

Diagnose und Therapie der Sepsis

S-2 Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG) und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI)*

K. Reinhart · F.M. Brunkhorst
Universitätsklinikum Jena der Friedrich-
Schiller-Universität Jena, Klinik für
Anästhesiologie und Intensivtherapie

H.-G. Bone
Universitätsklinikum Münster, Klinik und
Poliklinik für Anästhesiologie und
Intensivmedizin

H. Gerlach
Vivantes-Klinikum Neukölln, Klinik für
Anästhesie, operative Intensivmedizin und
Schmerztherapie

M. Gründling
Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald,
Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin

G. Kreymann
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf,
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie

P. Kujath
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein,
Campus Lübeck, Klinik für Chirurgie

G. Marggraf
Universitätsklinikum Essen, Klinik für
Thorax- und kardiovaskuläre Chirurgie

K. Mayer
Justus-Liebig-Universität Gießen,
Medizinische Klinik II

A. Meier-Hellmann
HELIOS Klinikum Erfurt GmbH,
Klinik für Anästhesie, Intensivmedizin
und Schmerztherapie

C. Peckelsen
Städt. Krankenhaus München-Harlaching,
Zentrum für Internistische Akutmedizin
und Prävention

C. Putensen · F. Stüber
Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn, Klinik und Poliklinik für Anästhe-
siologie und operative Intensivmedizin

M. Quintel
Universitätsklinikum Göttingen, Zentrum
Anästhesiologie, Rettungs- und Intensiv-
medizin

M. Ragaller
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
der Technischen Universität Dresden, Klinik
für Anästhesiologie und Intensivtherapie

R. Rossaint
Universitätsklinikum der Rheinisch-West-
fälischen Technischen Hochschule Aachen,
Klinik für Anästhesiologie

N. Weiler
Universitätsklinikum Schleswig Holstein,
Campus Kiel, Klinik für Anästhesiologie
und Operative Intensivmedizin

T. Welte
Medizinische Hochschule Hannover,
Abt. Pneumologie

K. Werdan
Klinikum der Medizinischen Fakultät der
Martin-Luther-Universität Halle-Witten-
berg, Klinik und Poliklinik für Innere
Medizin III

* unter Mitwirkung der:
Deutschen Gesellschaft für Chirurgie
(DGCH; [P.K.]), Deutschen Gesellschaft
für Anästhesiologie und Notfallmedizin
(DGA; [R.R.]), Deutschen Gesellschaft für
Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie
(DGHTG; [G.M.]), Deutschen Gesellschaft
für Internistische Intensivmedizin und
Notfallmedizin (DGIIN; [G.K.]), Deut-
schen Gesellschaft für Klinische Chemie
und Laboratoriumsmedizin (DGKL),
Deutschen Gesellschaft für Ernährungs-
medizin (DGEM; [G.K.]), Deutschen Ge-
sellschaft für Neurochirurgie (DGNC),
Deutschen Gesellschaft für Neurologie
(DGN), Deutschen Gesellschaft für Kar-
diologie (DGK; [K.W.]), Deutschen Gesell-
schaft für Innere Medizin (DGIM; [K.W.]

Verabschiedet von den Vorständen der be-
teiligten Fachgesellschaften am 15.12. 2005

Mit Unterstützung des Kompetenznetz-
werkes Sepsis (SepNet), gefördert vom Bun-
desministerium für Bildung und Forschung
(BMBF), Förderkennzeichen: 01 KI 0106

■ **Summary** A recent survey con-
ducted by the publicly funded
Competence Network Sepsis (Sep-
Net) reveals that severe sepsis
and/or septic shock occurs in
75,000 inhabitants (110 out of
100,000) and sepsis in 79,000 in-
habitants (116 out of 100,000) in
Germany annually. This illness is
responsible for approx. 60,000 de-
aths and ranges as the third most
frequent cause of death after acu-
te myocardial infarction. Direct
costs for the intensive care of pa-
tients with severe sepsis alone
amount to approx. 1.77 billion
euros, which means that about
30% of the budget in intensive
care is used to treat severe sepsis.
However, until now German gui-
delines for the diagnosis and the-
rapy of severe sepsis did not
exist. Therefore, the German Sep-
sis Society initiated the develop-
ment of guidelines which are ba-
sed on international recommen-
dations by the International Sep-
sis Forum (ISF) and the Survi-
ving Sepsis Campaign (SSC) and
take into account the structure
and organisation of the German
health care system. Priority was
given to the following guideline
topics: a) diagnosis, b) preventi-
on, c) causative therapy, d) sup-
portive therapy, e) adjunctive the-
rapy. The guidelines development
process was carefully planned
and strictly adhered to according

to the requirements of the Working Group of Scientific Medical Societies (AWMF).

■ **Key words** Sepsis – Guidelines – Diagnosis – Treatment – Germany

■ **Zusammenfassung** Nach neuesten Erhebungen des vom BMBF geförderten Kompetenznetzwerkes Sepsis (SepNet) erkrankten in Deutschland pro Jahr 75 000 Einwohner (110 von 100 000) an einer schweren Sepsis bzw. septischem Schock und 79 000 (116 von 100 000) an einer Sepsis. Mit ca. 60 000 Todesfällen stellen septische Erkrankungen die dritthäufigste Todesursache nach dem

akuten Myokardinfarkt dar. Die direkten anteiligen Kosten, die allein für die intensivmedizinische Behandlung von Patienten mit schwerer Sepsis anfallen, liegen bei ca. 1,77 Milliarden Euro. Ca. 30% des Budgets für Intensivmedizin werden damit in die Behandlung der Sepsis investiert. Im Kontrast hierzu, existierten bisher jedoch keine deutsche Leitlinien zur Diagnose und Therapie der schweren Sepsis. Auf Initiative der Deutschen Sepsis-Gesellschaft wurden daher in Anlehnung an die internationalen Empfehlungen des International Sepsis Forum (ISF) und der Surviving Sepsis Campaign (SSC) Leitlinien

erarbeitet, welche die Versorgungsstrukturen im deutschen Gesundheitssystem berücksichtigen. Folgende Leitlinienthemen wurden als vorrangig eingestuft: a) Diagnose, b) Prävention, c) kausale Therapie, d) supportive Therapie, e) adjunktive Therapie. Die Leitlinien sind nach einem sorgfältig geplanten und streng eingehaltenen Prozess nach den Vorgaben der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) entstanden.

■ **Schlüsselwörter** Sepsis – Leitlinien – Diagnose – Therapie – Deutschland

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 Entscheidung 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.

■ Empfehlungen gemäß den Regeln der S2-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:

Evidenz-Grad	Studien
Ia	Systematische Übersicht über randomisierte kontrollierte Studien (RCT)
Ib	Eine RCT (mit engem Konfidenzintervall)
Ic	Alle-oder-Keiner-Prinzip
IIa	Systematische Übersicht gut geplanter Kohortenstudien
IIb	Eine gut geplante Kohortenstudie oder ein RCT minderer Qualität
IIc	Outcome-Studien, Ökologische Studien
IIIa	Systematische Übersicht über Fall-Kontrollstudien
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

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. Sauerstoffsufflation bei Hypoxie). Trotz der zunehmenden Akzeptanz von systematischen Übersichtsarbeiten müssen diese auch kritisch bewertet werden. So hatte eine kürzliche Metaanalyse einiger 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 (Publikations-bias).

Gemäß der Evidenzgrade können für eine bestimmte Fragestellung Empfehlungen mit folgendem Empfehlungsgrad ausgesprochen werden [3]:

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

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 ausführlicher Methodenreport).

Sepsisdefinition und -diagnose

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

■ Unter Verwendung der sog. ACCP/SCCM Konsensus-Konferenz-Kriterien [11] (Tabelle 1) als Einschlusskriterium für klinische Studien zur Diagnose und Therapie der schweren Sepsis und des septischen Schocks wurden konsistent hohe Letalitätsraten von ca. 40–60% beobachtet [12]. Diese Kriterien weichen erheblich von den Kriterien der Centers of Disease Control (CDC) [13] und den Kodierungen der International Classification of

Diseases (ICD) ab. Trotz der geringen Spezifität der Kriterien, sollten diese weiter als Arbeitswerkzeug für die Diagnose der schweren Sepsis und des septischen Schocks Verwendung finden. Die in Tabelle 1 aufgeführten Diagnosekriterien sollten ab 2005 als ICD-10-Code verwendet werden (www.dimdi.de, s. Anhang).

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

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

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

Kommentar: Bei Serumkonzentrationen von $<0,5$ ng/ml ist eine schwere Sepsis oder ein septischer Schock unwahrscheinlich, ab einem Schwellenwert von $2,0$ ng/ml hochwahrscheinlich [14–17]. Die Effektivität therapeutischer Interventionen wird durch Procalcitonin zeitnah abgebildet.

Tab. 1 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
II <i>Severe inflammatory host response (SIRS)</i> (mind. 2 Kriterien)
■ Fieber ($\leq 38^\circ\text{C}$) oder Hypothermie ($\leq 36^\circ\text{C}$) bestätigt durch eine rektale oder intravasale oder -vesikale Messung
■ Tachykardie: Herzfrequenz ≥ 90 /min
■ Tachypnoe (Frequenz ≥ 20 /min) o. Hyperventilation ($\text{PaCO}_2 \leq 4.3$ kPa/ ≤ 33 mmHg)
■ Leukozytose ($\geq 12000/\text{mm}^3$) oder Leukopenie ($\leq 4000/\text{mm}^3$) oder $\geq 10\%$ unreife Neutrophile im Differentialblutbild
III <i>Akute Organdysfunktion</i> (mind. 1 Kriterium)
■ Akute Enzephalopathie: eingeschränkte Vigilanz, Desorientiertheit, Unruhe, Delirium.
■ Relative oder absolute Thrombozytopenie: Abfall der Thrombozyten um mehr als 30% innerhalb von 24 Stunden oder Thrombozytenzahl $\leq 100000/\text{mm}^3$. Eine Thrombozytopenie durch akute Blutung oder immunologische Ursachen muss ausgeschlossen sein.
■ Arterielle Hypoxämie: $\text{PaO}_2 \leq 10$ kPa (≤ 75 mmHg) unter Raumluft oder ein $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Verhältnis von ≤ 33 kPa (≤ 250 mmHg) unter Sauerstoffapplikation. Eine manifeste Herz- oder Lungenerkrankung muss als Ursache der Hypoxämie ausgeschlossen sein.
■ Renale Dysfunktion: Eine Diurese von ≤ 0.5 ml/kg/h für wenigstens 2 Stunden trotz ausreichender Volumensubstitution und/oder ein Anstieg des Serumkreatinins $>2\times$ oberhalb des lokal üblichen Referenzbereiches.
■ Metabolische Azidose: Base Excess ≤ 5 mmol/l oder eine Laktatkonzentration $>1,5\times$ oberhalb des lokal üblichen Referenzbereiches.
Sepsis: Kriterien I und II, Schwere Sepsis: Kriterien I, II und III Septischer Schock: Kriterien I und II sowie für wenigstens 1 Stunde ein systolischer arterieller Blutdruck ≤ 90 mmHg bzw. ein mittlerer arterieller Blutdruck ≤ 65 mmHg oder notwendiger Vasopressoreinsatz, um den systolischen arteriellen Blutdruck ≤ 90 mmHg oder den arteriellen Mittel-druck ≤ 65 mmHg zu halten. Die Hypotonie besteht trotz adäquater Volumengabe und ist nicht durch andere Ursachen zu erklären.

det. Dabei ist zu beachten, dass operatives Trauma und andere Ursachen zu einer transitorischen Procalcitonin-Erhöhung führen können [18].

Diagnose der Infektion

Blutkulturen

■ Klinischer Verdacht auf eine Sepsis bzw. eines oder mehrere der folgenden Kriterien: Fieber, Schüttelfrost, Hypothermie, Leukozytose, Linksverschiebung im Differentialblutbild bzw. eine Neutropenie sind Indikationen für die Abnahme von Blutkulturen [5, 8, 20].

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

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

→ **Empfehlung Grad B** (Evidenzgrad I c)

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

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

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

Ventilator-assoziierte Pneumonien

■ **Vorbemerkung.** Eine ventilatorassoziierte Pneumonie (VAP) kann bei allen beatmeten Patienten nach 48 Stunden Beatmungsdauer als Sepsisquelle in Frage kommen.

