

# Aktueller Stand der Sepsis-Leitlinien

G. MARX UND F. M. BRUNKHORST

## Vorbemerkung

In der Sepsistherapie wird zwischen den kausalen antimikrobiellen bzw. operativ-interventionellen Maßnahmen zur Herdsanierung, sowie den elementaren supportiven (organbezogenen) intensivmedizinischen Standardmaßnahmen und adjunktiven (potentiell zusätzlichen) therapeutischen Ansätzen unterschieden. Auf die wichtigsten dieser evidenzbasierten supportiven und adjunktiven Therapiemaßnahmen wird im folgenden Beitrag eingegangen. Eine ausführliche Bewertung erfolgt in der von der Deutschen Sepsis-Gesellschaft (DSG) initiierten 1. Revision der S2K-Leitlinien zur „Diagnose und Therapie der Sepsis“, welche im 2. Quartal 2010 erscheinen werden.

Die Autoren der Revision sind: K. Reinhart, F.M. Brunkhorst, H.-G. Bone, J. Bardutzky, C.-E. Dempfle, H.Forst, P. Gastmeier, H. Gerlach, M. Gründling, S. John, W. Kern, G. Kreymann, W. Krüger, P. Kujath, G. Marggraf, J. Martin, K. Mayer, A. Meier-Hellmann, M. Oppert, C. Putensen, M. Quintel, M. Ragaller, R. Rossaint, H. Seifert, C. Spies, F. Stüber, N. Weiler, A. Weimann, K. Werdan und T. Welte.

In diesem Artikel wird folgendes Graduierungssystem verwendet.

---

### Empfehlungsgrade

---

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

### Evidenzgrade

---

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

## Diagnose der Sepsis

Das bisherige Scheitern neuer Therapieansätze zur Behandlung der schweren Sepsis und des septischen Schocks ist eng mit den Defiziten einer frühzeitigen und differenzierten Diagnosemöglichkeit verbunden. Der Zeitpunkt der Diagnose und damit die frühzeitige Initiierung therapeutischer Massnahmen ist jedoch die entscheidende Determinante der hohen Letalität (1). Sowohl im prähospitalen als auch im intrahospitalen Verlauf der Erkrankung vergehen häufig mehrere Stunden bis Tage bis zur Diagnose und adäquaten kausalen, supportiven und adjunktiven Behandlung auf der Intensivstation. Daher bestehen Bemühungen, die Sepsisdiagnose weiterzuentwickeln. So wurde in Analogie zu der TMN-Klassifikation maligner Tumoren ein Klassifikationssystem für die Sepsis vorgeschlagen, welches Patienten auf der Grundlage von Prädisposition (“P”), Infektion (“I”), inflammatorischer Reaktion (“R”) und Organdysfunktion (“O”) nach ihrem Risiko strati-

fiziert (**Tabelle 1**). Während die innerhalb dieses Konzeptes vorgeschlagenen meisten genomischen (z.B. SNP's), mikrobiellen (PCR-Mikrobiologie) und multiplen molekularen und biochemischen Parameter zur Risikostratifizierung noch Gegenstand der klinischen Forschung sind, sind einige der vorgeschlagenen Marker bereits in klinischen Studien untersucht bzw. in die klinische Routine implementiert (2).

	<b>Gegenwart</b>	<b>Zukunft</b>
Prädisposition	Vorerkrankungen	Genetische Polymorphismen
Infektion	Kulturen	Mikrobielle Produkte: Toxine, bakterielle DNA
Response	SIRS, CRP	Biomarker: II-6, PCT, ...
Organdysfunktion	Scores: SOFA, MODS, ...	Apoptose, Zellstress, Hypoxie

**Tabelle 1:** PIRO-Konzept der 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Mod. nach (2).

### **Blutkulturen**

Die Bakteriämie galt lange als *conditio sine qua non* der Sepsisdiagnose. Blutkulturen sind jedoch in nur maximal 30% positiv (3), die Rate beträgt im klinischen Alltag - ausserhalb von kontrollierten Studienbedingungen - lediglich knapp 10% (4). Der mikrobiologische Nachweis einer Infektion ist gerade bei antibiotisch vorbehandelten Patienten problematisch. Positive Befunde können einer Kolonisation oder Kontamination entsprechen, welche keine klinische Relevanz haben. In bis zu 35% kann trotz Anwesenheit eines klinisch offensichtlichen Fokus und einer nach klinischen Kriterien wahrscheinlichen Sepsis diese mikrobiologisch nicht gesichert werden (5).

