

K. Reinhart¹ · F.M. Brunkhorst¹ · H.-G. Bone² · J. Bardutzky³ · C.-E. Dempfle⁴ · H. Forst⁵ · P. Gastmeier⁶ · H. Gerlach⁷ · M. Gründling⁸ · S. John⁹ · W. Kern¹⁰ · G. Kreymann¹¹ · W. Krüger¹² · P. Kujath¹³ · G. Marggraf¹⁴ · J. Martin¹⁵ · K. Mayer¹⁶ · A. Meier-Hellmann¹⁷ · M. Oppert¹⁸ · C. Putensen¹⁹ · M. Quintel²⁰ · M. Ragaller²¹ · R. Rossaint²² · H. Seifert²³ · C. Spies²⁴ · F. Stüber²⁵ · N. Weiler²⁶ · A. Weimann²⁷ · K. Werdan²⁸ · T. Welte²⁹

Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge der Sepsis

Erste Revision der S2k-Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG) und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI)

1 Definition und Erläuterung des Begriffs „Leitlinie“

(Orientiert an der Definition der Agency for Health Care Policy and Research für die „Clinical Practice Guidelines“ der USA): „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 Entschei-

dung darüber, ob einer bestimmten Empfehlung gefolgt werden soll, muss vom Arzt unter Berücksichtigung der beim individuellen Patienten vorliegenden Gegebenheiten und der verfügbaren Ressourcen getroffen werden.

2 Empfehlungen gemäß den Regeln der S2k-Leitlinien

Bei der Erstellung dieser Empfehlungen wurden die zugrunde liegenden Studien von dem Expertenkomitee gesichtet und gemäß dem Oxford Centre of Evidence

Based Medicine in folgende Evidenzgrade eingeteilt (■ Tab. 1).

Prof. K. Reinhart und Prof. F.M. Brunkhorst sind die Leitlinienkoordinatoren. Diese Leitlinie wurde im März 2010 auf der Internetseite „AWMF online“ veröffentlicht. Leitlinien gelten für Standardsituationen und berücksichtigen die aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse. Durch die Leitlinien soll die Methodenfreiheit des Arztes nicht eingeschränkt werden. Die Leitlinien wurden von den Autoren mit größter Sorgfalt erarbeitet, dennoch kann für die Richtigkeit – insbesondere von Dosierungsangaben – keine Verantwortung übernommen werden.

Tab. 1 Evidenzgrade des Oxford Centre of Evidence Based Medicine

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

Infobox 1

- ¹ Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie, Universitätsklinikum Jena der Friedrich-Schiller-Universität Jena
- ² Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Knappschaftskrankenhaus Recklinghausen
- ³ Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Erlangen
- ⁴ I. Medizinische Klinik, Universitätsklinikum Mannheim
- ⁵ Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Klinikum Augsburg
- ⁶ Institut für Hygiene und Umweltmedizin, Charité - Universitätsmedizin Berlin
- ⁷ Vivantes Klinikum Neukölln, Klinik für Anästhesie und operative Intensivmedizin, Berlin
- ⁸ Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin, Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald
- ⁹ Medizinische Klinik 4, Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen
- ¹⁰ Institut für Infektiologie, Universitätsklinikum Freiburg
- ¹¹ Klinik und Poliklinik für Intensivmedizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
- ¹² Klinikum Konstanz, Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Konstanz
- ¹³ Klinik für Chirurgie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck
- ¹⁴ Klinik für Thorax- und kardiovaskuläre Chirurgie, Universitätsklinikum Essen
- ¹⁵ Klinik für Anästhesiologie, Klinik am Eichert, Göppingen
- ¹⁶ Medizinische Klinik II, Justus-Liebig-Universität Gießen
- ¹⁷ Klinik für Anästhesie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, HELIOS Klinikum Erfurt GmbH, Erfurt
- ¹⁸ Klinik für Nephrologie und Internistische Intensivmedizin, Charité – Universitätsmedizin Berlin
- ¹⁹ Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn
- ²⁰ Zentrum Anästhesiologie, Rettungs- und Intensivmedizin, Universitätsklinikum Göttingen
- ²¹ Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden
- ²² Klinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen
- ²³ Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene, Klinikum der Universität zu Köln
- ²⁴ Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin
- ²⁵ Universitätsklinikum für Anästhesiologie und Schmerztherapie, Inselspital Bern
- ²⁶ Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Schleswig Holstein, Campus Kiel
- ²⁷ Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Klinikum St. Georg gGmbH, Leipzig
- ²⁸ Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III, Klinikum der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
- ²⁹ Abt. Pneumologie, Medizinische Hochschule Hannover

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. Sauerstoffinsufflation bei Hypoxie). Trotz der zunehmenden Akzeptanz von systematischen Übersichtsarbeiten müssen diese auch kritisch bewertet werden. So hatte eine kürzliche Metaanalyse ei-

niger Studien mit kleinen Fallzahlen einen protektiven Effekt einer Therapie ergeben [1], der dann durch eine große prospektive Studie widerlegt wurde [2]. Es muss auch bedacht werden, dass bei Metaanalysen eine Selektion von Studien mit positiven Ergebnissen vorliegen kann (Publikationsbias).

Gemäß der Evidenzgrade können für eine bestimmte Fragestellung Empfehlungen mit dem in **Tab. 2** aufgezeigten Empfehlungsgrad ausgesprochen werden [3].

Infobox 2

Unter Mitwirkung der medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften:

Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH; [P.K.]), Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGA; [R.R.]), Deutsche Gesellschaft für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie (DGHTG; [G.M.]), Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIN; [T.W.]), Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP; [T.W.]), Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM; [A.W.]), Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN; [J.B.]), Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK; [K.W.]), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM; [K.W.]), Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI; [W.K.]), Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen (NRZ; [P.G.]), Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN; [S.J., M.O.]), Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie e.V. (DGHM; [H.S.]), Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL), Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC), Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG)

und der Selbsthilfegruppe:

Deutsche Sepsis-Hilfe e.V. (DSH; [F.M.B.])

Verabschiedet von den Vorständen der beteiligten Fachgesellschaften am 15. Februar 2010

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

3 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% von Patienten mit

schwerer Sepsis oder septischem Schock [4, 5, 6, 7, 8]. Insgesamt kann in ca. 30% 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.

– Es wird *empfohlen*, die Sepsiskriterien des deutschen Kompetenznetzwerkes Sepsis (SepNet; [11]) für die klinische Diagnose der schweren Sepsis bzw. des septischen Schocks zu verwenden.
→ *Empfehlung Grad E* (Evidenzgrad V: Expertenmeinung)

Kommentar: Unter Verwendung dieser diagnostischen Kriterien (■ **Tab. 3**) wurden auf deutschen Intensivstationen eine Prävalenz der schweren Sepsis und des septischen Schocks von 11% und eine Krankenhaussterblichkeit von 55% beobachtet [10]. Diese Kriterien weichen erheblich von den mikrobiologisch orientierten Kriterien der Centers for Disease Control (CDC; [12]) ab, werden jedoch seit 2005 in der deutschen Version der International Classification of Diseases (ICD-10) und ab 2011 auch weltweit verwendet (<http://www.dimdi.de>, s. Anhang).

– Der frühzeitige Nachweis von Prokalcitonin (PCT) im Serum zum Ausschluss einer schweren Sepsis bzw. zur Sicherung der Diagnose wird *empfohlen*.
→ *Empfehlung Grad C* (Evidenzgrad IIB für [13])

Kommentar: Bei PCT-Konzentrationen von <0,5 ng/ml im Serum ist eine schwere Sepsis oder ein septischer Schock unwahrscheinlich, ab einem Schwellenwert von 2,0 ng/ml hochwahrscheinlich [13, 14, 15, 16]. Dabei ist zu beachten, dass operatives Trauma und andere Ursachen zu einer transitorischen PCT-Erhöpfung führen können [17].

– Um die Dauer einer antimikrobiellen Behandlung zu verkürzen, können PCT-Verlaufsmessungen *erwogen* werden.

Tab. 2 Empfehlungsgrad

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

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

<i>I. Nachweis der Infektion</i> Diagnose einer Infektion über den mikrobiologischen Nachweis oder durch klinische Kriterien
<i>II. „Severe inflammatory host response“ (SIRS; mindestens 2 Kriterien)</i> – 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 ($p_a\text{CO}_2 \leq 4,3 \text{ kPa}/\leq 33 \text{ mmHg}$) – Leukozytose ($\geq 12.000/\text{mm}^3$) oder Leukopenie ($\leq 4000/\text{mm}^3$) oder $\geq 10\%$ unreife Neutrophile im Differenzialblutbild
<i>III. Akute Organdysfunktion (mindestens 1 Kriterium)</i> – Akute Enzephalopathie: eingeschränkte Vigilanz, Desorientiertheit, Unruhe, Delirium – Relative oder absolute Thrombozytopenie: 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. – Arterielle Hypoxämie: $p_a\text{O}_2 \leq 10 \text{ kPa}$ ($\leq 75 \text{ mmHg}$) 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 – Renale Dysfunktion: Eine Diurese von $\leq 0,5 \text{ ml/kgKG/h}$ für wenigstens 2 h trotz ausreichender Volumensubstitution und/oder ein Anstieg des Serumkreatinins > 2 -fach oberhalb des lokal üblichen Referenzbereiches – Metabolische Acidose: „base excess“ $\leq -5 \text{ mmol/l}$ oder eine Laktatkonzentration $> 1,5$ -fach oberhalb des lokal üblichen Referenzbereiches
<i>Sepsis:</i> Kriterien I und II <i>Schwere Sepsis:</i> Kriterien I, II und III <i>Septischer Schock:</i> 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

→ *Empfehlung Grad C* (Evidenzgrad IIB für [18])

Kommentar: In einer randomisierten Studie konnte erstmalig nachgewiesen werden, dass die Dauer der Antibiotikatherapie bei Patienten mit schwerer Sepsis durch Verwendung von PCT im Vergleich zu einer routinemäßigen klinischen Entscheidungsfindung um 3,5 Tage (median) gefahrlos reduziert werden kann. Die Fallzahl war mit lediglich 70 Patienten allerdings gering [18]. Studien mit größerer Fallzahl werden gegenwärtig hierzu durchgeführt bzw. werden in 2010 publiziert.

4 Diagnose der Infektion

Blutkulturen

– Es wird *empfohlen*, bei klinischem Verdacht auf eine Sepsis bzw. eines oder mehrerer der folgenden Kriterien: Fieber, Schüttelfrost, Hypothermie, Leukozytose, Linksverschiebung im Differenzialblutbild, Erhöhung von PCT oder C-reaktivem Protein bzw. einer Neutropenie, Blutkulturen abzunehmen [5, 8, 20].

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

Kommentar: Prokalcitonin hat eine höhere diagnostische Präzision als C-reak-

Tab. 4 Entnahme, Lagerung und Transport von Blutkulturen [34]

– <i>Entnahme der Blutkulturen</i> möglichst vor Beginn einer antimikrobiellen Therapie, ggf. nach Therapiepause oder unmittelbar vor Applikation der nächsten Dosis (niedriger Serumspiegel) bei bereits laufender Therapie
– <i>Aseptisches Vorgehen</i> bei der Blutkulturentnahme: Händedesinfektion der entnehmenden Person, Einmalhandschuhe, Hautdesinfektion im Bereich der Punktionsstelle, Desinfektion des Diaphragmas der Blutkulturflasche
– <i>Blutvolumen</i> 20 ml pro Blutkultur (entsprechend 10 ml pro Blutkulturflasche), bei Neu- und Frühgeborenen sowie bei Kindern unter 20 kg gewichtsabhängig 1–5 ml, wobei hierfür in der Regel spezielle Blutkulturflaschen zur Verfügung stehen
– <i>Beimpfung</i> von 2 Blutkulturflaschen: üblicherweise bei Erwachsenen und bei Kindern über 20 kg jeweils eine aerobe und eine anaerobe Blutkulturflasche
– <i>Entnahme</i> von 2–4 Blutkulturen aus verschiedenen Punktionsstellen, ggf. unter Einbeziehung einer Abnahme aus einem intravaskulären Katheter
– <i>Flaschen beschriften</i> (Name, Datum und Uhrzeit der Blutentnahme), Flaschenboden und Barcode nicht überkleben
– <i>Anforderungsschein</i> mit Name, Vorname, Geburtsdatum, Geschlecht, Einsender, Station, Aufnahme datum, Datum und Uhrzeit der Blutkulturabnahme, Entnahmeort, Grunderkrankung, Risikofaktoren, Verdachtsdiagnose, antimikrobielle Vorbehandlung
– <i>Transport</i> : schnellstmöglich, in jedem Fall <16 h nach Blutkulturabnahme. Zwischenlagerung nur über Nacht, je nach Herstellerangaben bei 36±1°C im Laborbrutschrank oder bei Zimmertemperatur

tives Protein [14, 15, 16, 17] und ist nach dem infektiösen Stimulus früher nachweisbar [21].

– Es wird *empfohlen*, Blutkulturen (2–3 Pärchen) schnellstmöglich vor Einleitung einer antimikrobiellen Therapie abzunehmen [22, 23].

→ *Empfehlung Grad B* (Evidenzgrad Ic)

– Es wird *empfohlen*, bei Patienten unter vorbestehender antimikrobieller Therapie Blutkulturen unmittelbar vor der nächsten Gabe abzunehmen [24, 25].

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

Kommentar (■ **Tab. 4**): Blutkulturen müssen nach adäquater Hautdesinfektion über eine periphere Venenpunktion erfolgen [26, 27]. Aufgrund des 2-fach höheren Kontaminationsrisikos [28] sollten Blutkulturen nur in Ausnahmefällen über einen zentralen Venenkatheter bzw. einen arteriellen Zugang abgenommen werden. Für die Befüllung der Kulturflasche (mindestens 10 ml [22, 29]) muss eine sterile Nadel benutzt werden [30]. Es sollten 2–3 Blutkulturen (jeweils eine aerobe und eine anaerobe Blutkulturflasche, zusammen ein sog. Blutkulturpaar oder Blutkultursets) von verschiedenen Entnahmeorten (z. B. rechte und linke V. cubitalis) entnommen werden [31, 32], wobei auf ein definiertes zeitliches Intervall

zwischen den Abnahmen verzichtet werden kann [33, 34].

Eine Erregeridentifizierung mittels Methoden der Polymerasekettenreaktion (PCR) wie Multiplex-PCR (Identifizierung einer begrenzten Anzahl von Erregern) und Breitband-PCR (Identifizierung aller Erreger) ist ein vielversprechender neuer Ansatz und wird gegenwärtig in klinischen Studien untersucht. Die bisherigen klinischen Studien legen nahe, dass hiermit deutlich häufiger und schneller ein Erregernachweis gelingt [35, 36, 37]. Wegen der weitgehend fehlenden Resistenztestung ist dies derzeit kein Ersatz für die Blutkultur. Ebenfalls fehlen Daten zur Kosteneffektivität. Klare Empfehlungen für die klinische Praxis können aus den bisherigen Ergebnissen noch nicht abgeleitet werden [38].

Ventilatorassoziierte Pneumonien

Vorbemerkung. Eine ventilatorassoziierte Pneumonie (Diagnose einer Pneumonie nach mehr als 48 h Beatmungsdauer bei zuvor pneumoniefreien Patienten) ist von einer Pneumonie, welche eine Beatmung erforderlich macht, zu unterscheiden. Letztere kann ambulant erworben oder nosokomial sein, es gelten die diagnostischen Regeln für die jeweiligen Erkrankungsbilder [39, 40]. Die früher empfohlene Stratifizierung in eine „early on-

set“ (zwischen Tag 1–4) und „late onset“ (nach Tag 4) VAP und damit verbundene unterschiedliche empirische antimikrobielle Therapieplanung [41] ist nach einer jüngsten Erhebung des Nationalen Referenzzentrums für Surveillance von nosokomialen Infektionen nicht mehr sinnvoll, da sich das Erregerspektrum nicht unterscheidet [42].

– Neu aufgetretene Infiltrate im Thoraxröntgen, eine Leukozytose oder Leukopenie und purulentes Trachealsekret sind sensitive klinische Hinweise auf eine VAP [43]. Es wird *empfohlen*, den modifizierten „Klinische Pulmonale Infektions Score (CPIS)“ (Score >6) für das initiale Screening zu verwenden (■ **Tab. 5**; [44, 45]).

→ *Empfehlung Grad C* (Evidenzgrad IIB für [45])

Kommentar: Eine Kombination von CPIS („cut-off“ >6) und PCT („cut-off“ >2,99 ng/ml) kann die diagnostische Präzision noch weiter erhöhen [46].

– Bei Verdacht auf Pneumonie wird *empfohlen*, Sekrete aus den tiefen Atemwegen vor Einleitung einer antimikrobiellen Therapie zu gewinnen [47].

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

Kommentar: Keinesfalls sollte hierdurch die Intitierung einer kalkulierten antimikrobiellen Therapie bei Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock verzögert werden (s. Abschnitt antimikrobielle Therapie). Bisher konnte für kein diagnostisches Verfahren (endotracheale Aspirate, blinde oder bronchoskopische PSB, BAL) ein signifikanter Vorteil bewiesen werden [44, 48, 49]. Die Wahl der Technik sollte sich daher nach der Erfahrung der einzelnen Einrichtungen richten.

