

Early Goal Directed Therapy – eine Neubewertung

Early Goal Directed Therapy – a Reevaluation

G. Huschak · T. Busch · U. X. Kaisers

Zusammenfassung

Das ursprüngliche Konzept der Early Goal Directed Therapy (EGDT, frühe zielorientierte Therapie) beschreibt eine protokollbasierte und an festen Parametern orientierte Behandlungsstrategie für Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock in der Notfallaufnahme. Die grundlegende Studie von Rivers et al. führte zu tief greifenden Änderungen der Sepsistherapie, ohne dass allerdings die Resultate zuvor unabhängig repliziert worden waren. Die Zielparameter der EGDT sind der zentralvenöse Druck (ZVD), der mittlere arterielle Blutdruck (MAD), die Diurese sowie die zentralvenöse Sauerstoffsättigung ($S_{cv}O_2$). Aktuell liegen mit der ARISE- und der ProCESS-Studie jetzt zwei weitere randomisierte kontrollierte Studien vor, deren Daten die Notwendigkeit des Erreichens der von Rivers et al. genannten Zielgrößen in Frage stellen. In beiden Studien wurden Patienten in der Frühphase einer schweren Sepsis oder eines septischen Schocks eingeschlossen. Die Erreichung von konkreten Zielparametern nach Studieneinschluss führte im Vergleich zur Standardbehandlung nicht zu einer Reduktion der Sterblichkeit. Die EGDT ist damit jedoch nicht obsolet, auch wenn die Erreichung der von Rivers et al. vorgegebenen Zielparameter nicht zwingend erscheint. Die essentiellen Elemente der initialen Therapie der Sepsis bleiben die frühzeitige Diagnosestellung, der möglichst sofortige Beginn einer kalkulierten Antibiotikabehandlung mit Fokussanierung, die adäquate Volumentherapie zur hämodynamischen Stabilisierung sowie die engmaschige klinische Re-Evaluation der Kreislauffunktion. Die vorliegende Darstellung bewertet die EGDT der Sepsis unter Berücksichtigung der aktuellen Studienlage.

Schlüsselwörter: Early Goal Directed Therapy – EGDT – Sepsis – Schock – Flüssigkeitstherapie

Summary

The original concept of Early Goal Directed Therapy (EGDT) describes a treatment protocol based on fixed parameters for patients with severe sepsis and septic shock in the emergency department. The landmark study by Rivers et al. led to profound changes in sepsis therapy; however, the results had previously not been independently replicated. The target parameters of EGDT are central venous pressure (CVP), mean arterial blood pressure (MAP), diuresis and central venous oxygen saturation ($S_{cv}O_2$). Currently, the ProCESS- and the ARISE-study are now available. The data of both randomized controlled trials raise

the question whether the use of fixed target parameters is further useful. Patients were included in the early phase of severe sepsis or septic shock in both studies. The achievement of the parameter values defined by Rivers et al. did not result in a reduction in mortality compared to standard care. However, EGDT is not obsolete. The essential elements of initial treatment of sepsis remain the early diagnosis, prompt antimicrobial therapy together with source control, adequate fluid resuscitation and close clinical re-evaluation of the circulatory function.

Keywords: Early goal directed therapy – EGDT – sepsis – shock – fluid therapy

Einleitung

Das ursprüngliche Prinzip der Early Goal Directed Therapy (EGDT, frühe zielorientierte Therapie) bezog sich auf eine Behandlungsstrategie bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock in der Notfallaufnahme. EGDT wurde durch Rivers et al. im Jahr 2001 erstmalig vorgestellt und führte zu einer klinisch relevanten Verminderung der Sterblichkeit [1]. Die wesentlichen Zielparameter (Tab. 1) dieses Therapiekonzepts sind der zentralvenöse Druck (ZVD), der mittlere arterielle Blutdruck (MAD), die Diurese und die zentralvenöse Sauerstoffsättigung ($S_{cv}O_2$). Die Erreichung definierter Werte für diese Größen innerhalb eines kritischen Zeitfensters von 6 h führte in der Arbeit von Rivers zu einer Absenkung der Krankenhaussterblichkeit von 46,5% auf 30,5% ($p=0.009$) [1] und stellte einen Meilenstein in der Sepsistherapie dar. Aus diesem Grund wurde das beschriebene Protokoll breit implementiert und fand Berücksichtigung in aktuellen Leitlinien zur Therapie der Sepsis [2,3].

Tabelle 1

Zielparameter und angestrebte Werte bei der klassischen Early Goal Directed Therapy (EGDT) nach Rivers et al. [1].

Zielparameter	Wert
Zentralvenöser Druck (ZVD)	≥8-12 mmHg
Mittlerer arterieller Blutdruck (MAP)	≥65 mmHg
Diurese	≥0,5 ml/kg/h
Zentralvenöse Sauerstoffsättigung ($S_{cv}O_2$)	≥70%

Mai 2015 · Düsseldorf

Die kritischen Elemente bei der Therapie der Sepsis sind **1.)** die frühzeitige Erkennung sowie **2.)** der möglichst sofortige Beginn der Therapie und **3.)** deren Reevaluation. Das Prinzip erscheint auf den ersten Blick logisch und einfach realisierbar, erfordert im klinischen Alltag aber erhebliche Anstrengungen. Jede schwere Sepsis ist ein zeitkritischer Notfall. Eine verzögerte Therapie verschlechtert die Prognose erheblich [4,5]. Der Grundsatz der frühzeitigen Initiierung einer Therapie ist nicht nur für das Krankheitsbild der Sepsis, sondern zum Beispiel auch für die akutmedizinische Versorgung von Patienten mit Polytrauma, Schlaganfall, Darmischämie oder Myokardinfarkt essentiell [6]. Die Betonung liegt auf dem Faktor Zeit, so dass die Vorhaltung von adäquat ausgestatteten Versorgungsstrukturen mit definierten Algorithmen sinnvoll ist. Der EGDT läge somit ein universales Therapieprinzip zu Grunde.