Eine Erregeridentifizierung mittels Methoden der Polymerase-Kettenreaktion (PCR), wie Multiplex-PCR (Identifizierung einer begrenzten Anzahl von Erregern) und Breitband-PCR (Identifizierung aller Erreger) ist eine vielversprechende Alternative und wird gegenwärtig in klinischen Studien untersucht. Empfehlungen für die klinische Praxis können aus den bisherigen Ergebnissen jedoch noch nicht abgeleitet werden, da viele Fragen zur Sensitivität und Spezifität, zeitnahen Verfügbarkeit, Resistenztestung und Kosten bisher offen sind (6).

Nach wie vor gilt bisher daher immer noch, dass bei klinischem Verdacht auf eine Sepsis bzw. Vorliegen eines oder mehrerer der folgenden Kriterien: Fieber, Schüttelfrost, Hypothermie, Leukozytose, Linksverschiebung im Differentialblutbild bzw. Neutropenie Blutkulturen zum Nachweis der Infektion und der Erregerresistenz (Antibiogramm) abzunehmen sind.

Blutkulturen müssen nach adäquater Hautdesinfektion über eine periphere Venenpunktion erfolgen. Aufgrund des zweifach höheren Kontaminationsrisikos sollten Blutkulturen nur in Ausnahmefällen über einen zentralen Venenkatheter bzw. einen arteriellen Zugang abgenommen werden. Für die Befüllung der Kulturflasche (mindestens 10 ml) muss eine sterile Nadel benutzt werden. Es sollten 2 bis 3 Kulturen (jeweils aerobes und anaerobes Blutkulturpärchen) entnommen werden.

Blutkulturen müssen schnellstmöglich vor Einleitung einer antimikrobiellen Therapie abgenommen werden (7).

→ **Empfehlung Grad B**

### **Sepsismarker**

Ein wichtiger Risikofaktor für das Entstehen von infektions-assoziierten Organdysfunktionen ist neben einer inadäquaten Gewebepfusion oder Gewebeoxygenierung die systemische Inflammation. Diese bewirkt zahlreiche Veränderungen im zellulären Stoff-

wechsel immunkompetenter und parenchymatöser Zellen (Induktion von pro- und antiinflammatorischen Mediatoren (IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ ; IL-10, G-CSF) und Metaboliten (NO, Neopterin, Bildung von oxidativen Radikalen (ROS), Änderung der immunologischen Reaktivität (HLA-DR), Synthese von Proteinen und Funktionsproteinen (Procalcitonin, CRP, andere akute Phase-Proteine), Induktion von Apoptose).

Parameter, die mit der Stärke der Inflammationsreaktion korrelieren, und heute in der klinischen Diagnostik eingesetzt werden, sind im wesentlichen Interleukin 6 (Interleukin-6), Procalcitonin, und – mit Einschränkungen - CRP. Die Qualität vieler dieser Studien ist jedoch eingeschränkt: Fallberichten, bzw. Kohortenstudien mit kleinen Fallzahlen erlauben keine klaren Schlussfolgerungen. Charakteristisch ist auch, daß unterschiedliche Sepsisdefinitionen herangezogen werden und die Assoziation der Parameter mit dem täglichen klinischen Verlauf nicht erfolgt, was die Widersprüche einiger Studienergebnisse erklärt.

### **Procalcitonin**

Procalcitonin (PCT) ist das 13kDa Prohormon von Calcitonin und wird unter normalen Bedingungen von den C-Zellen der Schilddrüse gebildet. Lediglich das mature Hormon Calcitonin wird nach endopeptidatischer Spaltung in die Blutbahn sezerniert. PCT ist im Plasma weit unter <0,1 ng/ml nachweisbar. Unter den Bedingungen einer schweren Sepsis können die PCT-Konzentrationen bis auf das 5000-10000fache ansteigen, während die Calcitonin-Konzentrationen im Normbereich bleiben. Im Gegensatz zu Calcitonin (HWZ ca. 10 Minuten), beträgt die HWZ von PCT ca. 24 Stunden (8).