– Es wird *empfohlen*, quantitative oder semiquantitative (≥100.000 cfu/ml) Techniken zu bevorzugen [50, 51].

→ *Empfehlung Grad B* (Evidenzgrad Ic)

Kommentar: Die Aufarbeitung sollte gemäß den Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM) mit Auszählung der polymorphkernigen Granulozyten (>25 pro Ge-

sichtsfeld) und Epithelzellen (maximal 25 pro Gesichtsfeld) erfolgen [39, 52, 53].

– Routinemäßige serologische Tests werden zur Diagnose einer VAP *nicht empfohlen* [54, 55].

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

Katheter- und fremdkörperinduzierte Sepsis

– Das Vorliegen einer katheterinduzierten Infektion kann ohne Entfernung des Katheters nicht sicher festgestellt werden [54]. Wenn ein zentraler Venenkatheter (ZVK) eine mögliche Sepsisquelle darstellt, wird *empfohlen*, den ZVK zur Diagnosesicherung zu entfernen und die Katheterspitze zur mikrobiologischen Diagnostik einzuschicken [56, 57].

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

– Es wird *empfohlen*, Blutkulturen vor Entfernung des ZVK über den liegenden Katheter und zeitgleich über eine periphere Vene abzunehmen und die Kulturergebnisse miteinander zu vergleichen [58, 59, 60].

→ *Empfehlung Grad C* (Evidenzgrad IIb für [59, 60])

– Bei Vorliegen einer eitrigen Sekretion aus dem Stichkanal wird *empfohlen*, Abstriche [61] und eine Katheterneuanlage durchzuführen, wobei die neue Punktionsstelle fern von der infizierten Punktionsstelle erfolgen sollte.

→ *Empfehlung Grad D* (Evidenzgrad IIb für [61])

– Bei Verdacht auf eine Katheterinfektion wird ein Katheterwechsel über einen Führungsdraht *nicht empfohlen* [62, 63].

→ *Empfehlung Grad C* (Evidenzgrad IIa für [63])

– Es gibt keinen Hinweis, dass ein routinemäßiger Wechsel intravasaler Katheter das Risiko einer Bakteriämie vermindert [63, 64]. Daher wird *empfohlen*, intravasale Katheter nur bei Anzeichen einer Infektion zu wechseln.

→ *Empfehlung Grad C* (Evidenzgrad IIa für [63])

– Es gibt keinen Hinweis, dass ein routinemäßiger Wechsel intravasaler Katheter das Risiko einer Bakteriämie vermindert [63, 64]. Daher wird *empfohlen*, intravasale Katheter nur bei Anzeichen einer Infektion zu wechseln.

→ *Empfehlung Grad C* (Evidenzgrad IIa für [63])

Tab. 5 Modifizierter „Klinischer Pulmonaler Infektions-Score“ (CPIS; [44])

	0 Punkte	1 Punkt	2 Punkte
Temperatur, °C	≥36,5 bis ≤38,4	≥38,5 bis ≤38,9	≥39,0 oder ≤36,0
Leukozytenzahl, mm ³	≥4000 bis ≤11.000	<4000 oder >11.000	<4000 oder >11.000 >50% unreife Formen
Trachealsekret	Kein Trachealsekret	Nichtpurulentes Trachealsekret	Purulentes Trachealsekret
Oxygenation: p _a O ₂ /F _i O ₂ , mmHg	>240 oder ARDS ^a		≤240 und kein ARDS ^a
Thoraxröntgen	Kein Infiltrat	Diffuse Infiltrate	Lokalisierte Infiltrate

^aSiehe **Tab. 8** zur Definition eines ARDS.

Chirurgische Infektionen und intraabdomineller Fokus

– Bei Verdacht auf chirurgische Wundinfektionen oder intraabdominelle Infektionen wird *empfohlen*, Blutkulturen abzunehmen (s. Abschnitt Blutkulturen). Zusätzlich wird *empfohlen*, Nativmaterial (Gewebe) oder Wundabstriche und eine Gramfärbung sowie aerobe und anaerobe Kulturen zu veranlassen [54, 65, 66, 67].

→ *Empfehlung Grad D* (Evidenzgrad IIIb für [65, 67])

Kommentar: Bei Sekreten aus Drainagen sollte die Kontaminationsgefahr beachtet werden. Nativmaterial (Gewebe) hat gegenüber Wundabstrichen eine höhere mikrobiologische Nachweisrate.

– Es wird *empfohlen*, eine Sonographie als Mittel der ersten Wahl zur Suche eines intraabdominellen Fokus durchzuführen. Ist diese Methode erfolglos, wird *empfohlen*, eine Computertomographie, ggf. mit Kontrastmitteldarstellung durchzuführen [54, 68]. Bei Vollbild eines akuten Abdomens wird die notfallmäßige Laparotomie/Laparoskopie *empfohlen*.

→ *Empfehlung Grad B* (Evidenzgrad Ic)

– Es wird *empfohlen*, verdächtige Areale unter sonographischer bzw. radiologischer Kontrolle zu punktieren und das Punktat zur mikrobiologischen Untersuchung einzuschicken [54].

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

Invasive Candida-Infektionen

– Bei neutropenischen, immunsupprimierten und bei Patienten nach abdo-

minalchirurgischen Eingriffen und solchen nach prolongierter antibiotischer Vorbehandlung wird *empfohlen*, Blutkulturen zum Nachweis einer Candida-Infektion abzunehmen [69].

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

Kommentar: Die Inzidenz von invasiven Candida-Infektionen bei Intensivpatienten liegt bei ca. 1–2% [70, 71]. 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 [72].

– Ein Routinescreening zum Nachweis von Candida-Kolonisierungen wird *nicht empfohlen*.

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

Kommentar: Candida-Kolonisierungen werden bei ca. 16% der Intensivpatienten nachgewiesen [9, 73]. Diese haben jedoch einen geringen positiv prädiktiven Wert zur Vorhersage einer Candida-Infektion [70].

Akute bakterielle Meningitis

Vorbemerkung. Eine bakterielle Meningitis entsteht entweder primär infolge einer hämatogenen oder lymphogenen Erregeraussaat oder sekundär durch direkten Eintritt von Mikroorganismen in das ZNS (meist fortgeleitete Infektion, z. B. Otitis, Sinusitis, oder iatrogen in Zusammenhang mit medizinischen Eingriffen; [74]). Bei 696 Patienten mit ambulant erworbener bakterieller Meningitis hatten nahezu alle Patienten mindestens 2 der 4 charakteristischen Symptome Kopf-

schmerzen, Nackensteife, Fieber und Bewusstseinsstörung [75]. Die Diagnose einer bakteriellen Meningitis stützt sich auf der zytologisch-biochemischen Untersuchung des Liquors [76] und wird durch den Erregernachweis im Liquor gesichert [74, 76]. Der Liquorbefund zeigt typischerweise eine granulozytäre Pleozytose >1000 Zellen/ μ l; Protein >120 mg/dl; Glucose <30 mg/dl, oder Liquor/Serum-Glucose-Quotient <0,3; Laktat >3,5 mmol/l [74, 76, 77].

– Bei Patienten mit Verdacht auf bakterielle Meningitis, die eines der Kriterien Bewusstseinsminderung, fokales neurologisches Defizit, Immunsuppression, ZNS-Erkrankung in der Anamnese oder neu aufgetretene Krampfanfälle aufweisen, wird *empfohlen*, vor der Lumbalpunktion (LP) ein CCT durchzuführen, um einen erhöhten intrakraniellen Druck auszuschließen [76, 77, 78, 79]. Es wird auch *empfohlen*, die erste Antibiose bei diesen Patienten ohne Zeitverlust unmittelbar nach Abnahme von Blutkulturen vor CCT und LP zu geben.

→ *Empfehlung Grad B* (Evidenzgrad Ic)

– Bei Patienten ohne Hinweise auf eine intrakranielle Drucksteigerung (s. oben) wird *empfohlen*, schnellstmöglich vor Beginn der antimikrobiellen Therapie und vor CCT Blutkulturen (s. oben) und eine LP durchzuführen [74, 76, 80].

→ *Empfehlung Grad B* (Evidenzgrad Ic)

– Danach wird *empfohlen*, ohne Zeitverlust mit einer kalkulierten Antibiotikatherapie zu beginnen [81].

→ *Empfehlung Grad B* (Evidenzgrad Ic)

– Zur Sicherung der Diagnose wird eine sofortige Gramfärbung im Liquor *empfohlen*.

→ *Empfehlung Grad B* (Evidenzgrad Ic)

Kommentar: Der Erregernachweis gelingt mikroskopisch mittels Gramfärbung in 60–90% (Spezifität >97%; [76, 77, 82, 83, 84]). Bei vorbehandelten Patienten, negativem Ergebnis in der Gramfärbung und Kultur kann der Einsatz von Latexagglutinationstests und PCR die Chance des Erregernachweises möglicherweise erhöhen [76, 77, 85, 86].

– Eine frühzeitige Behandlung mit Dexamethason vor oder mit der ersten AB-Gabe wird *empfohlen*.

→ *Empfehlung Grad A* (Evidenzgrad Ia für [16])

Kommentar: Über den Einsatz von Dexamethason bei Patienten mit bakterieller Meningitis und gleichzeitiger Sepsis kann keine definitive Aussage gemacht werden, da kontrollierte Studien hierzu mit einer ausreichenden Anzahl an Patienten fehlen. In einer großen placebokontrollierten europäischen Studie führte die adjunktive Therapie mit Dexamethason vor oder zeitgleich mit der ersten Antibiotikagabe zu einer signifikanten Reduktion der Letalität und der Häufigkeit ungünstiger klinischer Verläufe [87]. Die Subgruppenanalyse zeigte, dass Dexamethason nur bei Pneumokokkenmeningitis wirksam war. Diese günstigen Effekte von Dexamethason bei erwachsenen Patienten mit Pneumokokkenmeningitis konnten in 2 Metaanalysen kontrollierter Studien bestätigt werden [88, 89]. Beide Metaanalysen zeigten aber auch bei Erwachsenen mit Meningokokkenmeningitis eine nicht-signifikante Reduktion der Letalität und Häufigkeit neurologischer Residuen unter Dexamethasonbehandlung. Dagegen scheint Dexamethason unter in einem Entwicklungsland herrschenden Bedingungen insbesondere bei Kindern keinen Vorteil gegenüber Placebo zu besitzen [89, 90, 91]. Aufgrund der europäischen Therapiestudie [87] und den Daten der Metaanalysen [88, 89] empfiehlt die Deutsche Gesellschaft für Neurologie, grundsätzlich bei erwachsenen Patienten mit Verdacht auf bakterielle Meningitis Dexamethason 10 mg i.v. unmittelbar vor Gabe des Antibiotikums zu verabreichen, danach 10 mg alle 6 h für insgesamt 4 Tage [77].

5 Prävention

Programme zur Infektionsprävention (ventilatorassoziierte Pneumonien, ZVK-assoziierte Bakteriämie, harnwegkatheter-assoziierte Harnwegsinfektionen)

– An das Intensivpersonal gerichtete Schulungsprogramme und Präventionsprotokolle werden *empfohlen*, da diese

nachweislich die Rate an ventilatorassoziierten Pneumonien [92, 93, 94, 95, 96, 97], ZVK-assoziierten Bakteriämien [95, 98, 99, 100, 101] und katheterassoziierten Harnwegsinfektionen reduzieren [102].

→ *Empfehlung Grad B* (Evidenzgrad IIc für [95, 101])

– Es wird *empfohlen*, die Rate an ventilatorassoziierten Pneumonien und ZVK-assoziierten Bakteriämien regelmäßig zu erfassen und zu analysieren, um Trends zu erfassen und die Situation der eigenen Intensivstation im Vergleich zu anderen zu beurteilen. Deshalb sollten einheitliche Definitionen zur Diagnose einer VAP und ZVK-assoziiierter Bakteriämie Verwendung finden [103, 104] und einheitliche Raten bestimmt werden (Anzahl ventilatorassoziierte Pneumonien pro 1000 Beatmungstage und Anzahl von Bakteriämien pro 1000 ZVK-Tage; [103, 104, 105]). Auch wird *empfohlen*, die verursachenden Erreger und deren Resistenzsituation regelmäßig zu erfassen und zu analysieren.

→ *Empfehlung Grad B* (Evidenzgrad IIc für [105])

Umgang mit „devices“

– Eine hygienische Händedesinfektion vor und nach Patientenkontakt wird *empfohlen* [106, 107].

→ *Empfehlung Grad A* (Evidenzgrad Ia für [106])

Kommentar: Die hygienische Händedesinfektion vor Patientenkontakt ist die wichtigste Maßnahme zur Vermeidung der Erregerübertragung auf die Patienten. Die regelmäßige hygienische Händedesinfektion nach Patientenkontakt dient v. a. dem Personalschutz und der Vermeidung der Erregerausbreitung in der unbelebten Patientenumwelt. In den letzten Jahren wurde in verschiedenen Studien gezeigt, dass mit Steigerung der Compliance zur Händedesinfektion die Inzidenz der nosokomialen MRSA-Infektionen signifikant reduziert werden konnte [107, 108].

– Eine aseptische Technik bei der Anlage von zentralen Venenkathetern und anderen vergleichbaren zentralen intravasalen Kathetern wird *empfohlen* [109].

→ *Empfehlung Grad A* (Evidenzgrad Ib für [109])

Kommentar: In einer randomisierten kontrollierten Studie wurde der Vorteil der gemeinsamen Anwendung von sterilen Handschuhen, sterilem Kittel, Mund-Nasen-Schutz, Kopfhaube und großem Abdecktuch vs. sterile Handschuhe und kleinem Abdecktuch bei der Anlage von zentralen Venenkathetern gezeigt. Es gibt keine randomisierten kontrollierten Studien, die den Beitrag der verschiedenen Einzelkomponenten untersucht haben.

– Sofern diese nicht mehr indiziert sind, wird die unverzügliche Entfernung von intravasalen und Harnwegskathetern *empfohlen* [110].

→ *Empfehlung Grad A* (Evidenzgrad Ic)

– Ein routinemäßiger Wechsel von intravasalen und Harnwegskathetern wird *nicht empfohlen* [63].

→ *Empfehlung Grad B* (Evidenzgrad Ib für [63])

– Der Einsatz von Endotrachealtuben mit der Möglichkeit zur subglottischen Absaugung kann *erwogen* werden, da diese mit geringeren Pneumonieraten assoziiert sind [111, 112].

→ *Empfehlung Grad C* (Evidenzgrad IIb für [112])

Körperposition

– Es wird *empfohlen*, eine Oberkörperhochlagerung so häufig wie möglich zur Vermeidung einer ventilatorassoziierten Pneumonie (VAP) bei intubierten Patienten durchzuführen – sofern hierfür keine Kontraindikation besteht.

→ *Empfehlung Grad B* (Evidenzgrad IIb für [113])

Kommentar: Die Aspiration von bakteriell kontaminierten Sekreten des oberen Magen-Darm-Traktes und des Pharynx wird allgemein als Risikofaktor und Auslöser für die Entwicklung einer nosokomialen und ventilatorassoziierten Pneumonie (VAP) angesehen. Daraus wird geschlossen, dass Maßnahmen, die zu einer Abnahme des gastroösophagealen Refluxes und einer Reduktion der oropharyngealen Sekretmenge führen, mit einer

geringeren Inzidenz nosokomialer Pneumonien und VAP einhergehen [114, 115, 116, 117]. Die Effekte der Oberkörperhochlagerung zur Prävention einer Aspiration und Pneumonie wurden bei orotracheal intubierten Patienten ohne bekannte Risikofaktoren für einen gastroösophagealen Reflux, die mit einer nasogastralen Sonde versorgt waren, eine Stressulkusprophylaxe erhielten und bei denen der endotracheale Cuffdruck kontrolliert und über 25 cm H₂O gehalten wurde, untersucht. Ein Teil der eingeschlossenen Patienten erhielt eine enterale Ernährung. Bei diesen Patienten führte eine kontinuierliche 45°-Oberkörperhochlagerung zu einer Verzögerung des gastroösophagealen Refluxes und/oder zu einer Abnahme, aber nicht vollständigen Vermeidung der pulmonalen Aspiration pharyngealer Sekrete [118][119], und der Inzidenz der VAP [113] verglichen mit einer flachen Rückenlagerung (0°-Oberkörperhochlagerung). Die 30°-Oberkörperhochlagerung in Kombination mit der Absaugung von subglottischen Sekreten führte nicht zu einer Reduktion Kolonisation der unteren Atemwege verglichen mit einer flachen Rückenlagerung mit 0°-Oberkörperhochlagerung [120]. Obwohl die 45°-Oberkörperhochlagerung in einer klinischen Untersuchung in der Interventionsgruppe angestrebt wurde, zeigten Messungen, dass trotz Studienbedingungen nur eine Oberkörperhochlagerung von 30° erreicht wurde. Diese Oberkörperhochlagerung von 30° führte nicht zu einer Reduktion der Inzidenz der VAP verglichen mit einer flachen Rückenlagerung mit 10°-Oberkörperhochlagerung [121].

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 [122]. Eine frühe orale bzw. enterale Ernährung wird bei solchen Patienten *empfohlen*.

