

# SIRS, Sepsis und Multiorganversagen

*M. Fresenius*

**24.1 SIRS und Sepsis – 454**

**24.2 Fieber – 473**

**24.3 Multiorganversagen (MOV) – 474**

**24.4 Erworbene Muskelschwäche des Intensivpatienten im Rahmen  
von Sepsis/MOV – 479**

**Ausgewählte Literatur – 481**

**Historie**

- 1909 Beschreibung einer E.-coli-Sepsis durch Jakob
- 1914 Erstbeschreibung durch Schottmüller: die Sepsis als ein Herd innerhalb des Körpers, von dem kontinuierlich oder periodisch pathogene Bakterien in den Blutkreislauf ausgeschüttet werden!
- 1992 Erstmalige Definition von SIRS, Sepsis und schwerer Sepsis durch eine internationale Konsensuskonferenz
- 2000 Schuster und Müller-Werden definieren Sepsis neu: Gesamtheit der lebensbedrohlichen, klinischen Krankheitserscheinungen und pathophysiologischen Veränderungen als Reaktion auf die Aktion pathogener Keime und ihrer Produkte, die aus einem Infektionsherd in den Blutstrom eindringen, die große biologische Kaskadensysteme und spezielle Zellsysteme aktivieren und die Bildung und Freisetzung humoraler und zellulärer Mediatoren auslösen
- 2001 Erstmaliger Nachweis einer Mortalitätsreduktion durch eine medikamentöse Sepsistherapie (Protein C) in einer großen internationalen Studie (PROWESS-Studie von Bernard et al. 1997)
- 2003 Levy et al. (2003) stellen das PIRO-Konzept vor (PIRO = Predisposition, Insult Infection, Response und Organ Dysfunction). Danach wird »Sepsis« anhand von vier Kriterien klassifiziert:
- nach Prädispositionsbedingungen
  - Natur der Erkrankung
  - Schwere der Wirtsreaktion
  - Grad der gleichzeitigen Organdysfunktion
- 2004 erste Leitlinien-Veröffentlichung der »Surviving Sepsis Campaign Guidelines (SSC) for Management of Severe Sepsis and Septic Shock«. Update der Leitlinie in den Jahren 2007 und 2012

**24.1 SIRS und Sepsis****24.1.1 Definitionen****SIRS**

Nach der Konsensuskonferenz des American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine (ACCP/SCCM) im Jahr 1992 handelt es sich bei der SIRS um eine systemische inflammatorische Antwort auf verschiedene Schädigungen (Pankreatitis, schweres Trauma, Ischämie, große Weichteilverletzung etc.), die durch folgende Kriterien gekennzeichnet sind (mindestens **2 der nachfolgenden 4 Kriterien** müssen für SIRS-Definition erfüllt sein):

- Temperatur  $\geq 38^\circ\text{C}$  oder  $< 36^\circ\text{C}$
- Tachykardie  $\geq 90$  Schläge/min

- respiratorische Insuffizienz (eines der folgenden 4 Kriterien)
  - Tachypnoe mit Atemfrequenz  $\geq 20/\text{min}$
  - Hyperventilation  $p_a\text{CO}_2 \leq 33$  mmHg (bei Spontanatmung)
  - $p_a\text{O}_2 < 75$  mmHg (bei Spontanatmung) oder
  - $p_a\text{O}_2/F_i\text{O}_2 \leq 250$  (bei maschineller Beatmung und fehlender pulmonaler Vorerkrankung)
- Leukozyten  $\geq 12.000/\mu\text{l}$  oder  $< 4000/\mu\text{l}$  oder  $> 10\%$  unreife neutrophile Granulozyten

➤ **Neben der Veränderung der Leukozytenzahl findet man bei der Sepsis oft einen Abfall der Thrombozytenzahl (DD: HIT II) und der Antithrombin-Konzentration (AT III). Sobald eine septische Dysfunktion der Leber eintritt, kommt es zu einer Gerinnungssynthese-störung mit Abfall des Quick-Wertes!**

**Anmerkung:** Bei immunsupprimierten Patienten, z. B. nach Organtransplantation sind die Kriterien »Temperaturerhöhung« und »Leukozytose/Leukopenie« nicht verwertbar. Gleiches gilt für das Kriterium »Temperaturerhöhung« bei Hämofiltration. In besonderen Fällen wird die Diagnose »Sepsis« mittels invasiven Monitorings gestellt bzw. erhärtet (HZV  $\uparrow$  und SVR  $\downarrow$ ).

**Sepsis**

Unter Sepsis versteht man die **systemische inflammatorische Antwort** (SIRS) auf eine vermutete oder nachgewiesene **Infektionsquelle** bzw. eine überschießende Aktivierung von primär protektiven Defensivsystemen des septischen Patienten im Sinne einer »host defence failure disease«.

! **Die Begriffe Sepsis-Syndrom und Septikämie sind verlassen worden!**

**Schwere Sepsis**

»Schweren Sepsis« = Sepsiskriterien und Zeichen der **Organdysfunktion**, **Hypoperfusion** oder die septisch induzierte **Hypotension**. Verminderte Organperfusion  $\rightarrow$  Laktatazidose (gestörte hepatische Laktat-Clearance), Oligurie, Störungen der Bewusstseinslage:

- **metabolische Azidose:** Laktat  $> 20$  mg/dl
- **Oligurie:** Urinausscheidung  $< 30$  ml/h oder  $< 0,5$  ml/kg/h länger als 2 h persistierend

- **Enzephalopathie:** akute Verwirrtheit und Bewusstseinsstörungen
- **Thrombozyten** <100.000/µl oder Thrombozytensturz (>30 % Abfall innerhalb 24 h), DD: HIT II, die jedoch auch bei septischen Patienten während einer längeren intensivmedizinischen Behandlung sekundär auftreten kann.

## Septischer Schock

Beim septischen Schock bestehen Zeichen von Sepsis und arterieller Hypotension (systolischer Blutdruck <90 mmHg oder Blutdruckabfall >40 mmHg vom Ausgangswert und Dauer >1 h) trotz ausreichender Volumensubstitution, begleitet von verminderter Organperfusion oder Organdysfunktion.

### 24.1.2 Prävalenz

- Die Prävalenz der Sepsis beträgt nach Daten der SepNet-Vereinigung ca. 12,4 % bei allen Intensivpatienten (16 % an Unikliniken und 8 % in kleineren Häusern).
- Die Prävalenz der schweren Sepsis und des septischen Schocks gemeinsam betrug auf deutschen Intensivstationen 11 %.
- Etwa 6 % der Patienten mit SIRS erleiden einen septischen Schock mit sehr hoher Letalität (>80 %).
- Nach einer Erhebung des Kompetenzzentrums Sepsis muss in Deutschland pro Jahr mit 154.000 Fällen gerechnet werden. Ca. 60.000 Tode/Jahr in Deutschland durch Sepsis. Damit steht die Sepsis an 3. Stelle der häufigsten Todesursachen. Die direkten Behandlungskosten belaufen sich auf ca. 1,8 Mio. Euro.

### 24.1.3 Sepsisursachen

- intraabdominelle Infektionen z. B. nach Magenperforation, perforierte Sigmadivertikulitis, Cholezystitis, postoperativ, ...
- Pneumonie (nosokomial, ventilatorassoziiert)
- katheter- oder »device«-assoziierte Infektion
- Urosepsis

■ **Tab. 24.1** Mortalitätsraten von SIRS, Sepsis und septischen Schock

Diagnose	DRG-Kodierung	Mortalität (%)
SIRS	R65.0	9,8
Schwere Sepsis	R65.1	41,4
Septischer Schock	R57.2	60,4
Alle Diagnosen		27,7

- schwere Haut- und Weichteilinfektionen
- postoperative Wundinfektionen
- Sinusitis etc.

### 24.1.4 Mortalität

Die Mortalität der Sepsis ist variabel und hängt von der Ursache und dem Ausmaß der Entzündung ab (Levy et al. 2012). Dies findet im DRG-System Berücksichtigung. ■ Tab. 24.1 zeigt die Mortalitätsraten in Abhängigkeit vom Entzündungsausmaß.

**Anmerkung:** Die Mortalität bei Kindern liegt bei 2–10 % (Krankenhaus-Mortalität bei schwerer Sepsis bei vorher gesunden Kindern bei 2 % und 8 % bei chronisch kranken Kindern)

### 24.1.5 Fulminante Verlaufsformen

- **Meningokokkensepsis**, ggf. mit bilateralen Nebennierenblutungen (Waterhouse-Friedrichsen-Syndrom) und Verbrauchskoagulopathie (DIC)
- **Sepsis nach Splenektomie** »overwhelming postsplenectomy infection syndrome« = **OPSI-Syndrom**) aufgrund Störung der Phagozytose des RES (Störung der lienalen Synthese eines Tetrapeptids namens Tuftsin)
- **toxisches Schocksyndrom** (»toxic shock syndrome«, TSS):
  - toxisches Schocksyndromtoxin 1 (**TSST-1**) durch Invasion von **Staphylococcus aureus** aus dem vaginalen Bereich bei menstruierenden Frauen (Tampon) oder Wundinfektion → Bildung von Enterotoxin F; zurzeit

die einzige Indikation für die Gabe von Immunglobulinen bei Sepsis → Immunsuppression auf die Makrophagen und Downregulation der gesteigerten SIRS-Reaktion; kein direkter Effekt des Immunglobulins auf den verursachenden Erreger!

- **Streptokokken-assoziiertes toxisches Schocksyndrom** durch Enterotoxine von Bakterien der Gruppe-A-Streptokokken (GAS) bei nekrotisierender Fasziitis oder Myositis (in 60 % der Fälle)

### 24.1.6 Klinik

- **arterielle Hypotonie** bei intravasaler Hypovolämie mit ausgeprägten generalisierten Ödemen und eingeschränkter Urinproduktion → positive Flüssigkeitsbilanz (>20 ml/kg KG)
- **Tachykardie mit und ohne Fieber**, evtl. Hypothermie
- **periphere Durchblutungsstörungen** mit verlangsamter kapillarer Füllung und marmoriertem Hautstatus
- Zeichen der **Organdysfunktionen**:
  - veränderter mentaler Status
  - Oligurie bis Anurie und Azotämie
  - Hyperglykämie >140 mg/dl bei fehlendem Diabetes mellitus
  - Hyperbilirubinämie (Gesamtbilirubinämie >4 mg/dl)
  - Ileus mit fehlenden Darmgeräuschen
- **Laborveränderungen**:
  - Leukozytose/Leukopenie mit reaktiver Linksverschiebung
  - CRP- und Procalcitonin-Erhöhung (mehr als 2 Standardabweichungen vom Normalwert!)
  - Hyperlaktatämie und Hypophosphatämie
  - Thrombozytensturz
  - Antithrombinabfall, sekundärer Quick-Abfall
- **Die frühzeitige Diagnosestellung »Sepsis« und der sofortige Therapiebeginn sind bezüglich der Mortalitätsrate als günstig anzusehen!**

### 24.1.7 Pathophysiologie

Sepsis ist die Auswirkung einer komplexen Interaktion zwischen den die Infektion hervorrufenden Mikroorganismen auf der einen Seite und dem Immunsystem, der resultierenden Entzündungsreaktion sowie der Gerinnung des Patienten auf der anderen Seite.

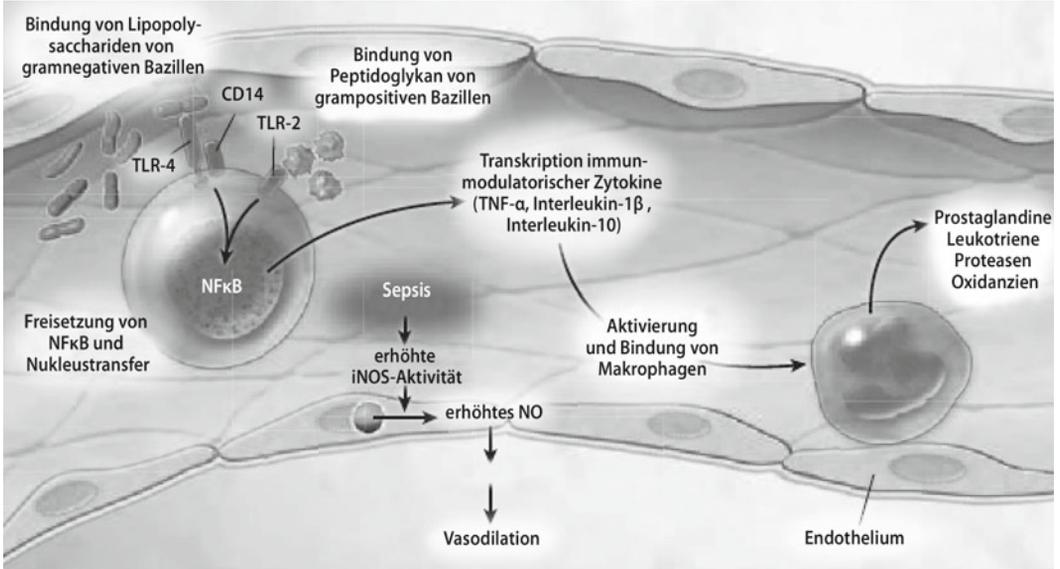
Es kommt zu Beginn der Sepsis zu einer Aktivierung körpereigener plasmatischer (Mediatoren, Gerinnung) und zellulärer (Endothel, Makrophagen, Granulozyten, Thrombozyten) Systeme mit überschießender Reaktion. Initiiert wird die Reaktion durch Bindung von grampositiven (Proteoglykane) und gramnegativen (Lipopolysaccharide) Bakterienbestandteilen an sog. **Toll-like-Rezeptoren** (TLR-2 und -4). Daraus resultiert die Bildung von **proinflammatorischen Zytokinen** wie Tumornekrosefaktor (TNF- $\alpha$ ) und Interleukin-1 $\beta$  sowie von antiinflammatorischen Zytokinen wie z. B. Interleukin-4 und -10.