■ Neu aufgetretene Infiltrate im Röntgen-Thorax, eine Leukozytose oder Leukopenie und purulentes Trachealsekret sind sensitive klinische Hinweise auf eine VAP [32]. Der modifizierte „Klinische Pulmonale Infektions Score (CPIS)“ (Score > 6) ist ebenfalls hilfreich für das initiale Screening (Tabelle 2) [33, 34]. Wir empfehlen die Nutzung des CPIS. → **Empfehlung Grad C** (Evidenzgrad II b für [34])

Tab. 2 Modifizierter „Klinischer Pulmonaler Infektions Score (CPIS)“ [33]

	0 Punkte	1 Punkt	2 Punkte
Temperatur, °C	≥ 36,5–≤ 38,4	≥ 38,5–≤ 38,9	≥ 39,0 oder ≤ 36,0
Leukozytenzahl, mm ³	≥ 4000–≤ 11000	< 4000 oder > 11000	< 4000 oder > 11000 > 50% unreife Formen
Trachealsekret	kein Trachealsekret	nicht-purulentes Trachealsekret	purulentes Trachealsekret
Oxygenation: PaO ₂ /FIO ₂ , mmHg	> 240 oder ARDS*		≤ 240 und kein ARDS*
Röntgen Thorax	kein Infiltrat	diffuse Infiltrate	lokalisierte Infiltrate

* siehe Tabelle 3 zur Definition eines ARDS

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

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

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

■ Quantitative oder semiquantitative (≥ 100 000 cfu/ml) Techniken sollten bevorzugt werden [37, 38]. Die Aufarbeitung sollte gemäß den Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM) mit Auszählung der polymorphkernigen Granulozyten (> 25 pro Gesichtsfeld) und Epithelzellen (max. 25 pro Gesichtsfeld) erfolgen [39–41].

→ **Empfehlung Grad B** (Evidenzgrad I c)

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

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

Katheter- und Fremdkörper-induzierte schwere Sepsis/septischer Schock

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

■ Chirurgische Infektionen und intraabdomineller Fokus

- Bei V.a. chirurgische Wundinfektionen oder intraabdominelle Infektionen sollten Blutkulturen abgenommen werden (s.o.). Zusätzlich sollten Wundabstriche durchgeführt und eine Gramfärbung sowie aerobe und anaerobe Kulturen veranlasst werden [42, 53–55].

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

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

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

→ **Empfehlung Grad B** (Evidenzgrad I c).

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

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

■ Akute akalkulöse Cholezystitis

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

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

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

■ Invasive Candida-Infektionen

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

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

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

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

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

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

Prophylaxe

■ Programme zur Infektionsprävention (Ventilator-assoziierte Pneumonien)

- An das ITS-Personal gerichtete Schulungsprogramme und Präventionsprotokolle reduzieren nachweislich die Rate an ventilator-assoziierten Pneumonien [62–68]. Über die Einführung von

Sedierungs- und Weaningprotokollen können Beatmungszeiten verkürzt werden [69–71].

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

■ Kontrolle (Surveillance) von Infektionen und mikrobiologischen Daten

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

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

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

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

■ Ernährung

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

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

■ Immunonutrition

■ Der perioperative Einsatz von immunmodulierenden Sondennahrungen (Arginin, ω -3-Fettsäuren, Nucleotide) bei elektiven chirurgischen Patienten mit gastro-intestinalen Tumoren oder Polytraumapatienten, die enteral ernährt werden können, führt zu einer Verminderung von Infektionen und zur Verminderung der Aufenthaltsdauer im Krankenhaus [83, 84].

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

■ Intensivierte Insulintherapie

■ Eine kontinuierliche intravenöse Applikation von Insulin zur Einstellung der Blutglukose-Werte auf 4,4 to 6,1 mmol/L (80–110 mg/dl) reduziert bei postoperativen Intensivpatienten, die mechanisch beatmet werden, die Inzidenz und die Sterblichkeit an septischem Multiorganversagen. Auch die Rate an Bakteriämien, Critical illness Polyneuropathien, Beatmungstagen, Liegedauer auf der Intensivstation sowie die Häufigkeit von Nierenersatzverfahren und Bluttransfusionen kann durch eine Insulintherapie, die auf normoglykämische Werte abzielt, signifikant reduziert werden [85, 86]. Es ist nicht bekannt, ob diese Effekte auch bei nicht-operativen Intensivpatienten und bei Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock reproduzierbar sind (s. Ernährung und metabolische Kontrolle). Eine intensivierete Insulintherapie zur Wiederherstellung einer Normoglykämie sollte bei jedem postoperativen Intensivpatienten vom Aufnahmezeitpunkt an durchgeführt werden. Voraussetzung ist eine engmaschige initial 30–60 minütige Glukosemessung mit validierten Glukometern, um eine Hypoglykämie rechtzeitig zu detektieren.

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

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

■ Selektive Darm-Dekontamination (SDD)

■ In zahlreichen Studien konnte nachgewiesen werden, dass durch SDD die Rate an nosokomialen Infektionen bei Intensivpatienten reduziert werden kann [87–118]. Daher wird SDD bei Patienten mit voraussichtlich längerer Beatmungsdauer (>48 Std.) zur Prophylaxe von Infektionen empfohlen.

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

Kommentar: In einer Publikation wurde eine verringerte ITS- (15 vs 23%; $p < 0,002$) und Krankenhaussterblichkeit (24 vs 31%; $p < 0,02$) bei kritisch kranken Patienten durch Verwendung von SDD nachgewiesen. Allerdings handelte es sich bei dieser Studie nicht um eine eindeutig patientenbezogene randomisierte Studie [119]. Voraussetzung für die Verwendung von SDD sollte das regelmäßige Führen von Resistenzstatistiken sein, um ein gehäuftes Auftreten von multi-resistenten Erregern rechtzeitig zu erkennen. Der Vorteil einer SDD bei hoher Prävalenz von Vancomycin-resistenten Enterokokken oder Methicillin-resistenten Staphylokokken ist nicht bewiesen [119].

■ Präemptive antimykotische Behandlung

- Effektivität und Sicherheit einer präemptiven antimykotischen Behandlung bei Intensivpatienten sind nicht ausreichend untersucht [120], eine derartige Intervention sollte daher *vermieden* werden.
→ **Empfehlung: Grad E** (Evidenzgrad V: Expertenmeinung)

Anlage

Kodierung der schweren Sepsis und des septischen Schocks (näheres s. www.dimdi.de)

R65.-! Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom [SIRS]

Hinw.: Kodiere zunächst die Infektion oder die ein SIRS nichtinfektiöser Genese auslösende Grundkrankheit. Zur Verwendung dieser Schlüsselnummern sind in der stationären Versorgung die Deutschen Kodierrichtlinien zu beachten.

Soll das Vorliegen von Organkomplikationen angegeben werden, sind zusätzliche Schlüsselnummern zu benutzen.

R65.1! Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom [SIRS] infektiöser Genese mit Organkomplikationen Sepsis mit Organkomplikationen

ACHTUNG: Die R-Codes sind nicht erlöswirksam, sollten aber zur korrekten epidemiologischen Abbildung des Krankheitsbildes unbedingt kodiert werden.

Zusammensetzung des ICD-10-GM-Schlüssels für ein *SIRS infektiöser Genese* mit Organkomplikation im Einzelnen

Primärkode	Sekundärkode	Ggf. weitere Sekundärkodes
Aus Tabelle „Sepsis-Codes“	Aus Tabelle „SIRS-Codes“	Aus Tabelle „Resistenz-Codes“ Aus Tabelle „Erreger-Codes“ Organkomplikations-Codes

Beispiel für *einen* Sepsis-Schlüssel mit SIRS und multiresistentem Keim:

A41.0	R65.0!	U80.0!
-------	--------	--------

Kausale Therapie

■ Fokussanierung

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

■ Antibiotikatherapie

- **Vorbemerkung.** Es liegen bisher nur wenige kontrollierte Studien bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock vor, die antiinfektive Substanzen, verschiedene Therapieregime und unterschiedliche Therapiedauer miteinander vergleichen.
- Eine frühzeitige intravenöse kalkulierte am individuellen Risikoprofil des Patienten und am ITS-spezifischen mikrobiologischen Resistenzmuster ausgerichtete Antibiotikatherapie reduziert die Letalität bei Patienten mit gramnegativer Bakteriämie, grampositiver Bakteriämie und Sepsis [29, 123–143]. Die Behandlung sollte nach Abnahme entsprechender Kulturen, jedoch frühest möglich (innerhalb einer Stunde) nach Diagnosestellung der Sepsis erfolgen [144].
→ **Empfehlung Grad D** (Evidenzgrad III b für [144])
- Das gewählte Antibiotikaregime sollte alle 48–72 Stunden anhand klinischer und mikrobiologischer Kriterien neu evaluiert werden, um das antimikrobielle Spektrum zu verengen und damit das Risiko von Resistenzen, die Toxizität und die Kosten zu verringern. Die Dauer der Antibiotikatherapie richtet sich nach der klinischen Reaktion, sollte aber im Allgemeinen 7–10 Tage nicht übersteigen.
→ **Empfehlung Grad E** (Evidenzgrad V: Expertenmeinung)

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

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

- Bei dringendem Verdacht auf MRSA-Infektion sollte eine MRSA-wirksame Therapie (Glykopeptid-Monotherapie oder in Kombination mit Rifampicin, Fusidinsäure oder Fosfomycin – oder Oxazolidinon) eingeleitet werden.

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

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

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

Bei gesicherten pulmonalen MRSA-Infektionen [148, 149] sowie Haut- und Weichteilinfektionen ist eine Linezolidbehandlung einer Vancomycin-Monotherapie überlegen [150–152].

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

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

- Die Kombinationstherapie von Vancomycin mit Rifampicin zeigte in einer kleinen, nicht randomisierten Studie bei Verbrennungspatienten [153] eine gegenüber Vancomycin überlegene Wirkung.

→ **Empfehlung Grad D** (Evidenzgrad IIIb für [153])

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Supportive Therapie

■ Häodynamische Stabilisierung

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

- Obgleich der Nutzen eines erweiterten häodynamischen Monitorings in Bezug auf die Überlebensrate und Morbidität nicht belegt ist, empfehlen wir bei erhöhtem Vasopressorbedarf ein erweitertes häodynamisches Monitoring.

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

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

■ **Maßnahmen zur initialen hämodynamischen Stabilisierung**

■ Eine Volumensubstitution ist die erste Maßnahme zur hämodynamischen Stabilisierung.
→ **Empfehlung Grad B** (Evidenzgrad Ic)

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

■ Bei Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock ist unverzüglich eine zentralvenöse Sauerstoffsättigung ($ScvO_2$) > 70% anzustreben [167]. Um eine $ScvO_2$ > 70% zu erzielen, ist die Gabe von Volumen, Erythrozyten und Dobutamin bei diesen Patienten sinnvoll.
→ **Empfehlung Grad B** (Evidenzgrad Ib für [167])

Kommentar: Die Effektivität dieser Maßnahme ist jedoch bisher nur für Patienten mit initial erhöhten Laktatwerten eindeutig belegt. Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz können $ScvO_2$ -Werte < 70% ohne Zeichen der Gewebhypoxie bzw. Organminderperfusion vorliegen. Welche der oben genannten Maßnahmen zur Anhebung der $ScvO_2$ auf > 70% im Einzelnen zu dem Überlebensvorteil beitragen, ist nicht geklärt. Ob eine diskontinuierliche Messung der $ScvO_2$ einer kontinuierlichen Messung gleichwertig ist, ist ebenfalls nicht geklärt.

■ **Fortführende Maßnahmen zur hämodynamischen Stabilisierung**

■ Obwohl keine gesicherten Daten vorliegen, scheint die Fortführung der o.g. Maßnahmen auch außerhalb der Initialphase sinnvoll zu sein.
→ **Empfehlung Grad E** (Evidenzgrad V:
Expertenmeinung)

■ Volumenersatz mit kristalloiden oder kolloidalen Lösungen erhöht im septischen Schock das Herzzeitvolumen und das systemische Sauerstoffangebot. Eine Volumentherapie kann ausreichend sein,

die hämodynamische Situation zu stabilisieren. Nach der gegenwärtigen Datenlage können sowohl kristalloide als auch kolloidale Lösungen gegeben werden, vorausgesetzt dass die jeweiligen Volumenersatzmittel in ausreichender Menge verabreicht werden [172–174].