→ *Empfehlung Grad B* (Evidenzgrad Ia für [122])

Kommentar: Unter früher enteraler bzw. oraler Ernährung ist der Ernährungsaufbau binnen 24 h postoperativ zu verstehen. Die Menge der zugeführten Ernährung hat sich nach der Toleranz des Patienten zu richten. Auch geringe Mengen von Nahrungs- bzw. Flüssigkeitszufuhr sind bereits mit einer Verbesserung des Verlaufes verbunden. Eine Sondenernährung ist lediglich dann erforderlich, wenn der Patient nicht imstande ist, selbstständig zu schlucken [123].

Immunonutrition

– Der perioperative bzw. postoperative Einsatz von immunmodulierenden Sondennahrungen (Arginin, ω ₃-Fettsäuren, Nukleotide) bei elektiven chirurgischen Patienten mit gastrointestinalen Tumoren oder Polytraumapatienten, die enteral ernährt werden können, wird *empfohlen*, da derartige Sondennahrungen mit einer Verminderung der Aufenthaltsdauer im Krankenhaus und einer Reduktion von nosokomialen Infektionen assoziiert sind [124, 125].

→ *Empfehlung Grad A* (Evidenzgrad Ia für [125])

Insulintherapie

– Die routinemäßige Anwendung einer intensivierten intravenösen Insulintherapie mit dem Ziel der Wiederherstellung einer Normoglykämie [4,4–6,1 mmol/l (80–110 mg/dl)] kann bei Intensivpatienten außerhalb klinischer Studien *nicht empfohlen* werden.

→ *Empfehlung Grad A* (Evidenzgrad Ia für [126])

Kommentar: Eine kontinuierliche intravenöse Verabreichung von Insulin mit dem Ziel der Wiederherstellung einer Normoglykämie [4,4–6,1 mmol/l (80–110 mg/dl)] bei Intensivpatienten war nach der bisher vorliegenden Datenlage eine Maßnahme, welche septische Komplikationen bei postoperativen und mechanisch beatmeten, überwiegend kardiochirurgischen Patienten verhindert (Prävention einer schweren Sepsis) und damit zu einer Senkung der Letalität und Morbidität beitragen könnte [127, 128]. Dieses ist jedoch nur in einer monozentrischen randomisierten

Tab. 6 SDD- und SOD-Regime. (Nach [411], mod. nach: [412])

	SDD	SOD
Oral	Alle 6 h bis zur Entlassung: 2% Paste mit Polymyxin E, Tobramycin und Amphotericin B, im Mund verteilt	Alle 6 h bis zur Entlassung: wie bei SDD
Gastral	10 ml Suspension mit 100 mg Polymyxin E, 80 mg Tobramycin und 500 mg Amphotericin B	–
Intravenös	In den ersten 4 Tagen: 4-mal 1 g Cefotaxim oder bei Allergie 2-mal 400 mg Ciprofloxacin Ausnahme: bereits bestehende Therapie mit Carbapenemen, Fluorchinolonen, Ceftazidim oder Piperacillin/Tazobactam	–

In modifizierter Form kann SDD oder SOD nach der Mundpflege und nach oralem Absaugen auch mit einer Spritze als orale Suspension gegeben werden: 4-mal täglich 10 ml nach folgender Rezeptur: 1,0 g Polymyxin E = Colistin (oder alternativ 0,5 g Polymyxin B), 800 mg Tobramycin, 2,5 g Amphotericin B ad 100 ml Aqua dest.)

Studie gezeigt worden; eine konfirmative Studie stand bisher aus. In einer weiteren Studie konnte bei internistischen Intensivpatienten weder eine Reduktion septischer Komplikationen noch ein Überlebensvorteil nachgewiesen werden, bei einer gleichzeitigen Steigerung der Rate schwerer Hypoglykämien [<40 mg/dl; (2,2 mmol/l)] um den Faktor 5–6 [129]. In einer 2008 publizierten Metaanalyse [126], in der die Ergebnisse von 29 randomisierten Studien mit insgesamt 8432 eingeschlossenen Patienten analysiert wurden, zeigte sich kein Unterschied in der Krankenhaussterblichkeit zwischen Patienten, welche mit oder ohne eine „tight glycemic control“ (TGC), d. h. mit einer IIT (Zielwerte 80–110 mg/dl) oder einer moderaten Kontrolle der Hyperglykämie (Zielwerte <150 mg/dl) behandelt wurden (23 vs 25,2%; RR 0,90; 95%-KI 0,77–1,04; bzw. 17,3 vs 18,0%; RR 0,99; 95%-KI 0,83–1,18). Weder auf rein chirurgischen Intensivstationen (8,8 vs 10,8%; RR 0,88; 95%-KI 0,63–1,22), noch rein internistischen (26,9 vs 29,7%; RR 0,92; 95%-KI 0,82–1,04) oder internistisch-chirurgischen Intensivstationen (26,1 vs 27,0%; RR 0,95; 95%-KI 0,80–1,13) zeigte sich ein Überlebensvorteil durch TGC. IIT reduzierte nicht die Rate eines nierenersatzpflichtigen akuten Nierenversagens (11,2 vs 12,1%; RR 0,96; 95%-KI 0,76–1,20), jedoch die „Sepsisrate“ (10,9 vs 13,4%; RR 0,76; 95%-KI 0,59–0,97). Allerdings war dieser Unterschied auf chirurgische Intensivpatienten beschränkt. Zudem wiesen diese Patienten eine – im Vergleich zu Patienten mit schwerer Sepsis – ungewöhnlich geringe Sterblichkeit auf. Eine TGC erhöhte das Risiko schwerer Hypoglykämien [Glucose: <40 mg/dl; (2,2 mmol/l)] signifikant (13,7 vs 2,5%; RR 5,13; 95%-KI 4,09–6,43).

Die Ergebnisse der NICE-SUGAR-Studie aus dem Jahre 2009 [130] und eine nachfolgende neuere Metaanalyse unter Einbeziehung dieser Studie [131] haben bestätigt, dass eine intensivierete intravenöse Insulintherapie mit dem Ziel der Wiederherstellung einer Normoglykämie nicht in der klinischen Routine durchgeführt werden sollte.

- Eine intravenöse moderate Insulintherapie zur Senkung erhöhter Glucosepiegel (Schwellenwert von >150 mg/dl ($>8,3$ mmol/l)) kann bei Intensivpatienten *erwogen* werden.¹
→ *Empfehlung Grad E* (Evidenzgrad V: Expertenmeinung)

Kommentar: Ob eine moderatere Einstellung der Blutglucose vorteilhaft ist, ist allerdings derzeit nicht durch Studien belegt. Bei erhöhten Blutzuckerwerten sollte zunächst die parenteral zugeführte Glucosemenge reduziert und die Indikation einer evtl. bestehenden Medikation mit Glukokortikosteroiden überprüft werden. Bei älteren Patienten (>60 Jahre), bei internistischen Patienten und bei Patienten mit ansonsten hoher Krankheitschwere besteht ein erhöhtes Risiko für eine Hypoglykämie bei der Anwendung einer Insulintherapie in der Intensivmedizin. Vermutlich ist das Risiko schwerer Hypoglykämien durch eine moderate intravenöse Insulintherapie geringer. Eine engmaschige initial (1- bis 2-stündliche) bettseitige Kontrolle der Blutglucose ist jedoch

¹ Aufgrund der – nach Abschluss des Konsentierungsverfahrens der vorliegenden Leitlinie – publizierten Ergebnisse im Kontrollarm der NICE-SUGAR-Studie hat die Surviving Sepsis Campaign vor Kurzem einen Schwellenwert von >180 mg/dl (10,0 mmol/l) vorgeschlagen.

auch hier zwingend erforderlich. Die Messung der Glucosekonzentration im Vollblut gehört u. a. wegen ihrer Abhängigkeit vom aktuellen Hämatokrit zu den komplexesten Laborbestimmungen bei intensivmedizinischen Patienten [132]. Aufgrund der mangelnden Präzision (Variationskoeffizient bis $>20\%$) und geringen Sensitivität im hypoglykämischen Messbereich der gegenwärtig verfügbaren Messgeräte zur Bestimmung der Glucosekonzentration im Vollblut, sollten nur Geräte zur Anwendung kommen, welche die sichere und frühzeitige Detektion einer Hypoglykämie gewährleisten [133].

Selektive Darmdekontamination

Vorbemerkung. In zahlreichen Studien konnte nachgewiesen werden, dass durch eine selektive Darmdekontamination (SDD) die Rate an nosokomialen Infektionen – v. a. Pneumonien und Bakteriämien bei Intensivpatienten – reduziert werden kann [134, 135, 136]. Darüber hinaus zeigten 4 unabhängige prospektive, randomisierte klinische Studien, dass durch SDD die Letalität von beatmeten Intensivpatienten reduziert wird. Die selektive Darmdekontamination besteht aus einer 2- bis 4-tägigen intravenösen Antibiotikagabe, meist Cefotaxim (sofern nicht ohnehin bereits Antibiotika gegeben werden) und der topischen Applikation von nichtresorbierbaren Antibiotika in den Mund-Rachen-Raum und über eine Magensonde während der gesamten Intubationsdauer. In einzelnen Studien konnte eine Reduktion der Pneumonieinzidenz auch durch alleinige selektive orale Dekontamination (SOD, ohne intravenöse oder gastrale Gabe) erreicht werden [137]. Eine Studie zeigte bezüglich der Letalitätsreduktion eine ähnlich gute Wirksamkeit von SOD im Vergleich zu SDD [138].

- Es wird *empfohlen*, SDD oder SOD bei Patienten mit voraussichtlich längerer Beatmungsdauer (>48 h) zur Prophylaxe von Infektionen anzuwenden.
→ *Empfehlung Grad A* (Evidenzgrad Ia für [138])

Kommentar: In einer Publikation wurde bei insgesamt 934 Patienten eine verringerte ITS- (15 vs. 23%; $p<0,002$) und Krankenhaussterblichkeit (24 vs. 31%, $p<0,02$)

Hier steht eine Anzeige.



bei kritisch kranken Patienten durch Verwendung der SDD nachgewiesen. Allerdings handelte es sich bei dieser Studie nicht um eine patienten-, sondern stationsbezogene randomisierte Studie [139]. In einer bizenstrischen, prospektiven, randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie an 546 chirurgisch-traumatologischen Intensivpatienten war die Überlebensrate während des gesamten stationären Aufenthalts und nach 60 Tagen in der SDD-Gruppe mit initialem APACHE-II-Score von 20–29 signifikant verbessert [136]. In einer weiteren prospektiven, randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie an insgesamt 107 schwer brandverletzten Patienten war die intensivstationäre Letalität signifikant reduziert (9,4 vs. 27,8%, Risk Ratio 0,25, 95%-Konfidenzintervall: 0,10–0,80; [140]). Zwei Langzeitstudien zeigten keine relevanten Resistenzprobleme nach mehrjähriger Anwendung von SDD [141, 142]. Voraussetzung für die Verwendung von SDD sollte das regelmäßige Führen von Resistenzstatistiken sein, um ein gehäuftes Auftreten von multiresistenten Erregern rechtzeitig zu erkennen. Der Vorteil von SDD bei hoher Prävalenz von Methicillin-resistenten Staphylokokken ist nicht bewiesen [139].

In einer 3-armigen, prospektiven, offenen Studie in 13 Intensivstationen mit randomisiertem, halbjährlichem Wechsel zwischen SDD, SOD oder keiner dieser Maßnahmen („cluster randomised design“) an über 6000 Patienten zeigte sich zunächst kein Benefit durch SDD oder SOD bezüglich der 28-Tage-Letalität [138]. Allerdings waren die Studiengruppen bezüglich begleitender Risikofaktoren nicht ausgewogen verteilt, zum Nachteil der beiden Behandlungsgruppen. Eine logistische Regressionsanalyse ergab einen signifikanten Überlebensvorteil für die Patienten der SDD-Gruppe, wenn die Faktoren Alter >65 Jahre und APACHE-Score >20 rechnerisch ausgeglichen wurden. Nach Einbeziehen weiterer Faktoren zeigte sich für SOD ebenfalls ein signifikanter Überlebensvorteil. Es überrascht nicht, dass das Weglassen der gas-tralen Antibiotikagabe keinen wesentlichen Einfluss hat, da die Notwendigkeit dieser Maßnahme in der gesamten SDD-Literatur am wenigsten belegt ist und die

oral applizierten Antibiotika ohnehin in den Magen gelangen. Ob die intravenöse Antibiotikagabe tatsächlich entbehrlich ist, lässt sich nicht eindeutig beantworten, da in allen SDD-Studien die Mehrheit der Patienten – auch in den Kontrollgruppen – intravenöse Antibiotika bekam und in den SDD-Gruppen in den meisten Studienprotokollen auf die zusätzliche Gabe von Cefotaxim verzichtet wurde, wenn die Patienten Antibiotika aus klinischer Indikation bekamen. In der Arbeit von de Smet et al. war trotz Routinegabe von Cefotaxim der Gesamtverbrauch an i.v.-Antibiotika in der SDD-Gruppe am niedrigsten und in der Standardgruppe am höchsten (■ Tab. 6).²

Orale Antiseptika zur Mundpflege

- Es wird *empfohlen*, orale Antiseptika zur Prophylaxe von Infektionen anzuwenden.
→ *Empfehlung Grad A* (Evidenzgrad Ia für [143])

Kommentar: Mehrere Arbeiten zeigen, dass die VAP-Inzidenz reduziert werden kann, wenn orale Antiseptika (meist 0,12–0,2% Chlorhexidin) zur Mundpflegelösung und zum Zähneputzen bei Intensivpatienten hinzugefügt werden [143, 144,

145, 146]. In einer Metaanalyse an 1650 Patienten zeichnete sich dadurch aber kein Überlebensvorteil ab [143].

Präemptive antimykotische Behandlung

- Effektivität und Sicherheit einer präemptiven antimykotischen Behandlung bei Intensivpatienten sind nicht ausreichend untersucht [147, 148]; eine derartige Intervention wird daher *nicht empfohlen*.
→ *Empfehlung Grad E* (Evidenzgrad V: Expertenmeinung)

Imprägnierte Gefäßkatheter

- Wenn die Infektionsraten trotz intensiver Kontrollanstrengungen hoch bleiben [149, 150, 151, 152] wird die Anwendung von mit Antiseptika imprägnierten Kathetern *empfohlen*.
→ *Empfehlung Grad E* (Evidenzgrad V: Expertenmeinung)

Kommentar: Antibiotikaimprägnierte Katheter reduzieren die Infektionsraten [153], es ist aber ungeklärt, wie sich ihre routinemäßige Anwendung in Bezug auf die Resistenzrate auswirkt.

Personalausstattung

- Eine qualitativ und quantitativ ausreichende Personalausstattung von Intensivstationen wird *empfohlen* [154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161].
→ *Empfehlung Grad C* (Evidenzgrad IIb für [161])

Kommentar: In der Vergangenheit konnte im Rahmen von Ausbruchsepidemien wiederholt gezeigt werden, dass die Ausbruchereignisse mit Personalmangelsituationen assoziiert waren. Kürzlich wurde auch für endemische Situationen gezeigt, dass Personalmangel mit einer hohen Sepsisinzidenz assoziiert war [161].

Impfungen

- Bei Patienten mit anatomischer oder funktioneller Asplenie wird unabhängig von der Grunderkrankung vor (falls möglich) oder während des stationären

² Nach Konsentierung sind weitere Daten zur Resistenz unter oben genannter 3-armiger Studie online publiziert worden [410]. In respiratorischem Sekret wurden anfänglich Cefazidim-, Tobramycin- bzw. Ciprofloxacin-resistente Bakterien bei 10, 10 bzw. 14% der Patienten gefunden. Unter SDD oder SOD fiel der Nachweis signifikant auf 4, 6 bzw. 5% und stieg danach wieder signifikant auf das Ausgangsniveau an (10, 12 bzw. 12%). In Rektalabstrichen wurde gleichermaßen eine signifikante Suppression von Tobramycin- und Ciprofloxacin-resistenten Bakterien während SDD nachgewiesen im Vergleich zum Zeitraum vor und nach Anwendung von SDD, während SOD keinen Einfluss hatte. Im Mittel blieb die Prävalenz Cefazidim-resistenter Bakterien vor und während Anwendung von SDD gleich (Nachweis bei 6 bzw. 5% der Patienten), stieg aber nach Anwendung von SDD signifikant auf 15% an. Die Daten bestätigen frühere Publikationen, in denen während Anwendung von SDD sogar weniger resistente Bakterien nachgewiesen wurden, der postinterventionelle Anstieg der Cefazidim-Resistenz in Rektalabstrichen unterstreicht aber nochmals die Notwendigkeit zum Führen von Resistenzstatistiken.

Aufenthaltes nach Splenektomie eine Impfung gegen Pneumokokken *empfohlen*. Bei älteren Kindern (ab 5 Jahre) und Erwachsenen wird die Polysaccharidvakzine *empfohlen*; eine Wiederimpfung (mit Polysaccharidvakzine) sollte alle 5–6 Jahre erfolgen.