Bildungsort und biologische Funktion von PCT sind bis heute nicht hinreichend aufgeklärt. Sicher scheint, daß PCT unter den Bedingungen einer Sepsis von fast allen extrathyreoidalen Geweben gebildet werden kann. Endotoxine gramnegativer Bakterien sind der stärkste Stimulus für eine PCT-Freisetzung, jedoch tritt auch bei grampositiven Infektionen ein vergleichbarer Anstieg auf. PCT ist bereits ca. 2 Stunden nach dem mikrobiologischen Stimulus im Blut nachweisbar und ist damit "schneller" als CRP, jedoch "langsamer" als die Zytokine. Darüber hinaus binden Prohormone wie PCT offensichtlich nicht an Rezeptoren und werden auch nicht an andere Proteine gebunden.

### **Diagnose und Differentialdiagnose**

In einer Vielzahl von Studien konnte mittlerweile der Stellenwert von PCT als sensitiver und spezifischer Marker der schweren Sepsis und des septischen Schocks belegt werden. Bei PCT-Plasmakonzentrationen von <0,5 ng/ml gilt eine schwere Sepsis als ausgeschlossen, Werte >1,0-2,0 ng/ml charakterisieren in der Regel Patienten mit hohem Risiko, bei Werten über 10,0 ng/ml besteht ein fortgeschrittenes infektionsortfernes Organversagen. Die Sensitivität und Spezifität in der Vorhersage einer Sepsis beträgt zwischen 89%-96%, bzw. 78%-94% bei einem cut-off von 1,1-2,0 ng/ml. Harbath et al. konnten zeigen, dass sich unter Hinzuziehung von PCT die Sensitivität und Spezifität der Sepsisdiagnose zusätzlich zu den üblichen klinischen und laborchemischen Parametern erhöhen lässt (9).

In klinischen Situationen, in denen aufgrund hämodynamischen Versagens mit einer Translokation von Endotoxinen (nach großen chirurgischen Eingriffen, Polytrauma, kardiogener Schock) sind die PCT-Plasmakonzentrationen jedoch gleichfalls erhöht. Hier ist ein tägliches Monitoring erforderlich, um septische Komplikationen frühzeitig zu erkennen.

Der frühzeitige Nachweis von Procalcitonin (PCT) im Serum zum Ausschluss einer schweren Sepsis bzw. zur Sicherung der Diagnose wird empfohlen (7).

→ **Empfehlung Grad C**

## Steuerung der antimikrobiellen Therapie und Monitoring therapeutischer Eingriffe

Zur optimalen Therapiedauer bei Sepsis gibt es keine gesicherten Erkenntnisse. Bisher wurden mindestens 10-, eher 14 tägige Therapieintervalle bevorzugt, um eine sichere Elimination der Erreger zu gewährleisten. Therapieintervalle von mehr als 10 Tagen begünstigen jedoch die Resistenzentstehung von Erregern signifikant. Eine Studie bei beatmungsassoziiertes Pneumonie, in die auch Patienten mit septischen Krankheitsverläufen einbezogen waren, zeigte zwischen einer 8- und einer 15-tägigen Therapie keinen Unterschied. Lediglich für *Pseudomonas aeruginosa* war die Rückfallrate in der Kurzzeittherapiegruppe höher (10).

In einer randomisierten Studie bei Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie konnte gezeigt werden, dass die Dauer der Antibiotikatherapie unter Verwendung eines PCT-gesteuerten Algorithmus von 13 auf 6 Tage gesenkt werden konnte, ohne das Behandlungsergebnis zu gefährden (11). Auch die Dauer der Antibiotikatherapie bei Patienten mit schwerer Sepsis kann durch Verwendung von PCT im Vergleich zu einer routinemäßigen klinischen Entscheidungsfindung um 3,5 Tage (median) gefahrlos reduziert werden kann. Darüberhinaus konnte der Aufenthalt auf der Intensivstation um 2 Tage (median) in der PCT-Gruppe reduziert werden (12). Die Fallzahl war mit lediglich 70 Patienten (35 pro Gruppe) allerdings zu gering, um hieraus Empfehlungen für die klinische Praxis ableiten zu können. Weitere Studien zu dieser Fragestellung sind daher unterwegs. In der ca. Mitte 2009 beginnenden SISPCT-Studie des SepNet soll die Hypothese getestet werden, ob durch eine – neben den üblicherweise verwendeten klinischen Maßnahmen – zusätzliche Messung von PCT die Indikation und der Umgang mit einer antimikrobiellen Therapie optimiert und damit die Letalität und Morbidität von Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock günstig beeinflusst wird.