Die Syntheserate des Mediators TNF- $\alpha$  ist von der genetischen Disposition des Patienten (TNF-Polymorphismus) abhängig → diese Tatsache könnte eine Erklärung für die unterschiedliche Ausprägung der Sepsis sein.

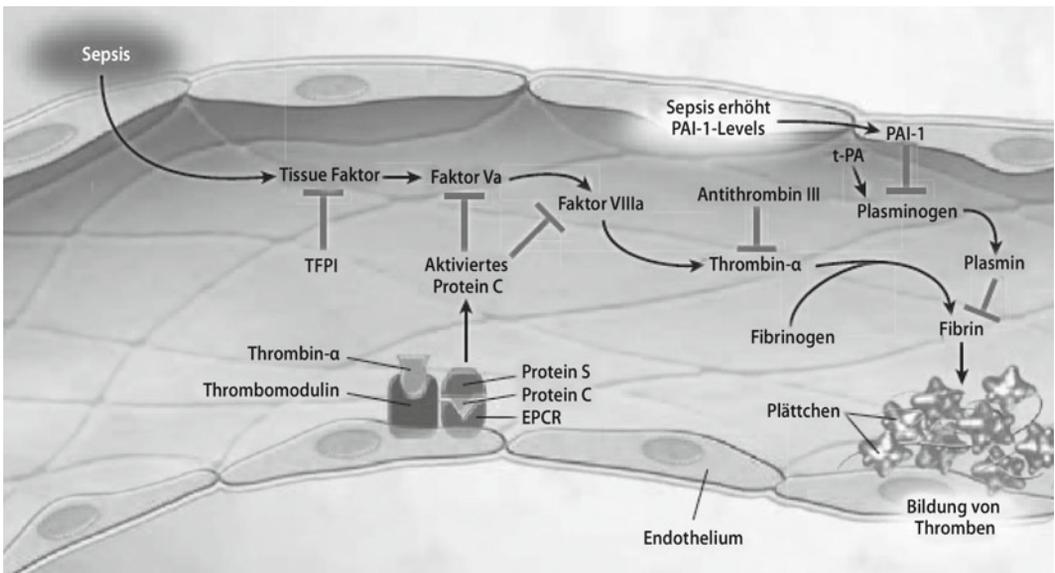
Die proinflammatorischen Zytokine aktivieren die neutrophilen Granulozyten und das Endothel → **Up-Regulation der Adhäsionsmoleküle** (Leukozytäre Integrine CD 11/CD 18 und endotheliale Adhäsionsmoleküle wie z. B. E-, P-Selektine sowie ICAM-1 und -2 auf der Endothelzelle und L-Selektine auf Granulozyten sowie VCAM-1 auf Lymphozyten) → verstärkte **Interaktion von Endothel und aktivierten Leukozyten** mit Leukozytenadhäsion, Leukozytenrolling, Leukozytensticking und anschließender Penetration der Leukozyten ins Gewebe entlang der ansteigenden Interleukinkonzentration bzw. abfallenden pO<sub>2</sub>-Gewebskonzentrationen → letztlich resultiert hieraus eine systemische **Vaskulitis/Endothelitis**.

Die Störung der endothelialen Integrität und Funktion führt zu einer vaskulären Permeabilitätsänderung mit kapillarem »Leak« → proteinreiches **interstitielles Ödem** und **intravasale Hypovolämie**.

Die überschießende **NO-Produktion** (Aktivierung der induzierbaren NO-Synthetase (iNOS))



■ **Abb. 24.1** Pathogenese der Sepsis: Beeinflussung des zellulären und humoralen Immunsystems



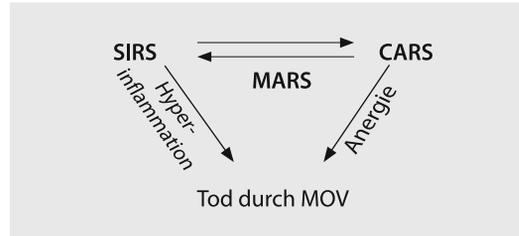
■ **Abb. 24.2** Pathogenese der Sepsis: Beeinflussung der Gerinnung

durch IL-1 und -6, Endotoxin und TNF- $\alpha$ ) führt zur **systemischen Vasodilatation** mit Abfall des Perfusionsdrucks und Gewebshypoperfusion.

■ **Abb. 24.1** und ■ **Abb. 24.2** zeigen die Pathogenese der Sepsis im Hinblick auf die Beeinflussung des zellulären und humoralen Immunsystems (■ **Abb. 24.1**) und auf die Gerinnung (■ **Abb. 24.2**).

Neben Veränderungen des Immunsystems kommt es zu einer Imbalance von prokoagulatorischen und antikoagulatorischen Faktoren. Durch Lipopolysaccharidstimulation bilden die Endothelzellen vermehrt »**tissue factor**«, wodurch die Gerinnung aktiviert wird → Störung der Mikrozirkulation durch Bildung von Mikrothromben mit Ge-

fahr der/des MODS/MOV und Störung der Makrozirkulation aufgrund einer reduzierten kardialen Pumpfunktion, eines erniedrigten systemvaskulären Widerstandes und einer ausgeprägten Hypovolämie infolge »capillary leak syndrome«. In der Sepsis kommt es zu einer Reduktion des Protein-C-Spiegels → Störung der Fibrinolyse und Thrombenbildung aufgrund einer fehlenden Thrombin-Thrombomodulin-Stimulation (fehlender Abbau von Faktor V und VIII; ■ Abb. 24.2).



■ Abb. 24.3 Wechselnder Ablauf von SIRS und CARS = MARS

### 24.1.8 Gegenspieler des SIRS

Nach einer initialen proinflammatorischen Phase kommt es zu einer Gegenreaktion mit einer kompensatorischen antiinflammatorischen Antwort (CARS). Diese Antwort kann überschießend sein und zur Immunsuppression bzw. Anergie führen.

Der Immunstatus kann anhand folgender Faktoren bestimmt werden:

- Interleukin-6-Spiegel
- Ausmaß der HLA-DR-Expression (Immunstimulation durch GM-CSF-Gabe zur Steigerung der Immunantwort oder Gabe von APC im Rahmen der Hyperfibrinolyse)
- ex vivo TNF-Anstieg nach LPS-Gabe

### CARS (»compensatory antiinflammatory response syndrome«)

- von Bone eingeführter Begriff, gekennzeichnet durch antiinflammatorische Mediatoren wie z. B. Interleukin-4, IL-10, IL-13, IL-Rezeptorantagonisten oder durch Mediatoren, die sowohl proinflammatorisch als auch antiinflammatorisch wirken, wie z. B. IL-6 und IL-8
- klinische Manifestation als Anergie und erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Infektionen. Die Immunparalyse ist laborchemisch gekennzeichnet durch:
  - monozytäre HLA-DR-Expression <30%
  - reduzierte endotoxininduzierte TNF- $\alpha$ - und IL-6-Sekretion (ex vivo)

### MARS (»mixed antagonistic response syndrome«)

Der wechselnde Ablauf von SIRS und CARS wird als MARS bezeichnet (■ Abb. 24.3).

### 24.1.9 Funktionsstörungen

- **hyperdynamer Kreislauf** (»cardiac index« CI >4,0 l/min/m<sup>2</sup>) mit Tachykardie bei normalem oder niedrigem Blutdruck (HZV steigt jedoch dem SVR entsprechend nicht adäquat an)
- **reduzierter peripherer Systemwiderstand** (SVR <800 dyn  $\times$  s  $\times$  cm<sup>-5</sup>) → periphere Mikrozirkulationsstörungen: Vasodilatation bei Fehlregulation und Dichteabnahme der  $\alpha$ -Adrenorezeptoren bei simultan erhöhter NO-Freisetzung
- **Störungen der Kontraktilität** (septische Kardiomyopathie) mit links- und rechtsventrikulären Dyskinesien und erhöhten enddiastolischen und endsystolischen Volumina, LVEF ↓, LWSI ↓ infolge »myocardial depressant factor« (MDF, Molekulargewicht 10–30  $\times$  10<sup>6</sup> → Elimination durch Hämofiltration)
- Der PCWP liegt trotz eingeschränkter Pumpfunktion bei septischen Patienten meist <8 mmHg.
- Der »myocardial depressant factor« scheint mit dem TNF- $\alpha$  identisch zu sein, da die Gabe eines Anti-TNF-Antikörpers die Myokardkontraktilität fast vollständig wiederherstellt.
- Eine weitere myokarddepressive Wirkung wird durch Toxine (z. B. Endotoxin), Downregulation der  $\beta$ -Rezeptoren sowie einen fraglichen metabolischen Defekt der Myozyten angenommen.
- Störung der Gewebsoxygenierung bzw. der O<sub>2</sub>-Extraktion → gemischtvenöse Sättigung ↑ vermehrte Diffusionsstrecke durch interstitielle Flüssigkeitsvermehrung, zellulärem Defekt der Aufnahme und der mitochondrialen Verwertung des Sauerstoffs infolge Entkoppelung der

oxidativen Phosphorylierung (»**zytotoxische Hypoxie**«), Ausfall der Perfusionssteuerung nach metabolischen Erfordernissen → lineare Abhängigkeit der O<sub>2</sub>-Aufnahme vom O<sub>2</sub>-Angebot bei septischen Patienten mit deutlich reduziertem O<sub>2</sub>-Angebot

- Störung der **Gefäßpermeabilität** → intravasale Hypovolämie und generalisierte Ödembildung
  - Steigerung der **Darmpерmeabilität mit bakterieller Translokation**
  - **Nierenfunktionsstörung**: prärenales ANV, bedingt durch Hypovolämie oder tubuläre Nekrosen, Verminderung des renalen Blutflusses bzw. der glomerulären Filtration
  - **Störungen der Hämostase**: Störung der plasmatischen Gerinnung und **Thrombozytopenie**, evtl. DIC (Thrombozyten ↓, Fibrinogen ↓) mit reaktiver Fibrinolyse (AT III ↓, TZ ↑, D-Dimere ↑)
  - **Neurologische Störungen**:
    - **Septische Enzephalopathie** mit Wahrnehmungs- und Konzentrationsstörungen, Inzidenz: ca. 23 % der septischen Patienten, Ursache u. a. wahrscheinlich erhöhte Spiegel an Cholinsäure mit exzitatorischer Wirkung auf N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptoren (von aktivierten Makrophagen im Rahmen des Tryptophanmetabolismus synthetisiert). Daneben spielen eine gestörte Blut-Hirn-Schranke, Aminosäureimbilanzen, arterielle Hypotonie mit reduziertem CPP sowie direkte Effekte der inflammatorischen Mediatoren eine Rolle
  - »**critical illness polyneuropathy**« (axonale Degeneration) im Spätstadium der Sepsis
- ggf. Messung der Leberperfusion mit LiMON-System zur frühzeitigen Erfassung einer hepatischen Dysfunktion
  - **infektiologisches Monitoring**: Abstriche, Blutkulturen (3-mal 2 Blutkulturpaare)
  - **laborchemisches Monitoring**:
    - Blutbild (Leukopenie oder Leukozytose und Linksverschiebung im Differenzialblutbild, toxische Granulationen der Neutrophilen)
    - frühzeitiger Abfall der Thrombozyten (DD: HIT II) und des Antithrombins
    - CRP- (HWZ: 24 h) und **Procalcitonin-Anstieg (PCT)** (Grad-2C-Empfehlung): HWZ von 24 h, Sensitivität: 89–96 % und Spezifität: 78–94 % (nach Brunkhorst 2004), unabhängig von therapeutischen Interventionen wie z. B. Hydrokortisontherapie (im Gegensatz zu Zytokinen). Durch die regelmäßige PTC-Bestimmung kann die eingeleitete Antibiotikatherapie frühzeitig beendet werden (ca. 3,5 Tage früher; Nobre et al. 2008) → Reduktion der Antibiotikakosten und Vermeidung von Resistenzen. Die Bewertung der PCT-Konzentrationen kann aus ■ Tab. 24.2 entnommen werden. **Cave**: PCT-Konzentrationen können auch ohne Infektion erhöht sein:
      - bei schwerem kardiogenem Schock
      - bei schweren Störungen der Organdurchblutung
      - bei Bronchialkarzinom oder C-Zell-Karzinom der Schilddrüse
      - nach schwerem Trauma oder großer Operation
      - nach schweren Verbrennungen
    - Bestimmung des **Serumlaktats**: Eine prognostisch relevante Hyperlaktatämie kann bedingt sein durch eine(n):
      - erniedrigte hepatische Laktat-Clearance
      - metabolischen zellulären Defekt (»cytotoxic hypoxia«) und
      - allgemeine Gewebshypoxie durch Mikro-zirkulationsstörungen
    - Serum-Phosphat → Hypophosphatämie
    - Blutzucker → Hyperglykämie
    - Bestimmung von **IL-6** und **Lipopolysaccharid-bindendem Protein (LBP)** mittels

### 24.1.10 Monitoring

- arterielle Druckmessung über PiCCO- oder separates Arteriensystem
- **erweitertes Kreislaufmonitoring** (HZV, SVR, intrathorakales Blutvolumen [ITBV] und extravaskuläres Lungenwasser [EVLW]) mit **PiCCO-System** der Fa. Pulsion oder EV1.000-System von Fa. Edwards
- evtl. intramukosale pHi-Messung

■ Tab. 24.2 Procalcitoninwerte und Sepsis

PCT-Konzentration (ng/ml)	Bewertung
<0,5	Sepsis unwahrscheinlich (Normalbereich), Virusinfektion, Lokal- oder chronische Infektion jedoch möglich
0,5–2	Sepsis möglich, schwere Sepsis unwahrscheinlich
2–10	Bakterielle Sepsis wahrscheinlich
>10	Schwere bakterielle Infektion wahrscheinlich

■ Tab. 24.3 Infektions- und Entzündungsparameter. (Adaptiert nach Brunkhorst 2005)

Marker	Sensitivität für Entzündung	Spezifität für Infektion	Anwendungshäufigkeit in Deutschland
Temperatur	+++	+	100 % Routine
Leukozyten	+++	+	>90 % Routine
CRP	++	++	>90 % Routine
PCT	+	+++	ca. 20 % Routine ca. 25 % manchmal ca. 50 % nie
LBP	++	++	ca. 5 % Routine ca. 8 % manchmal ca. 85 % nie
IL-6	+++	+	ca. 5 % Routine/ca. 8 % manchmal ca. 75 % nie

Der klinische breite Einsatz der oben genannten Parameter nimmt von oben nach unten ab!