→ *Empfehlung Grad B* (Evidenzgrad IIa für [162])

Kommentar: Patienten mit Splenektomie aufgrund einer hämatologischen Tumorerkrankung haben ein höheres Risiko einer unzureichenden Impfantwort und ein höheres Risiko für ein Impfversagen [163, 164]. Aufklärung der Patienten, Angehörigen und primär betreuenden Ärzte, Aushängen eines entsprechenden Ausweises und Dokumentation der Impfungen sind daher wesentlich. Eine dauerhafte Antibiotikaprophylaxe (mit Oralpenicillin oder niedrig dosiertem Erythromycin) wird von einigen Gesellschaften zusätzlich zur Impfung empfohlen [162, 165]. Die Bestimmung von Antikörpertitern nach Impfung zur Indikationsstellung vorzeitige Wiederimpfung bzw. Antibiotikaprophylaxe ist umstritten [163]. Patienten mit Asplenie haben auch ein höheres Risiko für schwer verlaufende Infektionen nach Bissverletzung, bei Malaria und Babesiose, möglicherweise auch bei anderen Erregern. Die verfügbaren Pneumokokken-Konjugatvakzine sind bislang nur im pädiatrischen Bereich zugelassen.

– Bei Patienten mit anatomischer oder funktioneller Asplenie, die bisher nicht geimpft sind, werden unabhängig von der Grunderkrankung vor (falls möglich) oder 2 Wochen nach Splenektomie die 1-malige Impfung gegen Haemophilus Typ B sowie die Impfung gegen Meningokokken Serogruppe C (Konjugatvakzine) und nachfolgend (Abstand 6 Monate) die Impfung mit 4-valenter Meningokokken-Polysaccharid-Impfung *empfohlen*. Die Impfungen gegen Pneumokokken und Meningokokken werden – analog zur Empfehlung bei Asplenie – auch *empfohlen* bei Patienten mit medikamentöser Immunsuppression bzw. mit andersartigen Immundefekten, bei denen von einer T- und/oder B-zellulären Restfunktion ausgegangen werden kann.

→ *Empfehlung Grad E* (Evidenzgrad V für [162, 165])

– Bei Patienten mit chronischen Krankheiten (Herz-Kreislauf, Atmungsorgane, Diabetes mellitus, Niere, ZNS inklusive Liquorfistel) sowie bei Patienten (unabhängig von einer Grunderkrankung), die 60 Jahre oder älter sind, wird ebenfalls eine Impfung gegen Pneumokokken empfohlen. Bei älteren Kindern (ab 5 Jahre) und Erwachsenen wird die Polysaccharid-Vakzine *empfohlen*. Die verfügbaren Pneumokokken-Konjugatvakzine sind bislang nur im pädiatrischen Bereich zugelassen. Die Wiederimpfung mit Pneumokokken-Polysaccharid-Vakzine wird bei diesen Patienten inzwischen *nicht mehr empfohlen*³ (Ausnahme: nephrotisches Syndrom).

→ *Empfehlung Grad C* (Evidenzgrad IIb für [166, 167]).

Kommentar: Man rechnet in Deutschland jährlich mit ~10.000 Todesfällen durch Pneumokokkeninfektionen. Hauptbetroffene sind Menschen über 60 Jahre. Anhand der Kapselpolysaccharide werden 90 Pneumokokkenserotypen unterschieden. Die verfügbaren 23-valenten Pneumokokkenimpfstoffe erfassen 90% der Serotypen, die für Pneumokokkenkrankungen ursächlich sind. Sie reduzieren das Pneumokokkenbakteriämierisiko um 40–50% und verhindern Pneumonietodesfälle. Inwieweit Patienten in dieser Altersgruppe, die kürzlich wegen einer Pneumonie stationär behandelt werden, von einer Impfung profitieren, ist nicht klar [168].

6 Kausale Therapie

Fokussanierung

Vorbemerkung. Die vollständige Sanierung der septischen Infektionsquelle ist (Grund-)Voraussetzung für eine erfolgreiche Behandlung der schweren Sepsis und des septischen Schocks. Unzureichende Fokussanierung ist mit einer erhöhten Letalität vergesellschaftet [169,

170]. Entsprechend wurde für verschiedene Krankheitsentitäten gezeigt, dass die Zeitdauer zwischen Auftreten der septischen Symptomatik und der Einleitung suffizienter Maßnahmen zur Beherrschung des septischen Fokus maßgeblich das Outcome des Patienten bestimmt [171, 172]. Eine operative Fokussanierung kann durch eine oder mehrere Maßnahmen erfolgen:

1. Entfernung von Implantaten (Katheter [173], Gefäßprothesen [174], Osteosynthesematerial [175], Gelenkersatz [176]),
2. Inzision bzw. CT-gestützte Drainage von Abszessen [177],
3. Wunderöffnung und Nekrektomie, Amputation und Fasziotomie [178],
4. Behandlung von Peritonitis, Anastomoseninsuffizienz und Ileus durch Peritoneallavage, Drainage oder Enterostomie [171, 179].
5. Hinsichtlich der Wertigkeit differenter Spülverfahren bei der Behandlung der Peritonitis zeigt die derzeitige Studienlage keine Vorteile für ein bestimmtes Verfahren.

– Wir *empfehlen* frühzeitige Maßnahmen zur Fokussanierung, da diese mit einer Reduktion der Letalität verbunden sind [171, 179].

→ *Empfehlung Grad A* (Evidenzgrad Ic)

Kommentar: Randomisierte klinische Studien zur Fokussanierung liegen aufgrund der Schwierigkeit der Studiendurchführung zu diesen Fragestellungen nicht vor [180].

Antimikrobielle Therapie

Vorbemerkung. Trotz einer Vielzahl verbesserter supportiver und adjunktiver Therapiemaßnahmen hat sich an der hohen Letalität und Morbidität, welche der schweren Sepsis und des septischen Schocks geschuldet sind, innerhalb der letzten 20 Jahre wenig geändert. Grund hierfür sind v. a. Defizite in der frühzeitigen Diagnose, der – wenn immer möglichen – chirurgischen Herdsanierung und/oder der antimikrobiellen Therapie des Infektionsfokus. Einer weltweit steigenden Resistenzentwicklung der wichtigsten Infektionserreger gegenüber allen gängigen Antibiotika einerseits steht andererseits keine vergleichbare Entwick-

³ Siehe auch „Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut/Stand: Juli 2009“. Quelle: Epidemiologisches Bulletin 2009; 30:279–299.

lung neuer antiinfektiver Substanzen gegenüber. Vor allem im Bereich gramnegativer Problemfektionen mit Non-Fermentern wie *Pseudomonas aeruginosa* sind auf absehbare Zeit keine neuen Substanzen zu erwarten. Schwerpunkt der gegenwärtigen klinischen Versorgung und Forschung müssen daher präventive Maßnahmen und die Optimierung der antimikrobiellen diagnostischen und therapeutischen Strategien darstellen. Von besonderer Bedeutung ist hierbei eine breite, hoch dosierte, frühzeitig applizierte Initialtherapie, eine klinisch und an molekularen Markern orientierte Deeskalationsstrategie und eine – mit Ausnahmen – auf 7–10 Tage begrenzte Therapiedauer. Einer engen Zusammenarbeit zwischen Mikrobiologie, Hygiene und klinischer Infektiologie kommt in Anbetracht der dramatischen infektiologischen Probleme der Zukunft eine entscheidende Bedeutung zu. Zur antimikrobiellen Therapie von Patienten mit schwerer Sepsis liegen keine Ergebnisse aus prospektiven randomisierten, kontrollierten Therapiestudien vor. Grund hierfür ist, dass diese Patienten aufgrund der hohen Letalität in den Zulassungsstudien neuer antimikrobieller Substanzen bisher ausgeschlossen wurden. Wichtige Fragen zur Sepsistherapie können dadurch leider nicht beantwortet werden. In den Statistiken internationaler Surveillancesysteme werden als potenzielle nosokomiale Sepsisquellen v. a. Katheter- und Wundinfektionen, Urogenitalinfektionen und Pneumonien aufgeführt [181, 182]. Mit einer substanziellen Steigerung der Letalität ist allerdings im Wesentlichen die pneumonische, abdominale und durch Haut-Weichteil-Infektionen verursachte Sepsis assoziiert [183], da diese Infektionen häufiger mit Organ dysfunktionen und damit schweren Verläufen der Sepsis einhergehen. Die Bedeutung des Infektionsortes für die Prognose und die Einschätzung der Erregerepidemiologie müssen bei der Planung einer kalkulierten antimikrobiellen Therapie berücksichtigt werden. Die infektionsepidemiologische Variabilität ist allerdings hoch. Nicht nur zwischen verschiedenen Ländern und Regionen, sondern sogar zwischen Krankenhäusern derselben Stadt oder verschiedenen Intensivstationen desselben Hauses kann es erhebliche

Unterschiede hinsichtlich der wichtigsten Erreger und Resistenzen geben. Erreger- und Resistenzstatistiken sollten daher für jede Station eines Krankenhauses einzeln erfasst und in regelmäßigen Abständen kommuniziert werden.

– Es wird *empfohlen*, eine antimikrobielle Therapie nach Abnahme von Blutkulturen (s. Abschn. „Diagnose der Infektion“), jedoch frühestmöglich (innerhalb 1 h) nach Diagnosestellung der Sepsis zu verabreichen [23].

→ *Empfehlung Grad B* (Evidenzgrad Ic)

Kommentar: Eine frühzeitige intravenös verabreichte kalkulierte, am individuellen Risikoprofil des Patienten und am ITS-spezifischen mikrobiologischen Resistenzmuster ausgerichtete antimikrobielle Therapie reduziert die Letalität bei Patienten mit gramnegativer und grampositiver Bakteriämie, Fungämie und Sepsis [31, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204].

– Es wird *empfohlen*, das gewählte antimikrobielle Regime alle 48–72 h anhand klinischer und mikrobiologischer Kriterien neu zu evaluieren, um das antimikrobielle Spektrum zu verengen und damit das Risiko von Resistenzen, die Toxizität und die Kosten zu verringern.

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

– Falls eine Infektion nach klinischen und/oder mikrobiologischen Kriterien nicht bestätigt werden kann, wird *empfohlen*, die antimikrobielle Behandlung einzustellen.

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

– Es wird *empfohlen*, die Dauer der antimikrobiellen Therapie nach der klinischen Reaktion auszurichten, im Allgemeinen ist eine Therapiedauer länger als 7–10 Tage nicht erforderlich.

→ *Empfehlung Grad C* (Evidenzgrad IIB für [18])

– Es wird *empfohlen*, ein *Pseudomonas*-wirksames Antibiotikum anzuwenden [Ureidopenicilline (Piperacillin)] oder Dritt- bzw. Viertgenerationscephalosporine (Ceftazidim oder Cefepim) oder

Carbapeneme (Imipenem oder Meropenem) unter Berücksichtigung lokaler Resistenzmuster einzusetzen.

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

Kommentar: Die Überlegenheit einer Kombinationstherapie mit einem Aminoglykosid konnte nicht belegt werden [205], wobei die Datenlage zur *Pseudomonas*-Sepsis nicht ausreicht und für die Kombination β -Laktam-Antibiotika plus Fluorchinolone außer einer negativen Studie bei VAP-Patienten [206] ebenfalls keine verlässlichen Daten vorliegen. Fluorchinolone sollten aufgrund der steigenden Resistenzlage bei Enterobacteriaceae und *Pseudomonas* als Monotherapie nicht verwendet werden. Ceftazidim muss mit einer Substanz im grampositiven Wirkungsbereich kombiniert werden.

– Bei dringendem Verdacht auf eine MRSA-Infektion wird *empfohlen*, eine MRSA-wirksame Therapie mit Linezoliden bzw. Daptomycin (Letzteres bei schweren Haut-, Weichteilinfektionen bzw. MRSA-Bakteriämie unklarer Genese) einzuleiten.

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

Kommentar: Für eine Kombinationstherapie mit Fosfomycin oder Rifampicin fehlen leider klinische Studien. Fusidinsäure steht Deutschland nicht zur Verfügung. Auch zu Kombinationstherapien mit Linezolid gibt es keine verlässlichen Daten. Für schwere Haut- und Weichteilinfektionen und eine MRSA-Bakteriämie unklarer Genese liegen Daten für Daptomycin vor [207]. Tigecyclin ist für intraabdominale Infektion und schwere Haut- und Weichteilinfektion zugelassen. Es existieren aber Fallberichte zu septischen Patienten [208].

– Bei pulmonalen MRSA-Infektionen wird eine Glykopeptid-Monotherapie *nicht empfohlen*, da Glykopeptide aufgrund ihrer Molekülgröße schlecht in das Gewebe penetrieren [209, 210, 211].

→ *Empfehlung Grad C* (Evidenzgrad IIB für [211])

Kommentar: Aus klinischer Sicht stehen außer Glykopeptiden und Linezolid keine in klinischen Studien geprüften Substanzen

zen für die MRSA-Pneumonie zur Verfügung. Linezolid war in einer Studie [211] zwar etwas vorteilhafter, in einer anderen [212] im primären Endpunkt Vancomycin jedoch nicht überlegen. Grundsätzlich stehen daher zur Therapie der MRSA-Pneumonie nur Glykopeptide und Linezolid zur Verfügung [211, 212].

– Bei gesicherten pulmonalen MRSA-Infektionen [211, 212] sowie Haut- und Weichteilinfektionen wird eine Linezolid-Behandlung *empfohlen*, welche einer Vancomycin-Monotherapie überlegen ist [213, 214, 215].

→ *Empfehlung Grad C* (Evidenzgrad IIb für [214, 215])

Kommentar: Glykopeptide penetrieren aufgrund ihrer Molekülgröße schlecht in das Gewebe [211]. Ob bei anderen, z. B. intraabdominellen Infektionen mit MRSA eine Glykopeptid-Monotherapie empfohlen werden kann, ist nicht untersucht. Die Kombinationstherapie von Vancomycin mit Rifampicin zeigte in einer kleinen, nichtrandomisierten Studie bei Verbrennungspatienten [216] eine gegenüber Vancomycin überlegene Wirkung. Zur Kombination von Vancomycin und Fosfomycin gibt es nur In-vitro-Daten [217]. Für die Kombination Teicoplanin und Rifampicin gibt es nur eine Fallserie, die Wirksamkeit und Sicherheit nahelegt [218]. In einzelnen Fallserien wurde die Kombination aus Rifampicin und Fusidinsäure angewendet [219]. Fusidinsäure ist jedoch inzwischen ebenfalls durch Resistenzprobleme belastet.

– Bei Sepsis infolge einer ambulant erworbenen Pneumonie wird eine Kombination aus β -Laktam-Antibiotika und Makrolid *empfohlen* [220].

→ *Empfehlung Grad B* (Evidenzgrad Ib für [220])

– Eine antimykotische Therapie bei Candidämie wird *empfohlen* [221, 222].

→ *Empfehlung Grad C* (Evidenzgrad IIb für [222])

– Es wird *nicht empfohlen*, Antimykotika bei nicht-neutropenischen, nicht-immunsupprimierten Patienten routinemäßig als kalkulierte Therapie bei Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock einzusetzen [223].

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

Kommentar: Die niedrige Inzidenz von invasiven Candida-Infektionen auf Intensivstationen bei gleichzeitiger Gefahr der Resistenzentwicklung rechtfertigt den kalkulierten Einsatz von Antimykotika nicht [70][224]. Bei neutropenischen Patienten sollten Antimykotika bei unklarem Fieber dann eingesetzt werden, wenn eine kalkulierte Antibiotikatherapie nach 72–96 h erfolglos war und der klinische Zustand des Patienten sich verschlechtert [225]. Zur Behandlung neutropenischer Patienten s. [226].

7 Supportive Therapie

Hämodynamische Stabilisierung

Vorbemerkung. Ziel der hämodynamischen Stabilisierung ist das Erreichen eines adäquaten zellulären O₂-Angebotes unmittelbar nach Diagnosestellung der schweren Sepsis bzw. des septischen Schocks [227].

– Obleich der Nutzen eines erweiterten hämodynamischen Monitorings in Bezug auf die Überlebensrate und die 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 [228, 229, 230, 231].

– Eine Volumensubstitution wird als erste Maßnahme zur hämodynamischen Stabilisierung *empfohlen*.

→ *Empfehlung Grad A* (Evidenzgrad Ic)

Kommentar: Bei Patienten mit vermutterter Hypovolämie sollten initial 500–1000 ml Kristalloide oder 300–500 ml Kolloide über 30 min verabreicht werden. In der Regel ist der Volumenbedarf von Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock initial erheblich höher. Eine Wiederholung der Volumengabe richtet sich nach Wirkung (Anstieg von Blut-

druck, Diurese, S_{cv}O₂) und Toleranz (Hinweis auf intravasale Hypervolämie; [23]).

– Zielparameter ist eine zentralvenöse Sauerstoffsättigung (S_{cv}O₂) >70% [227]. Um eine S_{cv}O₂ >70% zu erzielen, wird die Gabe von Volumen, Dobutamin und Erythrozytenkonzentraten (bei Hkt <30%) *empfohlen*.

→ *Empfehlung Grad B* (Evidenzgrad Ib für [227])

Kommentar: Die Effektivität dieser Maßnahme ist jedoch bisher nur für Patienten mit initial deutlich erhöhten Laktatwerten eindeutig belegt. Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz können S_{cv}O₂-Werte <70% ohne Zeichen der Gewebehypoxie bzw. Organminderperfusion vorliegen. Welche der oben genannten Maßnahmen zur Anhebung der S_{cv}O₂ auf >70% im Einzelnen zu dem Überlebensvorteil beitragen, ist nicht geklärt. Ob eine diskontinuierliche Messung der S_{cv}O₂ einer kontinuierlichen Messung gleichwertig ist, ist ebenfalls nicht geklärt.