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 (7).

→ **Empfehlung Grad E**

## Kausale Therapie der Sepsis - Fokussanierung

Die – wenn immer mögliche – vollständige Sanierung der septischen Infektionsquelle ist Voraussetzung für eine erfolgreiche Behandlung der schweren Sepsis und des septischen Schocks, da eine unzureichende Fokussanierung mit einer erhöhten Letalität verbunden ist (13) Für verschiedene Infektionen mit einem potentiell chirurgisch zu sanierendem Fokus konnte gezeigt werden, dass die Zeitdauer zwischen Auftreten der septischen Symptomatik und der Einleitung suffizienter Maßnahmen zur Beherrschung des septischen Fokus maßgeblich das outcome des Patienten bestimmt. Eine operative Fokussanierung kann durch eine oder mehrere Maßnahmen erfolgen (**Tabelle 2**).

- 
- Entfernung von Implantaten (Katheter, Gefäßprothesen Osteosynthesematerial, Gelenkersatz)
- 
- Inzision bzw. CT-gestützte Drainage von Abszessen
- 
- Wunderöffnung und Nekrektomie, Amputation und Fasziotomie
- 
- Behandlung von Peritonitis, Anastomoseninsuffizienz und Ileus durch Peritoneallavage, Drainage oder Enterostomie.
- 
- Hinsichtlich der Wertigkeit differenter Spülverfahren bei der Behandlung der Peritonitis zeigt die derzeitige Studienlage keine Vorteile für ein bestimmtes Verfahren (14).
- 

**Tabelle 2:** Chirurgisch und interventionelle Massnahmen zur Fokussanierung

Randomisierte klinische Studien zur Fokussanierung liegen aufgrund der Schwierigkeit der Studiendurchführung zu diesen Fragestellungen nicht vor.

➤ Frühzeitige Massnahmen zur Fokussanierung sollten, wann immer möglich angestrebt werden (7).  
→ **Empfehlung Grad A**

## **Kausale Therapie der Sepsis - antimikrobielle Therapie**

Zur antimikrobiellen Therapie von Patienten mit schwerer Sepsis liegen keine Ergebnisse aus prospektiven randomisierten, kontrollierten Therapiestudien vor. Grund hierfür ist, dass diese Patienten aufgrund der hohen Letalität in den Zulassungsstudien neuer antimikrobieller Substanzen bisher ausgeschlossen wurden. Wichtige Fragen zur Sepsistherapie können dadurch leider nicht beantwortet werden.

In den Statistiken internationaler Surveillancesysteme werden als potentielle nosokomiale Sepsisquellen vor allem Katheter – und Wundinfektionen, Urogenitalinfektionen und Pneumonien aufgeführt (15). Mit einer substantiellen Steigerung der Letalität sind allerdings im wesentlichen die pneumonische und abdominale Sepsis assoziiert (4), da diese Infektionen häufiger mit Organdysfunktionen und damit schweren Verläufen der Sepsis einhergehen.

Die Bedeutung des Infektionsortes für die Prognose und die Einschätzung der Erregerepidemiologie müssen bei der Planung einer kalkulierten antimikrobiellen Therapie berücksichtigt werden. Die infektionsepidemiologische Variabilität ist allerdings hoch. Nicht nur zwischen verschiedenen Ländern und Regionen, sondern sogar zwischen Krankenhäusern derselben Stadt oder verschiedenen Intensivstationen desselben Hauses kann es erhebliche Unterschiede hinsichtlich der wichtigsten Erreger und Resistenzen geben. Erreger- und Resistenzstatistiken sollten daher für jede Station eines Krankenhauses einzeln erfasst und in regelmäßigen Abständen kommuniziert werden.