Im Folgenden wird eine Neubewertung der EGDT am Beispiel des erstbeschriebenen Krankheitsbildes – der Therapie der Sepsis – unternommen. Der Fokus liegt hierbei auf der Erkennung des Krankheitsbildes, der Auswahl der Zielparameter und der Betrachtung von evaluierten Therapieprotokollen.

Klinische Relevanz

Bei der Sepsis handelt es sich um ein häufiges und klinisch relevantes Krankheitsbild verschiedener Ursachen. Aktuelle, auf Basis der ICD Sepsis Codes (ICD-9, engl. International Classification of Diseases) in den USA erhobene Daten zeigten in einer 6-Jahresperiode von 2004 bis 2009 eine jährliche

Inzidenz des septischen Schocks von 95 Fällen/100.000 Einwohner, der schweren Sepsis von 144 Fällen/100.000 Einwohner und der Sepsis von 231 Fällen/100.000 Einwohner [7]. Die zunehmende Bedeutung des Krankheitsbildes der Sepsis wird unterstrichen durch die jährliche Zunahme der Zahl von Patienten, die intensivmedizinisch behandelt wurden [7,8]. Eine auf 171 australischen und neuseeländischen Intensivstationen im Zeitraum der Jahre 2000-2012 durchgeführte Observationsstudie an 101.064 Patienten zeigte eine nahezu lineare Zunahme der jährlichen Fallzahl [8] (Abb. 1). Trotz der Fallzahlzunahme zeigen die Daten dieser Studie eine Verminderung der Sterblichkeit im Verlauf der Jahre 2000-2012. Diese Verringerung ist möglicherweise ein Effekt der verbesserten Diagnosestellung mit frühzeitigem Behandlungsbeginn. Unstrittig ist die Zunahme der Fälle mit Sepsis in allen industrialisierten Ländern nachweisbar, so dass das Krankheitsbild der Sepsis tatsächlich für jeden praktizierenden Arzt relevant ist.

ProCESS- und ARISE-Studie

Die Rivers-Studie führte zu einer tief greifenden Änderung der Sepsistherapie, ohne dass die Studie vorher unabhängig repliziert wurde. In Leitlinien wurden sogar höchste Empfehlungsgrade ausgesprochen. Andererseits ist bekannt, dass statische hämodynamische Zielwerte wie z.B. der in der Studie verwendete ZVD wenig über die Volumenreagibilität eines Schockpatienten aussagen. Es gab also zahlreiche gute Gründe für „Bestätigungsstudien“, die nun vorliegen.

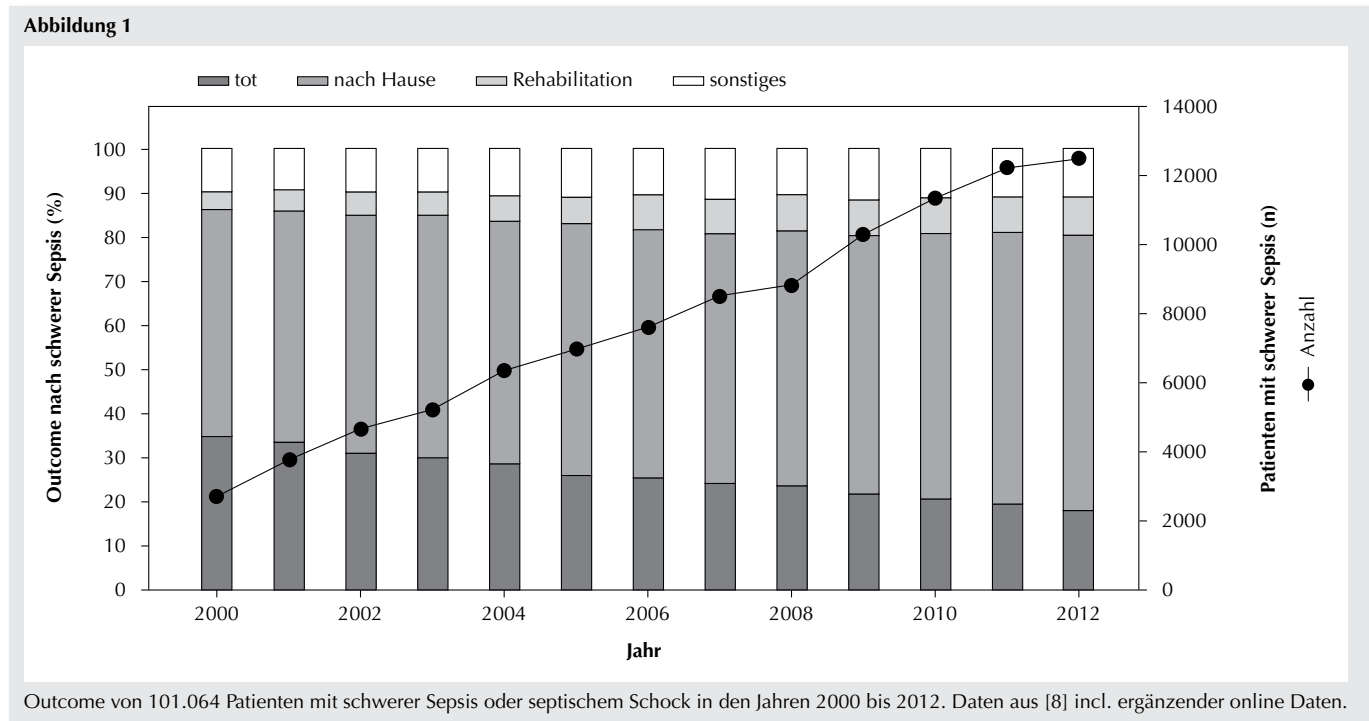


Tabelle 2

Outcome- und ausgewählte Basis- und Verlaufparameter der Sepsistherapie in der ProCESS [10]- und ARISE-Studie [9]

Parameter	ProCESS-Studie			ARISE-Studie	
	Protokoll-EGDT	Protokoll-Standard	Standard	EGDT	Standard
Krankenhaussterblichkeit (60 d, %)	21	18	19		
Krankenhaussterblichkeit (90 d, %)				19	19
Dauer der Intensivtherapie (d)	5,1	5,1	4,7	2,8	2,8
APACHE II Score	21	21	21	15	16
Dauer Krankenhausaufnahme bis zur Randomisierung (min)	197	185	181	168	162
Zeitraum Aufnahme bis zur Randomisierung (1-3 h)					
Intravenöse Flüssigkeitsgabe (l)	2,3±1,5	2,3±1,4	2,1±1,4	2,5±1,2	2,6±1,3
Vasopressorgabe	19%	17%	15%	22%	22%
Zeitraum Randomisierung bis 6 h					
ZVK-Anlage	93%	57%	58%	90%	62%
Intravenöse Flüssigkeitsgabe (l)	2,8±2,0	3,3±1,7	2,3±1,9	2,0±1,4	1,7±1,4
Vasopressorgabe	55%	52%	44%	67%	58%
Transfusion Erythrozytenkonzentrat	14%	8%	8%	14%	7%
Zeitraum 6-72 h					
Intravenöse Flüssigkeitsgabe (l)	4,6±3,9	4,9±4,3	4,4±3,9	4,3±3,1	4,4±3,1
Vasopressorgabe	48%	47%	43%	59%	52%

Hierbei sind insbesondere die ARISE [9]- und ProCESS [10]-Studie zu nennen. In beiden Studien wurden Patienten in der Frühphase der schweren Sepsis oder des septischem Schocks untersucht. Bei der ProCESS-Studie wurden 1.341 Patienten in drei Gruppen verglichen (protokollbasierte EGDT; protokollbasierte Standardbehandlung, übliche Behandlung ohne Protokoll). In der EGDT-Gruppe war die Anlage eines zentralen Venenkatheters vorgeschrieben; bei der Standardbehandlung erfolgte sie nur, wenn sie als notwendig erachtet wurde; hier orientierte sich die Entscheidung zur Flüssigkeitsgabe am systolischen arteriellen Blutdruck. Bei der üblichen Behandlung gab es keine durch das Studienprotokoll vorgegebene Intervention, sondern es wurde das sonst im jeweiligen Krankenhaus übliche Vorgehen beibehalten. Erstaunlicherweise unterschied sich die Sterblichkeit zwischen den Gruppen nicht, auch nicht in der Gruppe mit der üblichen Behandlung. Ähnliche Ergebnisse zeigte die ARISE-Studie mit insgesamt 1600 Patienten im frühen septischen Schock. Die Patienten wurden in eine EGDT-Gruppe und eine Standardbehandlungsgruppe randomisiert. Auch diese Arbeit zeigte, dass die EGDT die Sterblichkeit nicht verringerte. Eine Schlussfolgerung aus beiden Studien könnte sein, dass eine protokollbasierte EGDT keinen Nutzen zur Verringerung der Sterblichkeit bringt. Umgekehrt könnte aber auch der Schluss gelten, dass die EGDT hinsichtlich der Letalität keinen Schaden bedingt, wenngleich die Invasivität der Therapie zum

Beispiel durch die Anlage eines zentralen Venenkatheters steigt. Eine solche Therapieintensivierung wäre bei fraglichem Nutzen jedoch abzulehnen.

Tabelle 2 zeigt ausgewählte Parameter beider Studien. So fällt auf, dass die Patienten der ARISE-Studie beim Einschluss niedrigere APACHE-2-Werte als die Patienten der ProCESS-Studie hatten. Ob dies zur unterschiedlichen Dauer der Intensivtherapie führte ist unklar. Beide Arbeiten zeigen die häufigere Gabe von Vasopressoren und Erythrozytenkonzentraten in den EGDT-Gruppen. Bei beiden Studien musste in allen Studienarmen eine antimikrobielle Chemotherapie vor Randomisierung appliziert werden; dies hatte möglicherweise einen größeren Einfluss auf die Zielparameter/die Sterblichkeit, als das jeweilige Flüssigkeitsmanagement nach dem Studieneinschluss. Der fehlende Unterschied in der Sterblichkeit kann auch dahingehend interpretiert werden, dass in allen Vergleichsgruppen letztlich rechtzeitig eine zur hämodynamischen Stabilisierung adäquate Flüssigkeitszufuhr erfolgte und dass dies auch ohne Orientierung am ZVD oder der zentralvenösen O₂-Sättigung erfolgen kann. Im Supplement zur ProCESS-Studie wird beschrieben, dass alle drei Studienarme schon jeweils mehr als 2 Liter Flüssigkeit erhielten, bevor erst nach dreistündiger Therapiedauer randomisiert wurde (Tab. 2). Summiert mit den Flüssigkeitsgaben in den anschließenden 3 h ergaben sich dann zwar signifikante, aber kaum klinisch relevante Unterschiede zur EGDT (EGDT

Mai 2015 · Düsseldorf

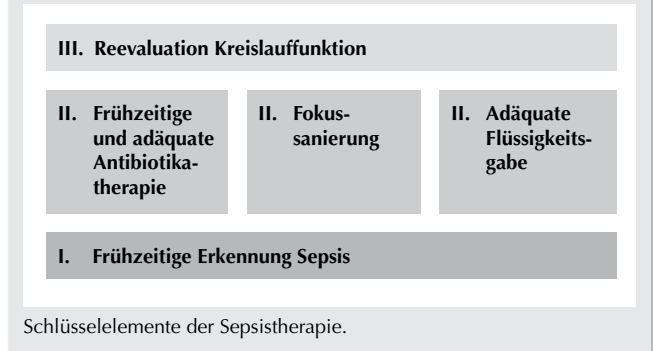
5,06 l; protokollbasierter Standard 5,51 l; übliche Behandlung 4,36 l; siehe Tab. 2). Das mittlerweile durch die Leitlinien der Surviving Sepsis Campaign verbesserte Management der frühen Sepsistherapie wird auch durch die geringe Sterblichkeit der Gruppe mit üblicher Behandlung von 18-21% deutlich [9,10]; in der ursprünglichen EGDT-Studie von Rivers et al. aus dem Jahr 2001 hatte die Letalität der Kontrollgruppe noch 46,5% betragen [1].

Es bleibt vom originären Konzept der EGDT die Betonung der frühzeitigen Erkennung und Therapie der Sepsis (Abb. 3). Die Erreichung konkreter hämodynamischer Zielparameter und Hämoglobinwerte sind mehr oder weniger willkürlich und für ein erfolgreiches Therapiekonzept nicht zwingend erforderlich. Unter der Voraussetzung einer zeitgerechten Diagnose der Sepsis sind somit weniger invasive Strategien im Vergleich zur klassischen EGDT nach Rivers et al. denkbar [11].

Erkennen der Sepsis

Die frühzeitige Diagnosestellung und sofortige Behandlung der Sepsis sind erfolgversprechend, jedoch ist in der frühen Krankheitsphase die Diagnose schwieriger als in fortgeschrittenen Stadien mit bereits vorhandenen Organfunktionsstörungen [11]. Hierzu wurden klare Kriterien erarbeitet, welche insbesondere durch die Surviving Sepsis Campaign bekannt gemacht wurden [12]. Die S-2k Leitlinie zur „Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge der Sepsis“ empfiehlt die Kriterien des deutschen Kompetenznetzwerkes Sepsis (SepNet) für die klinische Diagnose der schweren Sepsis bzw. des septischen

Abbildung 3

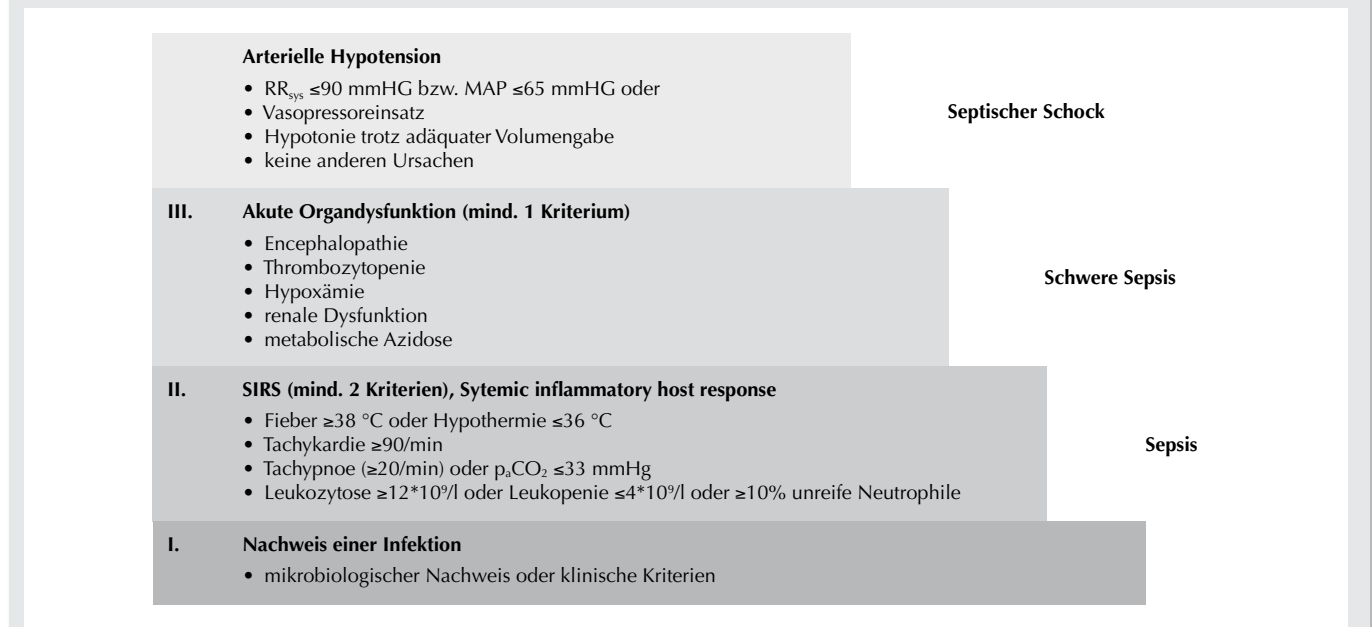


Schocks zu verwenden [2]. Diese Kriterien sind mittlerweile grundlegendes ärztliches Wissen (Abb. 2). Nach der schnellen Diagnosestellung soll unverzüglich die Therapie beginnen, die als Schlüsselement eine frühzeitige und adäquate Antibiotikatherapie beinhaltet. Die Bestimmung von Procalcitonin als „Sepsis-Marker“ kann additiv zur Diagnose der Sepsis und Steuerung der antimikrobiellen Therapie erwogen werden [2,3]. Eine klare Evidenz ist hierfür bislang noch nicht gegeben.

Frühzeitige und adäquate Antibiotikatherapie sowie Fokussanierung

Bei der Initiierung der antibiotischen Therapie ist ein Zeitfenster von maximal einer Stunde nach der Diagnosestellung

Abbildung 2



Diagnosekriterien für Sepsis, schwere Sepsis und septischen Schock nach den ACCP/SCCM Konsensus-Konferenz-Kriterien wie in den S-2k Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG) und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI) angegeben [2,12].

gefordert [3]. Die Entnahme von Blutkulturen ist ebenfalls notwendig, soll jedoch die Antibiotikagabe nicht verzögern. Sofern bei Patienten mit Sepsis eine suffiziente Antibiotikatherapie verzögert wird, steigt das Risiko zu versterben nach Kumar et al. mit jeder Stunde um 7,6% [4,13]. Auch wenn diese drastische Sterblichkeitszunahme in anderen Arbeiten nicht reproduzierbar war, gilt es die Antibiotikatherapie nicht zu verzögern. Eine aktuelle retrospektive Studie von Ferrer et al. an 28.150 Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock bestätigt eine stetige Zunahme der Sterblichkeit von 1-1,52 Prozentpunkten pro Stunde bei Verzögerung der Antibiose innerhalb der ersten 6 h nach erfolgter Diagnose [14].

Häufig ist jedoch keine Zeit für einen Erregernachweis vorhanden. Aus diesem Grund muss in aller Regel mit einer kalkulierten Therapie nach der Tarragona Strategie begonnen werden. Diese beinhaltet die Berücksichtigung der individuellen Risikofaktoren, der lokalen Resistenzsituation, den prompten und adäquaten Therapiebeginn, die entsprechende Pharmakokinetik des Antibiotikums sowie die geplante Reevaluation der gewählten Therapie [15,16]. Als Ergänzung ist eine Fokussanierung zu fordern. Sofern eine chirurgische oder interventionelle Herdsanierung möglich ist, soll diese ebenfalls so früh als möglich durchgeführt werden. Dies stellt besondere Herausforderungen an die interdisziplinäre Zusammenarbeit.

Die frühzeitige und erfolgreiche operative oder interventionelle Fokussanierung ist ebenfalls ein wesentliches Schlüsselement der Sepsistherapie. So konnte bei einer aktuellen multizentrischen Beobachtungsstudie an 1.011 Patienten gezeigt werden, dass eine Verzögerung der Sanierung um mehr als 6 Stunden zu einer Erhöhung der Sterblichkeit führt [17]. Eine inadäquate Antibiotikatherapie war in dieser Untersuchung ebenfalls mit einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert [17].

Zur weiteren supportiven Therapie werden Maßnahmenbündel empfohlen, welche innerhalb der ersten 6 Behandlungsstunden zu erreichen waren [2,3]. Diese beinhalten zusätzlich zur frühzeitigen Antibiotikatherapie die EGDT (Tab. 1) die intensivierete Insulintherapie, Hydrokortisongabe, Gabe von rekombinantem aktiviertem Protein C, Begrenzung des Plateaudrucks bei maschineller Beatmung sowie Messungen der Laktatclearance. Für diese Bündelung konnte in früheren Arbeiten der Nachweis der Effektivität mit einer geringeren Sterblichkeit erbracht werden [18–20]. Über die konkrete Auswirkung der jeweiligen Parameter, insbesondere der EGDT-Zielparameter besteht jedoch auf Grund der neueren Daten Unklarheit [9,10]. Insgesamt kann eine suffiziente Sepsistherapie offenbar auch ohne die Einhaltung der von Rivers et al. vorgeschlagenen Zielparameter gewährleistet werden. Es ist zu betonen, dass die frühzeitige Erkennung einer Sepsis, die frühzeitige Gabe von adäquaten Antibiotika, die Fokussanierung, die adäquate Gabe von Flüssigkeit und die klinische Reevaluation der Kreislauf-funktion zusammen die Schlüsselemente der Sepsistherapie darstellen [11].

EGDT-Zielparameter

Im Rahmen der Sepsis kommt es oftmals zu relevanten kardiozirkulatorischen Störungen durch Vasodilatation und Einschränkung der myokardialen Pumpfunktion. Ein relevanter Teil intensivmedizinisch behandelter Patienten wird auf Grund der Katecholamintherapie mit einem zentralvenösen Katheter versorgt, so dass die Parameter zentralvenöser Druck und zentralvenöse Sauerstoffsättigung leicht erfasst werden können.

Als Zielparameter der klassischen EGDT wurden der zentrale Venendruck, die zentralvenöse Sauerstoffsättigung ($S_{cv}O_2$) und der mittlere arterielle Blutdruck ausgewählt. Diese Parameter sollen Surrogate für die kardiale Vorlast, Pumpfunktion und Nachlast darstellen [21], um eine Steuerbarkeit im Sinne eines Regelkreises zur Verfügung zu haben. Dies führte zur Implementierung zahlreicher Protokolle mit Flussdiagrammen zur Entscheidungsfindung (z. B. ZVD <8 mmHg \rightarrow Gabe von kristalloider Flüssigkeit). Die Verknüpfung dieser Surrogatparameter mit dem Endpunkt Sterblichkeit bei Sepsis ist jedoch nicht valide. Besonders der ZVD ist zur Abschätzung des Flüssigkeitsbedarfs umstritten [22]. Bei intensiver Nutzung als Zielparameter kann es sogar zu einer Volumenüberladung kommen [23]. Aus diesen und ganz grundlegenden pathophysiologischen Überlegungen ist der ZVD als statischer Vorlastparameter nur sehr bedingt geeignet, den Flüssigkeitsbedarf abzuschätzen und die Flüssigkeitstherapie zu steuern. Sofern eine Herzzeitvolumenmessung mittels PiCCO®-System genutzt wird, wird man einen ZVD bestimmen, um die Widerstandsparameter errechnen zu können. Es ist jedoch ebenfalls umstritten, ob allein aus Werten der errechneten Widerstandsindices sinnvolle Therapieentscheidungen ableitbar sind. Die aktuelle S3-Leitlinie zur intravasalen Volumentherapie beim Erwachsenen empfiehlt, den statischen Parameter ZVD nicht mehr zur Diagnose eines Volumenmangels und Steuerung der Volumentherapie zu verwenden [24].

Über einen in der oberen Hohlvene liegenden ZVK ist neben dem ZVD auch die $S_{cv}O_2$ messbar. Die $S_{cv}O_2$ -Werte gelten als Indikator der peripheren Sauerstoffausschöpfung und der Gewebeoxygenierung. Sie werden jedoch durch eine Anzahl weiterer Parameter beeinflusst. So unterliegen der Sauerstoffverbrauch und das Sauerstoffangebot dynamischen Veränderungen. Erschwerend gibt es bei Patienten mit schwerem septischem Schock Fälle, bei denen es zu einem relevanten peripheren Shuntfluss kommt, so dass auch Erhöhungen der $S_{cv}O_2$ trotz inadäquater Mikrozirkulation beobachtet werden. Um die $S_{cv}O_2$ korrekt interpretieren zu können, sind die Bestimmung des Herzzeitvolumens, die Beurteilung des pulmonalen Gasaustausches [21] und die klinische Einschätzung des Patienten notwendig. Zusammenfassend ist aus der Sicht der Autoren die alleinige Nutzung von $S_{cv}O_2$ und ZVD zur Steuerung der Volumentherapie ungeeignet.

Kritisch zu hinterfragen ist ebenfalls die von Rivers et al. postulierte Notwendigkeit für die Aufrechterhaltung eines Hämatokrit $>30\%$ (entspricht einem Hb von ca. 10 g/dl oder 6 mmol/l) falls die $S_{cv}O_2$ innerhalb der ersten 6 h unter einen

Mai 2015 · Düsseldorf

Wert von 70% fällt. Die ProCESS-Studie ergab einen signifikant geringeren Transfusionsbedarf in den alternativen Studienarmen (siehe Tab. 2). Auch im weiteren Verlauf der Therapie erscheint ein geringerer Transfusionstrigger sinnvoll. Aktuelle Daten von Holst et al. zeigen, dass bei Patienten mit septischem Schock die Aufrechterhaltung eines Hämoglobinwertes von 9 g/dl (5,9 mmol/l) durch Transfusionen im Vergleich zu 7 g/dl (4,3 mmol/l) bei Patienten keinen Überlebensvorteil bringt [25]. Dies gilt auch für Patienten mit vorbestehender koronarer Herzkrankheit. Lediglich Patienten mit akuter Myokardischämie wurden aus der Studie ausgeschlossen, so dass für dieses Patientengut keine Aussage getroffen werden kann. Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen empfehlen die derzeitigen Guidelines der Surviving Sepsis Campaign bei hämodynamisch stabilen erwachsenen Patienten mit schwerer Sepsis noch generell die Einhaltung von Hämoglobinwerten zwischen 7 und 9 g/dl [3].

Die Auswahl des Zielwertes für den MAD ≥ 65 mmHg erfolgte im EGDT-Protokoll ebenfalls willkürlich. Es existieren keine Daten, die diesen Wert validieren. In einer aktuellen Arbeit an 776 Patienten mit septischem Schock und der Notwendigkeit zur Gabe von Katecholaminen wurden eine Gruppe von Patienten mit hohem MAD (80-85 mmHg) und eine Gruppe von Patienten mit einem niedrigen MAD (65-70 mmHg) unter Therapie verglichen. Um die erhöhten MAD-Werte zu erreichen, ist eine höhere Dosis an Katecholaminen notwendig. Zwischen beiden Gruppen fand sich kein Unterschied in der 28-Tage-Sterblichkeit (34% vs. 36,6%, n. s.) [26]. Sofern bei Patienten eine arterielle Hypertonie als Vorerkrankung bekannt war, zeigte sich in dieser Subgruppe ein hoher MAD vorteilhaft, dies reduzierte die Wahrscheinlichkeit der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie [26]. Als Nebenwirkung der Katecholamintherapie fand sich in der Gruppe mit hohem MAD eine Zunahme der Häufigkeit des Vorhofflimmerns. Möglicherweise profitieren Patienten mit einer bekannten arteriellen Hypertonie, die eine Sepsis erleiden, von einer intensivierten Vasopressortherapie. Jedoch ist hierzu eine individuelle Risiko-Nutzen-Abwägung notwendig. Zusammenfassend lässt sich kein optimaler MAD-Grenzwert bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock festlegen, so dass auch dieser Zielparame- ter zu Steuerung einer Therapie nicht geeignet ist.

Ein weiteres Zielkriterium der klassischen EGDT ist die Erreichung einer Urinausscheidung $\geq 0,5$ ml/kg/h. Sofern ein prärenales Nierenversagen vorliegt, ist die Flüssigkeitszufuhr ein wesentliches Therapieelement, jedoch kommt es beim septischen Nierenversagen oft zu einer Kombination von intra- und prärenalem Versagen. Diese Kombination wird zu einer verminderten Urinproduktion führen. Die Steigerung der Volumen- und Vasopressortherapie wird jedoch durch die pulmonalen und katecholamintoxischen Nebenwirkungen limitiert. Die Gabe von Schleifendiuretika ist somit im Rahmen einer isolierten schweren Sepsis oder septischem Schock nicht indiziert. Die Urinproduktion erscheint daher ebenfalls nicht als geeigneter Zielparame- ter.

Flüssigkeitstherapie

Die ausreichende Flüssigkeitsgabe bei der Sepsis ist eng verknüpft mit der Art der Infusionslösung. Die Lösungen der Wahl sind Kristalloide, welche in Mengen bis zu mehreren Litern infundiert werden. Hierbei bieten balancierte Lösungen den potentiellen Vorteil der Vermeidung einer hyperchlorämischen metabolischen Azidose [27,28], so dass beispielsweise Ringeracetatlösung zum Einsatz kommt. Traditionell wurden zur Aufrechterhaltung eines adäquaten onkotischen Drucks und des intravaskulären Volumens Kolloide verabreicht. Hierdurch sollte eine Volumenüberladung vermieden werden. HAES-Präparate sind im Rahmen einer Intensivtherapie nicht mehr zugelassen und beim Vorliegen einer Sepsis kontraindiziert. Als natürliches Kolloid ist Humanalbumin verfügbar, welches zusätzlich zum onkotischen Effekt unter anderen antioxidative und antiinflammatorische Eigenschaften besitzt [29], so dass es eine theoretische Rationale zur Infusion von Albumin bei Patienten mit Sepsis gab. Eine aktuelle Arbeit verglich die Verwendung von kristalloider Infusionslösung mit oder ohne zusätzlicher Humanalbumingabe bei Patienten mit schwerer Sepsis (ALBIOS Studie). Das Ziel war die Erreichung eines Serumalbuminwertes von 30 g/l oder mehr. Die Gabe von Albumin verbesserte die Überlebensrate nicht [30]. Auch die zugeführte Gesamtflüssigkeitsmenge unterschied sich zwischen den Gruppen nicht, jedoch hatten die Patienten der Albumin-Gruppe höhere arterielle Blutdruckwerte, niedrigere Herzfrequenzen und geringere Gesamtflüssigkeitsbilanzen. Die Subgruppe der Patienten mit septischem Schock hatte eine höhere 90-d-Überlebensrate. Aus dieser verbesserten hämodynamischen Stabilisierung könnte die Empfehlung der Albumin-Substitution bei Patienten mit therapieresistenten septischen Schock abgeleitet werden, was jedoch eine Metaanalyse von insgesamt 16 Studien negiert [31]. Die Behandlung mit Humanalbumin ist sicher und führt zu keiner renalen und pulmonalen Funktionsverschlechterung. Dies zeigte auch die SAFE-Studie, welche die Gabe von 4%-iger Albuminlösung untersuchte und in der Subgruppe der Patienten mit schwerer Sepsis einen Trend zu einem besseren Outcome erbrachte [32].

Auch nach adäquater Flüssigkeitstherapie persistiert bei Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock häufig eine Tachykardie. Diese kann die myokardiale Dysfunktion während einer Sepsis aggravieren, so dass eine Herzfrequenzsenkung potentiell die Myokardfunktion bessern kann aber auch das Risiko der Verschlechterung von MAD und HZV birgt. Im Rahmen einer nicht-verblindeten Phase 2-Studie wurde bei Patienten mit septischem Schock und einer Herzfrequenz von 95/min oder mehr die Herzfrequenz durch die Gabe von Esmolol auf 80-94 /min verringert [33]. Dies führte zu einer verringerten Sterblichkeit, so dass dieser Therapieansatz potentiell erfolgversprechend ist. Eine klinische Handlungsempfehlung kann man hieraus auf Grund der noch geringen Datenlage nicht ableiten.

Eine aktuelle Arbeit mit retrospektiven Daten von 651 Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock zeigt, dass die frühzeitige Flüssigkeitsgabe (innerhalb von 3 h) mit einer höheren Überlebenswahrscheinlichkeit assoziiert war [34]. Aus diesem Grund ist bei der hämodynamischen Stabilisierung durch Flüssigkeitstherapie schnelles Handeln sinnvoll und geboten.

Praxisempfehlung zur Initialtherapie des septischen Schocks

Da nach den Daten der ProCESS- und ARISE-Studie offensichtlich kein protokollbasiertes Vorgehen wie von Rivers et al. vorgeschlagen benötigt wird, ist der Einsatz von Flussdiagrammen zu hinterfragen. Nichtsdestotrotz ist die Fixierung eines Therapieplanes für die Initialphase des septischen Schocks sinnvoll. Sofern die Diagnose einer Sepsis gestellt wurde, sind die Antibiotikatherapie, Fokussanierung und Flüssigkeitsgabe umgehend notwendig.

Unmittelbar vor der ersten Gabe des Antibiotikums werden zwei Paar Blutkulturen, Tracheal/Bronchialsekret, Urin und Wundabstriche entnommen. Wenn einliegende Katheter als Fokus wahrscheinlich sind, werden diese entfernt bzw. neu platziert. Sofern der Fokus klinisch nicht verifizierbar ist, wird eine bildgebende Diagnostik (Sonographie, Röntgen, Computertomographie) durchgeführt. Hiernach werden gegebenenfalls Kollegen weiterer Fachdisziplinen involviert. Die Auswahl des i.v.-Antibiotikums erfolgt nach der Tarragona-Strategie [15], welche ursprünglich für die Therapie der Ventilator assoziierten Pneumonie propagiert wurde und auch bei der antimikrobiellen Therapie anderer Foci angewandt wird [35].

Sofern keine klinischen Zeichen einer Volumenüberladung vorliegen, wird innerhalb von 20 min 1 l Ringeracetatlösung infundiert. Die kristalloide Flüssigkeitsgabe wird unter klinischer Kontrolle fortgeführt, so dass innerhalb der ersten 2 Stunden ca. 2,5 l Ringeracetatlösung infundiert werden. Sofern unter der laufenden Flüssigkeitsgabe keine hämodynamische Stabilisierung gelingt wird die Gabe von Noradrenalin begonnen, um einen mittleren arteriellen Blutdruck von mindestens 65 mmHg zu erreichen. Die klinische Einschätzung des Patienten hat eine herausragende Bedeutung für die Beurteilung der Hämodynamik und einer möglichen Flüssigkeitsüberladung. Sofern der Flüssigkeits- und Vasopressorbedarf anhalten werden der Laktatwert unter der Flüssigkeitsgabe kontrolliert, das PiCCO®-Monitoring etabliert und bei unklarer hämodynamischer Instabilität eine Echokardiographie durchgeführt. Sollte es bei Laktatwerten >5 mmol/l unter der Flüssigkeitsgabe zu einer Erhöhung der Laktatclearance kommen, ist von einer Volumenreagibilität auszugehen [36], so dass die Volumengabe fortgesetzt werden kann. Zur Diagnose eines ggf. anhaltenden Volumenmangels ist ein Lagerungsmanöver zur Autotransfusion (Anheben der Beine ohne Veränderung der Höhe des Druckaufnehmers der arteriellen Blutdruckmessung) ebenfalls einfach möglich. Bei vorhandenem PiCCO®-Monitoring wird

die Variation des Schlagvolumens (SVV) zur Bestimmung einer möglichen Volumenreagibilität herangezogen. Sofern die SVV >12% ist, kann die Flüssigkeitszufuhr fortgesetzt werden. Auch mit einer transthorakalen Echokardiographie (TTE) kann der Füllungszustand der Ventrikel beurteilt werden. Insbesondere beim Aufeinandertreffen der Ventrikelwände ist von einem Volumenmangel auszugehen [24].

Es existiert keine konkrete Begrenzung der maximal zu infundierenden Flüssigkeitsmenge. Diese Begrenzung obliegt der klinischen Beurteilung, welche durch das erweiterte hämodynamische Monitoring ergänzt wird.

Zusammenfassung

Die Messung der klassischen Zielparame-ter der EGDT und die hieraus abgeleiteten Interventionen sind kritisch zu hinterfragen. Es findet sich letztlich nach der Durchführung multi-zentrischer Studien aktuell kein Hinweis, dass die Erreichung festgelegter Zielparame-ter (Tab. 1) zu einer Outcomeverbes-terung führt. Allerdings ist die EGDT damit nicht obsolet. Zentral bleiben als wesentliche Therapie die frühzeitige Er-ken-nung einer Sepsis, die zeitgerechte kalkulierte Gabe von adäquaten Antibiotika mit Fokussanierung, die adäquate Gabe von Flüssigkeit und die engmaschige klinische Reevaluation der Kreislauffunktion (Abb. 3).

Literatur

1. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368–1377.
2. Reinhart K, Brunkhorst FM, Bone H, Bardutzky J, Dempfle C, Forst H, et al. Prevention, diagnosis, therapy and follow-up care of sepsis: 1st revision of S-2k guidelines of the German Sepsis Society (Deutsche Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG)) and the German Interdisciplinary Association of Intensive Care and Emergency Medicine (Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI)). *Ger Med Sci* 2010;8:Doc14.
3. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 2013;41:580–637.
4. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006;34:1589–1596.
5. Machado FR, Salomao R, Rigato O, Ferreira EM, Schettino G, Mohovic T, et al. Late recognition and illness severity are determinants of early death in severe septic patients. *Clinics* 2013;68:586–591.
6. Chaudhary T, Hohenstein C, Bayer O. Die goldene Stunde der Sepsis: Frühzeitiger präklinischer Therapiebeginn. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2014;109:104–108.
7. Gaieski DF, Edwards JM, Kallan MJ, Carr BG. Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the United States. *Crit Care Med* 2013;41:1167–1174.

Mai 2015 · Düsseldorf

8. Kaukonen K, Bailey M, Suzuki S, Pilcher D, Bellomo R. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. *JAMA* 2014;311:1308–1316.
9. Peake SL, Delaney A, Bailey M, Bellomo R, Cameron PA, Cooper DJ, et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med* 2014;371:1496–1506.
10. Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, Barnato AE, Weissfeld LA, Pike F, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med* 2014;370:1683–1693.
11. Lilly CM. The ProCESS trial--a new era of sepsis management. *N Engl J Med* 2014;370:1750–1751.
12. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992;20:864–874.
13. Iregui M, Ward S, Sherman G, Fraser VJ, Kollef MH. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2002;122:262–268.
14. Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, Osborn TM, Townsend S, Dellinger RP, et al. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Crit Care Med* 2014;42:1749–1755.
15. Sandiumenge A, Diaz E, Bodi M, Rello J. Therapy of ventilator-associated pneumonia. A patient-based approach based on the ten rules of „The Tarragona Strategy“. *Intensive Care Med* 2003;29:876–883.
16. Füssle R. Prinzipien der Antibiotikatherapie. *Anästh Intensivmed* 52;2011:896–910.
17. Bloos F, Thomas-Rüddel D, Rüddel H, Engel C, Schwarzkopf D, Marshall JC, et al. Impact of compliance with infection management guidelines on outcome in patients with severe sepsis: a prospective observational multi-center study. *Crit Care* 2014;18:R42.
18. Nguyen HB, Corbett SW, Steele R, Banta J, Clark RT, Hayes SR, et al. Implementation of a bundle of quality indicators for the early management of severe sepsis and septic shock is associated with decreased mortality. *Crit Care Med* 2007;35:1105–1112.
19. Kortgen A, Niederprum P, Bauer M. Implementation of an evidence-based „standard operating procedure“ and outcome in septic shock. *Crit Care Med* 2006;34:943–949.
20. Ferrer R, Artigas A, Levy MM, Blanco J, González-Díaz G, Garnacho-Montero J, et al. Improvement in process of care and outcome after a multicenter severe sepsis educational program in Spain. *JAMA* 2008;299:2294–2303.
21. Janssens U. Frühe zielorientierte Therapie bei schwerer Sepsis. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2014;1-9. <http://dx.doi.org/10.1007/s00063-014-0377-9>.
22. Marik PE, Baram M, Vahid B. Does central venous pressure predict fluid responsiveness? A systematic review of the literature and the tale of seven mares. *Chest* 2008;134:172–178.
23. Boyd JH, Forbes J, Nakada T, Walley KR, Russell JA. Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Crit Care Med* 2011;39:259–265.
24. Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin. S3-Leitlinie Intravasale Volumentherapie beim Erwachsenen. AWMF-Register-Nr. 001/020; 2014. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-020l_S3_Intravasale_Volumentherapie_Erwachsenen_2014-09.pdf.
25. Holst LB, Haase N, Wetterslev J, Wernerman J, Guttormsen AB, Karlsson S, et al. Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *N Engl J Med* 2014;371:1381–1391.
26. Asfar P, Meziani F, Hamel J, Grelon F, Megarbane B, Anguel N, et al. High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2014;370:1583–1593.
27. Shaw AD, Raghunathan K, Peyerl FW, Munson SH, Paluszkiwicz SM, Schermer CR. Association between intravenous chloride load during resuscitation and in-hospital mortality among patients with SIRS. *Intensive Care Med* 2014;40:1897–1905.
28. Myburgh JA. Fluid resuscitation in acute medicine: what is the current situation? *J Intern Med* 2015;277(1):58-68.
29. Quinlan GJ, Margaron MP, Mumby S, Evans TW, Gutteridge JM. Administration of albumin to patients with sepsis syndrome: a possible beneficial role in plasma thiol repletion. *Clin Sci (Lond)* 1998;95:459–465.
30. Caironi P, Tognoni G, Masson S, Fumagalli R, Pesenti A, Romero M, et al. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med* 2014;370:1412–1421.
31. Patel A, Laffan MA, Waheed U, Brett SJ. Randomised trials of human albumin for adults with sepsis: systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis of all-cause mortality. *BMJ* 2014;349:g4561.
32. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004;350:2247–2256.
33. Morelli A, Ertmer C, Westphal M, Rehberg S, Kampmeier T, Ligges S, et al. Effect of heart rate control with esmolol on hemodynamic and clinical outcomes in patients with septic shock: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:1683–1691.
34. Lee SJ, Ramar K, Park JG, Gajic O, Li G, Kashyap R. Increased fluid administration in the first three hours of sepsis resuscitation is associated with reduced mortality: a retrospective cohort study. *Chest* 2014;146:908–915.
35. Engelmann L, Schmitt DV. „Tarragona-Strategie“ – adäquate Antibiotikatherapie auf der Intensivstation. *Medizinische Klinik, Intensivmedizin und Notfallmedizin* 2014;109:156–161.
36. Monnet X, Julien F, Ait-Hamou N, Lequoy M, Gosset C, Jozwiak M, et al. Lactate and venoarterial carbon dioxide difference/arterial-venous oxygen difference ratio, but not central venous oxygen saturation, predict increase in oxygen consumption in fluid responders. *Crit Care Med* 2013;41:1412–1420.