– Zur frühen hämodynamischen Stabilisierung wird ein Bündel von folgenden hämodynamischen Zielkriterien *empfohlen*:

– ZVD ≥ 8 bzw. ≥ 12 mmHg unter mechanischer Beatmung,

– MAP ≥ 65 mmHg,

– Diurese $\geq 0,5$ ml/kgKG/h,

– zentralvenöse Sauerstoffsättigung (S_{cv}O₂) $\geq 70\%$ [227],

– Laktat $\leq 1,5$ mmol/l bzw. Abfall des Laktats.

→ *Empfehlung Grad C* (Evidenzgrad IIc für [227])

Kommentar: Eine Reihe von aktuellen Studien hat zeigen können, dass ein konsequentes Umsetzen dieses Bündels mit einer geringeren Sepsissterblichkeit einhergeht [112, 232, 233, 234].

Fortführende Maßnahmen zur hämodynamischen Stabilisierung

– Obwohl keine gesicherten Daten vorliegen, wird auch im weiteren Verlauf eine Orientierung an den oben genannten Maßnahmen *empfohlen*.

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

Volumentherapie

- Nach der gegenwärtigen Datenlage kann der Einsatz von HAES-Lösungen (200/0,5 und 200/0,62) bei Patienten mit schwerer Sepsis bzw. septischem Schock *nicht empfohlen* werden.
→ *Empfehlung Grad A* (Evidenzgrad Ia für [235, 236, 237, 238])

Kommentar: In der randomisierten, multizentrischen VISEP-Studie konnte bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock gezeigt werden, dass mit einer modifizierten Ringerlaktatlösung eine nahezu gleich schnelle hämodynamische Stabilisierung und Optimierung des Sauerstofftransports zu erzielen ist wie mit einer hyperonkotischen Hydroxyäthylstärke-lösung (HAES 200/0,5). Das hierzu erforderliche kristalloide Volumen war lediglich 30–40% höher als der Bedarf an kolloidalem Volumen. Auch in der randomisierten, multizentrischen SAFE-Studie konnte gezeigt werden, dass bei hypovolämischen Intensivpatienten mit lediglich 30–40% mehr NaCl 0,9%-Lösung die gleichen hämodynamischen Endpunkte erzielt werden können wie mit einer 4%igen Humanalbuminlösung. In einer weiteren randomisierten multizentrischen Studie, in welcher der Einfluss einer hyperonkotischen Hydroxyäthylstärke-lösung (HAES 200/0,6) im Vergleich zu einer 3%igen Gelatinelösung auf die Entwicklung eines akuten Nierenversagens bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock untersucht wurde, zeigte sich eine um 19% höhere Inzidenz eines akuten Nierenversagens unter HAES 200/0,6 [236]. In der VISEP-Studie fand sich beim Vergleich einer modifizierten Ringerlaktatlösung mit HAES 10% 200/0,5 eine um 12% erhöhte Inzidenz von akutem Nierenversagen und eine Verdopplung der Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens unter HAES 200/0,5. Die negativen Effekte auf die Nierenfunktion waren dosisabhängig, traten jedoch auch bei Patienten auf, bei denen eine Tagesdosis von 22 ml/kgKG pro Tag nie überschritten wurde, sowie bei einer kumulativen Dosis von lediglich 48 ml/kgKG. Patienten mit einer höheren kumulativen HAES-Gabe (136 ml/kgKG) hatten eine um 17% höhere 90-Tage-Sterblichkeit. In der 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; $p=0,088$; [239]). Vergleichende Untersuchungen von Gelatinelösungen mit kristalloiden Lösungen oder mit Humanalbumin liegen für Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock nicht vor. Daten zur Sicherheit von „moderneren“ niedermolekularen HAES-Lösungen und Gelatinelösungen bei schwerer Sepsis bzw. septischem Schock fehlen [237, 238], sind aber v. a. in Hinsicht auf die kumulative Dosis (>50 ml/kgKG) dringend erforderlich, s. <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/NewDrugApplicationsNDAs/UCM163909.pdf>.

- Nach der gegenwärtigen Datenlage kann der Einsatz von niedermolekularen HAES-Lösungen und anderen künstlichen kolloidalen Lösungen bei Patienten mit schwerer Sepsis bzw. septischem Schock *nicht empfohlen* werden.
→ *Empfehlung Grad E* (Evidenzgrad V: Expertenmeinung)
- Bei Patienten mit schwerer Sepsis bzw. septischem Schock kann eine Gabe von Humanalbumin *erwogen* werden.
→ *Empfehlung Grad E* (Evidenzgrad V: Expertenmeinung)
- Wir *empfehlen* zur hämodynamischen Stabilisierung einen Volumenersatz mit kristalloiden Lösungen.
→ *Empfehlung Grad B* (Evidenzgrad Ib für [235])

Therapie mit Inotropika und Vasopressoren

- Besteht trotz Volumentherapie weiterhin ein eingeschränktes Herzzeitvolumen, *empfehlen* wir Dobutamin als Katecholamin der ersten Wahl [240].
→ *Empfehlung Grad E* (Evidenzgrad V: Expertenmeinung)
- Besteht trotz einer Behandlung mit Dobutamin weiterhin eine linksventrikuläre Pumpfunktionstörung kann eine Therapie mit Adrenalin, Phosphodies-

terasehemmern oder Levosimendan, *erwogen* werden.
→ *Empfehlung Grad E* (Evidenzgrad V: Expertenmeinung)

Kommentar: Phosphodiesterasehemmer und Levosimendan können die im septischen Schock typische arterielle Vasodilatation noch verstärken und den Vasopressorbedarf erheblich steigern.

- Eine prinzipielle Anhebung des Herzzeitvolumens auf prädefinierte supranormale Zielgrößen (Konzept der „supramaximalen Sauerstoffversorgung“) kann *nicht empfohlen* werden [241, 242, 243].
→ *Empfehlung Grad C* (Evidenzgrad IIb für [242])
- Die Verwendung von Dopexamin in der Therapie von Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock kann *nicht empfohlen* werden [244, 245, 246, 247, 248].
→ *Empfehlung Grad E* (Evidenzgrad V: Expertenmeinung)
- Wenn die Volumentherapie nicht ausreicht, einen adäquaten arteriellen Mitteldruck (>65 mmHg) zu erzielen bzw. die Organperfusion aufrechtzuerhalten, wird *empfohlen*, vasopressorische Katecholamine anzuwenden.
→ *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 eine eindeutige Empfehlung eines bestimmten Vasopressors nicht [249]. Wir *empfehlen* den Einsatz von Noradrenalin als Substanz der ersten Wahl [240, 250].
→ *Empfehlung Grad E* (Evidenzgrad IIb)

Kommentar: Eine Vasopressortherapie kann bei lebensbedrohlicher Hypotension kurzfristig auch dann notwendig sein, wenn die Volumentherapie noch nicht ausgeschöpft ist. Für Adrenalin gibt es Hinweise für negative Auswirkungen auf die gastrointestinale Perfusion [181][182]. Eine randomisierte multizentrische Studie an 330 Patienten hat jedoch keinen

Unterschied zwischen einer Kombinationstherapie mit Dobutamin/Noradrenalin und einer Monotherapie mit Adrenalin bezüglich der 28-Tage-Sterblichkeit aufgezeigt [251]. Eine Kombination von Adrenalin und Dobutamin ist nicht zu empfehlen [252].

– Die routinemäßige Anwendung von Vasopressin kann *nicht empfohlen* werden.

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

Kommentar: Vasopressin kann den arteriellen Blutdruck bei Patienten mit septischem Schock steigern [253, 254, 255, 256], 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 [255, 257]. Nach Ergebnissen der VASST-Studie ist Vasopressin, wenn überhaupt, bei Patienten mit einer niedrigen Noradrenalinindosis (<15 µg pro Minute) vorteilhaft [258]. Darüber hinaus ist das in der VASST-Studie untersuchte Patientengut mit septischem Schock aufgrund vielfältiger Ausschlusskriterien nicht repräsentativ für die klinische Praxis.

– Der Einsatz von niedrig dosiertem Dopamin (5 µg·kg⁻¹·min⁻¹) 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 [259, 260, 261, 262, 263, 264].

→ *Empfehlung Grad A* (Evidenzgrad Ia für [263])

Nierenersatzverfahren

Vorbemerkungen. Der Eintritt eines akuten Nierenversagens (ANV) (■ **Tab. 7**) bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock ist ein unabhängiger Risikofaktor für die Letalität dieser Patienten [265]. Eine Optimierung der systemischen Hämodynamik ist die wichtigste Maßnahme, um die Entwicklung und Progression eines ANV günstig zu beeinflussen.

– Diuretika führen zu keiner Verbesserung der Nierenfunktion, auch gibt es keine Evidenz, dass Diuretika das „outcome“ eines ANV günstig beeinflussen. Eine Diuretikagabe kann *erwogen* werden, um die Reaktion der Niere nach adäquater Volumentherapie zu testen oder um bei erhaltener Diurese das Volumenmanagement zu erleichtern.

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

– Bei nicht ausreichender Diurese oder Beginn eines Nierenersatzes wird *nicht empfohlen*, Diuretika weiter zu verabreichen, um Nebenwirkungen wie Ototoxizität zu vermeiden.

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

– Bei Patienten mit ANV im Rahmen einer schweren Sepsis oder eines septischen Schocks ist ein kontinuierliches, *konvektives* venovenöses Nierenersatzverfahren (CVVH) einem intermittierenden diffusiven Verfahren (intermittierende Hämodialyse, IHD) als gleichwertig zu *empfehlen*.

→ *Empfehlung Grad B* (Evidenzgrad Ib für [267] und IIa für [268, 269])

Kommentar: Zwei Metaanalysen unter Berücksichtigung zahlreicher nicht randomisierter Studien an kleinen Patientenzahlen zeigten keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Letalität von Patienten, die mit kontinuierlichen vs. intermittierenden Nierenersatzverfahren behandelt wurden [268, 269]. Auch wenn diese Analysen ausschließlich randomisierte Studien berücksichtigten, zeigte sich kein Unterschied [269]. Bisher wurden 5 prospektive, randomisierte Studien zu diesem Thema publiziert [267, 270, 271, 272, 273]. Vier davon zeigten keinen Unterschied in der Letalität, eine Studie fand eine signifikant höhere Letalität in der Gruppe der Patienten die mit einem kontinuierlichen Nierenersatzverfahren behandelt wurden [272]. Allerdings waren die Patienten in dieser Studie nicht balanciert randomisiert worden, so wiesen Patienten mit kontinuierlichem Nierenersatzverfahren bereits bei Studieneinschluss einen höheren Krankheitschweregrad auf. Die neueste und größte Studie schloss 360 Patienten mit ANV

und Multiorganversagen ein, davon hatten 69% in der IHD-Gruppe und 56% in der CVVH-Gruppe eine Sepsis als Ursache für das ANV. Ein Unterschied bezüglich der Letalität fand sich zwischen den beiden Gruppen nicht [267].

– Bei hämodynamisch instabilen Patienten wird eine CVVH *empfohlen*, da dieses Verfahren im Vergleich zu einer konventionellen IHD besser verträglich ist [274] und die Flüssigkeitsbilanzierung erleichtert [270, 272].

→ *Empfehlung Grad C* (Evidenzgrad IIb für [270, 272, 274])

– Durch Modifikation einer IHD (z. B. längere Dialysezeiten, gekühltes Dialysat, reduzierter Blut- und Dialysatfluss) kann eine einer CVVH gleichwertige hämodynamische Stabilität erreicht werden [267, 275, 276].

→ *Empfehlung Grad B* (Evidenzgrad Ib für [267] und IIa für [275, 276])

Kommentar: Bezüglich der hämodynamischen Toleranz der einzelnen Nierenersatzverfahren, gibt es derzeit keine eindeutigen Hinweise, welche eine Überlegenheit kontinuierlicher Verfahren belegen. Zwei prospektive Studien berichten allerdings über eine bessere hämodynamische Toleranz mit CVVH [270, 274], jedoch ohne eine Verbesserung der Organperfusion [274] oder einen Überlebensvorteil [270] aufzeigen zu können. Vier weitere prospektive Studien fanden keinen signifikanten Unterschied im mittleren arteriellen Blutdruck oder Abfall des systolischen Blutdruckes zwischen den beiden Methoden [267, 271, 273, 277]. Die hämodynamische Toleranz intermittierender Verfahren lässt sich durch Modifikationen, wie z. B. längere Dialysezeiten, gekühltes Dialysat, reduzierter Blut- und Dialysatfluss, deutlich verbessern und damit der hämodynamischen Toleranz kontinuierlicher Verfahren angleichen [267, 275, 276]. Bezüglich der Flüssigkeitsbilanzierung zeigten 2 Studien eine signifikante Verbesserung der Bilanzziele durch den Einsatz kontinuierlicher Nierenersatzverfahren [270, 272].

– Um eine urämische Stoffwechsellage zu vermeiden, wird *empfohlen*, bei Patienten mit schwerer Sepsis/septischem Schock und bestehendem oligurischem

ANV frühzeitig ein Nierenersatzverfahren einzuleiten.
 → *Empfehlung Grad E* (Evidenzgrad V: Expertenmeinung)

Kommentar: Zur Frage eines „frühen“ oder „späten“ Beginns kann aufgrund wenig robuster Daten keine klare Empfehlung gegeben werden. Der Beginn muss oft individuell entschieden werden. Um metabolische Entgleisungen und urämische Komplikationen zu vermeiden, sollte bei schwerst kranken Patienten mit einem sich rasch entwickelnden ANV und persistierender Oligurie (<500 ml/pro 24 h über 6–24 h trotz Therapie) der Beginn eines Nierenersatzverfahrens nicht verzögert werden.

– Bei kritisch kranken Patienten mit ANV wird eine ausreichend hohe Dosis eines Nierenersatzverfahrens (CVVH oder CVVHDF: mindestens >20 ml/kgKG/h Ultrafiltrationsrate; IHD: mindestens 3-mal/Woche; Kt/V_{urea} 1,2–1,4) *empfohlen*. Eine Intensivierung der Dosis (CVVHDF 35 ml/kgKG/h, IHD täglich) ist nach aktuellen Studien nicht mit einer Reduktion der Sterblichkeit dieser Patienten verbunden [278, 279].
 → *Empfehlung Grad B* (Evidenzgrad Ib für [280])

Kommentar: Sechs randomisierte, kontrollierte Studien haben die Frage untersucht, ob die verwendete Dosis des jeweiligen Nierenersatzverfahrens die Letalität bei kritisch kranken Patienten mit akutem Nierenversagen günstig beeinflusst [280, 281, 282, 283, 284, 285]. Drei Studien wiesen eine Letalitätsreduktion bei Patienten nach, welche mit einer höheren Dosis des Nierenersatzverfahrens (CVVH 35 ml/kgKG/h Ultrafiltration [282, 283], IHD täglich [284]). Jedoch konnte in drei Studien diesbezüglich kein Überlebensvorteil nachgewiesen werden [280, 281, 285]. Keine dieser Studien wurde a priori bei Patienten mit schwerer Sepsis bzw. septischem Schock durchgeführt. Im Gegensatz zu den anderen Studien, wiesen jedoch in der größten und aktuellsten Studie 63% der Patienten eine Sepsis auf [280]. In dieser Studie war die Intensivierung der Dosis des Nierenersatzverfahrens (CVVHDF 35 ml/kgKG/h oder tägliche IHD) nicht mit einer Letalitätsreduktion – verglichen mit einer

Tab. 7 Definition des ANV – Acute Kidney Injury- (AKI-)Kriterien [266]		
AKI-Stadium	Kriterien Serumkreatinin Veränderungen in <48 h	Kriterien Urinfluss
1	Anstieg des Serumkreatinins $\geq 0,3$ mg/dl ($\geq 26,4$ $\mu\text{mol/l}$) oder Anstieg $\geq 1,5$ - bis 2,0-fach von „baseline“	<0,5 ml/kgKG/h für >6 h
2	Anstieg des Serumkreatinins >2,0- bis 3,0-fach von „baseline“	<0,5 ml/kgKG/h für >12 h
3	Anstieg des Serumkreatinins >3,0-fach von „baseline“ [oder Serumkreatinin $\geq 4,0$ mg/dl (≥ 354 $\mu\text{mol/l}$) mit einem akuten Anstieg $\geq 0,5$ mg/dl (44 $\mu\text{mol/l}$) oder alle Patienten mit akuter Notwendigkeit eines Nierenersatzes]	<0,3 ml/kgKG/h für >24 h oder Anurie für >12 h

konventionellen Dosis (CVVHDF 20 ml/kgKG/h Dialyse 3-mal/Woche mit Kt/V_{urea} >1,2–1,4 pro IHD Sitzung) – verbunden.

– Konventionelle Nierenersatzverfahren (CVVH und IHD) sind nicht geeignet, die Plasmakonzentrationen von Entzündungsmediatoren bei Patienten mit schwerer Sepsis bzw. septischem Schock signifikant zu beeinflussen [286, 287, 288]. Über eine renale Indikation hinaus kann ihr Einsatz daher *nicht empfohlen* werden.
 → *Empfehlung Grad C* (Evidenzgrad IIB für [286])

Kommentar: Dagegen sind neuere extrakorporale Verfahren mit dem Ziel einer gesteigerten Elimination von Entzündungsmediatoren, wie z. B. „High-volume-Hämofiltration“ (HVHF), „High-cut-off-Hämofiltration“, oder adsorptive Verfahren (z. B. Endotoxinadsorption, Immunadsorption), zwar prinzipiell geeignet, die Plasmakonzentrationen bestimmter Mediatoren zu beeinflussen. Nutzen und Gefahren dieser Methoden für den septischen Patienten, müssen jedoch in randomisierten „Outcome-Studien“ überprüft werden. Außerhalb von Studien kann der Einsatz dieser Verfahren zur Therapie der schweren Sepsis bzw. des septischen Schocks derzeit jedoch nicht empfohlen werden.

Airway-Management und Beatmung

– Es wird *empfohlen*, die oximetrische Sauerstoffsättigung bei über 90% zu halten [289].
 → *Empfehlung Grad B* (Evidenzgrad Ic)

– Es wird *empfohlen*, Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock frühzeitig zu beatmen.
 → *Empfehlung Grad E* (Evidenzgrad V: Expertenmeinung)

Kommentar: Zu den Indikationen gehören schwere Tachypnoe (Atemfrequenz >35/min), muskuläre Erschöpfung (Einsatz der Atemhilfsmuskulatur), eingeschränkte Vigilanz und ein Sättigungsabfall <90% trotz Sauerstoffsufflation.
 – Es wird *empfohlen*, Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock und ALI/ARDS (■ **Tab. 8**) mit einem niedrigen Atemzugvolumen (von 6 ml/kg Standardkörpergewicht) und einem Plateaudruck von <30 cmH₂O zu beatmen (■ **Tab. 9**; [290, 291]).
 → *Empfehlung Grad A* (Evidenzgrad Ib für [290, 292])

Kommentar: Bei allen beatmeten Patienten sollte das Standardkörpergewicht (■ **Tab. 9**) routinemäßig bestimmt werden. Bei ca. 30% der Patienten mit schwerem ARDS können auch Atemzugvolumina von 6 ml/kgKG zu einer Überblähung führen. Diese sollten mit einem niedrigeren Tidalvolumen beatmet werden [293]. Selbst bei niedrigem Plateaudruck führt eine Beatmung mit hohen Atemzugvolumina zu einer erhöhten Letalität [294].

– Es wird *empfohlen*, eine mechanische Beatmung immer mit positiv endexpiratorischen Drücken (PEEP) durchzuführen [291].
 → *Empfehlung Grad B* (Evidenzgrad Ic)

Tab. 8 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 Thoraxröntgen; PCWP <18 mmHg bzw. kein Anhalt für Linksherzversagen
ARDS	$p_aO_2/F_iO_2 \leq 200$ mmHg; bilaterale Infiltrate im Thoraxröntgen; PCWP <18 mmHg bzw. kein Anhalt für Linksherzversagen

Tab. 9 Beatmungsmanagement von Patienten mit ALI/ARDS gemäß den Empfehlungen des ARDSNET [290]. (Mod. nach [23])

– Kontrollierte Beatmung								
– Tidalvolumen auf 6 ml/kg Standardkörpergewicht ^a reduzieren								
– Plateaudruck unter 30 cm H 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 und 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

^aBerechnung des Standardkörpergewichts: Gewicht_{Männer} [kg]=50+0,91(Größe [cm]–152,4); Gewicht_{Frauen} [kg]=45,5+0,91(Größe [cm]–152,4).

Kommentar: Über die Höhe des PEEP kann zurzeit keine Empfehlung gegeben werden. Die in **Tab. 9** genannten Werte gelten als Orientierung.

- Es wird *empfohlen*, bei beatmeten Patienten mit ALI/ARDS, die bei niedrigen Tidalvolumina hohe pCO₂-Werte aufweisen, eine Hyperkapnie zu tolerieren [295, 296].
→ *Empfehlung Grad D* (Evidenzgrad IIIb [295])

Kommentar: Eine permissive Hyperkapnie sollte nur bis zu einem pH-Wert von 7,2 ohne Pufferung durchgeführt werden [297].

- Bei Patienten mit erhöhtem intrakraniellen Druck besteht eine relative Kontraindikation für eine permissive Hyperkapnie. Es wird *empfohlen*, eine Behandlung nur unter Kontrolle des intrakraniellen Drucks und Abwägen der Risiken durchzuführen.
→ *Empfehlung Grad E* (Evidenzgrad V: Expertenmeinung)

- Eine Bauchlagerung bzw. 135° Seitenlage bei schweren Oxygenierungsstörungen ($p_aO_2/F_iO_2 \leq 88$ mmHg) wird *empfohlen*.
→ *Empfehlung Grad C* (Evidenzgrad IIb für [298])

Kommentar: Eine Bauchlagerung bzw. 135° Seitenlage kann die Oxygenierung signifikant verbessern. Allerdings konnte ein Überlebensvorteil von Patienten nur

bei schwerem ARDS nachgewiesen werden [298, 299].

- Eine routinemäßige Therapie mit inhalativem Stickstoffmonoxid (NO) kann *nicht empfohlen* werden.
→ *Empfehlung Grad A* (Evidenzgrad Ib für [300, 301])

Kommentar: Durch die Gabe von inhalativem Stickstoffmonoxid (NO) konnte bei Intensivpatienten mit ALI/ARDS kein Überlebensvorteil nachgewiesen werden [300, 301, 302].

- Es wird *empfohlen*, alle Patienten, die hämodynamisch stabil, ansprechbar und ausreichend oxygeniert sind, 1-mal pro Tag einem Spontanatmungsversuch zu unterziehen, um die Möglichkeit zu einer Extubation zu überprüfen ([303, 304, 305]; **Abb. 1** als Beispiel).
→ *Empfehlung Grad A* (Evidenzgrad Ib für [304, 305])

8 Adjunktive Therapie

Definition

Eine adjunktive Therapie ist eine Behandlung *gemeinsam mit und zusätzlich zur* kausalen und supportiven Therapie der Sepsis

Glukokortikosteroide

- Eine Behandlung mit hoch dosierten Glukokortikosteroiden wird in der The-

rapie von Patienten mit schwerer Sepsis bzw. septischem Schocks *nicht empfohlen* [307, 308].

→ *Empfehlung Grad A* (Evidenzgrad Ib für [307, 308])

- Niedrig dosiertes intravenös verabreichtes Hydrokortison in einer Dosierung von 200–300 mg/Tag kann nach der gegenwärtigen Datenlage in der Behandlung von Patienten mit septischem Schock *nicht mehr empfohlen* werden.
→ *Empfehlung Grad B* (Evidenzgrad Ib für [309]).

Kommentar: Die bisherige Empfehlung zur Gabe von Hydrokortison beruhte im Wesentlichen auf den Ergebnissen einer randomisierten, multizentrischen, placebokontrollierten Studie, in der Hydrokortison in einer Dosierung von 50 mg i.v. 6-stündlich plus Fludrokortison 50 mg p.o. 24-stündlich oder Placebo über 7 Tage verabreicht wurde. Vorher wurde ein ACTH-Stimulationstest mit 250 µg Kortikotropin durchgeführt, um Patienten mit „relativer NNR-Insuffizienz“ zu identifizieren („Non-Responder“: <9 µg/dl Anstieg im Plasmakortisol nach 30 oder 60 min). Es wurde über eine Reduktion der 28-Tage Letalität von 63 auf 53% bei Non-Respondern berichtet, welche allerdings erst nach einer komplexen Cox-Adjustierung um 6 Variablen nachweisbar war (p=0,04). Bei den Respondern war der Effekt umgekehrt (61 vs 53%), aufgrund der kleinen Fallzahl jedoch nicht signifikant. Auch im Gesamtkollektiv war kein Unterschied nachweisbar. In der europäischen multizentrischen CORTICUS-Studie wurde auf der Basis von 499 Patienten weder ein Effekt von Hydrokortison auf die 28-Tage-Letalität (39,2 vs. 36,1%) bei Non-Respondern, noch im Gesamtkollektiv aufgezeigt. Da neben mehr Superinfektionen auch eine erhöhte Rate von Hyperglykämien und -natriämien durch Hydrokortison beobachtet wurde, empfehlen die Autoren dieser Studie, Hydrokortison nicht mehr in der Routinetherapie von Patienten mit septischem Schock zu verwenden.

- Der Einsatz von niedrig dosiertem Hydrokortison in einer Dosierung von 200–300 mg/Tag kann bei Patienten mit therapiefraktärem septischem Schock,

die trotz Volumentherapie und Vasopressorentherapie in hoher Dosis nicht zu stabilisieren sind, als Ultima-Ratio-Therapie erwogen werden.

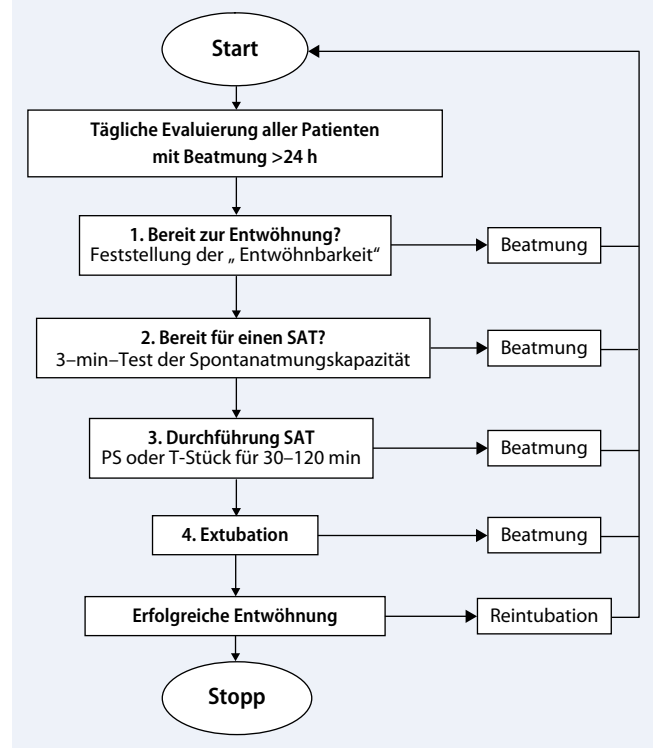
→ *Empfehlung Grad E* (Evidenzgrad V: Expertenmeinung)

Kommentar: Bezüglich einer Therapie-dauer von mehr als 7 Tagen liegen keine Erfahrungen vor. Potenzielle Nebenwirkungen der Therapie sind: 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, da unklar ist, welche Plasmakortisol-Schwellenwerte für die Diagnose einer relativen Nebenrindeninsuffizienz bei Patienten mit septischem Schock Gültigkeit haben. Ein nach einem Kortisol-Stimulationstest mit 250 µg Kortikotropin ausbleibender Anstieg des Plasmakortisols >9,0 µg/dl hat keine prognostische Bedeutung [310]. Die Inter-Assay-Varianz der Kortisolbestimmungen variiert erheblich [311]. Biologisch aktiv ist lediglich das freie Kortisol (10% des Gesamtkortisols; [312]). Die verfügbaren Assays messen jedoch das an Globulin und Albumin gebundene Kortisol, wodurch bei hypalbuminämischen Patienten falsch niedrige Kortisolkonzentrationen gemessen werden können [313]. 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). Nach Einstellung der Hydrokortisonbehandlung wurden hämodynamische und immunologische Rebound-Phänomene beschrieben [314]. Eine ausschleichende Beendigung der Therapie nach klinischem Ermessen wird daher empfohlen.

Insulintherapie

– Eine intensivierete intravenöse Insulintherapie zur Senkung erhöhter Glucosespiegel [Schwellenwert von >110 mg/dl (>6,1 mmol/l)] wird bei Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock *nicht empfohlen*.

Abb. 1 ▶ Beispiel eines „Weaning“-Schemas nach Kuhlén. (Adaptiert nach [303, 306]). SAT Spontanatmungstest



→ *Empfehlung Grad B* (Evidenzgrad Ib für VISEP)

Kommentar: In der multizentrischen randomisierten VISEP-Studie konnten weder günstige Effekte einer intensivierten Insulintherapie auf die Morbidität noch auf die Letalität von Patienten mit schwerer Sepsis bzw. septischem Schock aufgezeigt werden. Dagegen war die Rate an schweren Hypoglykämien unter einer intensivierten Insulintherapie um den Faktor 6 erhöht [235].

– Eine intravenöse Insulintherapie zur Senkung erhöhter Glucosespiegel [Schwellenwert von >150 mg/dl (>8,3 mmol/l)] kann bei Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock erwogen werden.⁴

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

Kommentar: Bei erhöhten Blutzuckerwerten sollte zunächst die parenteral zugeführte Glucosemenge evtl. reduziert

⁴ Aufgrund der – nach Abschluss des Konsentierungsverfahrens der vorliegenden Leitlinie – publizierten Ergebnisse im Kontrollarm der NICE-SUGAR-Studie hat die Surviving Sepsis Campaign vor Kurzem einen Schwellenwert von >180 mg/dl (10,0 mmol/l) vorgeschlagen.

und die Indikation einer evtl. bestehenden Medikation mit Glukokortikosteroiden überprüft werden. Bei Patienten mit bereits manifester schwerer Sepsis bzw. septischem Schock, bei älteren Patienten (>60 Jahre), bei internistischen Patienten und bei Patienten mit ansonsten hoher Krankheitsschwere besteht ein erhöhtes Risiko für eine Hypoglykämie bei der Anwendung einer Insulintherapie in der Intensivmedizin. Vermutlich ist das Risiko schwerer Hypoglykämien durch eine moderate intravenöse Insulintherapie geringer. Ob eine moderatere Einstellung der Blutglucose vorteilhaft ist, ist derzeit nicht bekannt. Eine engmaschige initial (1- bis 2-stündliche) bettseitige Kontrolle der Blutglucose ist jedoch auch hier zwingend erforderlich. Die Messung der Glucosekonzentration im Vollblut gehört u. a. wegen ihrer Abhängigkeit vom aktuellen Hämatokrit zu den komplexesten Laborbestimmungen bei intensivmedizinischen Patienten [132]. Aufgrund der mangelnden Präzision (Variationskoeffizient bis >20%) und geringen Sensitivität im hypoglykämischen Messbereich der gegenwärtig verfügbaren Messgeräte zur Bestimmung der Glucosekonzentration im Vollblut sollten nur Geräte zur Anwendung kommen, welche die sichere und

frühzeitige Detektion einer Hypoglykämie gewährleisten. Nach aktuellen Studien ist das Ausmaß der intraindividuellen Variabilität der Blutglucosekonzentration bei kritisch kranken Patienten offenbar ein wichtiger prognostischer Index als das arithmetische 24-h-Mittel [315]. Die Notwendigkeit, möglichst engmaschig Informationen über die Glucosekonzentration zu erhalten, unterstreicht, wie wichtig kontinuierliche Messverfahren in Zukunft sein könnten. Diese Verfahren befinden sich derzeit bereits in einem fortgeschrittenen Zustand der Entwicklung.

Rekombinantes aktiviertes Protein C (rhAPC)

- Bei Patienten mit schwerer Sepsis bzw. septischem Schock und hohem Sterberisiko wird der Einsatz von rhAPC für solche Patienten *empfohlen*, welche keine Kontraindikationen für die Anwendung von rhAPC aufweisen.
→ *Empfehlung Grad C* (Evidenzgrad Ic für [316])

Kommentar: Das Sterberisiko ist in der Regel bei Patienten mit septischem Schock, Mehrfachorganversagen bzw. einem APACHE-II-Score bei Aufnahme von >25 Punkten erhöht

- Bei Patienten mit schwerer Sepsis und niedrigem Sterberisiko wird der Einsatz von rhAPC *nicht empfohlen*, dieses sind in der Regel Patienten mit einem APACHE-II-Score bei Aufnahme von <25 Punkten oder mit Versagen eines einzigen Organsystems.
→ *Empfehlung Grad A* (Evidenzgrad Ia für [316, 317])

Kommentar: Die Rationale für den Einsatz für rhAPC basiert auf 2 kontrollierten randomisierten Studien [316, 317], weitere Daten zur Sicherheit basieren auf nicht randomisierten Studien, die nach der Zulassung erfolgten [318]. Die PROWESS-Studie, welche frühzeitig wegen Wirksamkeit gestoppt wurde, zeigte eine 6,1%ige absolute Reduzierung der 28-Tage-Sterblichkeit. In der Subgruppenanalyse zeigte sich, dass Patienten mit höherem Sterberisiko (APACHE-II-Score >25 oder mit Mehrfachorganversagen) stärker von der Substanz profitieren als Patienten mit

geringerem Sterberisiko. Subgruppenanalysen legen auch nahe, dass Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie und hohem Sterberisiko am meisten von der Substanz profitieren, während bei Patienten mit chirurgischen Eingriffen und nosokomialen Pneumonien die Letalitätsreduktion durch rhAPC geringer ist. Trotz der Problematik, welche der Interpretation von Subgruppenanalysen zugrunde liegt [319] erfolgte die Zulassung der Substanz für die Patienten mit höherem Krankheitsrisiko durch die FDA mit der Auflage, weitere Daten zur Sicherheit bei Patienten mit niedrigerem Krankheitsrisiko zu generieren. In Europa erfolgte die Zulassung für Patienten mit Mehrfachorganversagen. Die europäischen Zulassungsbehörden begrenzten die Zulassung zeitlich und unterwarfen sie einem jährlichen Überprüfungsprozess hinsichtlich neuer Daten. Inzwischen liegen mit der ADDRESS-Studie weitere Daten zu Patienten mit niedrigem Sterberisiko vor.⁵

- Ein Aussetzen einer Behandlung mit Heparin zur Thromboseprophylaxe unter einer Behandlung mit rhAPC wird *nicht empfohlen*.
→ *Empfehlung Grad B* (Evidenzgrad Ib für [320])

Kommentar: Entgegen ursprünglicher Annahmen ist durch die gleichzeitige Gabe von Heparin das Blutungsrisiko nicht erhöht [320].

Antithrombin

- Eine Behandlung mit Antithrombin wird *nicht empfohlen*.
→ *Empfehlung Grad B* (gemäß Evidenzgrad Ib für [321])

Kommentar: Eine hoch dosierte 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 [321]. Möglicherweise wird die fehlende Wirk-

⁵ Der Auflage der Zulassungsbehörde EMEA folgend, führt der Hersteller gegenwärtig eine multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte Studie an 1500 Patienten mit septischem Schock durch. Der Prüfplan zu dieser Studie wurde im Vorfeld veröffentlicht (Intensive Care Med 2008, 34:1935–1947).

samkeit von Antithrombin bei Patienten mit schwerer Sepsis durch eine Begleitbehandlung mit Heparin verursacht [321]. Auch unter Antithrombin ist das Blutungsrisiko erhöht.

Immunglobuline

Vorbemerkung. In eine jüngste Metaanalyse [322] wurden 27 Studien mit Immunglobulinen einbezogen. Sie ist die einzige, in der die Studien getrennt für Erwachsene und Neugeborene ausgewertet und zusätzlich Untergruppen für Studien mit IgM-angereicherten Immunglobulinen (ivIgGAM) und mit nicht IgM-angereicherten Immunglobulinen (ivIgG) gebildet wurden. Bei den Erwachsenen ergaben 8 Studien, die mit ivIgGAM an 560 Patienten durchgeführt wurden, ein gepooltes relatives Sterberisiko von 0,64 (95%-KI 0,54–0,84). Dagegen betrug der gepoolte Effekt von 7 Studien, die mit ivIgG an 932 Patienten durchgeführt wurden, 0,85 (95%-KI 0,73–0,99).

- Der Einsatz von ivIgGMA in der Behandlung von erwachsenen Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock kann *erwogen* werden.
→ *Empfehlung Grad C* (Evidenzgrad Ia für [322])

Kommentar: Die Experten sind bezüglich dieser Empfehlung unterschiedlicher Auffassung. Der Empfehlung liegt eine Metaanalyse aus dem Jahre 2007 zugrunde [322]. Eine im gleichen Heft von Crit Care Med 2007 publizierte weitere Metaanalyse [323] nimmt jedoch eine andere Qualitätsbewertung der Studien vor, kommt zu anderen Ergebnissen und empfiehlt, eine qualitativ hochwertige, adäquat gewertete und transparent dargelegte Studie zum Stellenwert einer Therapie mit ivIg durchzuführen.

- Der Einsatz von ivIgG in der Behandlung von erwachsenen Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock wird *nicht empfohlen*.
→ *Empfehlung Grad B* (Evidenzgrad Ia für [322, 324])

Kommentar: In der genannten Metaanalyse fielen die Ergebnisse sowohl bei den Erwachsenen als auch bei den neugeborenen Patienten für die IgG-Präparate je-

weils schlechter aus als für IgGAM und erreichten bei den Erwachsenen gerade die Signifikanzgrenze. Darüber hinaus zeigte die SBITS-Studie [324] bei 624 Patienten keine Verbesserung der Überlebensrate.

Selen

– Der Einsatz von Selen in der Behandlung von Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock kann *erwogen* werden.

→ *Empfehlung Grad C* (Evidenzgrad Ia für [325])

Kommentar: Zur Gabe von Selen (allein oder in Kombination mit anderen Antioxidanzen) liegen 10 Studien mit kleiner Fallzahl und unterschiedlichen Indikationen vor. Eine Metaanalyse, die 9 dieser Studien beinhalten, zeigte einen signifikanten Letalitätsunterschied zugunsten von Selen [325]. Eine kürzlich veröffentlichte randomisierte Studie mit kleiner Fallzahl und hoher initialer Selengabe zeigte jedoch keinen Letalitätsunterschied auf [326]. Zur endgültigen Klärung der Wirksamkeit von Selen ist eine große randomisierte multizentrische Studie erforderlich.

Andere Therapieansätze

– Ibuprofen [327], Wachstumshormone [328], Prostaglandine [329, 330, 331, 332], Pentoxifyllin [333–335], hoch dosiertes N-Acetylcystein [336], „Granulocyte-colony stimulating factor“ [337, 338, 339, 340, 341], Protein-C-Konzentrate, werden in der Behandlung von Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock *nicht empfohlen*.

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

9 Andere supportive Therapien

Thromboseprophylaxe

– Obwohl zurzeit keine randomisierte Studie bei Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock vorliegt, wird eine Thromboseprophylaxe mit unfractionierten (UH) oder niedermolekularen Heparinen (LMWH) *empfohlen* [23, 342], da dieses Patientengut nur eine geringe kardiopulmonale Reser-

ve für thromboembolische Komplikationen hat.

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

Kommentar: Patienten auf Intensivstationen weisen ein hohes Risiko für eine tiefe Venenthrombose [343] auf, deren Häufigkeit sich durch eine medikamentöse Thromboseprophylaxe signifikant reduzieren lässt [344, 345]. Bei Vorliegen einer Niereninsuffizienz muss die Dosis von LMWH adaptiert werden [346]. Näheres s. S3-Leitlinie zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (s. <http://www.uni-duesseldorf.de/awmf/ll/003-001.pdf>).

Ernährung und metabolische Kontrolle

– Für alle Patienten, die voraussichtlich nicht innerhalb von 3 Tagen vollständig mit normaler Kost ernährt werden können, wird eine künstliche Ernährung *empfohlen*. Dies gilt besonders bei Vorliegen eines reduzierten Ernährungsstatus.

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

– In der Sepsis ist eine verminderte Substratutilisation Ausdruck der Schwere der Erkrankung. Es wird *empfohlen*, die Höhe der Energiezufuhr v. a. nach der Substrattoleranz ungeachtet des geschätzten oder gemessenen Energiebedarfs zu richten.

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

Ernährung enteral vs. parenteral

– Grundsätzlich gilt, dass die enterale Ernährung die bevorzugte Form der Ernährung bei kritisch Kranken darstellt. Es wird *nicht empfohlen*, eine parenterale Ernährung durchzuführen, wenn eine ausreichende orale und/oder enterale Ernährung möglich ist [347].

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

– Es wird *nicht empfohlen*, Patienten ohne Zeichen der Mangelernährung, die voraussichtlich weniger als 5 Tage nicht ausreichend enteral ernährt werden

können, vollständig parenteral zu ernähren [347].

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

Kommentar: Studien an septischen Patienten existieren nicht. Eine Studie verglich den Einsatz von intravenöser Glucose mit vollständiger parenteraler Ernährung bei postoperativen Patienten [348]. In einer Subgruppe, die nach wenigen Tagen enteral ernährbar war, traten bei Patienten mit parenteraler Ernährung mehr Komplikationen auf, und sie zeigten einen Trend zu einer gesteigerten Letalität. Somit sollte diese Gruppe nicht sofort vollständig parenteral ernährt werden, sondern eine basale tägliche Glucosezufuhr (150–200 g) sollte sichergestellt werden.

– Es wird *empfohlen*, Patienten von Anfang der Intensivtherapie parenteral zu ernähren, welche voraussichtlich auch nach einem Zeitraum von 5–7 Tagen nicht ausreichend oral oder enteral ernährt werden können [347].

→ *Empfehlung Grad B* (Evidenzgrad Ic)

– Es wird *empfohlen*, eine kombinierte enterale/parenterale Ernährung immer dann durchzuführen, wenn eine künstliche Ernährung indiziert ist und der Kalorienbedarf durch eingeschränkte enterale Toleranz bei bestehender Substratutilisation nicht ausreichend gedeckt werden kann. Dies gilt besonders, wenn die Kalorienzufuhr unter 60% des errechneten Bedarfs beträgt und ein zentralvenöser Zugang bereits vorhanden ist [347].

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

Kommentar: Im Gegensatz zu anderen kritisch Kranken gibt es keine Studien, die spezifisch die Frage enterale vs. parenterale Substratzufuhr bei Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock untersucht haben. Für kritisch Kranke, die enteral ernährbar sind, zeigen mehrere Metaanalysen den Vorteil der frühzeitigen enteralen Ernährung mit signifikant niedrigerer Rate infektiöser Komplikationen ohne Einfluss auf die Letalität [349, 350]. Der Anteil enteral ernährbarer Patienten steigt mit Implementierung eines Protokolls [351, 352]. In der Sepsis kann ei-

ne verminderte Belastbarkeit und Transportkapazität des Intestinums Teil der Erkrankung sein, sodass die enterale Zufuhr nur sehr vorsichtig gesteigert werden sollte. Eine Metaanalyse [353] zeigte, dass bei unzureichender enteraler Ernährung eine frühzeitig begonnene parenterale Ernährung deutliche Vorteile in Bezug auf infektiöse Komplikationen und die Letalität aufweist. Dies spricht für eine additive enterale/parenterale Ernährung, sofern enteral nur ein geringer Teil des Bedarfs gedeckt werden kann.

Parenterale Ernährung

- Es wird *nicht empfohlen*, eine parenterale Ernährung durchzuführen, wenn eine ausreichende orale oder enterale Ernährung möglich ist.
→ *Empfehlung Grad E* (Evidenzgrad V: Expertenmeinung)
- Bei Patienten mit einer schweren Sepsis bzw. septischem Schock wird *empfohlen*, 30–50% der Non-Protein-Kalorien in Form von Fett zu verabreichen.
→ *Empfehlung Grad E* (Evidenzgrad V: Expertenmeinung)
- Es wird *nicht empfohlen*, Lipidemulsionen mit ausschließlich langkettigen Triglyzeriden (LCT) zu verabreichen.
→ *Empfehlung Grad E* (Evidenzgrad V: Expertenmeinung)

Kommentar: Lipide werden im Gegensatz zur Glucose von septischen Patienten verstärkt oxidiert und sind unter diesen Bedingungen physiologische Energieträger [354][355]. Ungünstige Auswirkungen wie eine höhere Komplikationsrate, längere Beatmungs-, ICU- und Krankenhausverweildauer sind nur bei Verwendung ausschließlich LCT-haltiger Fettemulsionen aufgetreten [356]. Die langkettigen Triglyzeride enthalten v. a. mehrfach ungesättigte ω 6-Fettsäuren mit hohem inflammatorischem Potenzial in der Synthese von Prostaglandinen und Leukotrienen. So ist die Gabe dieser Fettemulsionen im Rahmen der systemischen Entzündungsreaktion des kritisch Kranken als problematisch anzusehen.

- Bei einer parenteralen Ernährung unbestimmter Dauer wird *empfohlen*, un-

mittelbar mit der täglichen Substitution von Vitaminen und Spurenelementen mit einem Standardsupplement zu beginnen.

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

Immunonutrition

- Für Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock ist der Einsatz von immunnutritiven Formeln mit einem erhöhten Letalitätsrisiko assoziiert und kann daher *nicht empfohlen* werden.
→ *Empfehlung Grad B* (Evidenzgrad Ib für [357])

Kommentar: In einer Multicenterstudie an internistischen Intensivpatienten mit Sepsis zeigte sich bei Einsatz einer immunmodulierenden Diät eine signifikante Senkung der Letalität. Diese fand sich v. a. bei den Patienten mit einem APACHE-II-Score zwischen 10 und 15, während bei Patienten mit höherem APACHE-II-Score das Überleben in der Kontrollgruppe günstiger war [358]. In einer weiteren Studie bei Patienten mit schwerer Sepsis war eine enteral mit Arginin, ω 3-Fettsäuren und Antioxidanzien angereicherte Diät gegenüber der parenteral ernährten Kontrollgruppe mit einer signifikant höheren Letalität assoziiert [357]. Diese Ergebnisse wurden in einer Metaanalyse der verfügbaren Studien bestätigt [359]. In einer randomisierten Studie bei kritisch Kranken ohne schwere Sepsis ist die frühzeitige enterale Immunonutrition mit einer parenteralen Ernährung verglichen worden [360]. Die enteral immunmodulierend ernährten Patienten entwickelten signifikant weniger Perioden einer schweren Sepsis oder eines schweren Schocks und hatten einen kürzeren Intensivaufenthalt. Die 28-Tage-Letalität unterschied sich jedoch nicht signifikant. Da in dieser Studie eine standardenteral ernährte Gruppe fehlte, können diese Daten nur sehr eingeschränkt zugunsten der enteralen Immunonutrition interpretiert werden.

- Eine kontinuierliche enterale Ernährung mit ω 3-Fettsäuren in Kombination mit Antioxidanzien kann *erwogen* werden.
→ *Empfehlung Grad C* (Evidenzgrad Ib)

Kommentar: In einer monozentrischen Studie an 165 beatmeten Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock ist bei Gabe einer enteralen, mit ω 3-Fettsäuren und Antioxidanzien angereicherten Diät neben einer Verbesserung der respiratorischen Parameter und der Verkürzung der Intensivliegedauer eine signifikant 19,4% niedrigere Letalität der supplementiert ernährten Patienten gezeigt worden [361]. Bereits früher war bei Patienten mit dieser Diät eine signifikant kürzere Beatmungs- und Intensivliegedauer gezeigt worden [362]. Nur ca. 30% der Patienten hatten jedoch eine schwere Sepsis als Auslöser des ARDS. Die signifikant günstigeren Beatmungsparameter (Horowitz-Quotient an Tag 4 und 7) sind bei Patienten mit Lungenversagen bestätigt worden [363].

Glutamin

- Es wird *empfohlen*, kritisch Kranken, welche ausschließlich parenteral ernährt werden, zusätzlich zur parenteralen Aminosäurezufuhr parenteral Glutamindipeptid zuzuführen.
→ *Empfehlung Grad E* (Evidenzgrad V: Expertenmeinung)

Kommentar: Es existieren keine Studien, welche die parenterale oder enterale Zufuhr von Glutamin bei septischen Patienten untersucht haben. Acht Studien haben die parenterale Zufuhr von Glutamin bei Intensivpatienten untersucht [364, 365]. Eine Metaanalyse der Daten zeigte einen positiven Effekt hinsichtlich der Letalität und des Auftretens von Infektionen. In 2 der Studien war der Effekt der parenteralen Glutamingabe am besten bei Patienten zu dokumentieren, die 9–10 Tage parenteral ernährt wurden [366]. Hierbei erhielten die Patienten zumeist eine Dosis von 0,3–0,4 g/kgKG/Tag (entsprechend 0,2–0,26 g Glutamin/kgKG/Tag). Aktuell ist durch die parenterale Gabe von Glutamin bei kritisch Kranken eine Verbesserung der Glucosetoleranz und Insulinsensitivität mit signifikant niedrigerer Hyperglykämie- und Komplikationsrate gezeigt worden [364, 365].

- Eine enterale Supplementierung mit Glutamin wird bei septischen Patienten *nicht empfohlen*.

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

Kommentar: Es fehlen Daten an septischen Patienten. Die enterale Gabe von glutaminsupplementierter Ernährung zeigte in der Metaanalyse eine Reduktion der Infektionen nur bei Trauma- und Verbrennungspatienten [359].

In den USA und Kanada wurde bei kritisch Kranken 2006 eine multizentrische 4-armige Studie zur Gabe von Glutamin und Antioxidanzien allein und in Kombination vs. einen Placebo (REDOXS) begonnen. Die Ergebnisse werden frühestens ab Ende 2010 zur Verfügung stehen [367].

Ulkusprophylaxe

– Es wird *empfohlen*, bei Patienten mit schwerer Sepsis/septischem Schock eine Stressulkusprophylaxe durchzuführen.
→ *Empfehlung Grad B* (Evidenzgrad Ic)

Kommentar: Die Effektivität einer medikamentösen Stressulkusprophylaxe zur Verhinderung gastrointestinaler Blutungen ist beim Intensivpatienten erwiesen [368, 369, 370, 371].

– Eine Stressulkusprophylaxe mit H2-Rezeptorblockern oder mit PPIs wird *empfohlen* [370, 372].
→ *Empfehlung Grad B* (Evidenzgrad Ib für [371, 372])

Kommentar: Die Prophylaxe mit PPI ist mit einem erhöhten Risiko nosokomialer Infektionen mit *Clostridium difficile* assoziiert und ist insbesondere in Kombination mit einer Antibiotikatherapie kritisch abzuwägen [373, 374].