IMMULITE-System (beide in der Sepsis und auch bei Lokalinfectionen frühzeitig erhöht); HWZ: 30–60 min

- in Zukunft evtl. Bestimmung mittels PCR-Echtzeittechnik von 2 **Mikro-RNA-Moleküle (miR-150 und miR-4772-5p-iso)**, die im Zellkern bestimmen, welche Gene in Proteine umgesetzt werden sollen oder genauer gesagt welche nicht. Mit deren Hilfe kann eine Sepsis von einer SIRS unterschieden werden. Die Spezifität liegt bei 90,5 % und die Sensitivität bei 81,8 %!

■ Tab. 24.3 gibt einen Überblick über aktuelle Entzündungsmarker und deren klinische Verbreitung.

### 24.1.11 Quantifizierung des Ausmaßes der Sepsis

Anhand von

- APACHE-II-Score
- Sepsis-Score nach Elebute und Stoner (Beurteilung von 4 Gruppen: Infektzeichen, Pyrexie, Organversagen und Laborparameter)
- SAPS II
- SOFA-Score (► Kap. 40)

➤ Zur Verlaufsbeurteilung sollte täglich mindestens einmal eine Score-Erfassung durchgeführt werden.

### 24.1.12 Therapie

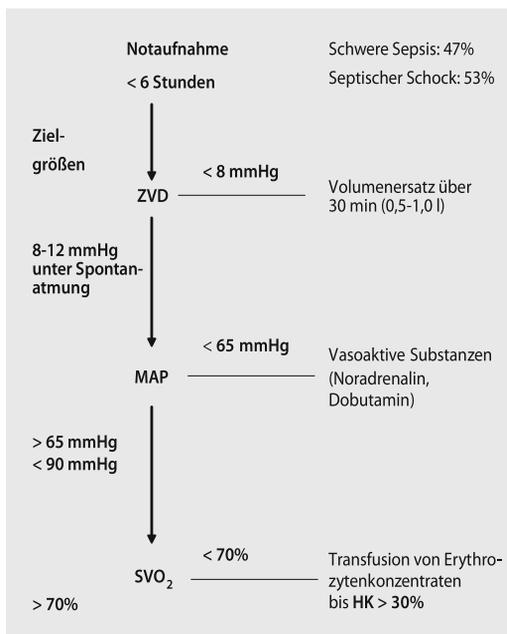
In den neuesten Sepsis-Leitlinien 2012 der Sepsis Surviving Campaign wurden folgende Themen behandelt:

- initiale »Resuscitation«
- Screening auf Sepsis und Verbesserung der Therapiekonzepte im Krankenhaus
- Diagnostik
- antimikrobielle Therapie
- Beseitigung der Sepsisursache
- Infektionsprävention
- Flüssigkeitstherapie
- Vasopressoren
- Inotropika-Therapie
- Kortikosteroide
- Blutprodukte
- Immunglobuline
- Selen-Applikation
- Protein C-Applikation
- mechanische Beatmung bei sepsisinduziertem ARDS
- Sedierung, Analgesie und neuromuskuläre Blockade in Sepsis
- Blutzuckerkontrolle
- Nierenersatzverfahren
- Bikarbonat-Applikation
- Thromboseprophylaxe
- Stressulcusprophylaxe
- Ernährung
- Behandlungsziele formulieren!

In der neuen Leitlinie 2012 wurden 10 Empfehlungen im Evidenzgrad erhöht (upgrade), 13 wurden zurückgestuft (downgrade) und 27 Maßnahmen wurden neu bewertet.

#### »Initiale Resuscitation«

- frühzeitige Stabilisierung des Kreislaufs (1C-Empfehlung) innerhalb von 6 h (»time is tissue!«) nach Sepsisbeginn bei septischen Patienten mit Gewebshypoperfusion und Blutlaktatwerten  $\geq 4$  mmol/l (= 36 mg/dl) → signifikante Reduktion der Mortalität um 16 % (46,5 vs. 30,5 %!). Ziel einer modernen Sepsistherapie sollte eine parametergerichtete Therapie nach den Kriterien von Rivers et al. (2001) sein (▣ Abb. 24.4):



▣ **Abb. 24.4** »Goal directed therapy« nach Rivers

- ZVD  $\geq 8-12$  cmH<sub>2</sub>O
- MAP  $\geq 65$  mmHg
- zentralvenöse S<sub>v</sub>O<sub>2</sub>  $\geq 70$  %
- Laktatwerte < 1,5 mmol/l bzw. Abfall des Laktats nach Therapiebeginn
- Urinvolumen  $\geq 0,5$  mg/kg KG/h
- **Anmerkung:** Immer noch Beurteilung des Volumenstatus mit Hilfe des ZVD-Wertes.
- keine Berücksichtigung von modernen Parametern des Füllungszustandes und der Vorlast z. B. PiCCO-Werte wie ITBV, SVV, ... etc.
- frühzeitige Normalisierung eines erhöhten Blutlaktatspiegels (2C-Empfehlung) → die Laktat-Clearance ist ein guter Prädiktor für die Letalität der Sepsis (Nguyen 2011)

#### Screening auf Sepsis im Krankenhaus

- frühzeitige Identifizierung von septischen Patienten in der Ambulanz, Aufnahme- und im stationären Bereich (1C-Empfehlung) mit dem Ziel des frühen Therapiebeginns → Mortalitätsreduktion

## Diagnostik

- Bestimmung von **Mannan** und **Anti-Mannan-Antikörper** bei Verdacht auf invasive Candidiasis (2C-Empfehlung)
- Bestimmung von **1,3-β-D-Glukan** bei Verdacht auf **invasive Candidiasis** (2B-Empfehlung)
- Abnahme von **Blutkulturen vor Antibiotikagabe** (1C-Empfehlung); 2×2–3 Blutkulturflaschen (perkutan und via liegende Gefäßzüge, insbesondere zentralvenöse Katheter). Hierdurch sollte der antibakterielle Therapiebeginn (<45 min) nicht verzögert werden. Unter laufender antimikrobieller Therapie sollten Blutkulturen unmittelbar vor der nächsten Antibiotikagabe abgenommen werden (E-Empfehlung). Bei Verdacht auf eine **Pilzinfektion** sollten zusätzlich spezielle Pilzkulturflaschen verwendet werden (z. B. BD Bactec Mycosis mit schnellerem Pilznachweis).

Folgende **singuläre Keimnachweise** aus einer einzelnen **Blutkultur** sind Hinweise auf eine **Kontamination**:

- koagulasenegative Staphylokokken z. B. *Staph. epidermidis*
- Corynebakterien
- *Bacillus* spp.
- Streptokokken der Viridans-Gruppe
- Folgende **Keimnachweise aus einer oder mehreren Blutkulturen** sollten ernst genommen werden:
  - *Staphylococcus aureus*
  - *Klebsiella* spp.
  - *Pseudomonas* spp.
  - *Candida* spp.
- **Anmerkung:** die sofortige Durchführung von bildgebenden Verfahren zum Nachweis einer Sepsisquelle wird aktuell nicht empfohlen! Sind die nachgewiesenen Keime am Katheter und in der ZVK- und peripheren Blutkultur identisch, ist von einer gesicherten »Kathetersepsis« auszugehen.

## Antimikrobielle Therapie

- Begleitende hochdosierte und **intravenöse Antibiotikatherapie** innerhalb von 1 h nach Diagnosestellung einer **schweren Sepsis** oder **septischen Schocks** (1C/1B-Empfehlung) unter Berücksichtigung der Grunderkrankung

des Patienten, des potenziellen Ausgangserregers, der stationsspezifischen Erreger-epidemiologie und Resistenzlage (kalkulierte Breitbandantibiotika mit β-Laktamantibiotikum nach Tarragona-Prinzip, ► Kap. 11). Bei Sepsis führt eine verzögerte Initiierung der antibiotischen Therapie zu einem Anstieg der Mortalität um ca. 8 % pro Stunde (»golden hour of septic shock«). Selbst innerhalb der ersten Stunde ist die Mortalität nach Kumar et al. (2010) geringer, wenn innerhalb von 30 min mit einer suffizienten Antibiotikatherapie begonnen wird (Überlebensrate 82,7 % vs. 77,2 % innerhalb der ersten Stunde). Das Outcome des Patienten ist außerdem schlecht, wenn die verursachenden Erreger auf die primäre antibiotische Therapie nicht sensibel sind. Ein nachträglicher Antibiotikawechsel führt zu keiner Reduktion der Mortalität!

- Aktuelle **Antibiotika-Empfehlung** der **Paul-Ehrlich-Gesellschaft (PEG)** bei **Sepsis**:
  - Piperacillin/Tazobactam (Tazobac) oder
  - Cefepim (Maxipime) oder
  - ein Carbapenem wie z. B. Meropenem (Meronem), Doripenem (Doribax), Imipenem/Cilastatin (Zienam)
  - plus Ciprofloxacin bzw. Levofloxacin (Tavanic) oder Fosfomycin (Infectofos) bei schwerer Sepsis
- Bei katheterassoziierter Sepsis wird die Gabe von **Daptomycin** oder einem Glykopeptid-Antibiotikum plus **Piperacillin/BLI** oder Cefotaxim empfohlen!
- Bei Verdacht auf Sepsis mit **MRSA** oder *Enterococcus faecium* Gabe von **Linezolid** 2-mal 600 mg i.v./d.
- Bei Verdacht auf **MRSA-Sepsis** mit **Protheseninfektion: Daptomycin** (Cubicin) 8–10–(12) mg/kg KG/Tag plus **Rifampicin** 2×450 mg i.v./d.
- Bei Verdacht auf **MRSA-Sepsis** mit **Endokarditis**: Vancomycin im Kombination mit Gentamicin i.v.
- Bei Verdacht auf Sepsis mit **Streptococcus pneumoniae** Gabe eines β-Laktamantibiotikums in Kombination mit einem Makrolid wie z. B. Clarithromycin

(Klacid) 2×500 mg i.v. oder Roxithromycin (Rulid) 1×300 mg p.o.

- **Anmerkung:** keine Empfehlung für Aminoglykoside oder Ceftazidim (schlechte grampositive Wirksamkeit und schlechte Penetrationsfähigkeit in die Lunge) oder Vancomycin
- Die Kombination von einem Carbapenem plus Moxifloxazin (MaxSep-Studie) bringt keinen Mortalitätsvorteil!
- In den amerikanischen Leitlinien wird eine kombinierte empirische Antibiotikatherapie empfohlen bei
  - Patienten mit Neutropenie
  - schwer zu therapierende Patienten (?)
  - Verdacht auf Sepsis mit MDR-Erregern wie *Acinetobacter* spp. oder *Pseudomonas* spp. (2B-Empfehlung)
- Die **Dauer** der Antibiotikatherapie sollte typischerweise **7–10 Tage** betragen. Nach ca. 3–5 Tagen sollte nach Antibiogramm deeskaliert werden (2B-Empfehlung)!
- die Anwendung von **Low-level-Procalcitonin** oder ähnliche Biomarker zur Entscheidung der Beendigung der Antibiotikatherapie kann sinnvoll sein → Reduktion der Antibiotikakosten und Vermeidung von Resistenzen (2C-Empfehlung)!
- eine tägliche Reevaluierung der laufenden Antibiotikatherapie mit dem Ziel der Deeskalation sollte durchgeführt werden (1B-Empfehlung) → Antibiotika absetzen bei fehlender Infektion!
- bei Verdacht auf **viraler Ursache** der Sepsis Gabe von **Viostatika** wie z. B. **Oseltamivir** (Tamiflu 2×75 mg/d p.o.) oder **Zanamivir** (Relenza zur **Inhalation** 2× Inhalationen à 10 mg = 2 Blisterkammern) → wirkt bei H1N1-Virus, Influenza A und Influenza B. Bei **Cytomegalievirus**-Infektion (CMV) Gabe von **Aciclovir** 3×(5)–10 mg/kg KG
- bei Verdacht auf **Sprosspilzinfektion** Gabe eines **Echinocandins** z. B. Caspofungin oder Anidulafungin (Ecalta) (► Kap. 15)
- bei Verdacht auf **Schimmelpilzinfektion** Gabe von **Voriconazol** (VFend) (► Kap. 15)

## Beseitigung der Sepsisursache

Nachweis des Sepsisherdes und dessen **Sanierung innerhalb von 12 h** (1C-Empfehlung), z. B. durch

- chirurgische oder radiologisch-interventionelle (meist CT-gesteuert) Abszessdrainage
- programmierte Lavage/Etappenlavage
- Behandlung von Peritonitis, Ileus, Anastomoseninsuffizienz durch Peritoneallavage, Drainage und Enterostomien
- sofortige Entfernung von infizierten intravasculären Katheter und Fremdmaterialen (Gefäßprothesen, Osteosynthesematerial, Gelenkersatz, Schrittmacher und Defibrillatoren etc.)
- Nekrosectomien, Wunderöffnungen, Amputationen, Fasziotomien etc.)
- bei infizierten, peripankreatischen Nekrosen wird ein verzögertes Vorgehen empfohlen → Demarkierung von Gewebe abwarten (1B-Empfehlung)!

## Infektionsprävention

- Durch die Anwendung der **selektiven, oralen Dekontamination** (SOD) bzw. durch die **selektive Darmdekontamination** (SDD, ► Kap. 11) kann die Infektionsrate an ventilatorassoziierten Pneumonien gesenkt werden!
- Auch die Anwendung von **Chlorhexidin-(gluconat)** führt zur Reduktion von Pneumonien (»B-Empfehlung)! Aktuell ist die Herstellung der SOD/SDD-Lösung bzw. Paste durch die Apotheke in Deutschland nicht mehr zulässig!