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

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

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

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

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

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

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

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

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

→ **Empfehlung Grad B** (Evidenzgrad Ic)

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

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

→ **Empfehlung Grad C** (Evidenzgrad IIb)

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

- Auf den Gebrauch von Adrenalin sollte auf Grund der negativen Auswirkungen auf die gastrointestinale Perfusion nach Möglichkeit verzichtet werden [181, 182]. Auch eine Kombination von Adrenalin und Dobutamin ist *nicht* zu empfehlen [183].
→ **Empfehlung Grad C** (Evidenzgrad IIb für [181, 182])
- Der Einsatz von niedrig dosiertem Dopamin ($5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) 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 [184–189].
→ **Empfehlung Grad A** (Evidenzgrad Ia für [188])
- Die Verwendung von Dopexamin in der Therapie von Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock kann nicht eindeutig beurteilt werden und kann daher *nicht* empfohlen werden [190–194].
→ **Empfehlung Grad E** (Evidenzgrad V: Expertenmeinung)
- Vasopressin kann den arteriellen Blutdruck suffizient steigern [195–198] führt aber zu einer deutlichen Reduktion des Herzzeitvolumens und einer Umverteilung regionaler Blutflüsse. Bei Dosierungen $>0,04 \text{ U/min}$ wurden Myokardischämien, Abfälle des Herzzeitvolumens, Herzstillstand und ischämische Hautläsionen beschrieben [197, 199]. Sicherheit und Wirksamkeit von Vasopressin in der Behandlung von Patienten mit septischem Schock werden derzeit untersucht. Wir empfehlen die routinemäßige Anwendung von Vasopressin *nicht*. Die Anwendung von Vasopressin als Ersatz für Noradrenalin muss abgelehnt werden [200].
→ **Empfehlung Grad E** (Evidenzgrad V: Expertenmeinung)
- Phosphodiesterasehemmer sollten bei Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock *nicht* routinemäßig verwendet werden.
→ **Empfehlung Grad E** (Evidenzgrad V: Expertenmeinung)

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

■ Airway-Management und Beatmung

- Es sollte versucht werden, die oximetrische Sauerstoffsättigung bei über 90% zu halten. [201].
→ **Empfehlung Grad B** (Evidenzgrad Ic)
- Die Entscheidung zur Intubation und Beatmung sollte bei Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock großzügig gefällt werden. Zu den Indikationen gehören schwere Tachypnoe (Atemfrequenz >35), muskuläre Erschöpfung (Einsatz der Atemhilfsmuskulatur), eingeschränkte Vigilanz und ein Sättigungsabfall $\leq 90\%$ trotz Sauerstoffinsufflation.
→ **Empfehlung Grad E** (Evidenzgrad V: Expertenmeinung)
- Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock und ALI/ARDS sollten mit niedrigen Atemzugvolumina (6 ml/kg Standardkörpergewicht) und einem Plateaudruck $<30 \text{ cmH}_2\text{O}$ beatmet werden (s. Tabelle 3) [202, 203]
→ **Empfehlung Grad B** (Evidenzgrad Ib) [202]
- Eine mechanische Beatmung sollte immer mit positiv endexpiratorischen Drücken (PEEP) durchgeführt werden [203]
→ **Empfehlung Grad B** (Evidenzgrad Ic)

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

- Bei beatmeten Patienten mit ALI/ARDS, die bei niedrigen Tidalvolumina hohe pCO_2 -Werte aufwei-

Tab. 3 Definition des Acute Lung Injury (ALI) und des Adult Respiratory Distress Syndrome

ALI	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$; bilaterale Infiltrate im Röntgenthorax; PCWP $<18 \text{ mmHg}$ bzw. kein Anhalt für Linksherzversagen
ARDS	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$; bilaterale Infiltrate im Röntgenthorax; PCWP $<18 \text{ mmHg}$ bzw. kein Anhalt für Linksherzversagen

Tab. 4 Beatmungsmanagement von Patienten mit ALI/ARDS gemäß den Empfehlungen des ARDSNET [202], modifiziert nach [144]

■ Kontrollierte Beatmung	
■ Tidalvolumen auf 6 ml/kg Gewicht reduzieren	
■ Plateaudruck unter $30 \text{ cm H}_2\text{O}$ halten	
■ Tidalvolumen auf bis zu 4 ml/kg Sollgewicht reduzieren, um den Plateaudruck unter $30 \text{ cm H}_2\text{O}$ zu halten	
■ SaO_2 bzw. SpO_2 zwischen $90\text{--}95\%$ halten	
■ Voraussichtlicher PEEP in Abhängigkeit von der FiO_2	
FiO_2	0,3 0,4 0,5 0,6 0,7 0,8 0,9 1,0
PEEP	5 5–8 8–10 10 10–14 14 14–18 20–24
■ Berechnung des Standardkörpergewichts:	
Gewicht (Männer) [kg]	$= 50 + 0,91 (\text{Größe [cm]} - 152,4)$
Gewicht (Frauen) [kg]	$= 45,5 + 0,91 (\text{Größe [cm]} - 152,4)$

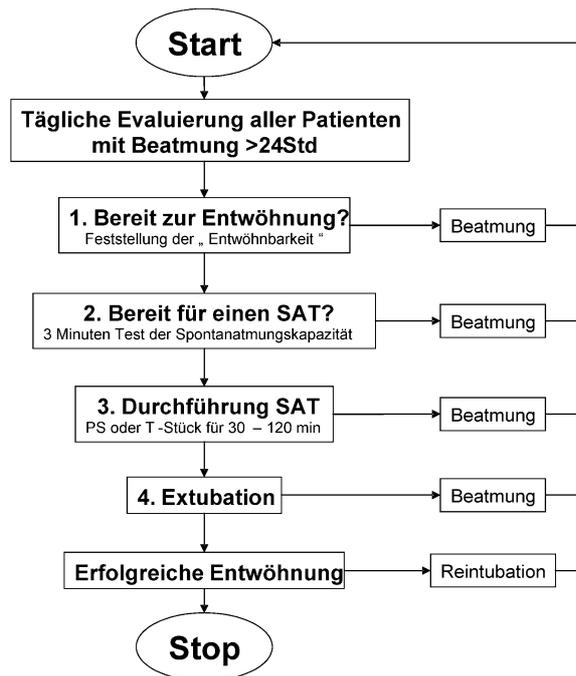


Abb. 1 Beispiel eines Weaning-Schemas nach Kuhlén (modifiziert nach [212, 215]) SAT: Spontanatmungstest

sen, kann eine Hyperkapnie toleriert werden [204, 205]. Eine permissive Hyperkapnie sollte nur bis zu einem pH-Wert von 7,2 ohne Pufferung durchgeführt werden [206].

→ **Empfehlung Grad D** (Evidenzgrad III b [204])

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

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

- Eine Bauchlagerung bzw. 135 Grad Seitenlage kann die Oxygenierung signifikant verbessern. Allerdings konnte ein Überlebensvorteil von Patienten nur bei schwerem ARDS nachgewiesen werden [207, 208], weswegen wir die Bauchlage bzw. 135 Grad Seitenlage bei schweren Oxygenierungsstörungen ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 88$ mmHg) empfehlen.

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

- Durch die Gabe von inhalativem Stickstoffmonoxid (NO) konnte bei Intensivpatienten mit ALI/ARDS kein Überlebensvorteil nachgewiesen werden [209–211]. Eine routinemäßige Therapie mit NO kann daher *nicht* empfohlen werden.

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

- Alle Patienten, die hämodynamisch stabil, ansprechbar und ausreichend oxygeniert sind, sollten einmal pro Tag einem Spontanatmungsversuch unterzogen werden, um die Möglichkeit zu einer Extubation zu überprüfen [212–214] (siehe Abbildung 1 als Beispiel).

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

Adjunktive Therapie

Definitionen:

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

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

Glukokortikosteroide

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

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

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

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

Kommentar: Bezgl. einer Therapiedauer von mehr als 7 Tage 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 Hydrocortison kann derzeit *nicht* mehr empfohlen werden.

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

Kommentar: Es ist unklar, welche Plasma-Cortisol-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 Plasma-Kortisols $\geq 9,0$ µg/dl hat keine prognostische Bedeutung [219]. Die Inter-Assay-Varianz der Kortisolbestim-

mungen variiert erheblich [220]. Biologisch aktiv ist lediglich das freie Kortisol (10% des Gesamtkortisols) [221]. Die verfügbaren Assays messen jedoch das an Globulin und Albumin gebundene Kortisol, wodurch bei hypalbuminämischen Patienten falsch niedrige Kortisolkonzentrationen gemessen werden können [222].

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

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

- Nach Einstellung der Hydrokortison-Behandlung wurden hämodynamische und immunologische rebound-Phänomene beschrieben [223]. Eine ausschleichende Beendigung der Therapie nach klinischem Ermessen wird daher empfohlen.

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

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

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

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

■ Rekombinantes aktiviertes Protein C (rhAPC)

- Drotrecogin alfa (aktiviert) in einer Dosierung von 24 µg/kg KG/Stunde über 96 Stunden innerhalb von 48 Stunden nach Diagnosestellung hat bei Patienten mit schwerer Sepsis und mindestens zwei Organversagen bzw. APACHE-II-Score > 25 zu einer statistisch signifikanten Senkung der 28-Tage-Gesamtletalität geführt [224]. Drotrecogin alfa (aktiviert) kann ein bestehendes Blutungsrisiko erhöhen. Die Gabe von Drotrecogin alfa (aktiviert) zusätzlich zur Standardtherapie wird unter Beachtung der Kontraindikationen bei Patienten mit mindestens 2 Organversagen empfohlen.

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

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

■ Antithrombin

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

■ Immunglobuline

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

■ Intravenös verabreichtes Immunglobulin G (ivIgG)

- Der Einsatz von ivIgG kann in der Behandlung von Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock *nicht* empfohlen werden.
→ **Empfehlung Grad B** (Evidenzgrad Ia [229])

■ Intravenös verabreichtes IgM angereichertes Immunglobulin (ivIgGMA)

- Der Einsatz von ivIgGMA wird in der Behandlung von Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock *nicht* empfohlen.
→ **Empfehlung Grad E** (Evidenzgrad V: mehrheitliche Expertenmeinung)

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

■ Selen

- Der Einsatz von Selen wird in der Behandlung von Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock *nicht* empfohlen.
→ **Empfehlung Grad C** (Evidenzgrad IIa)

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

Andere adjunktive Therapieansätze

■ Ibuprofen

- Zwei klinische Studien mit kleiner Fallzahl konnten keinen Nachweis einer Letalitätssenkung durch Ibuprofen nachweisen [232, 233]. Eine nachträgliche

Subgruppenanalyse deutete jedoch auf einen möglichen Vorteil für Patienten mit Sepsis und Hypothermie hin [233]. In einer großen randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie mit großer Fallzahl zeigte Ibuprofen gegenüber Placebo keine positiven Auswirkungen auf Letalität oder Entwicklung von Komplikationen (Schock, ARDS) [234]. Daher kann Ibuprofen als adjunktive Sepsistherapie *nicht* empfohlen werden.
→ **Empfehlung Grad B** (Evidenzgrad IIb für [234])

■ Wachstumshormon

- Die Gabe von Wachstumshormonen bei kritisch Kranken führte gegenüber der Placebogruppe zu einer signifikanten Zunahme der Letalität [235]. Eine Behandlung mit Wachstumshormon wird daher *nicht* empfohlen.
→ **Empfehlung Grad B** (Evidenzgrad Ib für [235])

■ Andere Therapieansätze

- Prostaglandine [236–239], Pentoxifyllin [240–242], hoch dosiertes N-Acetylcystein [243], Granulozyten-colony stimulating factor [244–248], Plasmapherese und Hämofiltrationsverfahren [249–253] in Abwesenheit eines akuten Nierenversagens sollten in der Therapie der schweren Sepsis oder des septischen Schocks nicht eingesetzt werden, da für diese Therapieverfahren ein Behandlungsvorteil nicht nachgewiesen werden konnte.
→ **Empfehlung Grad E**

Andere supportive Therapien

■ Thromboseprophylaxe

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

mit Kontraindikationen für Heparin (z. B. Thrombozytopenie, Blutungen) wird der Einsatz eines mechanischen Prophylaxesystems empfohlen.

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

■ Ernährung und metabolische Kontrolle

■ Ernährung enteral vs. parenteral

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

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

Kommentar: Im Gegensatz zu anderen kritisch kranken Patienten gibt es keine Studien, die spezifisch die Frage enterale versus parenterale Ernährung bei Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock untersucht haben. Bei kritisch kranken Patienten führt eine enterale Ernährung, sofern keine Kontraindikationen vorliegen zu einer Verringerung der Komplikationsrate [263, 264].

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

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

■ Immunonutrition

■ **Vorbemerkung.** Immunonutrition beinhaltet die enterale oder parenterale Zufuhr von immun-modulierenden Substanzen (Arginin, Glutamin, Nucleotide, ω -3-Fettsäuren).

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

→ **Empfehlung Grad C** (Evidenzgrad IIb)

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

■ Eine enterale Ernährung unter Zusatz L-Arginin angereicherter immunnutritiver Formeln reduziert bei postoperativen Patienten die Liegedauer auf der Intensivstation sowie die Infektionsrate [267]. Bei Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem

Schock ist der Einsatz dieser Formeln jedoch mit einem erhöhten Letalitätsrisiko assoziiert [268, 269] und kann daher bei diesen Patienten *nicht* empfohlen werden.

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

Kommentar: In einer dieser Multicenter-Studien [267], in der eine immunnutritive Formel aus Arginin, ω -3-Fettsäuren und Nucleotiden an internistischen Intensivpatienten untersucht wurde, zeigte sich bei Patienten mit Sepsis und einem APACHE-II-Score 15 eine Verbesserung der Überlebensrate.

■ Parenterale Ernährung

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

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

Kommentar: Lipide werden im Gegensatz zur Glukose von septischen Patienten verstärkt oxidiert und sind unter diesen Bedingungen physiologische Energieträger [270]. Eine Studie [271], die bei 57 Trauma die Effekte einer parenteralen Ernährung mit und ohne Gabe einer ω -6-basierten LCT-Emulsion an Traumapatienten untersuchte, ergab allerdings, dass die Patienten unter der Fett-emulsion eine signifikant längere Beatmungs-, ICU- und Krankenhausverweildauer sowie mehr infektiöse Komplikationen hatten.