– Es wird *empfohlen*, eine Rezidivprophylaxe mit Protonenpumpeninhibitoren (PPIs) durchzuführen.
→ *Empfehlung Grad A* (Evidenzgrad Ia für [375])

– Enterale Ernährung kann als unterstützende zusätzliche Maßnahme zur Stressulkusprophylaxe *empfohlen* werden [376].
→ *Empfehlung Grad E* (Evidenzgrad V: Expertenmeinung)

Bikarbonat bei Laktacidose

– Eine Bikarbonat-Therapie zum Ausgleich einer hypoperfusionsinduzierten Laktacidose bei einem pH $\geq 7,15$ wird bei Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock *nicht empfohlen*.
→ *Empfehlung Grad D* (gemäß Evidenzgrad IIIb für [377, 378])

Kommentar: Verbesserungen des hämodynamischen Status oder ein rückläufiger Vasopressorbedarf waren in 2 Studien nicht nachweisbar [377, 378]. Studien zur Bikarbonat-Anwendung bei einem pH $\leq 7,15$ liegen nicht vor.

Blutprodukte

– Bei normalisierter Gewebepfusion und in Abwesenheit einer klinisch relevanten koronaren Herzerkrankung oder Blutung wird eine Behandlung mit Erythrozytenkonzentraten *empfohlen*, wenn der Hb unter 7,0 g/dl (4,4 mmol/l) fällt. Der Hb sollte dann auf 7,0–9,0 g/dl (4,4–5,6 mmol/l) angehoben werden.
→ *Empfehlung Grad E* (Evidenzgrad V: Expertenmeinung) 13/0/0

Kommentar: Ein Transfusionstrigger von 7,0 g/dl (4,4 mmol/l) führt nicht zu einer erhöhten Letalität bei kritisch Kranken [379]. Bei Patienten mit schwerer Sepsis führt eine Bluttransfusion zwar zu einem Anstieg des O₂-Angebots, nicht aber zu einer Zunahme des O₂-Verbrauchs [380, 381]. Zu Erythrozytenersatz bei schwerer Sepsis oder septischem Schock und beeinträchtigter Gewebepfusion: s. Abschnitt Hämodynamische Stabilisierung [23].

Erythropoetin

– Erythropoetin wird zur Therapie einer sepsisassoziierten Anämie *nicht empfohlen*.
→ *Empfehlung Grad E* (Evidenzgrad V: Expertenmeinung)

Kommentar: Die Gabe von Erythropoetin bei Intensivpatienten führt zu keiner signifikanten Reduktion des Bedarfs an Erythrozytenkonzentraten [382, 383]. Eine Sterblichkeitsreduktion durch die Gabe von Erythropoetin konnte bislang nur

in einer Untergruppe von traumatologischen Intensivpatienten nachgewiesen werden [382, 383]. Spezielle Studien an Patienten mit schwerer Sepsis bzw. septischem Schock liegen zurzeit nicht vor.

„Fresh frozen plasma“ (FFP)

– Die Gabe von FFP zur Korrektur von abnormen Gerinnungsparametern bei Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock wird *nicht empfohlen*.
→ *Empfehlung Grad E* (Evidenzgrad V: Expertenmeinung)

Kommentar: Ein transfusionsassoziiertes Lungenversagen (TRALI) tritt bei Intensivpatienten nach Gabe von „Fresh Frozen Plasma“ (FFP) mit einer Häufigkeit von bis zu 8% auf [383]. Patienten mit einer Sepsis haben ein höheres Risiko ein TRALI nach FFP-Gabe zu entwickeln [383]. Es gibt daher keine Indikation für eine Anwendung von „Fresh Frozen Plasma“ (FFP) in Abwesenheit einer klinisch manifesten Blutungsneigung [384].

Sedation, Analgesie, Delir und neuromuskuläre Blockade

Monitoring von Sedation, Analgesie und Delir

– Der Einsatz von Sedierungs- und Beatmungsprotokollen mit spezifischen Sicherheitschecks und Versagenkriterien wird bei Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock *empfohlen*.
→ *Empfehlung Grad A* (Evidenzgrad Ib für [385])

Kommentar: Patientenorientierte Therapiekonzepte zur Analgesie, Sedierung und antideliranter Therapie in der Intensivmedizin setzen die individuelle patientenspezifische Festlegung von Therapiezielen und ein adäquates Monitoring der Therapieeffekte sowohl im Bezug auf gewünschte Wirkungen als auch Nebenwirkungen voraus. Unter Verwendung von Sedierungs-, Analgesie- und Beatmungsprotokollen können Beatmungsdauer, Liegedauer und die Tracheotomiehäufigkeit [385, 386, 387] gesenkt werden.

– Es wird *empfohlen*, Ziel und Grad der Analgesie, Sedierung und antideliranten Therapie mindestens 8-stündlich sowie

nach jeder Therapieänderung zu erfassen [388].

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

– Der Einsatz von validierten Scoring-systemen zur Therapiesteuerung und Überwachung von Sedierung, Analgesie und Delir wird *empfohlen*.

→ *Empfehlung Grad B* (Evidenzgrad IIb für [389])

Kommentar: Als Minimalforderung gilt der Einsatz eines für die jeweilige Zielstellung adäquaten Scoring-systems für Sedierung, Analgesie und Delir, wobei validierte Scoring-systeme zu bevorzugen sind. Bei Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock, die in der Regel nicht in der Lage sind, adäquat zu kommunizieren, müssen Ärzte und Pflegepersonal subjektive Faktoren und objektive physiologische Parameter zur Beurteilung der Analgesie, der Sedierung und des Delirs sowie die Veränderung dieser Parameter unter der entsprechenden zielorientierten Therapie zur Beurteilung heranziehen. Zur objektiven Beurteilung der individuellen Schmerzen beim beatmeten, nichtkommunikationsfähigen Patienten steht die „Behavioural Pain Scale“ (BPS) zur Verfügung [389], die es ermöglicht, auch bei tiefer sedierten Patienten eine Quantifizierung der Schmerzintensität vorzunehmen. Diese wird bewertet anhand der Kriterien Gesichtsausdruck, Bewegung der oberen Extremität und Adaptation an das Beatmungsgerät.

Therapie von Sedation, Analgesie und Delir

– Es wird *empfohlen*, bei kritisch kranken Patienten auf Intensivstationen eine adäquate Analgesie durchzuführen.

→ *Empfehlung Grad A* (Evidenzgrad Ib für [390])

– Es wird *empfohlen*, eine tiefe Sedierung nur noch wenigen speziellen Indikationen vorzubehalten.

→ *Empfehlung Grad A* (Evidenzgrad Ib für [385, 387])

Kommentar: Moderne Analgosedierungskonzepte basieren auf einer kontrollierten Dämpfung der Bewusstseinslage und ei-

ner effektiven Ausschaltung des Schmerzempfindens. Es sollte ein Zielwert gemessen anhand eines validierten Sedierungsscores (z. B. Richmond Agitation-Sedation-Scale, RASS) angestrebt werden, der dem aktuellen Krankheitsgeschehen in der schweren Sepsis oder dem septischen Schock begründet anzupassen ist. Die Sedierung sollte bis zu vorher festgelegten Endpunkten (anhand der Sedierungsskalen) erfolgen mit täglicher Unterbrechung der Sedierung bis zum Erwachen des Patienten mit nachfolgendem Spontanatmungsversuch bei vorher erfüllter Sicherheitscheckliste und unter Beachtung von Versagenskriterien [385] erreicht werden. Es konnte für diese Patienten ein besseres Outcome mit kürzerer ITS- und Krankenhaus-Behandlungsdauer und niedrigerer 1-Jahres-Letalität gezeigt werden, bei denen nach täglicher Unterbrechung der Sedierung bis zum Erwachen des Patienten, ein Spontanatmungsversuch durchgeführt wurde [385].

Etomidat

– Falls Alternativen bestehen, wird *empfohlen*, Etomidat als Einleitungshypnotikum bei septischen Patienten *nicht* zu verwenden.

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

Kommentar: Etomidat bietet als Einleitungshypnotikum Vorteile zur Intubation kritisch kranker Patienten, da es neben einem schnellen Wirkeintritt eine gute hämodynamische Stabilität und eine geringe Atemdepression aufweist. Es bewirkt jedoch eine Depression der Nebennierenrinden-Steroidsynthese durch Inhibition der 11 β -Hydroxylase [391], möglicherweise wird dadurch eine bereits im Rahmen des septischen Schocks bestehende Nebennierenrindeninsuffizienz aggraviert [392]. Bereits eine Intubationsdosis Etomidat könnte durch die Suppression der Steroidsynthese das Outcome septischer Patienten verschlechtern [392, 393]. Dagegen fand eine andere Studie mit 159 septischen Patienten keinen Zusammenhang zwischen dem Einleitungshypnotikum und der Vasopressorgabe sowie keinen Hinweis auf eine klinische Verschlechterung oder den Nutzen einer Steroidgabe nach Intubation mit Etomidat [394].

Neuromuskuläre Blockade

– Es wird *empfohlen*, Muskelrelaxanzien – wenn immer möglich – in der Behandlung von Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock *nicht* zu verwenden.

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

Kommentar: Die Anwendung von Muskelrelaxanzien ist mit einem erhöhten Risiko ITS-erworbener Paresen assoziiert [395, 396, 397, 398, 399, 400]. Sollten Muskelrelaxanzien dennoch angewendet werden müssen, dann ist ein Monitoring der Blockadetiefe mittels „Train-of-Four“ obligat [401].

10 Nachsorge und Rehabilitation

Vorbemerkung. Neben den im Rahmen validierter Testinstrumente (z. B. SF-36) erfassten Einschränkungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität [402, 403, 404] leidet eine Vielzahl von ehemaligen Sepsispatienten unter funktionellen Einschränkungen, die unter den Begriffen „Critical Illness Polyneuropathy“ (CIP) bzw. „Critical Illness Myopathy“ (CIM) seit mehr als 2 Jahrzehnten bekannt sind [405]. Mehr als 70% der Patienten mit septischem Schock und mehr als 60% der mechanisch beatmeten Patienten sowie der Patienten mit einer schweren Sepsis zeigen signifikante elektrophysiologische Veränderungen bereits 3 Tage nach Aufnahme auf die Intensivstation [406]. Assoziationen mit myopathischen oder neuropathischen Veränderungen zeigen neben der Sepsis und der Beatmung auch das Multiorganversagen, ARDS, systemische Inflammation, Kortikosteroide, Störungen des Glucosemetabolismus und die Liegedauer auf der Intensivstation. In der Summe werden bei Patienten mit CIP/CIM häufiger Schwierigkeiten bei der Entwöhnung vom Ventilator („weaning failure“) und prolongierte Phasen der posthospitalen Rehabilitation beobachtet [406]. Zunehmend in den Blickpunkt geraten im Zusammenhang der perihospitalen funktionellen Entwicklung auch das Delirium während der Intensivtherapie sowie anhaltende neurokognitive Einschränkungen, posttraumatischer Distress (PTSD) und Depressi-

onen [407, 408]. Der Grad der durch eine Sepsis resultierenden Funktionsdefizite und somit die tatsächliche Lebensqualität der Betroffenen kann jedoch durch eine geeignete Rehabilitationsmaßnahme durchaus beeinflussbar sein. Allerdings gibt es bis heute weder therapeutische Rehabilitationsstandards noch auf diese Patienten ausgerichtete Rehabilitationseinrichtungen, da die Langzeitfolgen einer Sepsis nach intensivtherapeutischer Behandlung den nachbehandelnden Ärzten in der Regel wenig bekannt sind. Bis zur Einführung der DRGs wurden Sepsispatienten bis zu ihrer „Entlassungsfähigkeit“ in der Regel im Akutkrankenhaus versorgt, welches jedoch im Allgemeinen nicht über entsprechende rehabilitationsmedizinische Ressourcen verfügt. Mit Einführung der DRGs sehen sich diese Patienten jedoch mit einem weiteren Problem konfrontiert. Aufgrund zukünftig fehlender Abrechnungsgrundlagen ist das Akutkrankenhaus an einer vorzeitigen Entlassung des Patienten interessiert, um das pro Behandlungsfall zur Verfügung stehende Budget nicht über Gebühr zu überschreiten. Das Ergebnis ist, dass Sepsispatienten nun noch früher aus der akutmedizinischen Versorgung entlassen werden. Gezielte Untersuchungen sind notwendig, um unser Verständnis der häufig lang andauernden neurokognitiven und motorisch-funktionellen Beeinträchtigungen dieser Patientengruppe zu verbessern und mögliche Präventions- bzw. Therapieansätze aufzuzeigen [409].

– Es wird *empfohlen*, typische Sepsisfolgen – sofern möglich – bereits im akutmedizinischen Bereich zu erfassen und die nachbehandelnden Ärzte im Postakut- und ambulanten Bereich auf diesbezüglich bestehende bzw. potenziell im Langzeitverlauf auftretende Funktionsdefizite hinzuweisen.

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

Kommentar: Die Deutsche Sepsis-Gesellschaft e.V. hat gemeinsam mit der Selbsthilfegruppe Deutsche Sepsis-Hilfe e.V. eine Informationsbroschüre (s. Sepsis-Informationen für Patienten und Angehörige, 3. Auflage, 2009, Hrsg.: Deutsche Sepsis-Hilfe e.V., <http://www.sepsis-hilfe.org>) zu Sepsisfolgen herausgegeben, welche

Patienten, Angehörigen und nachbehandelnden Ärzten kostenlos zur Verfügung gestellt wird.

Anlage

Kodierung der Sepsis, schweren Sepsis und des septischen Schocks im ICD-10-GM

Ab dem 16. Lebensjahr gilt:

Definition der Sepsis (entspr. R65.0! im ICD-10-GM)

Für das Vorliegen eines SIRS infektiöser Genese *ohne* Organkomplikation(en) müssen folgende Faktoren erfüllt sein:

- Abnahme von mindestens 2 Blutkulturen (jeweils aerobes und anaerobes Pärchen)

Die beiden folgenden Konstellationen werden unterschieden:

- negative Blutkultur, jedoch Erfüllung *aller* 4 der folgenden Kriterien
 - Fieber ($\geq 38,0^{\circ}\text{C}$) oder Hypothermie ($\leq 36,0^{\circ}\text{C}$) bestätigt durch eine rektale, intravasale oder intravesikale Messung,
 - Tachykardie mit Herzfrequenz $\geq 90/\text{min}$,
 - Tachypnoe ($\geq 20/\text{min}$) oder Hyperventilation (bestätigt durch art. BGA mit $p_{\text{a}}\text{CO}_2 \leq 4,3 \text{ kPa}$),
 - Leukozytose ($\geq 12.000/\text{mm}^3$) oder Leukopenie ($\leq 4000/\text{mm}^3$) oder 10% oder mehr unreife Neutrophile im Differenzialblutbild;
- positive Blutkultur und Erfüllung von *mindestens* 2 der folgenden Kriterien:
 - Fieber ($\geq 38,0^{\circ}\text{C}$) oder Hypothermie ($\leq 36,0^{\circ}\text{C}$) bestätigt durch eine rektale, intravasale oder intravesikale Messung,
 - Tachykardie mit Herzfrequenz $\geq 90/\text{min}$,
 - Tachypnoe (Frequenz $\geq 20/\text{min}$) oder Hyperventilation (bestätigt durch art. BGA mit $p_{\text{a}}\text{CO}_2 \leq 4,3 \text{ kPa}$),
 - Leukozytose ($\geq 12.000/\text{mm}^3$) oder Leukopenie ($\leq 4000/\text{mm}^3$) oder 10% oder mehr unreife Neutrophile im Differenzialblutbild.

Definition der schweren Sepsis (entspr. R65.1! im ICD-10-GM)

Für das Vorliegen eines SIRS infektiöser Genese *mit* Organkomplikation(en)⁶ sowie eines SIRS nichtinfektiöser Genese ohne oder mit Organkomplikation(en) müssen *mindestens* 2 der folgenden 4 Kriterien erfüllt sein:

- Fieber ($\geq 38,0^{\circ}\text{C}$) oder Hypothermie ($\leq 36,0^{\circ}\text{C}$) bestätigt durch eine rektale, intravasale oder intravesikale Messung,
- Tachykardie mit Herzfrequenz $\geq 90/\text{min}$,
- Tachypnoe (Frequenz $\geq 20/\text{min}$) oder Hyperventilation (bestätigt durch art. BGA mit $p_{\text{a}}\text{CO}_2 \leq 4,3 \text{ kPa}$),
- Leukozytose ($\geq 12.000/\text{mm}^3$) oder Leukopenie ($\leq 4000/\text{mm}^3$) oder $\geq 10\%$ unreife Neutrophile im Differenzialblutbild

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. K. Reinhart

Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie, Universitätsklinikum Jena der Friedrich-Schiller-Universität Jena
Erlanger Allee 101, 07747 Jena
Konrad.Reinhart@med.uni-jena.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor weist auf folgende Beziehungen hin: Beraterverträge mit BRAHMS Diagnostic, Roche Diagnostics, E. Lilly, SIRS-Lab-Jena.

Literatur

Das Literaturverzeichnis ...

... finden Sie in der html-Version dieses Beitrags im Online-Archiv SpringerLink auf der Zeitschriftenhomepage www.DerAnaesthesist.de

⁶ Bezüglich der Angabe von Organkomplikationen gelten die Definitionen der Deutschen Sepsis-Gesellschaft (s. S. 349, Tabelle 3).