Die lokale Erreger- und Resistenzsituation sollte regelmäßig erfasst und analysiert werden (7).  
→ **Empfehlung Grad B**

### **Resistenzentwicklung**

Seit Mitte der 90er Jahre ist für alle wichtigen Erreger eine steige Zunahme von Resistenzen gegen Standardantibiotika zu beobachten. Besonders zu beachten sind hierbei Methicillin resistente Staphylokokkus aureus (MRSA), Vancomycin resistente Enterokokken (VRE) und Ceftazidim, Ciprofloxacin oder Carbapenem resistente Pseudomonaden. Daneben zeichnen sich jedoch auch in Bereichen bisher problemlos zu behandelnder Erreger erste Schwierigkeiten ab. So ist es zu einem dramatischen Anstieg fluorochinolon-resistenter E. coli gekommen (16). Enterobacteriaceae bilden zunehmend sogenannte Breitspektrumbetalaktamasen (Extended Spectrum BetaLactamases, ESBL), sodass die Sensibilität dieser Erreger gegenüber Beta-Laktamantibiotika abnimmt.

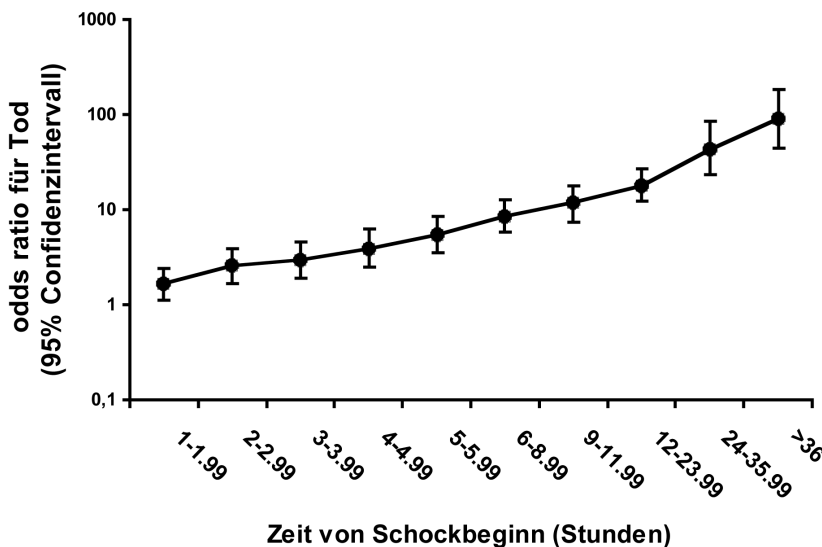
### **"Hit early" - die "goldene Stunde"**

Der wesentliche Risikofaktor für eine erhöhte Sterblichkeit an Sepsis stellt die initiale inadäquate Antibiotikatherapie dar. Daten aus einer Studie von Patienten mit Pseudomonas – Bakteriämie zeigen, dass knapp 25% initial mit einem nicht Pseudomonas wirksamen Antibiotikum behandelt wurden. Die Sterblichkeit dieser Patienten war doppelt so hoch, wie bei den adäquat behandelten Patienten (17).

Adäquate Therapie meint jedoch nicht nur die Wahl des richtigen Antibiotikums, sondern bezieht sich auch auf die schnellstmögliche Einleitung der Therapie. Eine kürzlich

publizierte retrospektive Observationsstudie von Kumar und Mitarbeitern hat den Einfluss einer verspäteten Initiierung einer antimikrobiellen Therapie bei 2154 Patienten mit septischem Schock untersucht (1). Die Sterblichkeit nahm mit jeder Stunde einer verspäteten Antibiotikagabe um ca. 7% zu (**Abbildung 1**). Sogar innerhalb der ersten "golden hour" war ein Unterschied nachweisbar: Patienten, welche innerhalb der ersten 30 Minuten behandelt wurden, überlebten in 82,7%, solche die in den zweiten 30 Minuten der "golden hour" behandelt wurden, dagegen nur in 77,2%.

Die antimikrobielle Behandlung sollte nach Abnahme von Blutkulturen, jedoch frühest möglich (innerhalb einer Stunde) nach Diagnosestellung der Sepsis erfolgen (7).  
→ **Empfehlung Grad D**



**Abbildung 1:** Einfluss einer verspäteten antimikrobiellen Therapie auf die Hospitalsterblichkeit von Patienten mit septischem Schock (modifiziert nach: 1).