■ Glutamin

■ Septische Patienten, die langfristig rein parenteral ernährt werden, sollten Glutamin- angereicherte Aminosäurenlösungen erhalten.

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

Kommentar: Es existieren keine Studien, welche die parenterale Zufuhr von Glutamin bei septischen Patienten untersucht haben. Sechs Studien haben die parenterale Zufuhr von Glutamin bei Intensivpatienten untersucht [272–278]. Eine Meta-Analyse der Daten [279] zeigte einen positiven Effekt hinsichtlich der Letalität und des Auftretens von Infektionen. Zwei weitere randomisierte kon-

trollierte Studien bei Patienten nach Knochenmarkstransplantationen stützen diese Analyse zusätzlich [276, 278]. In zwei der Studien war der Effekt der parenteralen Glutamin-Gabe am besten bei Patienten zu dokumentieren, die länger als 9–10 Tage parenteral ernährt wurden [272]. Die enterale Gabe von Glutamin-supplementierter Ernährung zeigte in der Meta-Analyse im Gegensatz zur parenteralen Supplementierung jedoch nur eine Reduktion der Infektionen bei Trauma- und Verbrennungspatienten [279].

■ Insulintherapie

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

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

- Wenn bei einer intravenösen Ernährung von septischen Patienten trotz intensivierter Insulintherapie keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht werden kann, sollte die intravenöse Zufuhr von Glukose reduziert werden.
→ **Empfehlung Grad E** (Evidenzgrad V, Expertenmeinung)

■ Ulkusprophylaxe

- Die Effektivität einer medikamentösen Stressulcusprophylaxe zur Verhinderung gastrointestinaler Blutungen ist erwiesen [280–283], dabei zeigte sich Ranitidin dem Sucralfat in einer Studie überlegen [282]. Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock haben wahrscheinlich ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Stressulkus. Obwohl große randomisierte Studien fehlen, wird eine Stressulcusprophylaxe in diesem Patientengut empfohlen [144, 257]. Histamin-2-Rezeptorantagonisten sind effektiver als Sucralfat. Für den Einsatz von Protonenpumpeninhibitoren existieren derzeit keine Daten [144]. Enterale Ernährung kann als unterstützende Maßnahme zur Stressulcusprophylaxe sinnvoll sein, ersetzt sie aber nicht [284].
→ **Empfehlung: Grad E** (Evidenzgrad V: Expertenmeinung)
- Eine Bikarbonat-Therapie zum Ausgleich einer hypoperfusions-induzierten Laktatazidose bei einem $\text{pH} \geq 7,15$ ist bei Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock *nicht* indiziert. Verbesserungen des hämodynamischen Status oder ein rückläufiger Vasopressorbedarf waren in zwei Studien nicht nachweisbar [285, 286]. Studien zur Bikarbonat-Anwendung bei einem $\text{pH} \leq 7,15$ liegen nicht vor.
→ **Empfehlung Grad D** (gemäß Evidenzgrad IIIb für [285, 286])

■ Nierenersatzverfahren

- Bei Patienten mit akutem Nierenversagen im Rahmen einer schweren Sepsis oder eines septischen Schocks ist eine kontinuierliches veno-venöses Nierenersatzverfahren (CVVH) einer intermittierenden Hämodialyse gleichwertig [287, 288]. Eine CVVH kann jedoch für hämodynamisch instabile Patienten besser verträglich sein.
→ **Empfehlung Grad C** (gemäß Evidenzgrad IIa für [287])

■ Blutprodukte

- Ein Transfusionstrigger von 7,0 g/dl (4,4 mmol/l) führt nicht zu einer erhöhten Letalität bei kritisch Kranken [289]. Bei Patienten mit schwerer Sepsis führt eine Bluttransfusion zwar zu einem Anstieg des O_2 -Angebots, nicht aber zu einer Zunahme des O_2 -Verbrauchs [290, 291]. Bei normalisierter Gewebepfusion und in Abwesenheit einer klinisch relevanten koronaren Herzerkrankung oder

Blutung sollte eine Behandlung mit Erythrozytenkonzentraten nur erfolgen, wenn der Hb unter 7,0 g/dl (4,4 mmol/l) fällt. Dabei sollte der Hb auf 7,0–9,0 g/dl (4,4–5,6 mmol/l) angehoben werden (Erythrozytenersatz bei schwerer Sepsis oder septischem Schock und *beeinträchtigter* Gewebepfusion: s. Abschnitt *Hämodynamische Stabilisierung*) [144].

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

■ Erythropoetin

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

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

■ Fresh-Frozen-Plasma zur Korrektur abnormer Gerinnungsparameter

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

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

■ Sedation, Analgesie und neuromuskuläre Blockade

■ Unter Verwendung von Sedierungsprotokollen, in denen sowohl die Ziele der Sedierung für den individuellen Patienten hinterlegt, als auch tägliche Sedierungspausen zur aktuellen Titration der Dosis festgelegt werden, können Beatmungsdauer, Liegedauer und die Tracheotomiehäufigkeit [69, 295] bei Intensivpatienten reduziert werden. Der Einsatz von Sedierungsprotokollen wird daher auch bei Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock empfohlen, obwohl zurzeit keine randomisierten Studien vorliegen.

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

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

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

Impressum

Anmerkung:

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.

Mitglieder der Leitlinienkomitees:

Leitung: K. Reinhart, Jena

Redaktion und Koordination: F.M. Brunkhorst, Jena

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

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

Vertretene Fachgesellschaften:

Deutsche Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG), Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI), Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH), Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Notfallmedizin (DGAI), Deutsche Gesellschaft für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie (DGHTG), Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIN), Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL), Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM), Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC), Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK).

Erstellungsdatum:

15. 12. 2005

Überprüfung geplant bis:

31. 12. 2007

Danksagung:

Unser besonderer Dank gilt Frau Priv.-Doz. Dr. I. Kopp und Priv.-Doz. Dr. A. Bauhofer, Marburg von der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), welche die Entwicklung der vorliegenden Leitlinien methodisch begleitet haben und Herrn Dr. F. Bloos, Jena, welcher die Redaktionsarbeit begleitet hat.

Das Leitlinienprojekt wurde vom Deutschen Kompetenznetzwerk Sepsis (SepNet), gefördert vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), Förderkennzeichen: 01KI 0106 unterstützt.

Hinweis:

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

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Konrad Reinhart
Dr. med. F.M. Brunkhorst
Deutsche Sepsis-Gesellschaft e.V.
c/o Universitätsklinikum Jena
Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie
Erlanger Allee 101
07747 Jena
E-Mail: frank.brunkhorst@med.uni-jena.de;
Tel.: 036 41/-932 33 83

Literatur

1. Yusuf S, Teo K, Woods K (1993) Intravenous magnesium in acute myocardial infarction. An effective, safe, simple, and inexpensive intervention. *Circulation* 87(6):2043–2046
2. ISIS-4 (1995) A randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 345(8951):669–685
3. Sackett DL (1989) Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. *Chest* 95(2 Suppl):S2–S4
4. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M (2003) The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 348(16):1546–1554
5. Bates DW, Cook EF, Goldman L, Lee TH (1990) Predicting bacteremia in hospitalized patients. A prospectively validated model. *Ann Intern Med* 113(7):495–500
6. Bates DW, Sands K, Miller E et al (1997) Predicting bacteremia in patients with sepsis syndrome. Academic Medical Center Consortium Sepsis Project Working Group. *J Infect Dis* 176(6):1538–1551
7. Crowe M, Ispahani P, Humphreys H, Kelley T, Winter R (1998) Bacteraemia in the adult intensive care unit of a teaching hospital in Nottingham, UK, 1985–1996. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 17(6):377–384
8. Leibovici L, Greenshtain S, Cohen O, Mor F, Wysenbeek AJ (1991) Bacteremia in febrile patients. A clinical model for diagnosis. *Arch Intern Med* 151(9):1801–1806
9. Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H et al (2002) Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Med* 28(2):108–121
10. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM et al (1995) The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *Jama* 274 (8):639–644
11. ACCP/SCCM Consensus Conference Committee (1992) Definition for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 20(6):864–874
12. Zeni F, Freeman B, Natanson C (1997) Anti-inflammatory therapies to treat sepsis and septic shock: a re-assessment. *Crit Care Med* 25(7):1095–1100
13. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM (1996) CDC definitions for nosocomial infections. In: Olmsted RN (ed) *PIC Infection Control and Applied Epidemiology: Principles and Practice*. Mosby, St. Louis, pp A1–A20
14. Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C et al (2001) Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 164(3):396–402
15. Müller B, Becker KL, Schächinger H et al (2000) Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 28(4):977–983
16. Brunkhorst FM, Wegscheider K, Forzycki ZF, Brunkhorst R (2000) Procalcitonin for early diagnosis and differentiation of SIRS, sepsis, severe sepsis, and septic shock. *Intensive Care Med* 26(Suppl 2):S148–S152
17. Clec'h C, Ferriere F, Karoubi P et al (2004) Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in patients with septic shock. *Crit Care Med* 32(5):1166–1169
18. Meisner M, Tschaikowsky K, Hutzler A, Schick C, Schuttler J (1998) Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery. *Intensive Care Med* 24(7):680–684
19. Gramm HJ, Hannemann L, Reinhart K, Lode H (1995) Sepsis: ein Begriff im Wandel. Möglichkeiten und Grenzen der Diagnose anhand klinischer Kriterien. *Dtsch Med Wochenschr* 120(14):498–502
20. Smith-Elekes S, Weinstein MP (1993) Blood cultures. *Infect Dis Clin North Am* 7(2):221–234
21. Reimer LG, Wilson ML, Weinstein MP (1997) Update on detection of bacteremia and fungemia. *Clin Microbiol Rev* 10(3):444–465
22. Shafazand S, Weinacker AB (2002) Blood cultures in the critical care unit: improving utilization and yield. *Chest* 122(5):1727–1736

23. Darby JM, Linden P, Pasculle W, Saul M (1997) Utilization and diagnostic yield of blood cultures in a surgical intensive care unit. *Crit Care Med* 25(6):989-994
24. Shahar E, Wohl-Gottesman BS, Shenkman L (1990) Contamination of blood cultures during venepuncture: fact or myth? *Postgrad Med J* 66(782):1053-1058
25. Souvenir D, Anderson DE Jr, Palpant S et al (1998) Blood cultures positive for coagulase-negative staphylococci: antisepsis, pseudobacteremia, and therapy of patients. *J Clin Microbiol* 36(7):1923-1926
26. Martinez JA, Desjardin JA, Aronoff M, Supran S, Nasraway SA, Snyderman DR (2002) Clinical utility of blood cultures drawn from central venous or arterial catheters in critically ill surgical patients. *Crit Care Med* 30(1):7-13
27. Wilson ML (1996) General principles of specimen collection and transport. *Clin Infect Dis* 22(5):766-777
28. Spitalnic SJ, Woolard RH, Mermel LA (1995) The significance of changing needles when inoculating blood cultures: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 21(5):1103-1106
29. Weinstein MP, Towns ML, Quartey SM et al (1997) The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: a prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteremia and fungemia in adults. *Clin Infect Dis* 24(4):584-602
30. Washington JA, 2nd (1975) Blood cultures: principles and techniques. *Mayo Clin Proc* 50(2):91-98
31. Li J, Plorde JJ, Carlson LG (1994) Effects of volume and periodicity on blood cultures. *J Clin Microbiol* 32(11):2829-2831
32. Wunderink RG (2000) Clinical criteria in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 117(4 Suppl 2):S191-S194
33. Singh N, Rogers P, Atwood CW, Wagener MM, Yu VL (2000) Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. *Am J Respir Crit Care Med* 162(2 Pt 1):505-511
34. Fartoukh M, Maitre B, Honore S, Cerf C, Zahar JR, Brun-Buisson C (2003) Diagnosing pneumonia during mechanical ventilation: the clinical pulmonary infection score revisited. *Am J Respir Crit Care Med* 168(2):173-179
35. Michel F, Franceschini B, Berger P et al (2005) Early antibiotic treatment for BAL-confirmed ventilator-associated pneumonia: a role for routine endotracheal aspirate cultures. *Chest* 127(2):589-597
36. Luyt CE, Chastre J, Fagon JY (2004) Value of the clinical pulmonary infection score for the identification and management of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 30(5):844-852
37. Torres A, El-Ebiary M (2000) Bronchoscopic BAL in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 117(4 Suppl 2):S198-S202
38. Cook D, Mandell L (2000) Endotracheal aspiration in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 117(4 Suppl 2):S195-S197
39. Mauch H, Wagner J (1999) MIQ - Qualitätsstandards in der mikrobiologisch-infektiologischen Diagnostik. Heft 7: Infektionen der tiefen Atemwege, Teil 1. Urban & Fischer
40. Gerbeaux P, Ledoray V, Boussuges A, Molenat F, Jean P, Sainty JM (1998) Diagnosis of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: repeatability of the bronchoalveolar lavage. *Am J Respir Crit Care Med* 157(1):76-80
41. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia (2005) *Am J Respir Crit Care Med* 171(4):388-416
42. Llewellyn M, Cohen J (2001) Diagnosis of infection in sepsis. *Intensive Care Med* 27(Suppl 1):S10-S32
43. Carratala J, Gudiol F, Pallares R et al (1994) Risk factors for nosocomial Legionella pneumophila pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 149(3 Pt 1):625-629
44. Dobbins BM, Kite P, Wilcox MH (1999) Diagnosis of central venous catheter related sepsis - a critical look inside. *J Clin Pathol* 52(3):165-172
45. Sherertz RJ (1996) Surveillance for infections associated with vascular catheters. *Infect Control Hosp Epidemiol* 17(11):746-752
46. Blot F, Nitenberg G, Chachaty E et al (1999) Diagnosis of catheter-related bacteraemia: a prospective comparison of the time to positivity of hub-blood versus peripheral-blood cultures. *Lancet* 354(9184):1071-1077
47. Tanguy M, Seguin P, Laviolle B, Desbordes L, Malledant Y (2005) Hub qualitative blood culture is useful for diagnosis of catheter-related infections in critically ill patients. *Intensive Care Med* 31(5):645-648
48. Catton JA, Dobbins BM, Kite P et al (2005) In situ diagnosis of intravascular catheter-related bloodstream infection: a comparison of quantitative culture, differential time to positivity, and endoluminal brushing. *Crit Care Med* 33(4):787-791
49. Raad II, Baba M, Bodey GP (1995) Diagnosis of catheter-related infections: the role of surveillance and targeted quantitative skin cultures. *Clin Infect Dis* 20(3):593-597
50. Cobb DK, High KP, Sawyer RG et al (1992) A controlled trial of scheduled replacement of central venous and pulmonary-artery catheters. *N Engl J Med* 327(15):1062-1068
51. Cook D, Randolph A, Kernerman P et al (1997) Central venous catheter replacement strategies: a systematic review of the literature. *Crit Care Med* 25(8):1417-1424
52. Eyer S, Brummitt C, Crossley K, Siegel R, Cerra F (1990) Catheter-related sepsis: prospective, randomized study of three methods of long-term catheter maintenance. *Crit Care Med* 18(10):1073-1079
53. Brook I, Frazier EH (1998) Aerobic and anaerobic microbiology of retroperitoneal abscesses. *Clin Infect Dis* 26(4):938-941
54. Nichols RL, Smith JW (1993) Wound and intraabdominal infections: microbiological considerations and approaches to treatment. *Clin Infect Dis* 16(Suppl 4):S266-S272
55. Brook I, Frazier EH (1999) Microbiology of subphrenic abscesses: a 14-year experience. *Am Surg* 65(11):1049-1053
56. Marshall JC, Innes M (2003) Intensive care unit management of intra-abdominal infection. *Crit Care Med* 31(8):2228-2237
57. Büchner T, Fegeler W, Bernhardt H et al (2002) Treatment of severe Candida infections in high-risk patients in Germany: consensus formed by a panel of interdisciplinary investigators. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 21(5):337-52
58. Blumberg HM, Jarvis WR, Soucie JM et al (2001) Risk factors for candidal bloodstream infections in surgical intensive care unit patients: the NEMIS prospective multicenter study. The National Epidemiology of Mycosis Survey. *Clin Infect Dis* 33(2):177-186
59. Petri MG, König J, Moecke HP et al (1997) Epidemiology of invasive mycosis in ICU patients: a prospective multicenter study in 435 non-neutropenic patients. Paul-Ehrlich Society for Chemotherapy, Divisions of Mycology and Pneumonia Research. *Intensive Care Med* 23(3):317-325

60. Pappas PG, Rex JH, Sobel JD et al (2004) Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 38(2): 161–189
61. Richards M, Thursky K, Buising K (2003) Epidemiology, Prevalence, and Sites of Infections in Intensive Care Units. *Semin Respir Crit Care Med* 24(1):3–22
62. Brooks K, Whitten S, Quigley D (1998) Reducing the incidence of ventilator-related pneumonia. *J Healthc Qual* 20(1):14–19
63. Kaye J, Ashline V, Erickson D et al (2000) Critical care bug team: a multidisciplinary team approach to reducing ventilator-associated pneumonia. *Am J Infect Control* 28(2):197–201
64. Kelleghan SI, Salemi C, Padilla S et al (1993) An effective continuous quality improvement approach to the prevention of ventilator-associated pneumonia. *Am J Infect Control* 21(6): 322–330
65. Joiner GA, Salisbury D, Bollin GE (1996) Utilizing quality assurance as a tool for reducing the risk of nosocomial ventilator-associated pneumonia. *Am J Med Qual* 11(2):100–103
66. Nicotra D, Ulrich C (1996) Process improvement plan for the reduction of nosocomial pneumonia in patients on ventilators. *J Nurs Care Qual* 10(4):18–23
67. Zack JE, Garrison T, Trovillion E et al (2002) Effect of an education program aimed at reducing the occurrence of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 30(11):2407–2412
68. Salahuddin N, Zafar A, Sukhyani L et al (2004) Reducing ventilator-associated pneumonia rates through a staff education programme. *J Hosp Infect* 57 (3):223–227
69. Brook AD, Ahrens TS, Schaiff R et al (1999) Effect of a nursing-implemented sedation protocol on the duration of mechanical ventilation. *Crit Care Med* 27(12):2609–2615
70. Kollef MH, Shapiro SD, Silver P et al (1997) A randomized, controlled trial of protocol-directed versus physician-directed weaning from mechanical ventilation. *Crit Care Med* 25(4):567–574
71. Perren A, Domenighetti G, Mauri S, Genini F, Vizzardì N (2002) Protocol-directed weaning from mechanical ventilation: clinical outcome in patients randomized for a 30-min or 120-min trial with pressure support ventilation. *Intensive Care Med* 28 (8):1058–1063
72. Haley RW, Culver DH, White JW et al (1985) The efficacy of infection surveillance and control programs in preventing nosocomial infections in US hospitals. *Am J Epidemiol* 121(2): 182–205
73. Haley RW, Morgan WM, Culver DH et al (1985) Update from the SENIC project. Hospital infection control: recent progress and opportunities under prospective payment. *Am J Infect Control* 13(3):97–108
74. Horan TC, White JW et al (1986) Nosocomial Infection Surveillance, 1984. *MMWR* 35(SS-1):17–29
75. CDC (2003) NNIS criteria for determining nosocomial pneumonia. US Department of Health and Human Services, CDC, Atlanta GA
76. Schulze MC, Gastmeier P, Geffers C, Rüden H (2002) Handbuch für die Surveillance von nosokomialen Infektionen nach den Methoden des Krankenhaus-Infektions-Surveillance-Systems KISS: Nomos Verlagsgesellschaft mbH & Co. KG
77. Gaynes RP, Solomon S (1996) Improving hospital-acquired infection rates: the CDC experience. *Jt Comm J Qual Improv* 22(7):457–467
78. Josephson A, Karanfil L, Alonso H, Watson A, Blight J (1991) Risk-specific nosocomial infection rates. *Am J Med* 91(3B):S131–S137
79. Drakulovic MB, Torres A, Bauer TT, Nicolas JM, Nogue S, Ferrer M (1999) Supine body position as a risk factor for nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: a randomized trial. *Lancet* 354(9193):1851–1858
80. Orozco-Levi M, Torres A, Ferrer M et al (1995) Semirecumbent position protects from pulmonary aspiration but not completely from gastroesophageal reflux in mechanically ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med* 152(4 Pt 1):1387–1390
81. Torres A, Serra-Batlles J, Ros E et al (1992) Pulmonary aspiration of gastric contents in patients receiving mechanical ventilation: the effect of body position. *Ann Intern Med* 116(7):540–543
82. Lewis SJ, Egger M, Sylvester PA, Thomas S (2001) Early enteral feeding versus “nil by mouth” after gastrointestinal surgery: systematic review and meta-analysis of controlled trials. *BMJ* 323(7316):773–776
83. Heyland DK, Novak F, Drover JW, Jain M, Su X, Suchner U (2001) Should immunonutrition become routine in critically ill patients? A systematic review of the evidence. *JAMA* 286(8):944–953
84. Heys SD, Walker LG, Smith I, Eremin O (1999) Enteral nutritional supplementation with key nutrients in patients with critical illness and cancer: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Ann Surg* 229(4):467–477
85. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F et al (2001) Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 345(19):1359–1367
86. Krinsley JS (2004) Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients. *Mayo Clin Proc* 79(8):992–1000
87. Abele-Horn M, Dauber A, Bauernfeind A et al (1997) Decrease in nosocomial pneumonia in ventilated patients by selective oropharyngeal decontamination (SOD). *Intensive Care Med* 23(2):187–195
88. D’Amico R, Pifferi S, Leonetti C, Torri V, Tinazzi A, Liberati A (1998) Effectiveness of antibiotic prophylaxis in critically ill adult patients: systematic review of randomised controlled trials. *Bmj* 316 (7140):1275–1285
89. Langlois-Karaga A, Bues-Charbit M, Davignon A et al (1995) Selective digestive decontamination in multiple trauma patients: cost and efficacy. *Pharm World Sci* 17(1):12–16
90. Nathens AB, Marshall JC (1999) Selective decontamination of the digestive tract in surgical patients: a systematic review of the evidence. *Arch Surg* 134(2):170–176
91. Quinio B, Albanese J, Bues-Charbit M, Viviand X, Martin C (1996) Selective decontamination of the digestive tract in multiple trauma patients. A prospective double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Chest* 109(3):765–772
92. Stoutenbeek CP, van Saene HK, Miranda DR, Zandstra DF (1984) The effect of selective decontamination of the digestive tract on colonisation and infection rate in multiple trauma patients. *Intensive Care Med* 10(4): 185–192
93. Unertl K, Ruckdeschel G, Selbmann HK et al (1987) Prevention of colonization and respiratory infections in long-term ventilated patients by local antimicrobial prophylaxis. *Intensive Care Med* 13(2):106–113
94. Kerver AJ, Rommes JH, Mevissen-Verhage EA et al (1988) Prevention of colonization and infection in critically ill patients: a prospective randomized study. *Crit Care Med* 16(11): 1087–1093

95. Ledingham IM, Alcock SR, Eastaway AT, McDonald JC, McKay IC, Ramsay G (1988) Triple regimen of selective decontamination of the digestive tract, systemic cefotaxime, and microbiological surveillance for prevention of acquired infection in intensive care. *Lancet* 1(8589):785-790
96. Brun-Buisson C, Legrand P, Rauss A et al (1989) Intestinal decontamination for control of nosocomial multi-resistant gram-negative bacilli. Study of an outbreak in an intensive care unit. *Ann Intern Med* 110 (11):873-881
97. Ulrich C, Harinck-de Weerd JE, Bakker NC, Jacz K, Doornbos L, de Ridder VA (1989) Selective decontamination of the digestive tract with norfloxacin in the prevention of ICU-acquired infections: a prospective randomized study. *Intensive Care Med* 15(7):424-431
98. Godard J, Guillaume C, Reverdy ME et al (1990) Intestinal decontamination in a polyvalent ICU. A double-blind study. *Intensive Care Med* 16(5):307-311
99. McClelland P, Murray AE, Williams PS et al (1990) Reducing sepsis in severe combined acute renal and respiratory failure by selective decontamination of the digestive tract. *Crit Care Med* 18 (9):935-939
100. Rodriguez-Roldan JM, Altuna-Cuesta A, Lopez A et al (1990) Prevention of nosocomial lung infection in ventilated patients: use of an antimicrobial pharyngeal nonabsorbable paste. *Crit Care Med* 18(11):1239-1242
101. Tetteroo GW, Wagenvoort JH, Castlein A, Tilanus HW, Ince C, Bruining HA (1990) Selective decontamination to reduce gram-negative colonisation and infections after oesophageal resection. *Lancet* 335(8691):704-707
102. Aerdt SJ, van Dalen R, Clasener HA, Festen J, van Lier HJ, Vollaard EJ (1991) Antibiotic prophylaxis of respiratory tract infection in mechanically ventilated patients. A prospective, blinded, randomized trial of the effect of a novel regimen. *Chest* 100(3):783-791
103. Blair P, Rowlands BJ, Lowry K, Webb H, Armstrong P, Smilie J (1991) Selective decontamination of the digestive tract: a stratified, randomized, prospective study in a mixed intensive care unit. *Surgery* 110(2):303-309; discussion 9-10
104. Fox MA, Peterson S, Fabri BM, van Saene HK (1991) Selective decontamination of the digestive tract in cardiac surgical patients. *Crit Care Med* 19(12):1486-1490
105. Hartenauer U, Thulig B, Diemer W et al (1991) Effect of selective flora suppression on colonization, infection, and mortality in critically ill patients: a one-year, prospective consecutive study. *Crit Care Med* 19(4):463-473
106. Pugin J, Auckenthaler R, Lew DP, Suter PM (1991) Oropharyngeal decontamination decreases incidence of ventilator-associated pneumonia. A randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *JAMA* 265(20):2704-2710
107. Vandenbroucke-Grauls CM, Vandenbroucke JP (1991) Effect of selective decontamination of the digestive tract on respiratory tract infections and mortality in the intensive care unit. *Lancet* 338(8771):859-862
108. Cockerill FR, 3rd, Muller SR, Anhalt JP et al (1992) Prevention of infection in critically ill patients by selective decontamination of the digestive tract. *Ann Intern Med* 117(7):545-553
109. Gastinne H, Wolff M, Delatour F, Faurisson F, Chevret S (1992) A controlled trial in intensive care units of selective decontamination of the digestive tract with nonabsorbable antibiotics. The French Study Group on Selective Decontamination of the Digestive Tract. *N Engl J Med* 326(9): 594-599
110. Hammond JM, Potgieter PD, Saunders GL, Forster AA (1992) Double-blind study of selective decontamination of the digestive tract in intensive care. *Lancet* 340(8810):5-9
111. Rocha LA, Martin MJ, Pita S et al (1992) Prevention of nosocomial infection in critically ill patients by selective decontamination of the digestive tract. A randomized, double blind, placebo-controlled study. *Intensive Care Med* 18(7):398-404
112. Winter R, Humphreys H, Pick A, MacGowan AP, Willatts SM, Speller DC (1992) A controlled trial of selective decontamination of the digestive tract in intensive care and its effect on nosocomial infection. *J Antimicrob Chemother* 30(1):73-87
113. Korinek AM, Laisne MJ, Nicolas MH, Raskine L, Deroin V, Sanson-Lepors MJ (1993) Selective decontamination of the digestive tract in neurosurgical intensive care unit patients: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Crit Care Med* 21(10):1466-1473
114. Meta-analysis of randomised controlled trials of selective decontamination of the digestive tract (1993) Selective Decontamination of the Digestive Tract Trialists' Collaborative Group. *Bmj* 307(6903):S525-S532
115. Ferrer M, Torres A, Gonzalez J et al (1994) Utility of selective digestive decontamination in mechanically ventilated patients. *Ann Intern Med* 120(5):389-395
116. Nau R, Ruchel R, Mergerian H, Wegener U, Winkelmann T, Prange HW (1990) Emergence of antibiotic-resistant bacteria during selective decontamination of the digestive tract. *J Antimicrob Chemother* 25(5):881-883
117. Sanchez Garcia M, Cambrero Galache JA, Lopez Diaz J et al (1998) Effectiveness and cost of selective decontamination of the digestive tract in critically ill intubated patients. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Am J Respir Crit Care Med* 158(3):908-916
118. Krueger WA, Lenhart FB, Neeser G et al (2002) Influence of combined intravenous and topical antibiotic prophylaxis on the incidence of infections, organ dysfunctions, and mortality in critically ill surgical patients: a prospective, stratified, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 166(8):1029-1037
119. de Jonge E, Schultz MJ, Spanjaard L et al (2003) Effects of selective decontamination of digestive tract on mortality and acquisition of resistant bacteria in intensive care: a randomised controlled trial. *Lancet* 362 (9389):1011-1016
120. Piarroux R, Grenouillet F, Balvay P et al (2004) Assessment of preemptive treatment to prevent severe candidiasis in critically ill surgical patients. *Crit Care Med* 32 (12):2443-2449
121. Buchler MW, Baer HU, Brugger LE, Feodorovici MA, Uhl W, Seiler C (1997) Chirurgische Therapie der diffusen Peritonitis: Herdsanierung und intraoperative extensive Lavage. *Chirurg* 68(8):811-815
122. Kaiser RE, Cerra FB (1981) Progressive necrotizing surgical infections - a unified approach. *J Trauma* 21(5):349-355
123. Freid MA, Vosti KL (1968) The importance of underlying disease in patients with gram-negative bacteremia. *Arch Intern Med* 121(5):418-423
124. McCabe WR, Jackson GG (1962) Gram negative bacteremia. *Arch Intern Med* 110:92-100
125. Bryant RE, Hood AF, Hood CE, Koenig MG (1971) Factors affecting mortality of gram-negative rod bacteremia. *Arch Intern Med* 127(1):120-128
126. Young LS, Martin WJ, Meyer RD, Weinstein RJ, Anderson ET (1977) Gram-negative rod bacteremia: microbiologic, immunologic, and therapeutic considerations. *Ann Intern Med* 86(4):456-471

127. Kreger BE, Craven DE, McCabe WR (1980) Gram-negative bacteremia. IV. Re-evaluation of clinical features and treatment in 612 patients. *Am J Med* 68(3):344–355
128. Leibovici L, Paul M, Poznanski O et al (1997) Monotherapy versus beta-lactam-aminoglycoside combination treatment for gram-negative bacteremia: a prospective, observational study. *Antimicrob Agents Chemother* 41(5):1127–1133
129. Chow JW, Fine MJ, Shlaes DM et al (1991) Enterobacter bacteremia: clinical features and emergence of antibiotic resistance during therapy. *Ann Intern Med* 115(8):585–590
130. Vidal F, Mensa J, Almela M et al (1996) Epidemiology and outcome of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia, with special emphasis on the influence of antibiotic treatment. Analysis of 189 episodes. *Arch Intern Med* 156(18):2121–2126
131. Schiappa DA, Hayden MK, Matushek MG et al (1996) Ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* bloodstream infection: a case-control and molecular epidemiologic investigation. *J Infect Dis* 174(3):529–536
132. Caballero-Granado FJ, Cisneros JM, Luque R et al (1998) Comparative study of bacteremias caused by *Enterococcus* spp. with and without high-level resistance to gentamicin. The Grupo Andaluz para el estudio de las Enfermedades Infecciosas. *J Clin Microbiol* 36(2):520–525
133. Ispahani P, Pearson NJ, Greenwood D (1987) An analysis of community and hospital-acquired bacteraemia in a large teaching hospital in the United Kingdom. *Q J Med* 63(241):427–440
134. Leibovici L, Drucker M, Konigsberger H et al (1997) Septic shock in bacteremic patients: risk factors, features and prognosis. *Scand J Infect Dis* 29(1):71–75
135. Leibovici L, Shraga I, Drucker M, Konigsberger H, Samra Z, Pitlik SD (1998) The benefit of appropriate empirical antibiotic treatment in patients with bloodstream infection. *J Intern Med* 244(5):379–386
136. Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ (1999) Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* 115(2):462–474
137. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH (2000) The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 118(1):146–155
138. Harbarth S, Ferriere K, Hugonnet S, Ricou B, Suter P, Pittet D (2002) Epidemiology and prognostic determinants of bloodstream infections in surgical intensive care. *Arch Surg* 137(12):1353–1359, discussion 9
139. Hanon FX, Monnet DL, Sorensen TL, Molbak K, Pedersen G, Schonheyder H (2002) Survival of patients with bacteraemia in relation to initial empirical antimicrobial treatment. *Scand J Infect Dis* 34(7):520–528
140. Harbarth S, Garbino J, Pugin J, Romand JA, Lew D, Pittet D (2003) Inappropriate initial antimicrobial therapy and its effect on survival in a clinical trial of immunomodulating therapy for severe sepsis. *Am J Med* 115(7):529–535
141. Zaragoza R, Artero A, Camarena JJ, Sancho S, Gonzalez R, Nogueira JM (2003) The influence of inadequate empirical antimicrobial treatment on patients with bloodstream infections in an intensive care unit. *Clin Microbiol Infect* 9(5):412–418
142. Leone M, Bourgoin A, Cambon S, Dubuc M, Albanese J, Martin C (2003) Empirical antimicrobial therapy of septic shock patients: adequacy and impact on the outcome. *Crit Care Med* 31(2):462–467
143. Garnacho-Montero J, Garcia-Garmendia JL, Barrero-Almodovar A, Jimenez-Jimenez FJ, Perez-Paredes C, Ortiz-Leyba C (2003) Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. *Crit Care Med* 31(12):2742–2751
144. Dellinger RP, Carlet J, Masur H et al (2004) Surviving Sepsis Campaign for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 32:858–872
145. Paul M, Benuri-Silbiger I, Soares-Weiser K, Leibovici L (2004) Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 328(7441):668
146. Byl B, Jacobs F, Wallemacq P et al (2003) Vancomycin penetration of uninfected pleural fluid exudate after continuous or intermittent infusion. *Antimicrob Agents Chemother* 47(6):2015–2017
147. Cruciani M, Gatti G, Lazzarini L et al (1996) Penetration of vancomycin into human lung tissue. *J Antimicrob Chemother* 38(5):865–869
148. Kollef MH, Rello J, Cammarata SK, Croos-Dabrera RV, Wunderink RG (2004) Clinical cure and survival in Gram-positive ventilator-associated pneumonia: retrospective analysis of two double-blind studies comparing linezolid with vancomycin. *Intensive Care Med* 30(3):388–394
149. Wunderink RG, Rello J, Cammarata SK, Croos-Dabrera RV, Kollef MH (2003) Linezolid vs vancomycin: analysis of two double-blind studies of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia. *Chest* 124(5):1789–1797
150. Sharpe JN, Shively EH, Polk HC Jr (2005) Clinical and economic outcomes of oral linezolid versus intravenous vancomycin in the treatment of MRSA-complicated, lower-extremity skin and soft-tissue infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Am J Surg* 189(4):425–428
151. Weigelt J, Itani K, Stevens D, Lau W, Dryden M, Knirsch C (2005) Linezolid versus vancomycin in treatment of complicated skin and soft tissue infections. *Antimicrob Agents Chemother* 49(6):2260–2266
152. Weigelt J, Kaafarani HM, Itani KM, Swanson RN (2004) Linezolid eradicates MRSA better than vancomycin from surgical-site infections. *Am J Surg* 188(6):760–766
153. Gang RK, Sanyal SC, Mokaddas E, Lari AR (1999) Rifampicin as an adjunct to vancomycin therapy in MRSA septicemia in burns. *Burns* 25(7):640–644
154. Grif K, Dierich MP, Pfaller K, Miglioli PA, Allerberger F (2001) In vitro activity of fosfomicin in combination with various antistaphylococcal substances. *J Antimicrob Chemother* 48(2):209–217
155. Yzerman EP, Boelens HA, Vogel M, Verbrugh HA (1998) Efficacy and safety of teicoplanin plus rifampicin in the treatment of bacteraemic infections caused by *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 42(2):233–239
156. Howden BP, Ward PB, Charles PG et al (2004) Treatment outcomes for serious infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with reduced vancomycin susceptibility. *Clin Infect Dis* 38(4):521–528
157. Baddour LM, Yu VL, Klugman KP et al (2004) Combination antibiotic therapy lowers mortality among severely ill patients with pneumococcal bacteremia. *Am J Respir Crit Care Med* 170(4):440–444

158. Nguyen MH, Peacock JE Jr, Tanner DC et al (1995) Therapeutic approaches in patients with candidemia. Evaluation in a multicenter, prospective, observational study. *Arch Intern Med* 155(22):2429–2435
159. Jacobs S, Price Evans DA, Tariq M, Al Omar NF (2003) Fluconazole improves survival in septic shock: a randomized double-blind prospective study. *Crit Care Med* 31(7):1938–1946
160. Bochud PY, Glauser MP, Calandra T (2001) Antibiotics in sepsis. *Intensive Care Med* 27(Suppl 1):S33–S48
161. Sobel JD, Rex JH (2001) Invasive candidiasis: turning risk into a practical prevention policy? *Clin Infect Dis* 33(2):187–190
162. Link H, Bohme A, Cornely OA et al (2003) Antimicrobial therapy of unexplained fever in neutropenic patients—guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO), Study Group Interventional Therapy of Unexplained Fever, Arbeitsgemeinschaft Supportivmaßnahmen in der Onkologie (ASO) of the Deutsche Krebsgesellschaft (DKG-German Cancer Society). *Ann Hematol* 82(Suppl 2):S105–S117
163. Diagnostik und Therapie von Infektionen bei Patienten in der Hämatologie und Onkologie (2004) Leitlinien der Sektion Infektionen in der Hämatologie/Onkologie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft e.V. *Chemother J* 13(3):134–141
164. Phillips P, Shafran S, Garber G et al (1997) Multicenter randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for treatment of candidemia in non-neutropenic patients. Canadian Candidemia Study Group. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 16(5):337–345
165. Anaissie EJ, Vartivarian SE, Abi-Said D et al (1996) Fluconazole versus amphotericin B in the treatment of hematogenous candidiasis: a matched cohort study. *Am J Med* 101(2):170–176
166. Driessen M, Ellis JB, Cooper PA et al (1996) Fluconazole vs. amphotericin B for the treatment of neonatal fungal septicemia: a prospective randomized trial. *Pediatr Infect Dis J* 15(12):1107–1112
167. Rivers E, Nguyen B, Havstad S et al (2001) Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 345(19):1368–1377
168. Swenson JD, Bull D, Stringham J (2001) Subjective assessment of left ventricular preload using transesophageal echocardiography: corresponding pulmonary artery occlusion pressures. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 15(5):580–583
169. Buhre W, Buhre K, Kazmaier S, Sonntag H, Weyland A (2001) Assessment of cardiac preload by indicator dilution and transoesophageal echocardiography. *Eur J Anaesthesiol* 18(10):662–667
170. Kumar A, Anel R, Bunnell E et al (2004) Pulmonary artery occlusion pressure and central venous pressure fail to predict ventricular filling volume, cardiac performance, or the response to volume infusion in normal subjects. *Crit Care Med* 32(3):691–699
171. Godje O, Peyerl M, Seebauer T, Lamm P, Mair H, Reichart B (1998) Central venous pressure, pulmonary capillary wedge pressure and intrathoracic blood volumes as preload indicators in cardiac surgery patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 13(5):533–539, discussion 9–40
172. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R (2004) A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 350(22):2247–2256
173. Schierhout G, Roberts I (1998) Fluid resuscitation with colloid or crystalloid solutions in critically ill patients: a systematic review of randomised trials. *BMJ* 316(7136):961–964
174. Alderson P, Bunn F, Lefebvre C et al (2002) Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* (1):CD001208
175. Meier-Hellmann A (2000) Häodynamische Stabilisierung in der Sepsis. *Anästhesiologie & Intensivmedizin* 41:601–613
176. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P et al (1995) A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. *SvO₂ Collaborative Group*. *N Engl J Med* 333(16):1025–1032
177. Kern JW, Shoemaker WC (2002) Meta-analysis of hemodynamic optimization in high-risk patients. *Crit Care Med* 30(8):1686–1692
178. Hayes MA, Yau EH, Timmins AC, Hinds CJ, Watson D (1993) Response of critically ill patients to treatment aimed at achieving supranormal oxygen delivery and consumption. Relationship to outcome. *Chest* 103:886–895
179. Mullner M, Urbanek B, Havel C, Losert H, Waechter F, Gamper G (2004) Vasopressors for shock. *Cochrane Database Syst Rev* (3):CD003709
180. Martin C, Viviani X, Leone M, Thirion X (2000) Effect of norepinephrine on the outcome of septic shock. *Crit Care Med* 28(8):2758–2765
181. Levy B, Bollaert PE, Charpentier C et al (1997) Comparison of norepinephrine and dobutamine to epinephrine for hemodynamics, lactate metabolism, and gastric tonometric variables in septic shock: a prospective, randomized study. *Intensive Care Med* 23(3):282–287
182. Meier-Hellmann A, Reinhart K, Bredle DL, Specht M, Spies CD, Hanneemann L (1997) Epinephrine impairs splanchnic perfusion in septic shock. *Crit Care Med* 25(3):399–404
183. Prielipp RC, MacGregor DA, Royster RL, Kon ND, Hines MH, Butterworth JFt (1998) Dobutamine antagonizes epinephrine's biochemical and cardiotoxic effects: results of an in vitro model using human lymphocytes and a clinical study in patients recovering from cardiac surgery. *Anesthesiology* 89(1):49–57
184. Bellomo R, Chapman M, Finfer S, Hickling K, Myburgh J (2000) Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo-controlled randomised trial. Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group. *Lancet* 356(9248):2139–2143
185. Marik PE, Iglesias J (1999) Low-dose dopamine does not prevent acute renal failure in patients with septic shock and oliguria. *NORASEPT II Study Investigators*. *Am J Med* 107(4):387–390
186. Chertow GM, Sayegh MH, Allgren RL, Lazarus JM (1996) Is the administration of dopamine associated with adverse or favorable outcomes in acute renal failure? Auriculin Anaritide Acute Renal Failure Study Group. *Am J Med* 101(1):49–53
187. Kellum JA, J MD (2001) Use of dopamine in acute renal failure: a meta-analysis. *Crit Care Med* 29(8):1526–1531
188. Marik PE (2002) Low-dose dopamine: a systematic review. *Intensive Care Med* 28(7):877–883
189. Debaveye YA, Van den Berghe GH (2004) Is there still a place for dopamine in the modern intensive care unit? *Anesth Analg* 98(2):461–468

190. Meier-Hellmann A, Bredle DL, Specht M, Hannemann L, Reinhart K (1999) Dopexamine increases splanchnic blood flow but decreases gastric mucosal pH in severe septic patients treated with dobutamine. *Crit Care Med* 27(10):2166–2171
191. Bennett ED (1998) Dopexamine: much more than a vasoactive agent. *Crit Care Med* 26(10):1621–1622
192. Byers RJ, Eddleston JM, Pearson RC, Bigley G, McMahon RF (1999) Dopexamine reduces the incidence of acute inflammation in the gut mucosa after abdominal surgery in high-risk patients. *Crit Care Med* 27(9):1787–1793
193. Kiefer P, Tugtekin I, Wiedeck H et al (2000) Effect of a dopexamine-induced increase in cardiac index on splanchnic hemodynamics in septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 161(3 Pt 1):775–779
194. Schmidt W, Hacker A, Gebhard MM, Martin E, Schmidt H (1998) Dopexamine attenuates endotoxin-induced microcirculatory changes in rat mesentery: role of beta2 adrenoceptors. *Crit Care Med* 26(10):1639–1645
195. Dunser MW, Mayr AJ, Ulmer H et al (2003) Arginine vasopressin in advanced vasodilatory shock: a prospective, randomized, controlled study. *Circulation* 107(18):2313–2319
196. Tsuneyoshi I, Yamada H, Kakihana Y, Nakamura M, Nakano Y, Boyle WA (2001) Hemodynamic and metabolic effects of low-dose vasopressin infusions in vasodilatory septic shock, 3rd. *Crit Care Med* 29(3):487–493
197. Malay MB, Ashton RC, Jr, Landry DW, Townsend RN (1999) Low-dose vasopressin in the treatment of vasodilatory septic shock. *J Trauma* 47(4):699–703, discussion-5
198. Patel BM, Chittock DR, Russell JA, Walley KR (2002) Beneficial effects of short-term vasopressin infusion during severe septic shock. *Anesthesiology* 96(3):576–582
199. Dunser MW, Mayr AJ, Tur A et al (2003) Ischemic skin lesions as a complication of continuous vasopressin infusion in catecholamine-resistant vasodilatory shock: incidence and risk factors. *Crit Care Med* 31(5):1394–1398
200. Mutlu GM, Factor P (2004) Role of vasopressin in the management of septic shock. *Intensive Care Med* 30(7):1276–1291
201. Hopkins RO, Weaver LK, Pope D, Orme JF, Bigler ED, Larson LV (1999) Neuropsychological sequelae and impaired health status in survivors of severe acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 160(1):50–56
202. Acute Respiratory Distress Syndrome Network (2000) Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 342(18):1301–1308
203. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM et al (1998) Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 338(6):347–354
204. Bidani A, Tzouanakis AE, Cardenas VJ Jr, Zwischenberger JB (1994) Permissive hypercapnia in acute respiratory failure. *JAMA* 272(12):957–962
205. Hickling KG, Walsh J, Henderson S, Jackson R (1994) Low mortality rate in adult respiratory distress syndrome using low-volume, pressure-limited ventilation with permissive hypercapnia: a prospective study. *Crit Care Med* 22(10):1568–1578
206. Martin GS, Bernard GR (2001) Airway and lung in sepsis. *Intensive Care Med* 27(Suppl 1):S63–S79
207. Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A et al (2001) Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 345(8):568–573
208. Guerin C, Gaillard S, Lemasson S et al (2004) Effects of systematic prone positioning in hypoxemic acute respiratory failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 292(19):2379–2387
209. Lundin S, Mang H, Smithies M, Stenqvist O, Frostell C (1999) Inhalation of nitric oxide in acute lung injury: results of a European multicentre study. The European Study Group of Inhaled Nitric Oxide. *Intensive Care Med* 25(9):911–919
210. Taylor RW, Zimmerman JL, Dellinger RP et al (2004) Low-dose inhaled nitric oxide in patients with acute lung injury: a randomized controlled trial. *JAMA* 291(13):1603–1609
211. Sokol J, Jacobs SE, Bohn D (2003) Inhaled nitric oxide for acute hypoxic respiratory failure in children and adults: a meta-analysis. *Anesth Analg* 97(4):989–998
212. Esteban A, Alia I, Gordo F et al (1997) Extubation outcome after spontaneous breathing trials with T-tube or pressure support ventilation. The Spanish Lung Failure Collaborative Group. *Am J Respir Crit Care Med* 156(2 Pt 1):459–465
213. Esteban A, Alia I, Tobin MJ et al (1999) Effect of spontaneous breathing trial duration on outcome of attempts to discontinue mechanical ventilation. Spanish Lung Failure Collaborative Group. *Am J Respir Crit Care Med* 159(2):512–518
214. Ely EW, Baker AM, Dunagan DP et al (1996) Effect on the duration of mechanical ventilation of identifying patients capable of breathing spontaneously. *N Engl J Med* 335(25):1864–1869
215. Ely EW, Bennett PA, Bowton DL, Murphy SM, Florance AM, Haponik EF (1999) Large scale implementation of a respiratory therapist-driven protocol for ventilator weaning. *Am J Respir Crit Care Med* 159(2):439–446
216. Bone RC, Fisher CJ Jr, Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA, Balk RA (1987) A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 317 (11):653–658
217. The Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group (1987) Effect of high-dose glucocorticoid therapy on mortality in patients with clinical signs of systemic sepsis. *N Engl J Med* 317(11):659–665
218. Annane D, Sebille V, Charpentier C et al (2002) Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 288 (7):862–871
219. Marik PE, Zaloga GP (2003) Adrenal insufficiency during septic shock. *Crit Care Med* 31(1):141–145
220. Zaloga GP, Marik P (2001) Hypothalamic-pituitary-adrenal insufficiency. *Crit Care Clin* 17(1):25–41
221. Dunn JF, Nisula BC, Rodbard D (1981) Transport of steroid hormones: binding of 21 endogenous steroids to both testosterone-binding globulin and corticosteroid-binding globulin in human plasma. *J Clin Endocrinol Metab* 53(1):58–68
222. Beishuizen A, Thijs LG, Vermes I (2001) Patterns of corticosteroid-binding globulin and the free cortisol index during septic shock and multi-trauma. *Intensive Care Med* 27(10):1584–1591
223. Keh D, Boehnke T, Weber-Cartens S et al (2003) Immunologic and hemodynamic effects of “low-dose” hydrocortisone in septic shock: a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. *Am J Respir Crit Care Med* 167 (4):512–520
224. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF et al (2001) Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 344 (10):699–709
225. Deans KJ, Minneci PC, Eichacker PQ, Natanson C (2004) The efficacy of drotrecogin alfa depends on severity of illness. *Crit Care Med* 32(11):2347

226. Angus DC, Laterre PF, Helterbrand J et al (2004) The effect of drotrecogin alfa (activated) on long-term survival after severe sepsis. *Crit Care Med* 32(11):2199–2206
227. European Medicines Agency (2005) Committee for Medicinal Products for Human Use. Press Release EMEA/138444/. <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pr/12130705en.pdf>
228. Warren BL, Eid A, Singer P et al (2001) Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA* 286(15):1869–1878
229. Pildal J, Gotzsche PC (2004) Polyclonal immunoglobulin for treatment of bacterial sepsis: a systematic review. *Clin Infect Dis* 39(1):38–46
230. Alejandria MM, Lansang MA, Dans LF, Mantaring JB (2000) Intravenous immunoglobulin for treating sepsis and septic shock. *Cochrane Database Syst Rev* (2):CD001090
231. Heyland DK, Dhaliwal R, Suchner U, Berger MM (2005) Antioxidant nutrients: a systematic review of trace elements and vitamins in the critically ill patient. *Intensive Care Med* 31(3):327–337
232. Haupt MT, Jastremski MS, Clemmer TP, Metz CA, Goris GB (1991) Effect of ibuprofen in patients with severe sepsis: a randomized, double-blind, multicenter study. The Ibuprofen Study Group. *Crit Care Med* 19(11):1339–1347
233. Arons MM, Wheeler AP, Bernard GR et al (1999) Effects of ibuprofen on the physiology and survival of hypothermic sepsis. Ibuprofen in Sepsis Study Group. *Crit Care Med* 27(4):699–707
234. Bernard GR, Wheeler AP, Russell JA et al (1997) The effects of ibuprofen on the physiology and survival of patients with sepsis. The Ibuprofen in Sepsis Study Group. *N Engl J Med* 336(13):912–918
235. Takala J, Ruokonen E, Webster NR et al (1999) Increased mortality associated with growth hormone treatment in critically ill adults. *N Engl J Med* 341(11):785–792
236. Holcroft JW, Vassar MJ, Weber CJ (1986) Prostaglandin E1 and survival in patients with the adult respiratory distress syndrome. A prospective trial. *Ann Surg* 203(4):371–378
237. Bone RC, Slotman G, Maunder R et al (1989) Randomized double-blind, multicenter study of prostaglandin E1 in patients with the adult respiratory distress syndrome. Prostaglandin E1 Study Group. *Chest* 96(1):114–119
238. Silverman HJ, Slotman G, Bone RC et al (1990) Effects of prostaglandin E1 on oxygen delivery and consumption in patients with the adult respiratory distress syndrome. Results from the prostaglandin E1 multicenter trial. The Prostaglandin E1 Study Group. *Chest* 98(2):405–410
239. Abraham E, Baughman R, Fletcher E et al (1999) Liposomal prostaglandin E1 (TLC C-53) in acute respiratory distress syndrome: a controlled, randomized, double-blind, multicenter clinical trial. TLC C-53 ARDS Study Group. *Crit Care Med* 27(8):1478–1485
240. Yang S, Zhou M, Koo DJ, Chaudry IH, Wang P (1999) Pentoxifylline prevents the transition from the hyperdynamic to hypodynamic response during sepsis. *Am J Physiol* 277(3 Pt 2):H1036–1044
241. Staubach KH, Schroder J, Stuber F, Gehrke K, Traumann E, Zabel P (1998) Effect of pentoxifylline in severe sepsis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arch Surg* 133(1):94–100
242. Lauterbach R, Pawlik D, Kowalczyk D, Ksycinski W, Helwich E, Zembala M (1999) Effect of the immunomodulating agent, pentoxifylline, in the treatment of sepsis in prematurely delivered infants: a placebo-controlled, double-blind trial. *Crit Care Med* 27(4):807–814
243. Molnar Z, Shearer E, Lowe D (1999) N-Acetylcysteine treatment to prevent the progression of multisystem organ failure: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Crit Care Med* 27(6):1100–1104
244. Zhang P, Bagby GJ, Stoltz DA, Sumner WR, Nelson S (1998) Enhancement of peritoneal leukocyte function by granulocyte colony-stimulating factor in rats with abdominal sepsis. *Crit Care Med* 26(2):315–321
245. Lundblad R, Nesland JM, Giercksky KE (1996) Granulocyte colony-stimulating factor improves survival rate and reduces concentrations of bacteria, endotoxin, tumor necrosis factor, and endothelin-1 in fulminant intra-abdominal sepsis in rats. *Crit Care Med* 24(5):820–826
246. Karzai W, von Specht BU, Parent C et al (1999) G-CSF during *Escherichia coli* versus *Staphylococcus aureus* pneumonia in rats has fundamentally different and opposite effects. *Am J Respir Crit Care Med* 159(5 Pt 1):1377–1382
247. Heard SO, Fink MP, Gamelli RL et al (1998) Effect of prophylactic administration of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) on the frequency of nosocomial infections in patients with acute traumatic brain injury or cerebral hemorrhage. The Filgrastim Study Group. *Crit Care Med* 26(4):748–754
248. Root RK, Lodato RF, Patrick W et al (2003) Multicenter, double-blind, placebo-controlled study of the use of filgrastim in patients hospitalized with pneumonia and severe sepsis. *Crit Care Med* 31(2):367–373
249. Bellomo R, Ronco C (1999) Continuous renal replacement therapy in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 25(8):781–789
250. Silvester W (1998) Outcome studies of continuous renal replacement therapy in the intensive care unit. *Kidney Int Suppl* 66:S138–S141
251. Journois D (1999) Hemofiltration during cardiopulmonary bypass. *Minerva Anesthesiol* 65(6):427–432
252. Reeves JH, Butt WW, Shann F et al (1999) Continuous plasmfiltration in sepsis syndrome. Plasmfiltration in Sepsis Study Group. *Crit Care Med* 27(10):2096–2104
253. Churchwell KB, McManus ML, Kent P et al (1995) Intensive blood and plasma exchange for treatment of coagulopathy in meningococemia. *J Clin Apheresis* 10(4):171–177
254. Cade JF (1982) High risk of the critically ill for venous thromboembolism. *Crit Care Med* 10(7):448–450
255. Belch JJ, Lowe GD, Ward AG, Forbes CD, Prentice CR (1981) Prevention of deep vein thrombosis in medical patients by low-dose heparin. *Scott Med J* 26(2):115–117
256. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY et al (1999) A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N Engl J Med* 341(11):793–800
257. Pérez J, Dellinger RP (2001) Other supportive therapies in sepsis. *Intensive Care Med* 27(Suppl 1):S116–S127
258. Cestac P, Bagheri H, Lapeyre-Mestre M et al (2003) Utilisation and safety of low molecular weight heparins: prospective observational study in medical inpatients. *Drug Saf* 26(3):197–207
259. Barr J, Hecht M, Flavin KE, Khorana A, Gould MK (2004) Outcomes in critically ill patients before and after the implementation of an evidence-based nutritional management protocol. *Chest* 125(4):1446–1457

260. Martin CM, Doig GS, Heyland DK, Morrison T, Sibbald WJ (2004) Multi-centre, cluster-randomized clinical trial of algorithms for critical-care enteral and parenteral therapy (ACEPT). *Cmaj* 170(2):197-204
261. Ibrahim EH, Mehlinger L, Prentice D et al (2002) Early versus late enteral feeding of mechanically ventilated patients: results of a clinical trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 26(3):174-181
262. Kearns PJ, Chin D, Mueller L, Wallace K, Jensen WA, Kirsch CM (2000) The incidence of ventilator-associated pneumonia and success in nutrient delivery with gastric versus small intestinal feeding: a randomized clinical trial. *Crit Care Med* 28(6):1742-1746
263. Gramlich L, Kichian K, Pinilla J, Rodych NJ, Dhaliwal R, Heyland DK (2004) Does enteral nutrition compared to parenteral nutrition result in better outcomes in critically ill adult patients? A systematic review of the literature. *Nutrition* 20(10):843-848
264. Simpson F, Doig GS (2005) Parenteral vs. enteral nutrition in the critically ill patient: a meta-analysis of trials using the intention to treat principle. *Intensive Care Med* 31(1):12-23
265. Braunschweig CL, Levy P, Sheean PM, Wang X (2001) Enteral compared with parenteral nutrition: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 74(4):534-542
266. Gadek JE, DeMichele SJ, Karlstad MD et al (1999) Effect of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in patients with acute respiratory distress syndrome. Enteral Nutrition in ARDS Study Group. *Crit Care Med* 27(8):1409-1420
267. Galban C, Montejo JC, Mesejo A et al (2000) An immune-enhancing enteral diet reduces mortality rate and episodes of bacteremia in septic intensive care unit patients. *Crit Care Med* 28(3):643-648
268. Bertolini G, Iapichino G, Radrizzani D et al (2003) Early enteral immunonutrition in patients with severe sepsis: results of an interim analysis of a randomized multicentre clinical trial. *Intensive Care Med* 29(5):834-840
269. Bower RH, Cerra FB, Bershadsky B et al (1995) Early enteral administration of a formula (Impact) supplemented with arginine, nucleotides, and fish oil in intensive care unit patients: results of a multicenter, prospective, randomized, clinical trial. *Crit Care Med* 23(3):436-449
270. Stoner HB, Little RA, Frayn KN, Elebute AE, Tresadern J, Gross E (1983) The effect of sepsis on the oxidation of carbohydrate and fat. *Br J Surg* 70(1):32-35
271. Battistella FD, Widergren JT, Anderson JT, Siepler JK, Weber JC, MacColl K (1997) A prospective, randomized trial of intravenous fat emulsion administration in trauma victims requiring total parenteral nutrition. *J Trauma* 43(1):52-8, discussion 8-60
272. Goeters C, Wenn A, Mertes N et al (2002) Parenteral L-alanyl-L-glutamine improves 6-month outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 30(9):2032-2037
273. Griffiths RD, Allen KD, Andrews FJ, Jones C (2002) Infection, multiple organ failure, and survival in the intensive care unit: influence of glutamine-supplemented parenteral nutrition on acquired infection. *Nutrition* 18(7-8):546-552
274. Griffiths RD, Jones C, Palmer TE (1997) Six-month outcome of critically ill patients given glutamine-supplemented parenteral nutrition. *Nutrition* 13(4):295-302
275. Powell-Tuck J, Jamieson CP, Bettany GE et al (1999) A double blind, randomised, controlled trial of glutamine supplementation in parenteral nutrition. *Gut* 45 (1):82-88
276. Schloerb PR, Amare M (1993) Total parenteral nutrition with glutamine in bone marrow transplantation and other clinical applications (a randomized, double-blind study). *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 17(5):407-413
277. Wischmeyer PE, Lynch J, Liedel J et al (2001) Glutamine administration reduces Gram-negative bacteremia in severely burned patients: a prospective, randomized, double-blind trial versus isonitrogenous control. *Crit Care Med* 29(11):2075-2080
278. Ziegler TR, Young LS, Benfell K et al (1992) Clinical and metabolic efficacy of glutamine-supplemented parenteral nutrition after bone marrow transplantation. A randomized, double-blind, controlled study. *Ann Intern Med* 116(10):821-828
279. Heyland DK, Dhaliwal R, Drover JW, Gramlich L, Dodek P (2003) Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 27(5):355-373
280. Borrero E, Bank S, Margolis I, Schulman ND, Chardavoyne R (1985) Comparison of antacid and sucralfate in the prevention of gastrointestinal bleeding in patients who are critically ill. *Am J Med* 79(2C):62-64
281. Bresalier RS, Grendell JH, Cello JP, Meyer AA (1987) Sucralfate suspension versus titrated antacid for the prevention of acute stress-related gastrointestinal hemorrhage in critically ill patients. *Am J Med* 83(3B):110-116
282. Cook D, Guyatt G, Marshall J et al (1998) A comparison of sucralfate and ranitidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 338(12):791-797
283. Stothert JC Jr, Simonowitz DA, Dellinger EP et al (1980) Randomized prospective evaluation of cimetidine and antacid control of gastric pH in the critically ill. *Ann Surg* 192(2):169-174
284. MacLaren R, Jarvis CL, Fish DN (2001) Use of enteral nutrition for stress ulcer prophylaxis. *Ann Pharmacother* 35(12):1614-1623
285. Cooper DJ, Walley KR, Wiggs BR, Russell JA (1990) Bicarbonate does not improve hemodynamics in critically ill patients who have lactic acidosis. A prospective, controlled clinical study. *Ann Intern Med* 112 (7):492-498
286. Mathieu D, Neviere R, Billard V, Fleyfel M, Wattel F (1991) Effects of bicarbonate therapy on hemodynamics and tissue oxygenation in patients with lactic acidosis: a prospective, controlled clinical study. *Crit Care Med* 19(11):1352-1356
287. Kellum JA, Angus DC, Johnson JP et al (2002) Continuous versus intermittent renal replacement therapy: a meta-analysis. *Intensive Care Med* 28(1):29-37
288. Mehta RL, McDonald B, Gabbaï FB et al (2001) A randomized clinical trial of continuous versus intermittent dialysis for acute renal failure. *Kidney Int* 60(3):1154-1163
289. Hébert PC, Wells G, Blajchman MA et al (1999) A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 340(6):409-417
290. Marik PE, Sibbald WJ (1993) Effect of stored-blood transfusion on oxygen delivery in patients with sepsis. *Journal of the American Medical Association* 269:3024-3029
291. Lorente JA, Landin L, De Pablo R, Renes E, Rodriguez-Diaz R, Liste D (1993) Effects of blood transfusion on oxygen transport variables in severe sepsis. *Crit Care Med* 21(9):1312-1318

292. Corwin HL, Gettinger A, Rodriguez RM et al (1999) Efficacy of recombinant human erythropoietin in the critically ill patient: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Crit Care Med* 27(11):2346–2350
293. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG et al (2002) Efficacy of recombinant human erythropoietin in critically ill patients: a randomized controlled trial. *Jama* 288(22):2827–2835
294. Vorstand und Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer (2003) Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten Deutscher Ärzte-Verlag, Köln
295. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB (2000) Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 342(20):1471–1477
296. Rossiter A, Souney PF, McGowan S, Carvajal P (1991) Pancuronium-induced prolonged neuromuscular blockade. *Crit Care Med* 19(12):1583–1587
297. Partridge BL, Abrams JH, Bazemore C, Rubin R (1990) Prolonged neuromuscular blockade after long-term infusion of vecuronium bromide in the intensive care unit. *Crit Care Med* 18(10):1177–1179
298. Vanderheyden BA, Reynolds HN, Gerold KB, Emanuele T (1992) Prolonged paralysis after long-term vecuronium infusion. *Crit Care Med* 20(2):304–307
299. Meyer KC, Prielipp RC, Grossman JE, Coursin DB (1994) Prolonged weakness after infusion of atracurium in two intensive care unit patients. *Anesth Analg* 78(4):772–774
300. Manthous CA, Chatila W (1994) Prolonged weakness after the withdrawal of atracurium. *Am J Respir Crit Care Med* 150(5 Pt 1):1441–1443
301. Prielipp RC, Coursin DB, Scuderi PE et al (1995) Comparison of the infusion requirements and recovery profiles of vecuronium and cisatracurium 51W89 in intensive care unit patients. *Anesth Analg* 81(1):3–12