## Flüssigkeitstherapie

- vor Einsatz von Katecholaminen soll der hämodynamisch instabile septische Patient ausreichend **Kristalloide** (>30 ml/kg KG) erhalten (»fluid resuscitation«, 1B-Empfehlung), Wird nach Gabe größerer Kristalloidmengen und Katecholaminen keine ausreichende hämodynamische Stabilität erreicht, kann **Humanalbumin** gegeben werden! (2C-Empfehlung)
- auf künstliche Kolloide in Form von **Hydroxyethylstärken** sollte verzichtet werden (1B-Empfehlung)! Allerdings muss an dieser Stelle kritisch angemerkt werden, dass viele der bewerteten Studien (VISEP-, CRYSTMAS-,

6S-Trial-, CHEST-Studie) den klinischen Alltagsbedingungen nicht entsprechen und zum Teil die Höchstmengen nicht berücksichtigt wurden.

- **restriktive Flüssigkeitstherapie** bei septischen **ARDS-Patienten** und fehlender Gewebshypoperfusion (1C-Empfehlung)

## Vasopressoren und Inotropika

- Bei instabilen Kreislaufverhältnissen trotz Volumentherapie und bei Vorliegen eines reduzierten systemvaskulären Widerstands ist das Katecholamin **Noradrenalin** das Mittel der Wahl (1B-Empfehlung). Evtl. zur Aufrechterhaltung eines adäquaten Blutdrucks zusätzliche Applikation von Adrenalin.
- Ziel der Katecholamintherapie ist ein adäquater Perfusionsdrucks → MAP  $\geq 65$  mmHg (1C-Empfehlung).
- Gabe von **Dobutamin** ( $<20 \mu\text{g}/\text{kg KG}/\text{min}$ ) bei myokardialer Dysfunktion mit **erhöhten Füllungsdrücken** und **Low-output-Syndrom** bzw. Zeichen der **Minderfusion** trotz ausreichendem intravasalem Volumen und adäquatem mittlerem Blutdruck (1C-Empfehlung)
- Die Gabe von Dopamin zur hämodynamischen Therapie oder Nierenprotektion wird nicht mehr empfohlen (2C/1AB-Empfehlung).
- Die Gabe von Levosimendan bei Sepsis wird aktuell nicht empfohlen (Gefahr des weiteren Blutdruckabfalls).
- Der **routinemäßige** Einsatz bzw. die **Monotheapie** von **Vasopressin** ( $0,03 \text{ IE}/\text{min}$ ) wird nicht empfohlen, da es nach Vasopressingabe zwar zu einem Anstieg des Blutdruckes kommt, das HZV allerdings abnimmt und sich die intestinale und myokardiale Perfusion verschlechtert bzw. Ischämien auftreten können! Die Gabe von Vasopressin zeigte in einer klinischen Studie von Russell aus den Jahr 2008 (VASST-Trial) nur Vorteile bei Patienten mit nur leicht eingeschränkten Kreislaufverhältnissen (Noradrenalintherapie  $<15 \text{ mg}/\text{h}$ ). Als Ultima-ratio-Therapie im Rahmen des therapierefraktären septischen Schock zeigt sie keine Vorteile!
- Die Anhebung des  $\text{O}_2$ -Angebots, z. B. mittels hochdosierten Katecholaminen, ist nach Studien von Hayes (1993) und Gattinoni (2003)

umstritten (z. T. höhere Mortalitätsraten in der Studiengruppe).

## Kortikosteroide

- **Nur** bei aufbleibender hämodynamischer Stabilisierung trotz Volumenapplikation und Vasopressorentherapie sollte **Hydrokortison** (100 mg Bolus (?), anschließend kontinuierlich 200 mg/d) eingesetzt werden (2C-Empfehlung)! Keine aktuelle Empfehlung bzgl. der Therapiedauer (bis hämodynamische Stabilisierung, max. 7 Tage?)
- Mögliche Effekte von Hydrokortison:
  - Hemmung der induzierbaren NO-Synthetase sowie der Cyclooxygenase-2 → Sensibilisierung der Gefäßmuskelzelle gegenüber Katecholaminen.
  - Bildung von Lipocortinen, die die Phospholipase-A2-Aktivität hemmen. Phospholipase A2 führt zur Synthese von vasoaktiven Eikosanoiden (TXB<sub>2</sub>, 6-Keto-PGF-1 $\alpha$  → Vasodilatation, Thrombozytenaggregation) sowie verminderte Expression von inflammatorischen Prozessen, z. B. TNF- $\alpha$ , IL-6 und -8
- Auf einen **ACTH-Test** vor geplanter Hydrokortisongabe kann verzichtet werden (2B-Empfehlung)

■ Tab. 24.4 gibt einen vergleichenden Überblick zweier wichtiger Studien bezüglich der Hydrokortisongabe bei Sepsis (CORTICUS- und »Annane«-Studie)

## Blutprodukte, Immunglobuline, Selen, Protein C

- Erst bei **Hb-Werten**  $<7,0 \text{ g}/\text{dl}$  (bei fehlender Myokardischämie, akuter Blutung, schwerer Hypoxämie, KHK etc.) und erhöhter Sauerstoffausschöpfung ( $\text{S}_v\text{O}_2 <70\%$ , Rivers-Kriterien) sollten Bluttransfusionen durchgeführt werden (1B-Empfehlung). Keine Bluttransfusion bei Hb-Wert von 7–9 g/dl und fehlender Gewebshypoperfusion sowie bei KHK ohne akute Blutung. Erythropoetin zur Behandlung der Anämie bei septischen Patienten sollte nicht angewendet werden. Bei der Gabe von Erythrozytenkonzentraten wurde früher die Transfusion von »frischen« Erythrozytenkon-

■ **Tab. 24.4** Vergleich von CORTICUS- und »Annane«-Studie bei Sepsis

	CORTICUS-Studie (n=499)	Annane-Studie (n=299)
Patientenkollektiv	67% chirurgische Patienten	40% chirurgische Patienten
Dauer des Schockzustandes (<90 mmHg systolisch)	<1 h	>1 h
28-Tage-Letalität	31,5%	53%
Plazebogruppe	34,3%	63%
Effekte	Keine Reduktion der Letalität Keine erhöhte Rate an CIM/CIP	Verkürzung der Schockdauer und Verlängerung der Überlebenszeit
Einschlussfenster	<72 h	<8 h
Kortisondosierung	200 mg Hydrokortison kontinuierlich über 5 Tage und anschließend 2-mal 50 mg über 3 Tage und dann 1-mal 50 mg über 3 Tage	200 mg (4×50 mg Hydrokortison plus Fludrokortison) für 7 Tage
Dauer	11 Tage	7 Tage
Dosisreduktion	Ja, ab dem 5. Tag	Nein

zentraten (<15 Tage) empfohlen → die Gabe von älteren Blutkonserven führte in einer Studie von Marik zu keinem Anstieg des O<sub>2</sub>-Verbrauchs, jedoch zu einem Abfall des Magenwand-pH-Werts.

- Zur Korrektur von Gerinnungsanomalien bei fehlender Blutung oder vor geplanten Operationen sollte **kein FFP** gegeben werden (2D-Empfehlung).
- Gabe von **Thrombozytenkonzentraten** nur (2D-Empfehlung):
  - bei Thrombozyten <10.000/μl (ohne Blutung, prophylaktisch)
  - bei Thrombozyten <20.000/μl bei signifikanten Blutungsrisiko
  - bei Thrombozyten <50.000/μl und klinischer Blutung, Operation und invasiven Maßnahmen
- Die **Antithrombinsubstitution** bei schwerer Sepsis und septischen Schock (1B-Empfehlung) sowie die Gabe von **aktivierten Protein C** (rhAPC) werden nicht empfohlen bzw. ist nicht mehr möglich!

**Anmerkung:** Im Oktober 2011 hat der Hersteller aktiviertes Protein C (Xigris) vom Markt genommen! Die Ergebnisse der PROWESS-Schock-Studie zeigten in der Xigris-Gruppe

eine höhere 28-Tage-Mortalität (26,4 vs. 24,2%). Zuvor hatte bereits die ADDRESS-Studie (Abraham 2005), die zur Überprüfung der Effektivität von aktiviertem Protein C in der **frühen Sepsis** bei chirurgischen Patienten mit **singulärem Organversagen** und daraus resultierendem geringem Letalitätsrisiko durchgeführt worden war, eine Erhöhung der 28-Tage-Mortalität (20,7% vs. 14,1%; p=0,03) gezeigt.

- Die Gabe von **Immunglobulinen** z. B. IGM-angereicherte Immunglobuline (Pentaglobin) bei Sepsis wird aktuell nicht mehr empfohlen (2B-Empfehlung). Ausnahme: Toxic-shock-Syndrom!
- Auch die hochdosierte Gabe des antioxidativ wirkenden **Natriumselenits (Selen)** wird in den amerikanischen Leitlinien 2012 nicht mehr empfohlen (2C-Empfehlung)!

**Anmerkung:** Selen ist Bestandteil von 35 Selenoproteinen, die zu einem Großteil an antioxidativen Prozessen (Radikalfänger) beteiligt sind, z. B. Gluthathionreduktase und Thio-redoxinreduktase. In Europa wird das lösliche Natriumselenit bevorzugt. Im asiatischen Raum gibt man Ebselen, eine fettlösliche, Selen enthaltene organische Verbindung, die die Lipidperoxidation durch eine Gluthathionper-

oxidase ähnlichen Effekt verhindert. Die erste größere Studie von Gärtner et al. (SIC-Studie mit 238 Patienten, die 14 Tage lang 1000 µg Selen/d erhielten) erbrachte eine signifikante Reduktion der 28-Tage-Mortalität von 10,3% (► Kap. 6). Zwei weitere multizentrische Studien aus dem Jahr 2007 zeigten unterschiedliche Ergebnisse:

- Studie von Angstwurm (2007) mit Reduktion der Mortalität durch 14-tägige Selen-gabe (1000 µg/Tag; initial ebenfalls 1000 µg über 30 min) von 56,7% auf 42,4% ( $p=0,109$ )
- Studie von Forceville (2007) ohne Beeinflussung der Mortalität durch Selengabe (4000 µg Natriumselenit am 1. Tag, anschließend 1000 µg/Tag für 10 Tage). (Anmerkung:  $n=60$ ; Ausschluss von Trauma- und Verbrennungspatienten in dieser Studie)

### Mechanische Beatmung bei sepsis-induziertem ARDS

- Die frühzeitige **lungenprotektive Beatmung** mit **reduziertem Tidalvolumen** (VT): 6 ml/kg KG vs. 12 ml/kg KG (1A-Empfehlung) und **reduziertem inspiratorischen Plateaudruck** ( $\leq 30$  cmH<sub>2</sub>O; 1B-Empfehlung) und »hohen« **PEEP** zur Vermeidung eines endexpiratorischen Kollaps (2C-Empfehlung). Der empfohlene PEEP richtet sich nach der benötigten F<sub>1</sub>O<sub>2</sub> (► Tab. 24.5).
- Durch die mechanische Ventilation können die Atemarbeit und der O<sub>2</sub>-Verbrauch bei septischen Patienten um bis zu 25% reduziert werden. Eine längerfristige Hyperoxie unter Beatmung sollte jedoch aufgrund der Gefahr der Radikalenbildung mit Aktivierung der alveolaren Makrophagen vermieden werden.
- Bei schwerer, therapierefraktärer Hypoxämie im Rahmen des ARDS Durchführung von **Recruitment-Manövern** (2C-Empfehlung) und **Bauchlagerung** bei Patienten mit einem **Horowitz-Quotient < 100 mmHg** (2B-Empfehlung) durch ein erfahrenes Behandlungsteam
- 30°- bis 45°-**Oberkörperhochlagerung** (1B-Empfehlung)
- Anwendung eines **Weaning- und Sedierungsprotokoll** (1A-Empfehlung) mit täglichen

Spontanatemversuchen bei Erfüllung der Extubationskriterien (ansprechbar, hämodynamische Stabilität, geringe Invasivität der Beatmung [F<sub>1</sub>O<sub>2</sub> ↓, PEEP ↓, ASB bzw. PV ↓, ...])

- Verzicht auf **β<sub>2</sub>-Agonisten** beim **septisch induzierten ARDS** mit Ausnahme von Patienten mit Bronchospasmus → die getesteten Wirkstoffe waren das aerolisierte Albuterol oder das intravenöse Salbutamol. Die »BALTI-2-Studie« zeigte jedoch geringere beatmungsfreie Tage und/oder eine Zunahme der Mortalität unter β<sub>2</sub>-Agonisten.

### Sedierung, Analgesie und neuromuskuläre Blockade

- adäquate Sedierung und Analgesie anhand des RAAS. Vermeidung hoher Dosen von Sedativ (1B-Empfehlung)
- **Verzicht auf neuromuskuläre Blockaden** bei Patienten ohne ARDS (1C-Empfehlung), evtl. kurzfristige NMB (<48h) bei septischen ARDS-Patienten mit einem Horowitz-Quotient < 150 mmHg (2C-Empfehlung)

### Blutzuckerkontrolle

- Sobald 2 aufeinanderfolgende **Blutzuckerwerte  $\geq 180$  mg/dl** sind, sollte ein Blutglukose-Management mit Insulin erfolgen; dabei sollte der BZ nicht unter **110 mg/dl** abfallen (1A-Empfehlung)!
- Am Anfang sollten alle 1–2h BZ-Kontrollen erfolgen; sobald die BZ-Werte »stabil« sind, können die Intervalle auf 4h verlängert werden (1C-Empfehlung).
- Die Blutglukose sollte im **Labor** aus **arteriellem Patientenblut** oder Plasma bestimmt werden!

**Anmerkung:** die anfänglich positiven Ergebnisse einer intensivierten Insulintherapie mit Zielglukosewerten von 80–110 mg/dl (van Berghe 2001) konnten in nachfolgende Studien bezüglich der Reduktion der 30-/90-Tage-Mortalität nicht bestätigt werden! So zeigte die NICE-Sugar-Studie (Finfer 2009) in der Verum-Gruppe eine erhöhte Mortalität (27,5% vs. 24,9%) und höhere Raten an Hypoglykämien (6,8% vs. 0,5%). Die Blutzuckerspiegel sollten ca. **150 mg/dl** betragen!