### "Hit hard" - kalkulierte Initialtherapie

Die Notwendigkeit einer schnellen Therapieeinleitung zwingt generell zu einer initial möglichst breiten antibiotischen Therapie, da ein zuverlässiges mikrobiologisches Ergebnis frühestens nach 24-48 Stunden vorliegt. In einer jüngst durchgeführten repräsentativen Studie des Kompetenznetzwerkes Sepsis (SepNet) gelang nur bei 57,3% der Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock ein mikrobiologischer Erregernachweis (4). Diagnostische Maßnahmen dürfen daher bei Patienten mit schweren Infektionen nicht zu einer Verzögerung der Therapieeinleitung führen. Eine weitergehende mikrobiologische Diagnostik – mit Ausnahme der Abnahme von zwei Blutkulturpärchen - ist initial in der Regel nicht möglich.

Als Hauptgrund für das Vorliegen einer unzureichenden primären Antibiotikatherapie gilt das Vorliegen resistenter Erreger. Multiresistente Keime tragen zu einer deutlichen Erhöhung der Letalität bei. Wichtigster Risikofaktor für die Selektion polyresistenter Erreger ist eine vorausgegangene Therapie mit Antibiotika (**Tabelle 3**) während der letzten vier Wochen vor der aktuellen Infektionsepisode. Antibiotika mit schmalen Spektrum, Ampicillin, Zweitgenerationscephalosporine, begünstigen dabei die Resistenzentwicklung mehr als Breitspektrumantibiotika. Aus diesem Grund wird beispielsweise eine unnötig über den Operationstag hinaus verlängerte perioperative Prophylaxe zu einem Risiko für die Resistenzentwicklung.

Risikofaktor	Faktor, um den sich das Risiko erhöht
Beatmungsdauer > 7 Tage	6.01
Antibiotikavorthherapie mit Antibiotika mit schmalem Spektrum	13.46
Vorbehandlung mit Breitbandantibiotika	4.12

**Tabelle 3:** Risikofaktoren für den Erwerb multiresistenter Erreger (modifiziert nach: 18)

Bei Vorliegen einer schweren Sepsis oder eines septischen Schocks muss breit und hochdosiert behandelt werden (bei Nieren- oder Leberinsuffizienz sind die genannten Dosen entsprechend anzupassen). Dazu stehen grundsätzlich drei Substanzgruppen zur Verfügung (**Tabelle 4**).

Unter Berücksichtigung lokaler Resistenzmuster sollte ein Pseudomonas-wirksames Antibiotikum zur Anwendung kommen (7):

➤ Piperacillin (3x4g)+/- Beta-Laktamaseinhibitor

➤ ein pseudomonaswirksames Cephalosporin (Ceftazidim oder Cefepime, je 3-4x2 g)

➤ ein pseudomonaswirksames Carbapenem (Imipenem oder Meropenem, je 3-4x1 g)

→ **Empfehlung Grad E**

**Tabelle 4:** geeignete Antibiotika zur kalkulierten Initialtherapie der schweren Sepsis

Die Pseudomonas wirksamen Fluorchinolone (Ciprofloxacin 3x400 mg oder Levofloxacin 2x500 mg) werden aufgrund der Resistenzentwicklung vor allem im gram negativen Bereich nicht mehr als empirische Initialtherapie empfohlen. Zur gezielten Therapie bei nachgewiesener Sensibilität des Erregers sind sie jedoch nach wie vor gut geeignet.

Fluorchinolone sollten aufgrund der steigenden Resistenzlage bei Enterobacteriaceae und Pseudomonas als Monotherapie nicht verwendet werden (7).

→ **Empfehlung Grad E**

### Intraabdominelle Sepsis

Bei intraabdomineller Sepsis, bei der grundsätzlich auch anaerobe Erreger und bei längerem Intensivaufenthalt auch Enterokokken eine Rolle spielen können, decken Carbapeneme und die Piperacillin/Inhibitor Kombination das gesamte Spektrum ab. Cephalosporine und Fluorchinolone sind weder Anaerobier- noch Enterokokkenwirksam, sie sollten zumindest mit Metronidazol kombiniert werden. Bei den genannten Cephalosporinen muss darauf geachtet werden, dass Ceftazidim und Cefepim gram negativ gleich effektiv sind, Ceftazidim im gram positiven Bereich jedoch deutlich unterlegen ist (19)

### Pneumogene Sepsis

Bei pneumonischer Sepsis spielen weder Anaerobier noch Enterokokken eine wesentliche Rolle, alle vier genannten Substanzen können als Monotherapie zum Einsatz kommen. Bei ambulant erworbenen Infektionen können jedoch atypische Erreger wie Mykoplasmen und vor allem Legionellen eine Rolle spielen, