]. Diese Kriterien weichen erheblich von den Kriterien der Centers of Disease Control (CDC; [13]) und den Kodierungen der International Classification of Diseases (ICD) ab. Trotz der geringen Spezifität der Kriterien sollten

diese weiter als Arbeitswerkzeug für die Diagnose der schweren Sepsis und des septischen Schocks Verwendung finden. Die in **Tab. 1** aufgeführten Diagnosekriterien sollten ab 2005 als ICD-10-Code verwendet werden (<http://www.dimdi.de>).

→ *Empfehlung Grad E* (Evidenzgrad V: Expertenmeinung)

Procalcitonin kann zum Ausschluss bzw. zur Sicherung der Diagnose beitragen.

→ *Empfehlung Grad C* (Evidenzgrad IIB für [17])

Kommentar. Bei Procalcitoninserumkonzentrationen von $<0,5$ ng/ml ist eine schwere Sepsis oder ein septischer Schock unwahrscheinlich, ab einem Schwellenwert von $2,0$ ng/ml hochwahrscheinlich [14, 15, 16, 17]. Die Effektivität therapeutischer Interventionen wird durch Procalcitonin zeitnah abgebildet. Dabei ist zu beachten, dass ein operatives Trauma und andere Ursachen zu einer transitorischen Procalcitoninerhöhung führen können [18].

Diagnose der Infektion

Blutkulturen

Der klinische Verdacht auf eine Sepsis bzw. eines oder mehrere der Kriterien Fieber, Schüttelfrost, Hypothermie, Leukozytose, Linksverschiebung im Differenzialblutbild bzw. Neutropenie sind Indikationen für die Abnahme von Blutkulturen [5, 8, 20].

→ *Empfehlung Grad C* (Evidenzgrad IIB für [5])

Blutkulturen müssen schnellstmöglich vor Einleitung einer antimikrobiellen Therapie abgenommen werden [21].

→ *Empfehlung Grad B* (Evidenzgrad IC)

Bei Patienten unter vorbestehender antimikrobieller Therapie sollten die Blutkulturen unmittelbar vor der nächsten Gabe abgenommen werden [22, 23].

→ *Empfehlung Grad E* (Evidenzgrad V: Expertenmeinung)

Kommentar. Blutkulturen müssen nach adäquater Hautdesinfektion über eine periphere Venenpunktion erfolgen [24, 25]. Aufgrund des 2fach höheren Kontaminationsrisikos [26] sollten Blutkulturen nur in Ausnahmefällen über einen zentralen Venenkatheter bzw. einen arteriellen Zugang abgenommen werden. Für die Befüllung der Kulturflasche (mindestens 10 ml; [21, 27]) muss eine sterile Nadel benutzt werden [28]. Es sollten 2–3 Kulturen (jeweils aerobes und anaerobes Blutkulturpärchen) entnommen werden [29, 30], wobei bei Intensivpatienten auf ein definiertes zeitliches Intervall zwischen den Abnahmen verzichtet werden kann [31].

Ventilatorassoziierte Pneumonien

Vorbemerkung. Eine ventilatorassoziierte Pneumonie (VAP) kann bei allen beatmeten Patienten nach 48 h Beatmungsdauer als Sepsisquelle in Frage kommen. Neu aufgetretene Infiltrate im Röntgenthoraxbild, eine Leukozytose oder Leukopenie und purulentes Trachealsekret sind sensitive klinische Hinweise auf eine VAP [32]. Der modifizierte „klinische pulmonale Infektionsscore“ CPIS (Score >6) ist ebenfalls hilfreich für das initiale Screening (**Tab. 4**; [33, 34]). Wir empfehlen die Nutzung des CPIS.

→ *Empfehlung Grad C* (Evidenzgrad IIb für [34])

Sekrete aus den tiefen Atemwegen sollten vor Einleitung einer antimikrobiellen Therapie gewonnen werden [35].

→ *Empfehlung Grad B* (Evidenzgrad V: Expertenmeinung)

Kommentar. Bisher konnte für kein diagnostisches Verfahren (endotracheale Aspiration, blinde oder bronchoskopische „protected specimen brush“ PSB, bronchoalveoläre Lavage) ein signifikanter Vorteil bewiesen werden [33, 36]. Die Wahl der Technik sollte sich daher nach der Erfahrung der einzelnen Einrichtungen richten.

Quantitative oder semiquantitative (≥ 100.000 cfu/ml) Techniken sollten bevorzugt werden [37, 38]. Die Aufarbeitung sollte gemäß den Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM) mit Auszählung der polymorphkernigen Granulozyten (>25 pro Gesichtsfeld) und Epithelzellen (max. 25 pro Gesichtsfeld) erfolgen [39, 40, 41].

→ *Empfehlung Grad B* (Evidenzgrad Ic)

Routinemäßige serologische Tests sind zur Diagnose einer VAP *nicht* sinnvoll [42, 43].

→ *Empfehlung Grad E* (Evidenzgrad V: Expertenmeinung)

Katheter- und fremdkörperinduzierte schwere Sepsis/ septischer Schock

Das Vorliegen einer katheterinduzierten Infektion kann ohne Entfernung des Katheters nicht sicher festgestellt werden [42]. Wenn ein zentraler Venenkatheter (ZVK) eine mögliche Sepsisquelle darstellt, muss der ZVK zur Diagnosesicherung entfernt und die Katheterspitze zur mikrobiologischen Diagnostik eingeschickt werden [44, 45].

→ *Empfehlung Grad E* (Evidenzgrad V: Expertenmeinung)

Blutkulturen sollten vor Entfernung des ZVK über den liegenden Katheter und zeitgleich über eine periphere Vene abgenommen werden und die Kulturergebnisse miteinander verglichen werden [46, 47, 48].

→ *Empfehlung Grad C* (Evidenzgrad IIb für [47, 48])

Anaesthesist 2006 · [Suppl 1] 55:S 43–S 56 DOI 10.1007/s00101-006-1020-9
© Springer Medizin Verlag 2006

K. Reinhart · F. Brunkhorst · H. Bone · H. Gerlach · M. Gründling · G. Kreymann · P. Kujath · G. Marggraf · K. Mayer · A. Meier-Hellmann · C. Peckelsen · C. Putensen · M. Quintel · M. Ragaller · R. Rossaint · F. Stüber · N. Weiler · T. Welte · K. Werdan

Diagnose und Therapie der Sepsis. S2-Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG) und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI)

Zusammenfassung

Nach neuesten Erhebungen des vom BMBF geförderten Kompetenznetzwerkes Sepsis (SepNet) erkranken in Deutschland pro Jahr 75.000 Einwohner (110 von 100.000) an einer schweren Sepsis bzw. einem septischen Schock und 79.000 (116 von 100.000) an einer Sepsis. Mit ca. 60.000 Todesfällen stellen septische Erkrankungen die dritthäufigste Todesursache nach dem akuten Myokardinfarkt dar. Die direkten anteiligen Kosten, die allein für die intensivmedizinische Behandlung von Patienten mit schwerer Sepsis anfallen, liegen bei ca. 1,77 Mrd. €. Etwa 30% des Budgets für Intensivmedizin werden damit in die Behandlung der Sepsis investiert. Im Kontrast hierzu existierten bisher jedoch keine deutschen Leitlinien zur Diagnose und Therapie der schweren Sepsis. Auf Initiative der Deutschen Sepsis-Gesellschaft wurden daher

in Anlehnung an die internationalen Empfehlungen des International Sepsis Forum (ISF) und der Surviving Sepsis Campaign (SSC) Leitlinien erarbeitet, welche die Versorgungsstrukturen im deutschen Gesundheitssystem berücksichtigen. Folgende Leitlinienthemen wurden als vorrangig eingestuft: a) Diagnose, b) Prävention, c) kausale Therapie, d) supportive Therapie, e) adjunktive Therapie. Die Leitlinien sind nach einem sorgfältig geplanten und streng eingehaltenen Prozess nach den Vorgaben der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) entstanden.

Schlüsselwörter

Sepsis · Leitlinien · Diagnose · Therapie · Deutschland

Diagnosis and Therapy of Sepsis. Guidelines of the German Sepsis Society Inc. and the German Interdisciplinary Society for Intensive and Emergency Medicine

Abstract

A recent survey conducted by the publicly funded Competence Network Sepsis (SepNet) reveals that severe sepsis and/or septic shock occurs in 75,000 inhabitants (110 out of 100,000) and sepsis in 79,000 inhabitants (116 out of 100,000) in Germany annually. This illness is responsible for approximately 60,000 deaths and ranks as the third most frequent cause of death after acute myocardial infarction. Direct costs for the intensive care of patients with severe sepsis alone amount to approximately 1.77 billion euros, which means that about 30% of the budget in intensive care is used to treat severe sepsis. However, until now German guidelines for the diagnosis and therapy of severe sepsis did not exist. Therefore, the German Sepsis Society initiated the de-

velopment of guidelines which are based on international recommendations by the International Sepsis Forum (ISF) and the Surviving Sepsis Campaign (SSC) and take into account the structure and organization of the German health care system. Priority was given to the following guideline topics: a) diagnosis, b) prevention, c) causative therapy, d) supportive therapy, e) adjunctive therapy. The guidelines development process was carefully planned and strictly adhered to the requirements of the Working Group of Scientific Medical Societies (AWMF).

Keywords

Sepsis · Guidelines · Diagnosis · Treatment · Germany

Tab. 1. Evidenzgrade nach dem Oxford Centre of Evidence Based Medicine

Evidenzgrad	Studien
Ia	Systematische Übersicht über randomisierte kontrollierte Studien (RCT)
Ib	Eine RCT (mit engem Konfidenzintervall)
Ic	Alle-oder-Keiner-Prinzip
IIa	Systematische Übersicht gut geplanter Kohortenstudien
IIb	Eine gut geplante Kohortenstudie oder eine RCT minderer Qualität
IIc	Outcome-Studien, Ökologische Studien
IIIa	Systematische Übersicht über Fallkontrollstudien
IIIb	Eine Fallkontrollstudie
IV	Fallserien oder Kohorten- bzw. Fallkontrollstudien minderer Qualität
V	Expertenmeinung ohne explizite Bewertung der Evidenz oder basierend auf physiologischen Modellen/Laborforschung

Tab. 2. Empfehlungsgrade entsprechend der Studienlage

Empfehlungsgrad	Studienlage
A	Mindestens 2 Studien mit Evidenzgrad I
B	Eine Studie mit Evidenzgrad I
C	Nur Studien mit Evidenzgrad II
D	Mindestens 2 Studien mit Evidenzgrad III
E	Level IV oder Evidenzgrad V

Bei Vorliegen einer eitrigen Sekretion aus dem Stichkanal sollten Abstriche [49] und eine Katheterneuanlage erfolgen, wobei die neue Punktion fern von der infizierten Punktionsstelle erfolgen sollte.

→ *Empfehlung Grad D* (Evidenzgrad IIb für [49])

Bei Verdacht auf eine Katheterinfektion wird ein Katheterwechsel über Draht *nicht* empfohlen [50, 51].

→ *Empfehlung Grad C* (Evidenzgrad IIa für [51])

Es gibt keinen Hinweis, dass ein routinemäßiger Wechsel intravasaler Katheter das Risiko einer Bakteriämie vermindert [51, 52]. Daher sollten intravasale Katheter nur bei Anzeichen einer Infektion gewechselt werden.

→ *Empfehlung Grad C* (Evidenzgrad IIa für [51])

Chirurgische Infektionen und intraabdomineller Fokus

Bei Verdacht auf chirurgische Wundinfektionen oder intraabdominelle Infektionen sollten Blutkulturen abgenommen werden (s. oben). Zusätzlich sollten Wundabstriche durchgeführt und eine Gramfärbung sowie aerobe und anaerobe Kulturen veranlasst werden [42, 53, 54, 55].

→ *Empfehlung Grad D* (Evidenzgrad IIIb für [53, 55])

Kommentar. Bei Sekreten aus Drainagen sollte die Kontaminationsgefahr beachtet werden.

In der Regel ist die Sonografie das Mittel der ersten Wahl zur Suche eines intraabdominellen Fokus. Ist diese Methode erfolglos, so sollte eine Computertomographie, ggf. mit Kontrastmitteldarstellung durchgeführt werden [42, 56]. Bei Vollbild eines akuten Abdomens erfolgt die notfallmäßige Laparotomie/Laparoskopie.

→ *Empfehlung Grad B* (Evidenzgrad Ic).

Verdächtige Areale sollten unter sonographischer bzw. radiologischer Kontrolle punktiert werden und das Punktat zur mikrobiologischen Untersuchung eingeschickt werden [42].

→ *Empfehlung Grad D* (Evidenzgrad V: Expertenmeinung)

Akute akalkulöse Cholezystitis

Eine akute akalkulöse Cholezystitis sollte bei jedem septischen Patienten ausgeschlossen werden, bei dem Symptome im rechten Oberbauch bestehen oder pathologische Cholestaseparameter nachweisbar sind [42]. Dabei sollte eine sofortige Ultraschalluntersuchung erfolgen. Bei negativem Ergebnis sollte eine Computertomographie durchgeführt werden oder eine Kontrollsonographie nach 24 h erfolgen.

→ *Empfehlung Grad D* (Evidenzgrad V: Expertenmeinung)

Kommentar. Bei jedem septischen Patienten mit unklarem Fokus sollte an eine akute akalkulöse Cholezystitis gedacht werden.

Invasive Candida-Infektionen

Bei neutropenischen oder immunsupprimierten Patienten, nach abdominalchirurgischen Eingriffen und nach prolonzierter antibiotischer Vorbehandlung sollte an eine Candida-Infektion gedacht und Blutkulturen abgenommen werden [57]

→ *Empfehlung Grad E* (Evidenzgrad V: Expertenmeinung).

Kommentar. Die Inzidenz von invasiven Candida-Infektionen bei Intensivpatienten liegt bei ca. 1–2% [58, 59]. Der Goldstandard der Diagnose einer invasiven Candida-Infektion ist der histopathologische bzw. zytopathologische Nachweis in betroffenen Geweben oder in normalerweise sterilen Körperflüssigkeiten, jedoch nicht im Urin [60].

Ein Routinescreening zum Nachweis von Candidakolonisierungen wird *nicht* empfohlen.

→ *Empfehlung Grad E* (Evidenzgrad V: Expertenmeinung)

Kommentar. Candidakolonisierungen werden bei ca. 16% von Intensivpatienten nachgewiesen [10, 61]. Diese haben jedoch einen geringen positiv prädiktiven Wert zur Vorhersage einer Candida-Infektion [58].

Prophylaxe

Programme zur Infektionsprävention (ventilatorassoziierte Pneumonie)

An das Personal der Intensivstation gerichtete Schulungsprogramme und Präventionsprotokolle reduzieren nachweislich die Rate an ventilatorassoziierten Pneumonien [62, 63, 64, 65, 66, 67, 68]. Über die Einführung von Sedierungs- und Weaningprotokollen können Beatmungszeiten verkürzt werden [69, 70, 71].

→ *Empfehlung Grad A* (Evidenzgrad Ib für [65, 67])

Kontrolle (Surveillance) von Infektionen und mikrobiologischen Daten

Die Rate an ventilatorassoziierten Pneumonien und die mikrobiologischen Da-

ten (kausative Mikroorganismen, Resistenzmuster) sollten regelmäßig erfasst werden, um Trends zu erfassen [72, 73, 74]. Dabei sollten einheitliche Definitionen zur Diagnose einer VAP Verwendung finden (z. B. CDC [75], KISS [76]). Die Daten sollten als Rate angegeben werden (z. B. Anzahl von Patienten mit VAP pro 100 ITS-Tage oder 1000 Beatmungstage), um Vergleiche und Verlaufsuntersuchungen zu ermöglichen [72, 77, 78].

→ *Empfehlung Grad B* (Evidenzgrad IIc für [75, 76])

Eine halbaufrechte Körperposition (45°) reduziert bei beatmeten Patienten die Rate an ventilatorassoziierten Pneumonien (VAP; [79, 80, 81]). Wenn nicht kontraindiziert, sollte diese Körperposition so häufig wie möglich hergestellt werden.

→ *Empfehlung Grad B* (Evidenzgrad IIb für [79])

Ernährung

Nach einer Metaanalyse führt eine frühe orale bzw. enterale Ernährung bei chirurgischen Patienten mit Operationen am Gastrointestinaltrakt zu einer Verminderung von Infektionen und der Aufenthaltsdauer im Krankenhaus [82]. Eine frühe orale bzw. enterale Ernährung wird daher bei solchen Patienten empfohlen.

→ *Empfehlung Grad A* (Evidenzgrad Ia für [82])

Immunonutrition

Der perioperative Einsatz von immunmodulierenden Sondennahrungen (Arginin, ω_3 -Fettsäuren, Nukleotide) bei elektiven chirurgischen Patienten mit gastrointestinalen Tumoren oder Polytraumapatienten, die enteral ernährt werden können, führt zu einer Verminderung von Infektionen und zur Verminderung der Aufenthaltsdauer im Krankenhaus [83, 84].

→ *Empfehlung Grad A* (Evidenzgrad Ia für [83, 84])

Intensivierte Insulintherapie

Eine kontinuierliche intravenöse Applikation von Insulin zur Einstellung der Blutglukosewerte auf 4,4–6,1 mmol/l (80–110 mg/dl) reduziert bei postoperativen Intensivpatienten, die mechanisch beat-

met werden, die Inzidenz und die Sterblichkeit an septischem Multiorganversagen. Auch die Rate an Bakteriämien, Critical-illness-Polyneuropathien, Beatmungstage, Liegedauer auf der Intensivstation sowie die Häufigkeit von Nierenersatzverfahren und Bluttransfusionen kann durch eine Insulintherapie, die auf normoglykämische Werte abzielt, signifikant reduziert werden [85, 86]. Es ist nicht bekannt, ob diese Effekte auch bei nicht-operativen Intensivpatienten und bei Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock reproduzierbar sind (s. Ernährung und metabolische Kontrolle).

Eine intensivierete Insulintherapie zur Wiederherstellung einer Normoglykämie sollte bei jedem postoperativen Intensivpatienten vom Aufnahmezeitpunkt an durchgeführt werden. Voraussetzung ist eine engmaschige, initial 30- bis 60-minütige Glukosemessung mit validierten Glukometern, um eine Hypoglykämie rechtzeitig zu detektieren.

→ *Empfehlung Grad B* (Evidenzgrad Ib für [85])

Kommentar. Eine intensivierete Insulintherapie zur Wiederherstellung einer Normoglykämie ist wahrscheinlich auch bei nicht-operativen Patienten sinnvoll.

Selektive Darmdekontamination

In zahlreichen Studien konnte nachgewiesen werden, dass durch eine selektive Darmdekontamination (SDD) die Rate an nosokomialen Infektionen bei Intensivpatienten reduziert werden kann [87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118]. Daher wird die SDD bei Patienten mit voraussichtlich längerer Beatmungsdauer (>48 h) zur Prophylaxe von Infektionen empfohlen.

→ *Empfehlung: Grad A* (Evidenzgrad Ia für [88])

Kommentar. In einer Publikation wurde eine verringerte ITS- (15 vs. 23%; $p < 0,002$) und Krankenhaussterblichkeit (24 vs. 31%; $p < 0,02$) bei kritisch kranken Patienten durch Verwendung der SDD nachgewiesen. Allerdings handelte es sich bei dieser Studie nicht um eine eindeutig patientenbezogene randomisierte Studie [119]. Vor-

aussetzung für die Verwendung von SDD sollte das regelmäßige Führen von Resistenzstatistiken sein, um ein gehäuftes Auftreten von multiresistenten Erregern rechtzeitig zu erkennen. Der Vorteil einer SDD bei hoher Prävalenz von vancomycinresistenten Enterokokken oder methicillinresistenten Staphylokokken ist nicht bewiesen [119].

Präemptive antimykotische Behandlung

Effektivität und Sicherheit einer präemptiven antimykotischen Behandlung bei Intensivpatienten sind nicht ausreichend untersucht [120], eine derartige Intervention sollte daher vermieden werden.

→ *Empfehlung: Grad E* (Evidenzgrad V: Expertenmeinung)

Kausale Therapie

Fokussanierung

Eine vollständige Fokussanierung ist die Grundvoraussetzung für eine erfolgreiche Behandlung der schweren Sepsis und des septischen Schocks. Eine Fokussanierung kann eine oder mehrere der folgenden chirurgischen Maßnahmen beinhalten: Entfernung von Implantaten, Inzision bzw. CT- gestützte Drainage von Abszessen, Wunderöffnung und Nekrektomie, Amputation und Fasziotomie sowie eine operative Behandlung von Peritonitis, Anastomoseninsuffizienz und Ileus durch Peritoneallavage, Drainage oder Enterostomie. Randomisierte klinische Studien zur Fokussanierung liegen aufgrund der Schwierigkeit der Studiendurchführung zu diesen Fragestellungen nicht vor, daher können Empfehlungen nur auf dem Boden von Expertenmeinungen ausgesprochen werden. Eine enge Zusammenarbeit des Intensivmediziners mit dem Chirurgen muss in jedem Fall erfolgen [121, 122].

→ *Empfehlung: Grad B* (Evidenzgrad Ic)

Antibiotikatherapie

Vorbemerkung. Es liegen bisher nur wenige kontrollierte Studien bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock vor, die antiinfektive Substanzen,

verschiedene Therapieregime und unterschiedliche Therapiedauer miteinander vergleichen.

Eine frühzeitige intravenöse, kalkulierte, am individuellen Risikoprofil des Patienten und am ITS-spezifischen mikrobiologischen Resistenzmuster ausgerichtete Antibiotikatherapie reduziert die Letalität bei Patienten mit gramnegativer Bakteriämie, grampositiver Bakteriämie und Sepsis [29, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143]. Die Behandlung sollte nach Abnahme entsprechender Kulturen, jedoch frühest möglich (innerhalb einer Stunde) nach Diagnosestellung der Sepsis erfolgen [144].

→ *Empfehlung Grad D* (Evidenzgrad IIIb für [144])

Das gewählte Antibiotikaregime sollte alle 48–72 h anhand klinischer und mikrobiologischer Kriterien neu evaluiert werden, um das antimikrobielle Spektrum zu verengen und damit das Risiko von Resistenzen, die Toxizität und die Kosten zu verringern. Die Dauer der Antibiotikatherapie richtet sich nach der klinischen Reaktion, sollte aber im Allgemeinen 7–10 Tage nicht übersteigen.

→ *Empfehlung Grad E* (Evidenzgrad V; Expertenmeinung)

Unter Berücksichtigung lokaler Resistenzmuster sollte ein bei Pseudomonaspezies wirksames Antibiotikum zur Anwendung kommen: Ureidopenicilline (Piperacillin) oder Dritt- bzw. Viertgenerationscephalosporine (Ceftazidime oder Cefepime) oder Carbapeneme (Imipenem oder Meropenem). Eine Überlegenheit einer Kombinationstherapie mit einem Aminoglykosid konnte nicht belegt werden [145], wobei die Datenlage zur Pseudomonas-sepsis nicht ausreicht und für die Kombination β -Laktamantibiotika plus Fluorchinolone keine Daten vorliegen. Fluorchinolone sollten aufgrund der steigenden Resistenzlage bei Enterobacteriaceae und Pseudomonas als Monotherapie nicht verwendet werden.

→ *Empfehlung Grad E* (Evidenzgrad V; Expertenmeinung)

Bei dringendem Verdacht auf MRSA-Infektion sollte eine MRSA-wirksame Therapie (Glykopeptidmonotherapie oder in Kombination mit Rifampicin, Fusidin-

Tab. 3. Diagnosekriterien für Sepsis, schwere Sepsis und septischen Schock (mod. nach [19]) entsprechend den Kriterien der ACCP/SCCM-Konsensuskonferenz [11]

I Nachweis der Infektion			
Diagnose einer Infektion über den mikrobiologischen Nachweis oder durch klinische Kriterien			
II Severe inflammatory host response (SIRS; mindestens 2 Kriterien)			
– Fieber ($\geq 38^\circ\text{C}$) oder Hypothermie ($\leq 36^\circ\text{C}$) bestätigt durch eine rektale oder intravasale oder -vesikale Messung			
– Tachykardie: Herzfrequenz $\geq 90/\text{min}$			
– Tachypnoe (Frequenz $\geq 20/\text{min}$) oder Hyperventilation ($p_a\text{CO}_2 \leq 4,3 \text{ kPa/ bzw. } \leq 33 \text{ mmHg}$)			
– Leukozytose ($\geq 12.000/\text{mm}^3$) oder Leukopenie ($\leq 4000/\text{mm}^3$) oder $\geq 10\%$ unreife Neutrophile im Differenzialblutbild			
III Akute Organdysfunktion (mindestens 1 Kriterium)			
– <i>Akute Enzephalopathie</i> : eingeschränkte Vigilanz, Desorientiertheit, Unruhe, Delirium			
– <i>Relative oder absolute Thrombozytopenie</i> : Abfall der Thrombozyten um mehr als 30% innerhalb von 24 h oder Thrombozytenzahl $\leq 100.000/\text{mm}^3$. Eine Thrombozytopenie durch akute Blutung oder immunologische Ursachen muss ausgeschlossen sein			
– <i>Arterielle Hypoxämie</i> : $p_a\text{O}_2 \leq 10 \text{ kPa} (\leq 75 \text{ mmHg})$ unter Raumluft oder ein $p_a\text{O}_2/\text{F}_i\text{O}_2$ -Verhältnis von $\leq 33 \text{ kPa} (\leq 250 \text{ mmHg})$ unter Sauerstoffapplikation. Eine manifeste Herz- oder Lungenerkrankung muss als Ursache der Hypoxämie ausgeschlossen sein			
– <i>Renale Dysfunktion</i> : Eine Diurese von $\leq 0,5 \text{ ml/kg/h}$ für wenigstens 2 h trotz ausreichender Volumensubstitution und/oder ein Anstieg des Serumkreatinins $> 2\times$ oberhalb des lokal üblichen Referenzbereichs			
– <i>Metabolische Azidose</i> : Base Excess $\leq -5 \text{ mmol/l}$ oder eine Laktatkonzentration $> 1,5\times$ oberhalb des lokal üblichen Referenzbereichs			
Sepsis : Kriterien I und II			
Schwere Sepsis : Kriterien I, II und III			
Septischer Schock : Kriterien I und II sowie für wenigstens 1 h ein systolischer arterieller Blutdruck $\leq 90 \text{ mmHg}$ bzw. ein mittlerer arterieller Blutdruck $\leq 65 \text{ mmHg}$ oder notwendiger Vasopressoreinsatz, um den systolischen arteriellen Blutdruck $\geq 90 \text{ mmHg}$ oder den arteriellen Mitteldruck $\geq 65 \text{ mmHg}$ zu halten. Die Hypotonie besteht trotz adäquater Volumengabe und ist nicht durch andere Ursachen zu erklären			

Tab. 4. Modifizierter „Klinischer Pulmonaler Infektions Score“ (CPIS; [33])

Parameter	0 Punkte	1 Punkt	2 Punkte
Temperatur [$^\circ\text{C}$]	36,5–38,4	38,5–38,9	$\geq 39,0$ oder $\leq 36,0$
Leukozytenzahl [mm^3]	4.000–11.000	< 4.000 oder > 11.000	< 4.000 oder > 11.000 ; $> 50\%$ unreife Formen
Trachealsekret	Kein Trachealsekret	Nicht purulentes Trachealsekret	Purulentes Trachealsekret
Oxygenation: $p_a\text{O}_2/\text{F}_i\text{O}_2$ [mmHg]	> 240 oder ARDS ^a		≤ 240 und kein ARDS ^a
Röntgen Thorax	Kein Infiltrat	Diffuse Infiltrate	Lokalisierte Infiltrate

^aS. **Tab. 5** zur Definition eines ARDS.

säure oder Fosfomycin – oder Oxazolidinon) eingeleitet werden.

→ *Empfehlung Grad E* (Evidenzgrad V; Expertenmeinung)

Bei pulmonalen MRSA-Infektionen wird eine Glykopeptidmonotherapie nicht empfohlen, da Glykopeptide aufgrund ihrer Molekülgröße schlecht in das Gewebe penetrieren [146, 147, 148].

→ *Empfehlung Grad C* (Evidenzgrad 2b für [148])

Bei gesicherten pulmonalen MRSA-Infektionen [148, 149] sowie Haut- und Weichteilinfektionen ist eine Linezolid-

behandlung einer Vancomycinmonotherapie überlegen [150, 151, 152].

→ *Empfehlung Grad C* (Evidenzgrad IIb für [151, 152])

Kommentar. Glykopeptide penetrieren aufgrund ihrer Molekülgröße schlecht in das Gewebe [148]. Ob bei anderen, z. B. intraabdominellen Infektionen mit MRSA eine Glykopeptidmonotherapie empfohlen werden kann, ist nicht untersucht.

Die Kombinationstherapie von Vancomycin mit Rifampicin zeigte in einer kleinen, nicht randomisierten Studien bei

Verbrennungspatienten [153] eine gegenüber Vancomycin überlegene Wirkung.
 → *Empfehlung Grad D* (Evidenzgrad IIIb für [153])

Kommentar. Zur Kombination von Vancomycin und Fosfomycin gibt es nur In-vitro-Daten [154]. Für die Kombination Teicoplanin und Rifampicin gibt es nur eine Fallserie, die Wirksamkeit und Sicherheit nahe legt [155]. In einzelnen Fallserien wurde die Kombination aus Rifampicin und Fusidinsäure angewendet [156]. Fusidinsäure ist jedoch inzwischen ebenfalls durch Resistenzprobleme belastet.

Bei Sepsis infolge einer ambulant erworbenen Pneumonie sollte eine Kombination aus β -Laktamantibiotika und Makrolid verwendet [157] werden.

→ *Empfehlung Grad B* (Evidenzgrad Ib für [157])

Eine antimykotische Therapie bei Candidämie wird empfohlen [158, 159].

→ *Empfehlung Grad C* (Evidenzgrad IIb für [159])

Antimykotika sollten bei nicht neutropenischen, nicht immunsupprimierten Patienten *nicht routinemäßig* als kalkulierte Therapie bei Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock eingesetzt werden [160].

→ *Empfehlung Grad E* (Evidenzgrad V; Expertenmeinung)

Kommentar. Die niedrige Inzidenz von invasiven Candidainfektionen auf Intensivstationen bei gleichzeitiger Gefahr der Resistenzentwicklung rechtfertigt den kalkulierten Einsatz von Antimykotika nicht [58, 161]. Bei neutropenischen Patienten sollten Antimykotika bei unklarem Fieber dann eingesetzt werden, wenn eine kalkulierte Antibiotikatherapie nach 72–96 h erfolglos war und sich der klinische Zustand des Patienten verschlechtert [162]. Zur Behandlung neutropenischer Patienten s. [163].

Fluconazol ist bei der Behandlung der Candidämie bei fluconazolsensiblen Stämmen bei nicht neutropenischen Patienten dem Amphotericin B vorzuziehen [158, 164, 165, 166].

→ *Empfehlung Grad A* (Evidenzgrad Ia für [158, 164, 165, 166])

Tab. 5. Definition des Acute Lung Injury (ALI) und des Adult Respiratory Distress Syndrome (ARDS)

ALI	$p_aO_2/F_iO_2 \leq 300$ mmHg; bilaterale Infiltrate im Röntgenthorax; PCWP < 18 mmHg bzw. kein Anhalt für Linksherzversagen
ARDS	$p_aO_2/F_iO_2 \leq 200$ mmHg; bilaterale Infiltrate im Röntgenthorax; PCWP < 18 mmHg bzw. kein Anhalt für Linksherzversagen
PCWP: Lungenkapillarverschlussdruck.	

Tab. 6. Beatmungsmanagement von Patienten mit ALI/ARDS gemäß den Empfehlungen des ARDSNET ([202]mod. nach [144])

– Kontrollierte Beatmung								
– Tidalvolumen auf 6 ml/kgKG reduzieren								
– Plateaudruck unter 30 cmH ₂ O halten								
– Tidalvolumen auf bis zu 4 ml/kg Sollgewicht reduzieren, um den Plateaudruck unter 30 cm H ₂ O zu halten								
– S _a O ₂ bzw. S _p O ₂ zwischen 90–95% halten								
Voraussichtlicher PEEP in Abhängigkeit von der F _i O ₂								
F _i O ₂	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9	1,0
PEEP	5	5–8	8–10	10	10–14	14	14–18	20–24
Berechnung des Standardkörpergewichts:								
Gewicht _{Männer} [kg] = 50 + 0,91 × (Größe [cm] – 152,4)								
Gewicht _{Frauen} [kg] = 45,5 + 0,91 × (Größe [cm] – 152,4)								

Kommentar. Aufgrund des verspäteten Wirkungseintritts von Amphotericin B sollte bei einem mit Fluconazol vorbehandelten oder therapierefraktären Patienten Caspofungin oder Voriconazol zur Anwendung kommen.

Supportive Therapie

Hämodynamische Stabilisierung

Vorbemerkung. Ziel der hämodynamischen Stabilisierung ist das Erreichen eines adäquaten zellulären O₂-Angebots unmittelbar nach Diagnosestellung der schweren Sepsis bzw. des septischen Schocks [167].

Ogleich der Nutzen eines erweiterten hämodynamischen Monitorings in Bezug auf die Überlebensrate und Morbidität nicht belegt ist, empfehlen wir bei erhöhtem Vasopressorbedarf ein erweitertes hämodynamisches Monitoring.

→ *Empfehlung Grad E* (Evidenzgrad V; Expertenmeinung)

Kommentar. Zur Abschätzung der myokardialen Vorlast sind volumetrische Parameter (transpulmonale Indikator dilution, Echokardiographie) den Füllungsdrücken überlegen [168, 169, 170, 171].

Maßnahmen zur initialen hämodynamischen Stabilisierung

Eine Volumensubstitution ist die erste Maßnahme zur hämodynamischen Stabilisierung.

→ *Empfehlung Grad B* (Evidenzgrad Ic)

Kommentar. Bei Patienten mit vermutterter Hypovolämie sollten 500–1000 ml Kristalloide oder 300–500 ml Kolloide über 30 min verabreicht werden. Eine Wiederholung der Volumengabe richtet sich nach Wirkung (Anstieg von Blutdruck und Diurese) und Toleranz (Hinweis auf intravasale Hypervolämie; [144]).

Bei Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock ist unverzüglich eine zentralvenöse Sauerstoffsättigung (S_cvO₂) >70% anzustreben [167]. Um eine S_cvO₂ >70% zu erzielen, ist die Gabe von Volumen, Erythrozyten und Dobutamin bei diesen Patienten sinnvoll.

→ *Empfehlung Grad B* (Evidenzgrad Ib für [167])

Kommentar. Die Effektivität dieser Maßnahme ist jedoch bisher nur für Patienten mit initial erhöhten Laktatwerten eindeutig belegt. Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz können S_cvO₂-Werte <70% ohne Zeichen der Gewebhypoxie bzw. Organminderperfusion vorliegen. Welche der oben genannten Maßnahmen

zur Anhebung der $S_{cv}O_2$ auf $>70\%$ im Einzelnen zu dem Überlebensvorteil beitragen, ist nicht geklärt. Ob eine diskontinuierliche Messung der $S_{cv}O_2$ einer kontinuierlichen Messung gleichwertig ist, ist ebenfalls nicht geklärt.

Fortführende Maßnahmen zur hämodynamischen Stabilisierung

Obwohl keine gesicherten Daten vorliegen, scheint die Fortführung der o. g. Maßnahmen auch außerhalb der Initialphase sinnvoll zu sein.

→ *Empfehlung Grad E* (Evidenzgrad V: Expertenmeinung)

Volumenersatz mit kristalloiden oder kolloidalen Lösungen erhöht im septischen Schock das Herzzeitvolumen und das systemische Sauerstoffangebot. Eine Volumentherapie kann ausreichend sein, die hämodynamische Situation zu stabilisieren. Nach der gegenwärtigen Datenlage können sowohl kristalloide als auch kolloidale Lösungen gegeben werden, vorausgesetzt dass die jeweiligen Volumenersatzmittel in ausreichender Menge verabreicht werden [172, 173, 174].

→ *Empfehlung Grad C* (Evidenzgrad IIa für [173])

Für Humanalbuminlösungen als Volumenersatzmittel bei Intensivpatienten konnte kein Vorteil nachgewiesen werden [172]. Die Anwendung von Humanalbumin als Volumenersatz bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock wird *nicht* empfohlen.

→ *Empfehlung Grad E* (Evidenzgrad V: Expertenmeinung)

Kommentar. In der o. g. SAFE-Studie zeigte sich in einer Subgruppe von 1620 Patienten mit Sepsis ein Trend zu einer reduzierten 28-Tage-Sterblichkeit unter Humanalbumintherapie als Volumenersatz (788 Patienten; $p=0,088$; [172]). Die Datenlage reicht jedoch nicht aus, um eine Empfehlung zum Einsatz von Humanalbumin in der Volumentherapie von Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock auszusprechen.

Besteht trotz Volumentherapie weiterhin ein eingeschränktes Herzzeitvolumen, so ist Dobutamin das Katecholamin der ersten Wahl [175]. Bei hypotensiven Patienten sollte zusätzlich ein Vasopressor verabreicht werden.

→ *Empfehlung Grad E* (Evidenzgrad V: Expertenmeinung)

Eine prinzipielle Anhebung des Herzzeitvolumens mit Dobutamin auf prädefinierte supranormale Zielgrößen (Konzept der „supramaximalen Sauerstoffversorgung“) kann *nicht* empfohlen werden [176, 177, 178].

→ *Empfehlung Grad C* (Evidenzgrad IIb für [177])

Wenn die Volumentherapie nicht ausreicht, einen adäquaten arteriellen Mitteldruck (>65 mmHg) zu erzielen, bzw. die Organperfusion aufrecht zu erhalten, sollten vasopressorische Katecholamine zur Anwendung kommen.

→ *Empfehlung Grad B* (Evidenzgrad Ic)

Kommentar. Bei einigen Patienten (z. B. bei vorbestehender arterieller Hypertonie) kann ein höherer Mitteldruck sinnvoll sein.

Die momentane Datenlage erlaubt keine eindeutige Empfehlung eines bestimmten Vasopressors [179]. Wir empfehlen den Einsatz von Noradrenalin als Substanz der ersten Wahl [175, 180].

→ *Empfehlung Grad C* (Evidenzgrad IIb)

Kommentar. Eine Vasopressortherapie kann bei lebensbedrohlicher Hypotension kurzfristig auch dann notwendig sein, wenn die Volumentherapie noch nicht ausgeschöpft ist.

Auf den Gebrauch von Adrenalin sollte wegen der negativen Auswirkungen auf die gastrointestinale Perfusion nach Möglichkeit verzichtet werden [181, 182]. Auch eine Kombination von Adrenalin und Dobutamin ist *nicht* zu empfehlen [183].

→ *Empfehlung Grad C* (Evidenzgrad IIb für [181, 182])

Der Einsatz von niedrig dosiertem Dopamin ($5 \mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{min}$) zur Nephroprotektion kann *nicht* empfohlen werden, da weder positive Effekte auf die Nierenfunktion noch auf das Überleben von Intensivpatienten nachgewiesen werden konnten und Dopamin unerwünschte endokrinologische und immunologische Nebenwirkungen hat [184, 185, 186, 187, 188, 189].

→ *Empfehlung Grad A* (Evidenzgrad Ia für [188])

Die Verwendung von Dopexamin in der Therapie von Patienten mit schwerer

Sepsis oder septischem Schock kann nicht eindeutig beurteilt und daher *nicht* empfohlen werden [190, 191, 192, 193, 194].

→ *Empfehlung Grad E* (Evidenzgrad V: Expertenmeinung)

Vasopressin kann den arteriellen Blutdruck suffizient steigern [195, 196, 197, 198], führt aber zu einer deutlichen Reduktion des Herzzeitvolumens und einer Umverteilung regionaler Blutflüsse. Bei Dosierungen $>0,04$ U/min wurden Myokardischämien, Abfälle des Herzzeitvolumens, Herzstillstand und ischämische Hautläsionen beschrieben [197, 199]. Sicherheit und Wirksamkeit von Vasopressin in der Behandlung von Patienten mit septischem Schock werden derzeit untersucht. Wir empfehlen die routinemäßige Anwendung von Vasopressin *nicht*. Die Anwendung von Vasopressin als Ersatz für Noradrenalin muss abgelehnt werden [200].

→ *Empfehlung Grad E* (Evidenzgrad V: Expertenmeinung)

Phosphodiesterasehemmer sollten bei Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock *nicht routinemäßig* verwendet werden.

→ *Empfehlung Grad E* (Evidenzgrad V: Expertenmeinung)

Kommentar. Phosphodiesterasehemmer können die im septischen Schock typische arterielle Vasodilatation noch verstärken und den Vasopressorbedarf erheblich steigern. Der Einsatz dieser Substanzen sollte daher nur bei ansonsten therapierefraktärer Herzinsuffizienz erwogen werden.

Airwaymanagement und Beatmung

Es sollte versucht werden, die oximetrische Sauerstoffsättigung bei über 90% zu halten [201].

→ *Empfehlung Grad B* (Evidenzgrad Ic)

Die Entscheidung zur Intubation und Beatmung sollte bei Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock großzügig gefällt werden. Zu den Indikationen gehören:

- schwere Tachypnoe (Atemfrequenz >35),
- muskuläre Erschöpfung (Einsatz der Atemhilfsmuskulatur),
- eingeschränkte Vigilanz,

- Sättigungsabfall $\leq 90\%$ trotz Sauerstoffsufflation.

→ *Empfehlung Grad E* (Evidenzgrad V: Expertenmeinung);

Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock und ALI/ARDS (■ **Tab. 5**) sollten mit niedrigen Atemzugvolumina (6 ml/kg Standardkörpergewicht) und einem Plateaudruck < 30 cm-H₂O beatmet werden (s. ■ **Tab. 6**; [202, 203]).

→ *Empfehlung Grad B* (Evidenzgrad Ib; [202])

Eine mechanische Beatmung sollte immer mit positiv endexpiratorischen Drücken (PEEP) durchgeführt werden [203].

→ *Empfehlung Grad B* (Evidenzgrad Ic)

Kommentar. Über die Höhe des PEEP kann zurzeit keine Empfehlung gegeben werden. Die in ■ **Tab. 4** genannten Werte gelten als Orientierung.

Bei beatmeten Patienten mit ALI/ARDS, die bei niedrigen Tidalvolumina hohe pCO₂-Werte aufweisen, kann eine Hyperkapnie toleriert werden [204, 205]. Eine permissive Hyperkapnie sollte nur bis zu einem pH-Wert von 7,2 ohne Pufferung durchgeführt werden [206].

→ *Empfehlung Grad D* (Evidenzgrad IIIb [204])

Bei Patienten mit erhöhtem intrakraniellen Druck besteht eine relative Kontraindikation für eine permissive Hyperkapnie. Hier sollte eine Behandlung nur unter Kontrolle des intrakraniellen Drucks und Abwägen der Risiken durchgeführt werden.

→ *Empfehlung Grad E* (Evidenzgrad V: Expertenmeinung)

Eine Bauchlagerung bzw. 135°-Seitenlage kann die Oxygenierung signifikant verbessern. Allerdings konnte ein Überlebensvorteil von Patienten nur bei schwerem ARDS nachgewiesen werden [207, 208], weswegen wir die Bauchlage bzw. 135°-Seitenlage bei schweren Oxygenierungsstörungen (p_aO₂/F_iO₂ ≤ 88 mm-Hg) empfehlen.

→ *Empfehlung Grad C* (Evidenzgrad IIb für [207])

Durch die Gabe von inhalativem Stickstoffmonoxid (NO) konnte bei Intensivpatienten mit ALI/ARDS kein Überlebensvorteil nachgewiesen werden [209,

210, 211]. Eine routinemäßige Therapie mit NO kann daher *nicht* empfohlen werden.

→ *Empfehlung Grad A* (Evidenzgrad Ib für [209, 210])

Alle Patienten, die hämodynamisch stabil, ansprechbar und ausreichend oxygeniert sind, sollten einmal pro Tag einem Spontanatmungsversuch unterzogen werden, um die Möglichkeit zu einer Extubation zu überprüfen ([212, 213, 214]; s. ■ **Abb. 1** als Beispiel).

→ *Empfehlung Grad A* (Evidenzgrad Ib für [213, 214])

Adjunktive Therapie

Definitionen

Adjunktive Therapie: Behandlung *gemeinsam mit und zusätzlich* zur Standardtherapie.

Adjuvante Therapie: Behandlung *nach* Durchführung der Standardtherapie (z.B. Chemo-, Bestrahlungs- oder Hormontherapie).

Glukokortikosteroide

Hoch dosierte Kortikoide sollten in der Therapie der schweren Sepsis oder des septischen Schocks keine Verwendung finden [216, 217].

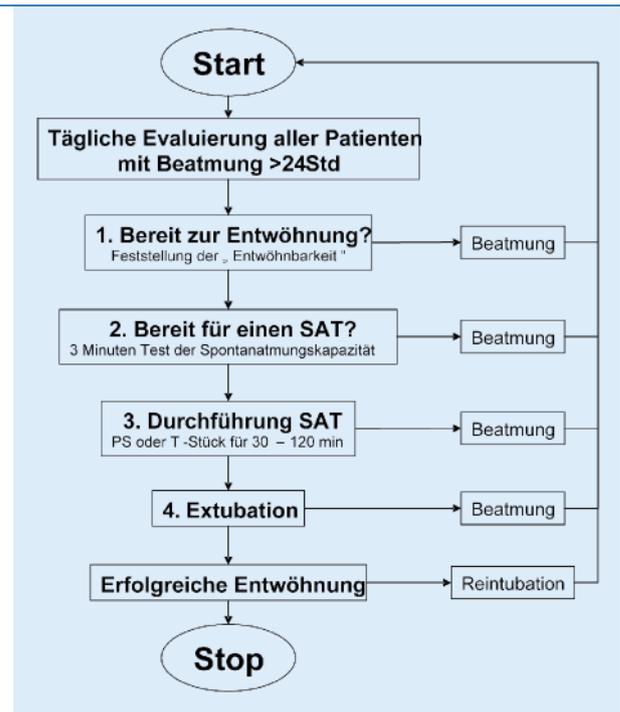


Abb. 1 ▶ Beispiel eines Weaning-Schemas nach Kuhlén; SAT: Spontanatmungstest. (Mod. nach [212, 215])

→ *Empfehlung Grad A* (Evidenzgrad Ib für [216, 217])

Niedrig dosiertes Hydrokortison in einer Dosierung von 200–300 mg/Tag soll innerhalb von 24 h Patienten mit septischem Schock verabreicht werden, die trotz ausreichender Volumentherapie Vasopressoren erhalten, um einen adäquaten Blutdruck aufrechtzuerhalten [218].

→ *Empfehlung Grad C* (Evidenzgrad IIb für [218])

Kommentar. Bezüglich einer Therapiedauer von mehr als 7 Tage liegen keine Erfahrungen vor. Potenzielle Nebenwirkungen der Therapie sind eine Hyperglykämie (erhöhte Dosen von Insulin erforderlich) und Hybernatriämie (aufgrund der intrinsischen mineralokortikoiden Wirkung von Hydrokortison).

Eine Kortisolbestimmung vor Einleitung einer Therapie mit Hydrokortison kann derzeit *nicht* mehr empfohlen werden.

→ *Empfehlung Grad E* (Evidenzgrad V: Expertenmeinung)

Kommentar. Es ist unklar, welche Plasmakortisol-schwellenwerte für die Diagnose einer relativen Nebenrindensinsuffizienz bei Patienten mit septischem Schock Gültigkeit haben. Ein nach einem Kortisolstimulationstest mit 250 µg Kortikotropin ausbleibender Anstieg des Plasmakor-

tisols $\geq 9,0 \mu\text{g/dl}$ hat keine prognostische Bedeutung [219]. Die Inter-Assay-Varianz der Kortisolbestimmungen variiert erheblich [220]. Biologisch aktiv ist lediglich das freie Kortisol (10% des Gesamtkortisols; [221]). Die verfügbaren Assays messen jedoch das an Globulin und Albumin gebundene Kortisol, wodurch bei hypalbuminämischen Patienten falsch niedrige Kortisolkonzentrationen gemessen werden können [222].

Hydrokortison in einer Dosierung von 200–300 mg/Tag kann als Bolus 3- bis 4-mal täglich oder als Dauerinfusion verabreicht werden, wobei eine kontinuierliche Infusion bevorzugt werden sollte (z. B. Vermeidung von Hyperglykämien).

→ *Empfehlung Grad E* (Evidenzgrad V: Expertenmeinung)

Nach Einstellung der Hydrokortisonbehandlung wurden hämodynamische und immunologische Reboundphänomene beschrieben [223]. Eine ausschleichende Beendigung der Therapie nach klinischem Ermessen wird daher empfohlen.

→ *Empfehlung Grad E* (Evidenzgrad V: Expertenmeinung)

Kommentar. Ein ausschleichendes Dosierungsschema könnte z. B. wie folgt durchgeführt werden: Alle 2 Tage Halbierung der Dosierung bis auf 2,5 mg/h. Nach weiteren 2 Tagen Umstellung auf Bolusgabe von 40-0-20 mg Hydrokortison. Dann alle 2 Tage Reduktion auf 20-0-20 mg, dann auf 20-0-0 mg Hydrokortison, nach weiteren 2 Tagen Absetzen der Behandlung. Bei erneuter Vasopressorpflichtigkeit während der ausschleichenden Behandlung sollte wieder auf die letzte Dosierungsstufe zurückgegangen werden.

Eine Low-dose-Hydrokortisontherapie (200–300 mg/Tag) bei Patienten mit Sepsis oder schwerer Sepsis, d. h. ohne Vorliegen eines vasopressorpflichtigen Schocks kann *nicht* empfohlen werden.

→ *Empfehlung Grad E* (Evidenzgrad V: Expertenmeinung)

Rekombinantes aktiviertes Protein C (rhAPC)

Drotrecogin α (aktiviert) in einer Dosierung von 24 $\mu\text{g/kgKG/h}$ über 96 h in-

nerhalb von 48 h nach Diagnosestellung hat bei Patienten mit schwerer Sepsis und Versagen von mindestens 2 Organen bzw. APACHE-II-Score >25 zu einer statistisch signifikanten Senkung der 28-Tage-Gesamtle mortalität geführt [224]. Drotrecogin α (aktiviert) kann ein bestehendes Blutungsrisiko erhöhen. Die Gabe zusätzlich zur Standardtherapie wird unter Beachtung der Kontraindikationen bei Patienten mit Versagen von mindestens zwei Organen empfohlen.

→ *Empfehlung Grad B* (Evidenzgrad Ib für [224])

Kommentar. Drotrecogin α (aktiviert) sollte *nicht* bei Patienten mit niedrigem Schweregrad einer schweren Sepsis eingesetzt werden [225]. Eine weiterführende Analyse der PROWESS-Daten hat gezeigt, dass Patienten mit einem APACHE-II-Score <25 höhere 1-Jahres-Letalitätsraten aufweisen, wenn sie (aktiviertes) Drotrecogin α erhalten hatten [226]. Die ADDRESS-Studie, die prospektiv den Einsatz von rhAPC in dieser Patientengruppierung untersuchen sollte, wurde wegen Unwirksamkeit abgebrochen. Nach neuesten Empfehlungen der europäischen Zulassungsbehörde (EMA) sollte ein möglichst frühzeitiger Therapiebeginn mit Drotrecogin α (aktiviert) innerhalb von 24 h nach Einsetzen der Organdysfunktion angestrebt werden [227]. Weiterhin wird eine Behandlung von Patienten mit Versagen lediglich eines Organs *nicht* empfohlen, insbesondere nach einer kürzlich erfolgten Operation innerhalb der letzten 30 Tage.

Antithrombin

Eine hochdosierte Therapie mit Antithrombin führte in einer Phase-III-Studie nicht zu einer Senkung der 28-Tage-Letalität bei Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock [228]. Möglicherweise wird die fehlende Wirksamkeit von Antithrombin durch eine Begleitbehandlung mit Heparin verursacht [228]. Auch unter Antithrombin ist das Blutungsrisiko erhöht. Eine Behandlung mit Antithrombin wird *nicht* empfohlen.

→ *Empfehlung Grad B* (gemäß Evidenzgrad Ib für [228])

Immunglobuline

Vorbemerkung. In einer jüngsten Metaanalyse [229] wurden 20 Studien mit Immunglobulinen – davon 12 Studien mit Immunglobulin G (i.v.-IgG) und 8 Studien mit Immunglobulin M (ivIgGMA) – einbezogen. Lediglich 4 dieser Studien – sämtlich mit ivIgG – wurde eine hohe Qualität bescheinigt. In diesen Studien an insgesamt 763 Patienten ließ sich kein positiver Effekt hinsichtlich der 28-Tage-Sterblichkeit nachweisen. Unter Zugrundelegung aller 20 Studien (insgesamt 1711 Patienten) zeigte sich hingegen ein positiver Effekt (Odds ratio 0,77 [0,68–0,88]; $p < 0,0001$). Vor diesem Hintergrund kommen wir zu der folgenden Bewertung.

Intravenös verabreichtes Immunglobulin G (i.v.-IgG)

Der Einsatz von i.v.-IgG kann in der Behandlung von Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock *nicht* empfohlen werden.

→ *Empfehlung Grad B* (Evidenzgrad Ia [229])

Intravenös verabreichtes, IgM-angereichertes Immunglobulin (i.v.-IgGMA)

Der Einsatz von i.v.-IgGMA wird in der Behandlung von Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock *nicht* empfohlen.

→ *Empfehlung Grad E* (Evidenzgrad V: mehrheitliche Expertenmeinung)

Kommentar. Diese Empfehlung erfolgte trotz einer älteren Metaanalyse [230] von 4 Studien (194 Patienten), die einen positiven Effekt auf die 28-Tage-Letalität aufzeigt. Aufgrund der geringen Fallzahl und der ungünstigen Bewertung der Qualität dieser Studien [229] sollte i.v.-IgGMA lediglich im Rahmen von klinischen Studien verwendet werden. 5 von 14 Experten sind der Auffassung, dass die bisher publizierten Studien eine Empfehlung Grad C bzgl. des Einsatzes von i.v.-IgM-Immunglobulinen bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock rechtfertigen.

Selen

Der Einsatz von Selen wird in der Behandlung von Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock *nicht* empfohlen.

→ *Empfehlung Grad C* (Evidenzgrad IIa)

Kommentar. Zur Gabe von Selen (allein oder in Kombination mit anderen Antioxydantien) liegen 7 Studien mit kleiner Fallzahl und unterschiedlichen Indikationen vor. Eine Metaanalyse dieser Studien legte einen positiven – jedoch nicht signifikanten – Trend durch eine Behandlung mittels Selen nahe [231]. Von den Autoren dieser Metaanalyse wird eine große prospektive randomisierte Studie gefordert.

Andere adjunktive Therapieansätze

Ibuprofen

Zwei klinische Studien mit kleiner Fallzahl konnten keinen Nachweis einer Letalitätssenkung durch Ibuprofen nachweisen [232, 233]. Eine nachträgliche Subgruppenanalyse deutete jedoch auf einen möglichen Vorteil für Patienten mit Sepsis und Hypothermie hin [233]. In einer großen randomisierten placebo-kontrollierten Studie mit großer Fallzahl zeigte Ibuprofen gegenüber Placebo keine positiven Auswirkungen auf Letalität oder Entwicklung von Komplikationen (Schock, ARDS; [234]). Daher kann Ibuprofen als adjunktive Sepsistherapie *nicht* empfohlen werden.

→ *Empfehlung Grad B* (Evidenzgrad IIb für [234])

Wachstumshormon

Die Gabe von Wachstumshormonen bei kritisch Kranken führte gegenüber der Placebogruppe zu einer signifikanten Zunahme der Letalität [235]. Eine Behandlung mit Wachstumshormon wird daher *nicht* empfohlen.

→ *Empfehlung Grad B* (Evidenzgrad Ib für [235])

Andere Therapieansätze

Prostaglandine [236, 237, 238, 239], Pentoxifyllin [240, 241, 242], hoch dosiertes N-Acetylcystein [243], Granulozyten-colony Stimulating Factor [244, 245, 246, 247, 248], Plasmapherese und Hämofiltrations-

verfahren [249, 250, 251, 252, 253] in Abwesenheit eines akuten Nierenversagens sollten in der Therapie der schweren Sepsis oder des septischen Schocks *nicht* eingesetzt werden, da für diese Therapieverfahren ein Behandlungsvorteil nicht nachgewiesen werden konnte.

→ *Empfehlung Grad E*

Andere supportive Therapien

Thromboseprophylaxe

Patienten auf Intensivstationen weisen ein hohes Risiko für eine tiefe Venenthrombose [254] auf, deren Häufigkeit sich durch eine medikamentöse Thromboseprophylaxe signifikant reduzieren lässt [255, 256]. Obwohl zur Zeit keine randomisierte Studie bei Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock zu dieser Fragestellung vorliegt, wird eine Thromboseprophylaxe mit unfraktionierten (UH) oder niedermolekularen Heparinen (LMWH) empfohlen [144, 257], da dieses Patientengut nur eine geringe kardiopulmonale Reserve für thromboembolische Komplikationen hat. Bei Vorliegen einer Niereninsuffizienz muss die Dosis von LMWH adaptiert werden [258]. Bei Patienten mit Kontraindikationen für Heparin (z. B. Thrombozytopenie, Blutungen) wird der Einsatz eines mechanischen Prophylaxesystems empfohlen.

→ *Empfehlung Grad E* (Evidenzgrad V: Expertenmeinung)

Ernährung und metabolische Kontrolle

Ernährung enteral vs. parenteral

Die enterale Ernährung ist die bevorzugte Form der Ernährung bei kritisch kranken Patienten. Patienten, die eine enterale Ernährung auch unter Verwendung eines jejunalen Zugangs nicht tolerieren oder bei denen Kontraindikationen bestehen, sollten parenteral ernährt werden [259, 260, 261, 262].

→ *Empfehlung Grad E* (Evidenzgrad V: Expertenmeinung)

Kommentar. Im Gegensatz zu anderen kritisch kranken Patienten gibt es keine Studien, die spezifisch die Frage enterale vs. parenterale Ernährung bei Pa-

tienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock untersucht haben. Bei kritisch kranken Patienten führt eine enterale Ernährung, sofern keine Kontraindikationen vorliegen, zu einer Verringerung der Komplikationsrate [263, 264].

Patienten mit den Zeichen einer schweren Mangelernährung sollten zusätzlich zur enteralen Ernährung auch parenteral ernährt werden [265].

→ *Empfehlung Grad E* (Evidenzgrad V, Expertenmeinung)

Immunonutrition

Vorbemerkung. Immunonutrition beinhaltet die enterale oder parenterale Zufuhr von immunmodulierenden Substanzen (Arginin, Glutamin, Nukleotide, ω_3 -Fettsäuren).

Patienten mit ARDS sollten mit einer immunmodulierenden Ernährung, die Eicosapentaensäure, γ -Linolensäure und Antioxidantien enthält, enteral ernährt werden, da dies zu einer Verminderung von Beatmungszeit und Aufenthalt auf der Intensivstation führt [266].

→ *Empfehlung Grad C* (Evidenzgrad IIb)

Kommentar. In der genannten Studie hatten jedoch nur ca. 30% der Patienten eine schwere Sepsis als Auslöser des ARDS.

Eine enterale Ernährung unter Zusatz von L-Arginin angereicherter immunnutritiver Formeln reduziert bei postoperativen Patienten die Liegedauer auf der Intensivstation sowie die Infektionsrate [267]. Bei Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock ist der Einsatz dieser Formeln jedoch mit einem erhöhten Letalitätsrisiko assoziiert [268, 269] und kann daher bei diesen Patienten *nicht* empfohlen werden.

→ *Empfehlung Grad B* (Evidenzgrad Ib)

Kommentar. In einer dieser Multicenterstudien [267], in der eine immunnutritive Formel aus Arginin, ω_3 -Fettsäuren und Nukleotiden an internistischen Intensivpatienten untersucht wurde, zeigte sich bei Patienten mit Sepsis und einem APACHE-II-Score ≤ 15 eine Verbesserung der Überlebensrate.

Parenterale Ernährung

Bei Patienten mit einer schweren Sepsis bzw. septischem Schock sollten 30–50% der Non-Protein-Kalorien in Form von Fett verabreicht werden. Lipidemulsionen mit einer Mischung aus langkettigen Triglyzeriden (LCT) und mittelkettigen Triglyzeriden (MCT), LCT und Olivenöl, LCT, MCT, ± Olivenöl und Fischöl, aber keine rein LCT-basierten Emulsionen sollten Anwendung finden.

→ *Empfehlung Grad E* (Evidenzgrad V, Expertenmeinung)

Kommentar. Lipide werden im Gegensatz zur Glukose von septischen Patienten verstärkt oxidiert und sind unter diesen Bedingungen physiologische Energieträger [270]. Eine Studie [271], die bei 57 Traumapatienten die Effekte einer parenteralen Ernährung mit und ohne Gabe einer ω_6 -basierten LCT-Emulsion untersuchte, ergab allerdings, dass die Patienten unter der Fettemulsion eine signifikant längere Beatmungs-, ICU- und Krankenhausverweildauer sowie mehr infektiöse Komplikationen hatten.

Glutamin

Septische Patienten, die langfristig rein parenteral ernährt werden, sollten glutaminangereicherte Aminosäurelösungen erhalten.

→ *Empfehlung Grad E* (Evidenzgrad V, Expertenmeinung)

Kommentar. Es existieren keine Studien, welche die parenterale Zufuhr von Glutamin bei septischen Patienten untersucht haben. Sechs Studien haben die parenterale Zufuhr von Glutamin bei Intensivpatienten untersucht [272, 273, 274, 275, 276, 277, 278]. Eine Metaanalyse der Daten [279] zeigte einen positiven Effekt hinsichtlich der Letalität und des Auftretens von Infektionen. Zwei weitere randomisierte kontrollierte Studien bei Patienten nach Knochenmarktransplantationen stützen diese Analyse zusätzlich [276, 278]. In 2 der Studien war der Effekt der parenteralen Glutamingabe am besten bei Patienten zu dokumentieren, die länger als 9–10 Tage parenteral ernährt wurden [272]. Die enterale Gabe von glutaminsupplementierter Ernährung zeigte in der Metasanalyse im Gegensatz zur par-

enteralen Supplementierung jedoch nur eine Reduktion der Infektionen bei Trauma- und Verbrennungspatienten [279].

Insulintherapie

Eine intensivierete Insulintherapie (Schwellenwert von <150 mg/dl ($<8,3$ mmol/l)) sollte bei Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock durchgeführt werden.

→ *Empfehlung: Grad E*

Kommentar. Die günstigen Auswirkungen einer kontinuierlichen intravenösen Insulintherapie zur Herstellung einer Normoglykämie (80–110 mg/dl; 4,4–6,1 mmol/l) ist derzeit bei postoperativen, vorwiegend kardiochirurgischen beatmeten Intensivpatienten gesichert [85], es liegen jedoch keine Daten zur Effektivität dieser Maßnahme bei Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock vor. Bei der Durchführung dieser Therapie ist eine engmaschige und messtechnisch valide Glukosemessung im Vollblut unbedingte Voraussetzung, um eine Hypoglykämie bei den in der Regel analgosedierten Patienten frühzeitig zu erkennen. Eine jüngst durchgeführte Safety-Analyse der VISEP-Studie des Kompetenznetzwerkes Sepsis (SepNet) ergab eine erhöhte Rate von Hypoglykämien ($\leq 2,2$ mmol/l; 40 mg/dl) unter einer intensivierten Insulintherapie (Zielwert: 80–110 mg/dl; 4,4–6,1 mmol/l, die zum Studienabbruch führte. Zurzeit kann eine generelle Empfehlung zur Durchführung einer Insulintherapie zwar ausgesprochen werden, jedoch ist unklar, auf welchen Zielwert diese Patienten eingestellt werden sollten. Die Empfehlungen der Surviving Sepsis Campaign benennen hier einen Schwellenwert von <150 mg/dl ($<8,3$ mmol/l; [144]).

Wenn bei einer intravenösen Ernährung von septischen Patienten trotz intensivierter Insulintherapie keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht werden kann, sollte die intravenöse Zufuhr von Glukose reduziert werden.

→ *Empfehlung Grad E* (Evidenzgrad V, Expertenmeinung)

Ulkusprophylaxe

Die Effektivität einer medikamentösen Stressulkusprophylaxe zur Verhinderung

gastrointestinaler Blutungen ist erwiesen [280, 281, 282, 283], dabei zeigte sich Ranitidin dem Sucralfat in einer Studie überlegen [282]. Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock haben wahrscheinlich ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Stressulkus. Obwohl große randomisierte Studien fehlen, wird eine Stressulkusprophylaxe bei diesem Patientengut empfohlen [144, 257]. Histamin-2-Rezeptorantagonisten sind effektiver als Sucralfat. Für den Einsatz von Protonenpumpeninhibitoren existieren derzeit keine Daten [144]. Die enterale Ernährung kann als unterstützende Maßnahme zur Stressulkusprophylaxe sinnvoll sein, ersetzt sie aber nicht [284].

→ *Empfehlung: Grad E* (Evidenzgrad V, Expertenmeinung)

Bikarbonattherapie

Eine Bikarbonattherapie zum Ausgleich einer hypoperfusionsinduzierten Laktatazidose bei einem pH-Wert $\geq 7,15$ ist bei Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock *nicht* indiziert. Verbesserungen des hämodynamischen Status oder ein rückläufiger Vasopressorbedarf waren in 2 Studien nicht nachweisbar [285, 286]. Studien zur Bikarbonatanwendung bei einem pH-Wert $\leq 7,15$ liegen nicht vor.

→ *Empfehlung Grad D* (gemäß Evidenzgrad IIIb für [285, 286])

Nierenersatzverfahren

Bei Patienten mit akutem Nierenversagen im Rahmen einer schweren Sepsis oder eines septischen Schocks ist ein kontinuierliches venovenöses Nierenersatzverfahren (CVVH) einer intermittierenden Hämodialyse gleichwertig [287, 288]. Eine CVVH kann jedoch für hämodynamisch instabile Patienten besser verträglich sein.

→ *Empfehlung Grad C* (gemäß Evidenzgrad IIa für [287])

Blutprodukte

Ein Transfusionstrigger von 7,0 g/dl (4,4 mmol/l) führt nicht zu einer erhöhten Letalität bei kritisch Kranken [289]. Bei Patienten mit schwerer Sepsis führt

eine Bluttransfusion zwar zu einem Anstieg des O₂-Angebots, nicht aber zu einer Zunahme des O₂-Verbrauchs [290, 291]. Bei normalisierter Gewebepfusion und in Abwesenheit einer klinisch relevanten koronaren Herzerkrankung oder Blutung sollte eine Behandlung mit Erythrozytenkonzentraten nur erfolgen, wenn der Hämoglobinwert unter 7,0 g/dl (4,4 mmol/l) fällt. Dabei sollte der Hämoglobinwert auf 7,0–9,0 g/dl (4,4–5,6 mmol/l) angehoben werden. (Zum Erythrozytenersatz bei schwerer Sepsis oder septischem Schock und *beeinträchtigter* Gewebepfusion s. Abschnitt „Hämodynamische Stabilisierung“; [144]).

→ *Empfehlung Grad E* (Evidenzgrad V: Expertenmeinung)

Erythropoetin

Erythropoetin kann bei Intensivpatienten den Bedarf an Erythrozytenkonzentraten vermindern; die Prognose wird dabei nicht beeinflusst [292, 293]. Studien an Patienten mit schwerer Sepsis bzw. septischem Schock liegen zurzeit nicht vor. Erythropoetin wird zur Therapie einer sepsisassoziierten Anämie *nicht* empfohlen, jedoch kann die Gabe bei diesen Patienten erwogen werden, wenn eine andere Indikation (z. B. Anämie bei Niereninsuffizienz) für Erythropoetin vorliegt [144].

→ *Empfehlung Grad E* (Evidenzgrad V: Expertenmeinung)

Fresh Frozen Plasma zur Korrektur abnormer Gerinnungsparameter

Es gibt keine Indikation für eine routinemäßige Anwendung von Fresh Frozen Plasma (FFP) in Abwesenheit einer klinisch manifesten Blutungsneigung [294]. Die Gabe von FFP zur Korrektur von abnormen Gerinnungsparametern bei Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock kann *nicht* empfohlen werden.

→ *Empfehlung Grad E* (Evidenzgrad V: Expertenmeinung)

Sedation, Analgesie und neuromuskuläre Blockade

Unter Verwendung von Sedierungsprotokollen, in denen sowohl die Ziele der Sedierung für den individuellen Patienten hinterlegt als auch tägliche Sedierungspausen zur aktuellen Titration der Dosis

festgelegt werden, können Beatmungsdauer, Liegedauer und die Tracheotomiehäufigkeit [69, 295] bei Intensivpatienten reduziert werden. Der Einsatz von Sedierungsprotokollen wird daher auch bei Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock empfohlen, obwohl zurzeit keine randomisierten Studien vorliegen.

→ *Empfehlung: Grad E* (Evidenzgrad V: Expertenmeinung)

Muskelrelaxantien sollten wenn immer möglich in der Behandlung von Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock vermieden werden [144], da die Anwendung von Muskelrelaxantien mit einem erhöhten Risiko ITS-erworbener Paresen assoziiert ist [296, 297, 298, 299, 300, 301].

→ *Empfehlung Grad E* (Evidenzgrad V: Expertenmeinung)

Korrespondierender Autor

Dr. F. Brunkhorst

Deutsche Sepsis-Gesellschaft e.V.,
c/o Universitätsklinikum Jena
Erlanger Allee 101, 07747 Jena
frank.brunkhorst@med.uni-jena.de

Interessenkonflikt. Es besteht kein Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor versichert, dass keine Verbindungen mit einer Firma, deren Produkt in dem Artikel genannt ist, oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, bestehen. Die Präsentation des Themas ist unabhängig und die Darstellung der Inhalte produktneutral.

Danksagung. Unser besonderer Dank gilt Frau PD Dr. I. Kopp und PD Dr. A. Bauhofer, Marburg, von der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), welche die Entwicklung der vorliegenden Leitlinien methodisch begleitet haben und Herrn Dr. F. Bloos, Jena, welcher die Redaktionsarbeit begleitet hat. Das Leitlinienprojekt wurde vom Deutschen Kompetenznetzwerk Sepsis (SepNet), gefördert vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), Förderkennzeichen 01KI 0106, unterstützt.

Literatur

2. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group (1995) ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 345: 669–685

3. Sackett DL (1989) Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. *Chest* 95 (Suppl): 2S–4S
4. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M (2003) The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 348: 1546–1554
10. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM et al. (1995) The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA* 274: 639–644
11. ACCP/SCCM Consensus Conference Committee (1992) Definition for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 20: 864–874
12. Zeni F, Freeman B, Natanson C (1997) Anti-inflammatory therapies to treat sepsis and septic shock: a reassessment. *Crit Care Med* 25: 1095–1100
33. Singh N, Rogers P, Atwood CW, Wagener MM, Yu VL (2000) Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. *Am J Respir Crit Care Med* 162: 505–511
36. Luyt CE, Chastre J, Fagon JY (2004) Value of the clinical pulmonary infection score for the identification and management of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 30: 844–852
42. Llewellyn M, Cohen J (2001) Diagnosis of infection in sepsis. *Intensive Care Med* 27 (Suppl 1): S10–S2
83. Heyland DK, Novak F, Drover JW, Jain M, Su X, Suchner U (2001) Should immunonutrition become routine in critically ill patients? A systematic review of the evidence. *JAMA* 286: 944–953
85. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F et al. (2001) Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 345: 1359–1367
119. de Jonge E, Schultz MJ, Spanjaard L et al. (2003) Effects of selective decontamination of digestive tract on mortality and acquisition of resistant bacteria in intensive care: a randomised controlled trial. *Lancet* 362: 1011–1016
144. Dellinger RP, Carlet J, Masur H et al. (2004) Surviving sepsis campaign for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 32: 858–872
145. Paul M, Benuri-Silbiger I, Soares-Weiser K, Leibovici L (2004) Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 328: 668
167. 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
172. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R (2004) A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 350: 2247–2256
173. Schierhout G, Roberts I (1998) Fluid resuscitation with colloid or crystalloid solutions in critically ill patients: a systematic review of randomised trials. *BMJ* 316: 961–964
175. Meier-Hellmann A (2000) Hämodynamische Stabilisierung in der Sepsis. *Anästhesiol Intensivmed* 41: 601–613

Hier steht eine Anzeige.



Anhang

Anmerkung

Leitlinien gelten für Standardsituationen und berücksichtigen die aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse. Durch die Leitlinien soll die Methodenfreiheit des Arztes nicht eingeschränkt werden. Die vorliegenden Leitlinien wurden von den Autoren mit größter Sorgfalt erarbeitet, dennoch kann für die Richtigkeit – insbesondere von Dosierungsangaben – keine Verantwortung übernommen werden.

Mitglieder der Leitlinienkomitees

Leitung: K. Reinhart, Jena

Redaktion und Koordination: F.M. Brunkhorst, Jena

Moderation: I. Kopp, Marburg, A. Bauhofer, Marburg

Teilnehmer: K. Reinhart, F. M. Brunkhorst, M. Bauer, F. Bloos, H.-G. Bone, H. Gerlach, M. Gründling, G. Kreyman, P. Kujath, G. Marggraf, G. Marx, K. Mayer, A. Meier-Hellmann, C. Peckelsen, C. Putensen, M. Quintel, M. Ragaller, R. Rossaint, F. Stüber, N. Weiler, T. Welte, K. Werdan

Unter Mitwirkung der

Deutschen Gesellschaft für Chirurgie (DGCH; [P.K.]), Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Notfallmedizin (DGA; [R.R.]), Deutschen Gesellschaft für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie (DGHTG; [G.M.]), Deutschen Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIN; [G.K.]), Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL), Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM; [G.K.]), Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC), Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN), Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK; [K.W.]), Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM; [K.W.]

Verabschiedet von den Vorständen der beteiligten Fachgesellschaften am 15.12.2005.

Mit Unterstützung des Kompetenznetzwerkes Sepsis (SepNet), gefördert vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), Förderkennzeichen: 01 KI 0106.

Hinweis

Das komplette Literaturverzeichnis und der Methodenreport können auf der Homepage der AWMF (<http://awmf.org>) und der DSG (<http://www.sepsis-gesellschaft.de>) eingesehen werden.

176. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P et al. (1995) A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO2 Collaborative Group. *N Engl J Med* 333: 1025–1032
184. Bellomo R, Chapman M, Finfer S, Hickling K, Myburgh J (2000) Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo-controlled randomised trial. Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group. *Lancet* 356: 2139–2143
188. Marik PE (2002) Low-dose dopamine: a systematic review. *Intensive Care Med* 28: 877–883
202. Acute Respiratory Distress Syndrome Network (2000) Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 342: 1301–1308
214. Ely EW, Baker AM, Dunagan DP et al. (1996) Effect on the duration of mechanical ventilation of identifying patients capable of breathing spontaneously. *N Engl J Med* 335: 1864–1869
218. Annane D, Sebille V, Charpentier C et al. (2002) Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 288: 862–871
224. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF et al. (2001) Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 344: 699–709
227. European Medicines Agency (2005) Committee for Medicinal Products for Human Use. <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pr/12130705en.pdf>
229. Pildal J, Gotsche PC (2004) Polyclonal immunoglobulin for treatment of bacterial sepsis: a systematic review. *Clin Infect Dis* 39: 38–46
231. Heyland DK, Dhaliwal R, Suchner U, Berger MM (2005) Antioxidant nutrients: a systematic review of trace elements and vitamins in the critically ill patient. *Intensive Care Med* 31: 327–337
287. Kellum JA, Angus DC, Johnson JP et al. (2002) Continuous versus intermittent renal replacement therapy: a meta-analysis. *Intensive Care Med* 28: 29–37
289. Hébert PC, Wells G, Blajchman MA et al. (1999) A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 340: 409–417

Das komplette Literaturverzeichnis ...

... finden Sie in der elektronischen Version dieses Beitrags unter [DerInternist.de](http://www.internist.de)
DOI s00108-006-1595-x