■ **Tab. 24.5** Empfohlene und in multizentrischen, randomisiert-kontrollierten ARDS-Studien angewandte PEEP-Werte unter Berücksichtigung der eingestellten  $F_{iO_2}$

$F_{iO_2}$	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9	1,0
ARDS-Netzwerk 2000	5	5–8	8–10	10	10–14	14	14–18	18–24
Brower et al. 2004 (Alveoli-Trial)	12–14	14–16	16–20	20	20	20–22	22	22–24
Meade et al. 2008	5–10	10–18	18–20	20	20	20–22	22	22–24

## Nierenersatzverfahren

- Bei beginnender Niereninsuffizienz mit Urinausscheidung  $<30$  ml/h länger als 3 h trotz maximaler Stimulation und/oder pulmonaler Überwässerung (radiologische Stauungs- und Lungenödemzeichen sowie  $F_{iO_2} >0,6$ ) sollte frühzeitig ein Nierenersatzverfahren durchgeführt werden. Dabei sind kontinuierliche und intermittierende Verfahren (CVVH, Zitratdialyse vs. intermittierende Dialyse) gleichwertig anzusehen (2B-Empfehlung). Bei septischen Patienten mit hämodynamischer Instabilität sollte ein kontinuierliches Verfahren bevorzugt werden!
- Die frühere Vorstellung der Mediatorenelimination infolge Ultrafiltration und Adsorption an der Filtermembran steht aktuell nicht mehr im Vordergrund der Behandlung.
- Keine Elimination von TNF (MG zwar  $17 \times 10^6$ , liegt jedoch als Trimer (MG 51.000) oder Pentamer vor und kann daher nicht eliminiert werden. Auch antiinflammatorische Interleukinen, z. B. IL-10 (MG 18.000) werden eliminiert → daher nur kurzzeitiger Einsatz bis zur Erholung der Nierenfunktion!

## Thromboseprophylaxe

- **pharmakologische Thromboseprophylaxe** (1B-Empfehlung) mit NMH oder UFH (bei  $CrCL <30$  ml/min Bevorzugung von Dalteparin [1A-Empfehlung] oder anderem NMH das weniger über die Niere ausgeschieden wird [2C-Empfehlung])

## Stressulkusprophylaxe

- Stressulkusprophylaxe mit  $H_2$ -Blockern oder Protonenpumpenblockern bei Patienten mit

schwerer Sepsis oder septischen Schock **und Blutungsrisiko** (1B-Empfehlung). Patienten **ohne Blutungsrisiko** sollten **keine** Ulkusprophylaxe erhalten (2B-Empfehlung)!

## Ernährung

- Frühzeitige **orale oder enterale Ernährung** (2C-Empfehlung) innerhalb der ersten 48 h anstatt komplettem Fasten oder intravenöse Glukosezufuhr → Vermeidung einer Zottenatrophie und Steigerung der IGA-Sekretion (Reduktion der bakteriellen Translokation und Steigerung der Immunabwehr).
- **Vermeidung einer kalorischer Hyperalimentation** (2B-Empfehlung) in der ersten Therapiewoche (ca. 500 kcal/d, anschl. adaptierter enteraler Aufbau)
- **Kombination von enteraler Ernährung mit supplementierender parenteraler Ernährung** → Messung des Energiebedarfes ab dem 3. Intensivtag (indirekte Kalorimetrie) unter enteraler Therapie und notfalls Ergänzung des noch benötigten Energiebedarfes durch eine parenterale Ernährung. Eine total- parenterale Ernährungstherapie sollte möglichst vermieden werden (2C-Empfehlungen).
- Immunmodulierende Ernährungslösungen werden bei Patienten mit schwerer Sepsis aktuell **nicht** empfohlen (2C-Empfehlung)
- **Kalorienbedarf:** 25–30 kcal/kg KG
- **Zusammensetzung:** 50–60 % KH, AS 15–20 % und 15–30 % Fette

■ Tab. 24.6 zeigt im Überblick die empfohlenen Therapiemaßnahmen mit den entsprechenden Empfehlungsgraden.

■ **Tab. 24.6** Überblick der Therapiemaßnahmen bei Sepsis schwerer Sepsis und septischen Schock sowie deren Empfehlungsgrade gemäß den internationalen Empfehlungen der Sepsis Surviving Campaign. (Adaptiert nach Dellinger et al. 2013)

Maßnahme	Empfehlungsgrad	Kommentar/Besonderheit
<b>Initiale »Resuscitation«</b>		
Protokollierte, quantitative »resuscitation« bei septischen Patienten mit Gewebshypoperfusion und Blutlaktatwerten $\geq 4$ mmol/l (= 36 mg/dl). Maßnahmen innerhalb der ersten 6 h: – ZVD $> 8$ –12 mmHg – MAP $\geq 65$ mmHg – Urinproduktion $\geq 0,5$ ml/kg KG – Zentralvenöse oder gemischtvenöse Sauerstoffsättigung $> 70$ % bzw. 65 %	1C	Anwendung der sog. Rivers-Kriterien! Anmerkung: Immer noch Beurteilung des Volumenstatus mit Hilfe des ZVD Keine Berücksichtigung von PiCCO-Werten wie ITBV, SVV etc.
Normalisierung eines erhöhten Blutlaktatspiegels so schnell wie möglich!	2C	die Laktat-Clearance ist ein guter Prädiktor für die Letalität der Sepsis (Nguyen 2011)
Screening auf Sepsis und Verbesserung der Therapiekonzepte im Krankenhaus		
Routine-Screening auf septische Patienten in der Aufnahmestation sowie allen stationären Stationen	1C	Ziel ist der frühe Therapiebeginn mit Reduktion der Letalität!
<b>Diagnostik</b>		
Abnahme von Blutkulturen vor Antibiotikagabe 2×2 Blutkulturflaschen (perkutan und via liegende Gefäßzugänge, insbesondere zentralvenösen Katheter)	1C	Keine Verzögerung des antibakteriellen Therapiebeginns (<45 min)
Bestimmung von Mannan und Anti-Mannan-Antikörper bei Verdacht auf invasive Candidiasis	2 C	
Bestimmung von 1,3- $\beta$ -D-Glukan bei Verdacht auf invasive Candidiasis	2B	
Sofortige bildgebende Verfahren zum Nachweis einer Sepsisquelle	0	
<b>Antimikrobielle Therapie</b>		
Intravenöse Antibiotikagabe innerhalb von 1 h nach Diagnosestellung einer schweren Sepsis oder septischen Schocks	1C/1B	
Initiale Anwendung von Breitbandantibiotika (kalkulierte Antibiotikatherapie)	1B	$\beta$ -Laktamantibiotika nach Tarragona-Konzept; evtl. Kombination mit einem Fluorochinolon
Kombinierte empirische Antibiotikatherapie bei – Patienten mit Neutropenie – schwer zu therapierende Patienten (?) – bei Verdacht auf Sepsis mit MDR-Erregern wie Acinetobacter spp. oder Pseudomonas spp.	2B	
Empirische Antibiotikatherapie für maximal 3–5 Tage, dann Deeskalation	2B	Ziel: gezielte Antibiotikatherapie ab dem 3 Tag!

■ **Tab. 24.6** (Fortsetzung)

Maßnahme	Empfehlungsgrad	Kommentar/Besonderheit
Dauer der Antibiotikatherapie typischerweise 7–10 Tage	2C	Längere Therapiedauer bei Patienten mit langsamer klinischer Besserung, undrainierten Focus, Bakteriämie mit <i>Staphylococcus aureus</i> , virale Infektionen, Pilzinfektionen, Neutropenie
Tägliche Reevaluierung der laufenden Antibiotikatherapie mit dem Ziel der Deeskalation	1B	Antibiotika absetzen bei fehlender Infektion!
Bei Verdacht auf virale Ursache der Sepsis Gabe von Virostatika	2C	z. B. Oseltamivir (Tamiflu) oder Zanamivir (Relenza)
Einsatz von Low-level-Procalcitonin oder ähnliche Biomarker zur Entscheidung der Unterbrechung der Antibiotikatherapie	2C	Schnellere Beendigung der Antibiotikatherapie bei fallendem PCT → Reduktion der Antibiotikakosten und Vermeidung von Resistenzen
<b>Beseitigung der Sepsisursache</b>		
Bei infizierter peripankreatischer Nekrosen wird ein verzögertes Vorgehen empfohlen! Demarkierung von Gewebe abwarten!	1B	
Infizierte intravaskuläre Katheter oder Fremdmaterialien sofort entfernen!	0	
Beseitigung der Sepsisquelle innerhalb von 12 h	1C	
<b>Infektionsprävention</b>		
SOD oder SDD zur Vermeidung der VAP	2B	
Chlorhexidin(gluconat)	2B	
<b>Flüssigkeitstherapie</b>		
»Fluid resuscitation« mit Kristalloiden (>30 ml/kg KG)	1B	
Gabe von Humanalbumin bei hämodynamischer Instabilität und hohem Flüssigkeitsbedarf mit Kristalloiden	2C	
Vermeidung von Hydroxyethylstärke-Lösungen	1B	Beschluss auf der Grundlage folgender Studien: VISEP, CRYSTMAS, 6S-Trial, CHEST
<b>Vasopressoren</b>		
Einsatz von Vasopressoren zum Erreichen eines adäquaten Perfusionsdrucks von MAP $\geq 65$ mmHg	1C	
Applikation von Noradrenalin	1B	
zusätzlich Adrenalin zur Aufrechterhaltung eines adäquaten Blutdrucks	2B	

■ Tab. 24.6 (Fortsetzung)

Maßnahme	Empfehlungsgrad	Kommentar/Besonderheit
Vasopressin (0,03 IE/min) zusätzlich zu Noradrenalin als Salvage-Therapie beim septischen Schock	0	Empfehlungsgrad nicht beurteilt! Keine Vasopressin-Monotherapie! VASST-Trial* zeigte keine Vorteile! Hohe Dosen von Vasopressin führen zur kardialen und Splanchnicus-Ischämie!
Vermeidung von Dopamin zur hämodynamischen Therapie	2C	Evtl. nur in speziellen Patientenkollektiven (?)
Verzicht auf Dopamin zur Nierenprotektion	1A	
<b>Inotropika-Therapie</b>		
Dobutamin (<20 µg/kg KG/min) bei myokardialer Dysfunktion mit erhöhten Füllungsdrücken und low output oder Zeichen der Minderfusion trotz ausreichendem intravasalem Volumen und adäquatem mittlerem Blutdruck	1C	
Keine hochnormalen Kreislaufparameter (CI) anstreben!	1 B	
<b>Kortikosteroide</b>		
Gabe von Hydrokortison nur bei aufbleibender hämodynamischer Stabilisierung durch Volumenapplikation und Vasopressoren	2C	Intravenöse, kontinuierliche Applikation von 200 mg/Tag Dauer: ? (bis hämodynamische Stabilisierung?)
Verzicht auf einen ACTH-Test vor geplanter Hydrokortisongabe	2B	
<b>Blutprodukte</b>		
Bluttransfusionen erst bei Hb-Werten <7,0 g/dl (bei fehlender Myokardischämie, akuter Blutung, schwerer Hypoxämie, KHK, etc.)	1B	
Verzicht auf Erythropoetin zur Behandlung der Anämie	1B	
Keine Bluttransfusion bei Hb-Wert von 7–9 g/dl und fehlender Gewebshypoperfusion sowie bei KHK ohne akute Blutung	2C	
Verzicht auf die Gabe von FFP zur Korrektur von Gerinnungsanomalien bei fehlender Blutung oder vor geplanten Operationen	2D	
Verzicht auf Antithrombinsubstitution bei schwerer Sepsis und septischen Schock	1B	
Gabe von Thrombozytenkonzentraten – bei Thrombozyten <10.000/µl (ohne Blutung, prophylaktisch) – bei Thrombozyten <20.000/µl bei signifikanten Blutungsrisiko – bei Thrombozyten <50.000/µl und klinischer Blutung, Operation und invasiven Maßnahmen	2D	

■ Tab. 24.6 (Fortsetzung)

Maßnahme	Empfehlungsgrad	Kommentar/Besonderheit
<b>Immunglobuline</b>		
Verzicht auf IgG-Applikation	2B	Ausnahme: Toxic-Shock-Syndrom!
<b>Selen-Applikation</b>		
Verzicht auf intravenöse Selen-Gabe	2C	
<b>Protein-C-Applikation</b>		
Verzicht auf die Gabe von aktivierten Protein C (rhAPC)	0	Präparat ist nicht mehr verfügbar!
<b>Mechanische Beatmung bei sepsisinduziertem ARDS</b>		
Lungenprotektive Beatmung mit reduziertem Tidalvolumen (VT): 6 ml/kg KG	1A	vs. VT 12 ml/kg KG
Lungenprotektive Beatmung bei ARDS mit reduziertem inspiratorischen Plateaudruck ( $\leq 30$ cmH <sub>2</sub> O)	1B	
Anwendung von PEEP zur Vermeidung eines endexpiratorischen Kollaps	1B	Vermeidung eines »Atelektotraumas«
Anwendung eines »hohen PEEP« bei Patienten mit sepsisinduzierten, moderaten bis schwerem ARDS	2C	► Empfehlung von PEEP-Einstellungen
Recruitment-Manöver bei ARDS mit schwerer refraktärer Hypoxämie	2C	
Bauchlagerung bei septischen ARDS-Patienten mit Horowitz-Quotient $< 100$ mmHg	2B	Verbesserung der Oxygenierung! Keine Verbesserung des Outcomes in den einzelnen Studien! Behandlungsteam sollte Erfahrung mit der kinetischen Therapie haben!
Oberkörperhochlagerung	1B	30- bis 45°-Oberkörperhochlagerung! Enterale Ernährung nur in dieser Position! Limitierung des Aspirationsrisikos und Vermeidung der VAP
Evtl. nicht invasive Beatmung (NIV) bei ausgewählten Sepsispatienten	2B	
Anwendung eines Weaning- und Sedierungsprotokoll; tägliche Spontanatemversuche bei Erfüllung der Extubationskriterien	1A	Extubationskriterien: ansprechbar, hämodynamische Stabilität, geringe Invasivität der Beatmung ( $F_iO_2 \downarrow$ , PEEP $\downarrow$ , ASB bzw. PV $\downarrow$ , ...)
Keine routinemäßige Anwendung des Pulmonalkatheter	1A	
Restriktive Flüssigkeitstherapie bei septischen ARDS-Patienten und fehlender Gewebshypoperfusion	1C	
Verzicht auf $\beta_2$ -Agonisten beim septisch induzierten ARDS Ausnahme: Bronchospasmus	1B	Getestete Wirkstoffe: aerolisiertes Albuterol oder intravenöses Salbutamol (BALTI-2-Studie) → geringere beatmungsfreie Tage oder Zunahme der Mortalität unter $\beta_2$ -Agonisten in den Studien

■ Tab. 24.6 (Fortsetzung)

Maßnahme	Empfehlungsgrad	Kommentar/Besonderheit
<b>Sedierung, Analgesie und neuromuskuläre Blockade</b>		
Vermeidung hoher Dosen von Sedativa	1B	
Keine neuromuskuläre Blockade bei Patienten ohne ARDS	1C	
Notfalls bei septischen ARDS-Patienten (Frühstadium) kurzfristige NMB (<48 h) bei Horowitz-Quotient <150 mmHg	2C	
<b>Blutzuckerkontrolle</b>		
Blutglukose-Management mit Insulin (wenn 2 konsekutive BZ-Bestimmung $\geq 180$ mg/dl sind)	1A	BZ-Spiegel $\leq 110$ mg/dl vermeiden!
BZ-Messung alle 1–2 h bis BZ und Insulinraten stabil sind (anschließend alle 4 h)	1C	
BZ-Messung mit POC-Geräten aus kapillärem Blut nur eingeschränkt verwertbar!		Besser BZ-Messung im Labor aus arteriellem Blut oder Plasma
<b>Nierenersatzverfahren</b>		
Kontinuierliche Nierenersatzverfahren wie z. B. CVVH oder intermittierende Hämodialyse sind gleichwertig einzusetzen!	2B	
Bevorzugung von kontinuierlichen Ersatzverfahren bei septischen Patienten mit hämodynamischer Instabilität	2D	
<b>Bikarbonat-Applikation</b>		
Keine Bikarbonat-Applikation zum Zwecke der hämodynamischen Verbesserung oder Reduktion des Vasopressorenbedarfs in septischen Patienten mit Azidose-induzierter Hypoperfusion ( $\text{pH} \geq 7,15$ )	2 B	
<b>Thromboseprophylaxe</b>		
Pharmakologische Thromboseprophylaxe	1B	1×/Tag niedermolekulares Heparin (NMH) s.c. vs. 2×/Tag unfractioniertes Heparin (UFH) (1B); bei $\text{CrCL} < 30$ ml/min Bevorzugung von Dalteparin (1A) oder anderem NMH das weniger über die Niere ausgeschieden wird
Mechanische Thromboseprophylaxe mittels pneumatische Kompression z. B. Venaflo	2C	In Kombination mit NMH oder UFH bei schwerer Sepsis bzw. als Monotherapie bei KI von Heparinen
<b>Stressulkusprophylaxe</b>		
Stressulkusprophylaxe mit H2-Blockern oder Protonenpumpenblockern bei Patienten mit schwerer Sepsis oder septischen Schock und Blutungsrisiko	1B	Patienten ohne Blutungsrisiko sollten keine Prophylaxe erhalten (2B)!

■ Tab. 24.6 (Fortsetzung)

Maßnahme	Empfehlungsgrad	Kommentar/Besonderheit
<b>Ernährung</b>		
Bevorzugung einer frühzeitigen oralen bzw. enteralen Ernährung, wenn möglich	2C	anstatt komplettes Fasten oder intravenöse Glukosezufuhr innerhalb der ersten 48 h
Vermeidung von kalorischer Hyperalimentation in der ersten Woche	2 B	Ziel: ca. 500 kcal/Tag, anschließend adaptierter enteraler Aufbau wenn möglich
Kombination von enteraler Ernährung mit supplementierender parenteraler Ernährung, wenn nötig	2C	Am besten Messung des Energiebedarfs ab dem 3. Intensivtag (indirekte Kalorimetrie); Vermeidung einer totalen parenteralen Ernährungstherapie
Ernährung mit Lösungen ohne immunmodulierende Zusatzkomponente bei Patienten mit schwerer Sepsis	2C	
<b>Behandlungsziele formulieren!</b>		
Erläuterung von Behandlungszielen und Prognose mit dem Patienten und/oder der Familie bzw. Betreuern	1B	
Frühzeitige Definition von Behandlungszielen (<72 h nach Aufnahme auf die Intensivstation)	2C	
Anwendung von palliativmedizinischen Aspekten bei präfinalen bzw. nicht zu stabilisierenden Patienten	1B	
* Russell et al. 2008		

## Experimentelle Sepsistherapie der vergangenen Jahre

Da der Sepsis eine überschießende Immunantwort zugrunde liegt, wurde in den letzten Jahren versucht, die Immunkaskade durch einzelne Faktoren wie z. B. monoklonale Antikörper gegen Endotoxin, PAF-Rezeptorantagonist, Interleukin-1-Rezeptorantagonist, Anti-TNF-Antikörper oder löslichen TNF-Rezeptor zu blockieren. Auch der Versuch die ausgeprägte Vasodilatation durch NO-Synthese-Inhibitoren (L-MMLA oder NAME) wieder zu normalisieren, führte zu keinem anhaltenden Erfolg.

Keine der bis heute durchgeführten, groß angelegten Studien (>100 Patienten) mit Ausnahme der PROWESS-Studie mit aktivierten Protein C konnte für ein spezielles Patientenkollektiv eine eindeutige Verbesserung des Outcomes erzielen.

## 24.2 Fieber

- Die gemessene Temperatur ist am höchsten bei rektaler Messung und Messung im Ohr (bis 37,6°C); am geringsten bei axillärer Messung (bis 37,0°C)
- Fieber ist definiert als eine **Temperaturerhöhung auf >38,5°C**.
- Der Fiebertverlauf wird eingeteilt in
  - kontinuierliches Fieber (Tagesschwankungen bis 1,0°C)
  - remittierendes Fieber (Tagesschwankungen von 1–2°C)
  - intermittierendes Fieber (Tagesschwankungen >2°C)
  - septisches Fieber (intermittierende Fieberschübe mit/ohne Schüttelfrost)

### ■ Ursachen

Fieber auf der Intensivstation kann infektiös oder auch nicht infektiös bedingt sein (Marik 2000):

#### ■ infektiöse Gründe von Fieber:

- Pneumonie (insbesondere VAP)
- Harnwegsinfektion
- SIRS und Sepsis (abdominelle oder pulmonale Sepsis, katheter-assoziierte Sepsis, ...)
- Wundinfektion
- Sinusitis
- Clostridium-difficile-Infektionen (wässrige Durchfälle, pseudomembranöse Kolitis, ...)

#### ■ nicht-infektiöse Gründe von Fieber:

- Myokardinfarkt
- Lungenembolie
- thyreotoxische Krise
- Non-Hodgkin-Tumoren und Tumoren des Magendarmtraktes
- Alkoholentzug
- Hirnblutung, Apoplex
- Postoperativ/postramatisch
- drug fever (geht meist nach 24–36 h nach Absetzen des auslösenden Medikamentes zurück)
- Pankreatitis
- steinlose Cholezystitis

### ■ Fiebersenkung

Eine »aggressive« Fiebersenkung sollte nur erfolgen bei Patienten mit

- Neurotrauma/ICB/Schlaganfall
- Zustand nach Reanimation (bei primären Kammerflimmern und fehlender Aufwachphase nach ROSC → milde Hypothermiebehandlung für 12–24 h)
- sehr hohem Fieber ( $>40^{\circ}\text{C}$ ) (?)
- schwerer Hypoxämie oder schwerer Herzinsuffizienz (?)

Anmerkung: Die Höhe des Fiebers korreliert mit der Überlebenschancen. Eine medikamentöse Fiebersenkung hat meist keinen positiven Effekt auf das Outcome des Patienten.

❗ **Eine physikalische Fiebersenkung sollte i. d. R. aufgrund des Kältereфлекtes und der Gefahr der Myokardischämie unterlassen werden.**

## 24.3 Multiorganversagen (MOV)

### ■ Definition

- simultanes oder sequenzielles Versagen von zwei oder mehreren vitalen Organsystemen (meist mit Sepsis verbunden)
- Die Schwierigkeit der Definition hat in den letzten Jahren zu zahlreichen neuen Namen geführt, wie »multiple progressive or sequential system organ failure« oder »multiple system organ failure«.
- Der Begriff »**multiple organ dysfunction syndrome**« (MODS), der in letzter Zeit häufiger verwendet wird, soll zum Ausdruck bringen, dass es sich beim MOV nicht um ein statisches Syndrom, sondern um dynamische Veränderungen der einzelnen Organfunktionen handelt.
- MOV-Kriterien werden zum gegenwärtigen Zeitpunkt von der European Society of Intensive Care Medicine noch erarbeitet!

### ■ Einteilung

- **Primäres MODS** entsteht unmittelbar als Folge einer direkten Organschädigung infolge Trauma und/oder Hypoxie, z. B. ARDS nach Lungenkontusion.
- **Sekundäres MODS** entwickelt sich nach einer zeitlichen Verzögerung von 4–14 Tagen nach dem primären Ereignis als Folge eines SIRS, z. B. nach schwerer Infektion, Sepsis, Polytrauma mit Schock oder schwerer Verbrennung.
- Neuere Einteilung ■ Tab. 24.7

### ■ Mortalität

Die Mortalität steigt mit der Anzahl der betroffenen Organsysteme, der Zeitdauer des Organversagens und dem Alter der Patienten deutlich an:

- In den ersten 24 h liegt die Mortalität bei 22 %, in den folgenden Tagen steigt sie bis zum 7. Tag auf 41 % an.
- Bei Versagen von einem Organsystem liegt die Mortalität zwischen 20 und 40 %, bei zwei Organsystemen steigt sie auf 60 % und bei drei und mehr Organsystemen auf 80–100 %.
- Bei Patienten über 65 Jahren steigt die Mortalität um weitere 20 % in jeder Gruppe.

■ **Tab. 24.7** Neuere Einteilung des MOV

Stadium	Proinflammatorisch	Antiresponse	Bemerkung
Local response	+	+	Haemostasis-restored
Systemic spillover	+	+	Haemostasis-restored
SIRS	++	+	Proinflammatory
CARS	+	++	Antiinflammatory
Immunulatory dissonance	++	++	Both types

### ■ Pathophysiologie

- Die Aktivierung verschiedener Mediatorsysteme führt zu Perfusionsstörungen und einem »capillary leak« in verschiedenen Organsystemen infolge einer generalisierten Endothelzellschädigung → Permeabilitätszunahme mit Entwicklung eines perivaskulären und später eines interstitiellen Ödems.
- Dabei scheint dem Gastrointestinaltrakt eine entscheidende Rolle in der Entstehung oder Aufrechterhaltung des Multiorganversagens zuzukommen → intestinale Minderperfusion als auch die nachfolgende Reperfusion mit vermehrter Radikalenbildung führen zu einer Mukosaschädigung → erhöhte Permeabilität der Darmschleimhaut → Verlust der Barrierefunktion der Darmwand → Translokation von Bakterien und Endotoxinen → weitere Aktivierung verschiedener Mediatorsysteme → Ausbildung eines toxischen oder septischen Krankheitsbildes.

**!** **Der Gastrointestinaltrakt wird als »undrainierter Abszess« oder als »Motor« des Multiorganversagens angesehen (Marshall u. Meakins 1986)!**

- Um Störungen der O<sub>2</sub>-Versorgung der Magen- bzw. Darmmukosa aufzudecken, hat sich in letzter Zeit zunehmend die Messung des pH-Wertes der Magenmukosa (pH<sub>i</sub>) etabliert. In einigen Studien konnte gezeigt werden, dass ein pH<sub>i</sub> < 7,35 besser mit der Letalität bei großen operativen Eingriffen, Sepsis und Multiorganversagen korreliert als gängige Parameter wie Laktat, zentralvenöse O<sub>2</sub>-Sättigung, APACHE-II-Score oder O<sub>2</sub>-Angebot bzw. -verbrauch.

### ■ Beurteilung der Schwere des MOV

Beurteilung des Schweregrades des Multiorganversagens nach folgenden Punktesystemen:

- allgemein mittels MOF-Score nach Goris (■ Tab. 24.8)
- bei sepsisinduziertem Multiorganversagen mittels SOFA-Score (»Sepsis-Related Organ Failure Assessment Score«)
- MOD-Score (»Multiple Organ Dysfunction Score«) nach Marshall
- Logistic Organ Dysfunction System (LOD) nach der ICU Scoring Group

#### ■ MOD-Score nach Marshall

- anhand von 692 Patienten einer chirurgischen Intensivstation ermittelt (■ Tab. 24.9)
- im Gegensatz zum APACHE-Score tägliche Bestimmung des Score-Wertes zur Verlaufskontrolle möglich!
- anhand ■ Tab. 24.10 Bestimmung der Mortalitätsrate möglich

#### ■ SOFA

- 1996 durch eine Konsensuskonferenz erarbeiteter Score
- beurteilt die Organdysfunktion oder das Organversagen bei Patienten mit Sepsis (6 Organsysteme mit der Vergabe von 1–4 Punkten; Cut-off-Wert: 12 Punkte) (■ Tab. 24.11)
- initialer Score korreliert sehr gut mit der Prognose des Patienten

#### ■ Klinik

##### ■ Pulmonale Dysfunktion

- Hypoxämie bzw. »acute lung injury« (ALI): p<sub>a</sub>O<sub>2</sub>/F<sub>i</sub>O<sub>2</sub>-Quotient < 300 mmHg und PCWP

**Tab. 24.8** MOF-Score nach Goris

Punkte	0		
	Nicht nachweisbar	1 Mittelschwer	2 Schwer
Lungenversagen	Keine Beatmung	Beatmung mit PEEP = 10 cmH <sub>2</sub> O und F <sub>I</sub> O <sub>2</sub> = 0,4	Beatmung mit PEEP >10 cmH <sub>2</sub> O und/oder F <sub>I</sub> O <sub>2</sub> >0,4
Herz-Kreislauf-Versagen	Normaler Blutdruck ohne vasoaktive Substanzen	Therapie erforderlich, um systolischen RR >100 mmHg zu halten: Volumensubstitution oder Dopamin = 10 µg/kg/min oder Nitroglyzerin = 20 µg/kg/min	Phasen arterieller Hypotension mit Blutdruck unter 100 mmHg und/oder Dopamin >10 µg/kg/min und/oder Nitroglyzerin >20 µg/kg/min
Nierenversagen	Serumkreatinin <2 mg/dl	Serumkreatinin = 2 mg/dl	Hämodialyse/Hämofiltration
Leberversagen	SGOT <25 U/l Bilirubin <2 mg/dl	SGOT >25 U/l oder Bilirubin >2 mg/dl, <6 mg/dl	SGOT >50 U/l Bilirubin >6 mg/dl
Blutgerinnungsstörung	Thrombozyten normal Leukozyten normal	Thrombozyten <50.000 und/oder Leukozyten >3000 und <6000	Hämorrhagische Diathese oder Leukozyten <2000 oder >6000
ZNS-Versagen	Normale Funktion	Eindeutig eingeschränktes Reaktionsvermögen	Schwer gestörtes Reaktionsvermögen
Gastrointestinales Versagen	Normale Funktion	Cholezystitis und Stressulkus	Stressblutung und Transfusion mit >2 EK/24 h und/oder nekrotisierender Enterokolitis und/oder Pankreatitis, und/oder Gallenblansenperforation

Punkte 0–2 je nach Schwere der Organeinschränkung von 7 Organen (maximal 14 Punkte)

**Tab. 24.9** MOD-Score nach Marshall

Parameter	Punkte				
	0	1	2	3	4
paO <sub>2</sub> /F <sub>I</sub> O <sub>2</sub>	>300	226–300	151–225	76–150	–75
Serumkreatinin (µmol/l)	–100	101–200	201–350	351–500	>500
Serumbilirubin (µmol/l)	–20	21–60	61–120	121–240	>240
Puls-Druck-Produkt*	–10	10,1–15	15,1–20	20,1–30	>30
Thrombozyten (1000/µl)	>120	81–120	51–80	21–50	<20
Glasgow Coma Scale	15	13–14	10–12	7–9	<6

\* Puls-Druck-Produkt = HF × (ZVD/MAP); HF Herzfrequenz, ZVD zentralvenöser Druck, MAP mittlerer arterieller Druck

■ **Tab. 24.10** Mortalitätsrate anhand der Score-Punkte

MOD-Score	Mortalität (%)
0	0
1–4	1
5–8	3
9–12	25
13–16	50
17–20	75
>20	100

<18 mmHg; Inzidenz: 25–42 % aller septischen Patienten

- radiologischer Befund mit bilateralen pulmonalen Infiltraten und Lungenödemzeichen

#### ■ ■ Renale Dysfunktion

- Anstieg des Plasmakreatinins >1,4 mg/dl oder erneuter Anstieg um 2,0 mg/dl bei vorbeste-

hender Niereninsuffizienz → Ausschluss prärenaler (Dehydratation, Blutung) und postrenaler (obstruktiver) Ursachen

- Zugrunde liegende Ursache scheint eine intrarenale Umverteilung des Blutflusses zuungunsten der äußeren Rindenanteile zu sein: letztlich RBF↓ und GFR↓. Beteiligte Mediatoren: TNF- $\alpha$ , Endothelin-1, Thromboxan A<sub>2</sub>, Leukotriene, NO.

#### ■ ■ Kardiale Dysfunktion

- Eingeschränkte Kontraktilität und Herzfrequenzvariabilität, die als Ausdruck einer Dysbalance der sympathischen und parasymphatischen Aktivität interpretiert wird
- Ursache scheinen verschiedene von Leukozyten, Bakterien und Endothelzellen synthetisierte Mediatoren wie TNF- $\alpha$ , PAF, IL-1, -2 und -6 zu sein, wodurch unmittelbar eine negative Inotropie vermittelt wird.
- Sekundär sind die kardiale Proteinbiosynthese und der Energiestoffwechsel des Kardiomyozyten gestört.

■ **Tab. 24.11** SOFA-Score

Organdysfunktion	Schweregrad			
	1	2	3	4
Respiratorische Insuffizienz p <sub>a</sub> O <sub>2</sub> /F <sub>i</sub> O <sub>2</sub> (mmHg)	<400	<300	<200	<100
Störung der Hämostase Thrombozytenzahl ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ )	<150	<100	<50	<20
Leberfunktion Bilirubin (mg/dl)	1,2–1,9	2,0–5,9	6,0–11,9	$\geq 12$
Kreislaufinsuffizienz Hypotension (mmHg)	MAP <70	Dopamin $\leq 5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ oder Dobutamin jede Dosis	Dopamin $>5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ oder Adrenalin $\leq 0,1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ oder Noradrenalin $\leq 0,1 \text{mg}/\text{kg}/\text{min}$	Dopamin $>15 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ oder Adrenalin $>0,1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ oder Noradrenalin $>0,1 \text{mg}/\text{kg}/\text{min}$
Störung des ZNS: Glasgow Coma Scale	13–14	10–12	6–9	<6
Niereninsuffizienz Serumkreatinin (mg/dl) Urinproduktion (ml/Tag)	1,2–1,9	2,0–3,4	3,5–4,9 <500	>5 <200

### ■ ■ Hepatische Dysfunktion

- Plasmabilirubin  $>2,0$  mg/dl in Verbindung mit AP-,  $\gamma$ -GT-, GOT, GPT-Erhöhung über den doppelten Normwert bei Ausschluss einer zugrundeliegenden spezifischen hepatischen Ursache

### ■ ■ Hämostatische Dysfunktion

- disseminierte intravasale Koagulopathie (DIC) mit Verbrauch von antikoagulatorischen und antiinflammatorischen Faktoren wie Antithrombin (AT III) und Protein C und hieraus resultierender Thrombenbildung mit Störung der Makro- und Mikrozirkulation.
- Hinweise FDP  $>1:40$  oder D-Dimere  $>2,0$   $\mu\text{g dl}$  in Verbindung mit Thrombozytopenie  $<50.000\text{--}80.000/\mu\text{l}$  oder Abfall der Thrombozyten um mehr als 30 % des Ausgangswertes. Zusätzlich entweder Quick  $<60$  % oder PTT  $>45$  s oder klinischer Nachweis einer abnormen Blutungsneigung. Ausschluss gleichzeitiger hepatischer Funktionsstörungen, existenter großer Hämatome oder Antikoagulantientherapie

### ■ ■ Zerebrale Dysfunktion

- Glasgow Coma Scale  $<15$  Punkte bei Patienten mit normaler Ausgangsfunktion des ZNS oder zumindest Absenkung um einen Punkt bei Patienten mit primär eingeschränkter ZNS-Funktion

### ■ ■ Klinische Parameter

- respiratorische Insuffizienz (Partialinsuffizienz mit  $p_a\text{O}_2\downarrow$  und  $p_a\text{CO}_2\downarrow$ )
- kardiale Instabilität mit erhöhtem Volumen- und Katecholaminbedarf
- Hinweis auf Mikrozirkulationsstörungen ( $\text{pH}_i\downarrow$ , Laktat  $\uparrow$ ,  $S_v\text{O}_2\downarrow$ )
- Leukozytose bei 60–70 % der Patienten, in 10 % der Fälle Leukopenie, Akut-Phase-Proteine  $\uparrow$
- Fieber in 60–80 % der Fälle, jeder 3. bis 4. Patient mit Schüttelfrost, in 10 % Hypothermie
- Hypermetabolismus: BZ  $\uparrow$  bei peripherer Insulinresistenz, negative Stickstoffbilanz

### ■ ■ Laborchemische, noch experimentelle Parameter

- Anstieg der Leukozytenelastase ( $>500$  ng/ml am 3. Tag)
- Neopterinfreisetzung ins Plasma der Makrophagen
- Exprimierung von LAF und LECAM auf Granulozyten und Gewebefaktoren auf Monozyten

### ■ Therapie

- Die **Intensivtherapie** basiert primär auf der Behandlung der Symptome, die aus dem Ausfall der betroffenen Organsysteme resultieren: bei Nierenversagen CVVHF bzw. CVVDHF, bei Lungenversagen lungenprotektive, invasive Beatmung ( $\text{PAW} <30$   $\text{cmH}_2\text{O}$ ,  $V_T <6$  ml/kg Idealgewicht), kinetische Therapie
- Verbesserung der Perfusion der betroffenen Organe und **Optimierung des O<sub>2</sub>-Angebots**
- Optimierung
  - der Oxygenierung ( $p_a\text{O}_2$ )
  - des Volumenstatus durch Gabe von Kristalloiden und Kolloiden wie z. B. Humanalbumin 20 % ( $\text{ZVD} >4$   $\text{cmH}_2\text{O}$ )
  - des O<sub>2</sub>-Gehaltes des Blutes (O<sub>2</sub>-Sättigung, Hämoglobingehalt) durch Gabe von Erythrozytenkonzentraten ( $\text{Hb} >10$  g/dl)
  - des O<sub>2</sub>-Angebots (HZV und regionale Perfusion) durch differenzierte Katecholamintherapie

**Cave:** die bei Intensivpatienten zur Stabilisierung des Kreislaufs oft notwendige Katecholamintherapie kann jedoch auch dazu führen, dass im Splanchnikusgebiet unter der Stimulation der  $\alpha$ -Rezeptoren eine Verschlechterung der Perfusion eintritt! Ob durch die Kombination von Vasopressoren mit dem Katecholamin Dopexamin oder mit Phosphodiesterase-III-Hemmern die vasopressorbedingte mesenteriale Vasokonstriktion abgeschwächt und eine relevante Senkung des intestinalen Gefäßwiderstandes erreicht werden kann, ist derzeit noch nicht sicher geklärt.
- **Reduktion des O<sub>2</sub>-Verbrauchs** des betroffenen Organs, z. B. Furosemidgabe bei Niereninsuffizienz

- adjuvante Therapiemaßnahmen wie z. B. die frühe enterale Ernährung (auch nach vielen abdominalen chirurgischen Eingriffen) → Immunnutrition

## 24.4 Erworbene Muskelschwäche des Intensivpatienten im Rahmen von Sepsis/MOV

Bei einem hohen Prozentsatz der Patienten mit schwerer Sepsis und/oder Multiorganversagen ist eine erworbene Muskelschwäche zu beobachten. Bereits 1892 hat Osler von diesem Phänomen bei septischen Patienten berichtet, das er als »rapid loss of flesh« beschrieb. Heute spricht man eher von erworbener Muskelschwäche des Intensivpatienten (ICU-acquired weakness = ICUAW).

### ■ Einteilung

- **Critical-illness-Polyneuropathie** (erstmalig 1984 von Bolton berichtet → metabolische und ischämische Läsionen periphere Nerven angenommen)
- **Critical-illness-Myopathie (CIM)** → tritt häufiger und früher auf als die CIP
- **Mischform** im Sinne einer **Critical-illness-Neuromyopathie (CINM)**

### ■ Folgen

- verlängerte Entwöhnung vom Respirator
- verzögerte Mobilisierung → erhöhte intrahospitale Komplikationen
- verlängerter Aufenthalt auf der Intensivstation und im Krankenhaus
- verzögerte Wiedereingliederung in den Alltag

### ■ Inzidenz

- >25 % der länger als 7 Tage beatmeten Intensivpatienten weisen eine klinisch relevante Muskelschwäche auf!
- Leijten et al. konnten elektrophysiologisch eine CIP und/oder CIM bei ca. 58 % der Intensivpatienten nachweisen.

### ■ Mortalität

- durchschnittlich 35 % (0–73 % in der gegenwärtigen Literatur)

### ■ Risikofaktoren

- Sepsis und septischer Schock
- Störungen im Glukosestoffwechsel
- Immobilisierungen des Intensivpatienten
- Glukokortikoidgaben
- Gabe von Muskelrelaxanzien (insbesondere bei ständiger Repetition oder kontinuierlicher Applikation)

### ■ Ursachen

Die Ursache dieser Erkrankung ist gegenwärtig nicht vollständig aufgeklärt: Vermutet werden:

- Entzündungsphänomene (Interleukinbildung, insbesondere TNF- $\alpha$  und Bildung eines niedermolekularen, aktuell noch unbekanntem neurotoxischen Faktors → direkte Nervenschädigung bei der CIP → schädigt in vitro Myelin und Oligodendrozyten, induziert Skelettmuskelproteolyse)
- Störungen der Mikrozirkulation z. B. des Endoneuriums bei der CIP
- energetische bzw. metabolische Veränderungen → Verdacht auf Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels bei parenteraler und enteraler Hyperalimentation mit intrazellulärer Glukose- und Phosphatanreicherung (Akkumulation von phosphorylierten Zwischenprodukten der Glykolyse) → Hemmung der neuronalen Energiekaskade
- Abbau von Muskelproteinen insbesondere dicke Myosinfilamente bei der CIM
- Funktionsbeeinträchtigung der Natriumkanäle der Muskelmembran (bei der CIM)
- Störung der NO-Bildung und damit der Mikrozirkulation im Skelettmuskel durch Hemmung der Stickstoffmonoxid-(NO-) Synthese
- Störung der Exzitations-Kontraktionskopplung der Muskulatur bei der CIM → verminderte Kalziumfreisetzung aus dem sarkoplasmatischen Retikulum (SR).
- länger andauernde Phasen von intrazellulärer Hyperosmolarität, die über ein Zellödem eine neuronale Schädigung induzieren
- Störung der Acetylcholinrezeptorfunktion durch kontinuierliche oder intermittierende Gabe von nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanzien

■ **Tab. 24.12** Differenzialdiagnose 4rworbene Muskelschwäche bei kritisch Kranken

M	Medikation	Steroide, Muskelrelaxanzien, Zidovudin (in Retrovir und Combivir)
U	Undiagnosed neuromuscular disorders	Myasthenie, Lambert-Eaton-Syndrom, infektiöse bzw. inflammatorische Myopathien, mitochondriale Myopathien
S	Spinal cord disorders	Ischämie, Kompression, Trauma, Vaskulitis, Demyelinisierung
L	Loss of muscle mass	Kachektische Myopathie, Rhabdomyolyse (Daptomycin, Statine, ...), sepsis-assoziiertes Muskelschwund
E	Electrolyte disorders	Hypokaliämie, Hypophosphatämie, Hypomagnesiämie etc.
S	Systemic illness	Porphyrie, AIDS, Vaskulitis, Malignom, paraneoplastisches Syndrom, Vergiftungen

! **Von der CIP müssen Myopathien nach Kortison- und längeren Muskelrelaxanzien (Steroidderivate) unterschieden werden!**

■ **Klinik**

- Muskelatrophien (bei der CIM auch proximale Muskelgruppen betroffen)
- bei der CIP distal betonte, schlaffe Paresen und Paraplegien aller 4 Extremitäten bei erhaltener Sensibilität → fehlende Muskeleigenreflexe (MER) oder Hyporeflexie; selten Beteiligung der Hirnnerven (Fazialisparese oder inkomplette Ophthalmoplegie) → dann schlechte Prognose, meist Residuen
- Paresen der Thoraxmuskulatur und des Zwerchfells → respiratorische Insuffizienz und prolongierte Weaningphase
- Denervierungszeichen von motorischen und sensiblen Nervenfasern im distalen Bereich (Fibrillationen und scharfe positive Wellen im Nadel-Elektromyogramm) aufgrund axonaler Degenerationen bei der CIP → Nervenleitgeschwindigkeit ist intakt, die Amplituden der evozierten Muskelpotenziale und sensorischen Nervenaktionspotentiale sind häufig erniedrigt; ggf. Normalbefund zu Beginn der CIP

➤ **Der beste Diagnosezeitpunkt für CIP ist 3 Wochen nach Beginn der Beatmungspflichtigkeit bzw. nach Beginn der Intensivbehandlung.**

■ **Therapie**

- symptomatisch: invasive Beatmung, (Früh-)Tracheotomie, ggf. Vitamingabe der B-Reihe

- Vermeidung von BZ-Entgleisungen und Glukokortikoidgaben
- Frühzeitige Mobilisierung und Vermeidung von Immobilisationen, intensive Physiotherapie
- evtl. elektrische Muskelstimulation
- Therapie anderer Erkrankungen → Differenzialdiagnose/Ausschluss von MUSCLES (■ Tab. 24.12)
  - reine Myopathien, z. B. unter hoch dosierter Steroidtherapie (proximale Paresen, Atrophie der Muskelfasern vom Typ II)
  - Polymyositiden (selten respiratorische Insuffizienz, Entzündungsparameter ↑, CK ↑)
  - Myasthenia gravis (typisches Dekrement im EMG-Muster und positiver Tensilon-Test) oder Lambert-Eaton-Syndrom (typisches Inkrement im Stimulations-EMG)
  - Polyradikulitis Guillain-Barré (tritt vor der respiratorischen Insuffizienz auf, NLG → Nachweis von F-Wellen, typischer Liquorbefund, Nachweis von IgG-AK gegen GM<sub>1</sub>-Gangliosid)
  - spinale Ursachen (Hämatom, Abszess)
  - zerebrale Ursachen (Intoxikation, zentrales anticholinerges Syndrom = ZAS, Insulte, Enzephalitiden etc.)
  - Störung des Elektrolyt- und Spurenelementhaushalts (Hypophosphatämie, Hyper- und Hypomagnesiämie, Hypokalzämie)
  - akute intermittierende Porphyrie (Kombination mit kolikartigen abdominalen Schmerzen)

## Ausgewählte Literatur

- Abraham et al. (2005) Drotrecogin alfa (activated) for adults with severe sepsis and low risk of death. *N Engl J Med* 353: 1332–41
- Adams HA, Baumann G, Cascorbi I et al. (2005) Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie der Schockformen der IAG Schock der DIVI. Teil 5: Septischer Schock. *Intensivmed* 41:531–543
- Alb M, Hirner S, Luecke Thomas (2007) Critical illness Polyneuropathie und Critical Illness Myopathy. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzmed* 4: 250–258
- Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, Martin J, Goodman S et al. (2002) Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from international multicentre cohort study. *Intensive Care Med* 28: 108–121
- Alejandria MM et al. (2002) Intravenous immunoglobuline for treating sepsis and septic shock. (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 1, Oxford
- American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine (ACCP/SCCM) Consensus Conference (1992) Definition for sepsis and multiple organ failure, and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 20: 864–874
- Angstwurm et al. (2007) Selenium in Intensive Care: results of a prospective randomized, placebo-controlled, multicenter study in patients with severe systemic inflammatory response syndrome, sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 35: 118–126
- Angus DC et al. (2003) The RIRO concept: P is for predisposition. *Crit Care* 7: 248–251
- Annan D et al. (2002) Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 288: 862–871
- Annan D, Briegel J, Keh D, Moreno R, Singer M, Sprung CL; The Corticus Study Coordinators (2003) Clinical equipoise remains for issues of adrenocorticotrophic hormone administration, cortisol testing, and therapeutic use of hydrocortisone. *Crit Care Med* 8: 2250–2251
- Ananne et al. (2002) Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 288: 862–871
- ARDS-Network (2000) Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *NEJM* 342: 1301–1308
- Annan D, Vignon P, Renault A et al. (2007) Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomised trial. *Lancet* 370:676–684
- Bauer A, Bruegger D, Christ F. (2005) Mikrozirkulatorisches Monitoring in der Sepsis. *Anaesthesist* 54:1163–1175
- Bernard GR et al. (2001) Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 344: 699–709
- Bodmann KF et al. (2004) Antimikrobielle Therapie der Sepsis: *Chemotherapie Journal* 9: 3–23
- Bodmann KF, Grabein B, und die Expertenkommission der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (2010) Empfehlungen zur kalkulierten parenteralen Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen. Update 2010. *Chemother J* 19:179–255
- Bone RC et al. (1987) A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 317: 653–8
- Briegel J et al. (1999) Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized, double-blind, single-centre study. *Crit Care Med* 27: 723–732
- Brower RG et al. (2004) Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with acute respiratory distress syndrome. *NEJM* 2004 351:327–336 (ALVEOLI-Trial)
- Brunkhorst FM, Karzai W, Reinhart K. (2002) Diagnostic approach to sepsis – state of the art. *Zentralbl Chir.*127:165–73
- Brunkhorst FM (2004) Aktuelle Aspekte und Zukunft der Sepsisdiagnose. *J Anästhesie Intensivbehandlung* 2: 16–17
- Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al. (2008) Intensive Insulin Therapy and Pentastarch Resuscitation in Severe Sepsis *N Engl J Med* 358:125–139 (VISEP-Studie)
- Cohen J (2004) Diagnosis of sepsis: an evidence-based review. *Crit Care Med* 32: 466–494
- DeBacker D, Verdant C, Chierego M, Koch M, Gullo A, Vincent J.L. (2006) Effects of drotrecogin alfa activated on microcirculation alterations in patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 34:1918–1924
- Dellinger RP et al. (2013) Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock, 2012. *Crit Care Med* 41:580–637 oder *ICM* 39: 165–228 oder Online unter [www.sccm.org/documents/scc-guidelines.pdf](http://www.sccm.org/documents/scc-guidelines.pdf)
- Dellinger RP (2003) Cardiovascular management of septic shock. *CCM* 31: 946
- Finfer S et al. (2009). Glucose Control in Critically Ill Patients. *N Engl J Med* 361:89–92 (NICE-SUGAR-Study)
- Forceville et al. (2007) Effects of high dosis of selenium, as sodium selenit, in septic shock: a placebo-controlled, randomized, double-blind, phase II study. *Crit Care* 11:R 73
- Garlund B. (2006) Aktivated protein C (Xigris) treatment in sepsis: d drug in trouble. *Acta Anaesthesiol Scand* 50: 525–9
- Gattinoni L, et al. (2003) Sepsis: state of the art. *Minerva Anesthesiol* 69: 539–554
- Guidet et al. *Crit Care* 16 R94 und Annane Djillali. 2nd Paris International conference on Intensive Care (CRYSTMAS-Trial)
- Hartog CS, Reinhart K (2012) CRYSTMAS study adds to concerns about renal safety and increased mortality in sepsis patients. *Critical Care* 16:454
- Harbarth et al. (2001) Diagnostic value of procalcitonin, interleukin 6 and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis *Am J Respir Crit Care Med* 164: 396–402

- Hotchkiss RS. (2003) The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 348: 138–150
- Judemann K et al. (2011) Erworbene Muskelschwäche beim Kritisch Kranken. *Anaesthesist* 60: 887–901
- Keh D et al. (2003) Immunologic and hemodynamic effects of »low-dose« hydrocortisone in septic shock: a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. *Am J Respir Crit Care Med* 167: 512–520
- Klinzing S (2003) High dose vasopressin is not superior to norepinephrine in septic shock. *CCM* 31: 2646
- Kox W et al. (2000) Immunomodulatory therapies in sepsis. *Int Care Med* 26: 124–128
- Kumar et al. Early antimicrobial therapy in severe sepsis and septic shock. *Curr Infect Dis Rep* 12: 336–344
- Levy et al. (2003) 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *CCM* 31: 1250–1256
- Lopez A et al. (2004) Multiple-center, randomized, placebo-controlled, double-blind study of the nitric oxide synthase inhibitor 546C88: effect on survival in patients with septic shock. *Crit Care Med* 32: 21–30
- Martin GS et al. (2003) The Epidemiology of Sepsis in the United States from 1979 through 2000. *New Engl J Med* 348: 1546–1554
- Matot I, Sprung CL (2001) Definition of sepsis. *Intensive Care Med* 27: 3–9
- Meade MO et al. (2008) Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 299: 637–645
- Müller-Werdan U, Buerke M, Christoph A et al. (2006) Sepsische Kardiomyopathie. *Intensivmed* 43:486–497
- Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, et al. (2012) Hydroxyethyl Starch or Saline for Fluid Resuscitation in Intensive Care. *N Engl J Med* 367:1901–1911 (CHEST-Trial)
- Nasraway SA (2003) The Problems and Challenges of Immunotherapy in Sepsis. *Chest* 123: 451–459
- Nguyen H (2011) Lactate in the critically ill patients: an outcome marker with the times. *Critical Care* 15:1016
- O'Brien A, Clapp L, Singer M (2002) Terlipressin for norepinephrin-resistant septic shock. *Lancet* 359: 1209–1210
- Patel BM, Chittock DR, Russell JA, Walley KR (2002) Beneficial effects of shortterm vasopressin infusion during severe septic shock. *Anesthesiology* 96: 576–82
- Perel A. et al. (2007) Management of Sepsis. *NEJM* 356: 1178–1182
- Perner A, Haase N, Guttormsen AB, et al. (2012) Hydroxyethyl Starch 130/0.42 versus Ringer's Acetate in Severe Sepsis. *N Engl J Med* 367:124–134 (6S-Trial)
- Refresher Course (2008) Aktuelles Wissen für Anästhesisten 34: 139–159
- Reinhart K, Bloos F, Engel C, for the German Competence Network. (2006) Hydroxyethylstarch and Ringer's lactate for fluid resuscitation in patients with severe sepsis – results from the VISEP-Study. *Intensive Care Med* 32(1): A818
- Reinhart K, Brunkhorst F, Bone HG et al. (2006) Diagnose und Therapie der Sepsis. *Anaesthesist* 55(51):43–56
- Reinhart K, et al. Prävention Diagnose, Therapie und Nachsorge der Sepsis (2010) 1. Revision der S-2k-Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG) und der Deutschen interdisziplinären Vereinigung der Intensiv und Notfallmedizin (DIVI) *Journal für Anästhesie und Intensivbehandlung* II.2010: 22–59
- Rivers E and the Early Goal-directed Therapy Collaborative Group (2001) Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *New Engl J Med* 354: 1368–1377
- Russell JA (2006) Drug therapy: Management of sepsis. *N Engl J Med* 355: 1699–1713
- Russell JA et al. (2008) Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *NEJM* 358: 877–887
- Schortgen F et al. (2001) Effects of hydroxyethyl starch and gelatine on renal function in severe sepsis: a multicentre randomised study. *Lancet* 357: 911–916
- Seifert et al. (2007) Blutkulturdiagnostik Sepsis, Endokarditis, Katheterinfektionen, Teil 1. Urban Fischer, München
- Sessler CN, Perry JC, Varney KL (2004) Management of severe sepsis and septic shock. *Curr Opin Crit Care* 10: 354–363
- SIC-Studie (selenase in intensive care) (2005) Deutscher Anästhesiecongress Pro & Contra-Sitzung: »Selensubstitution bei Sepsis?« München 16. April 2005
- Sprung CL et al. (2008) Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 358:111–24
- The International Sepsis Forum (2001) Guidelines for the management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 27 (Suppl 1): S1–134
- Van de Berghe G et al. (2001) Intensive insulin therapy in critically ill patients. *New Engl J Med* 345: 1359–1367
- Van de Berghe G et al. (2003) Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: Insulin dose versus glycaemic control. *Crit Care Med* 31 359–366
- Warren BL et al. (2001) High-dose antithrombin III in severe sepsis. A randomized controlled trial. *JAMA* 286: 1869–1871
- Weigand M, Bardenheuer H, Böttiger B (2003) Klinisches Management bei Patienten mit Sepsis. *Anaesthesist* 52: 3–22
- Welte T (2004) Sepsis management – antibiotic therapy. *Dtsch Med Wochenschr* 129:2609–13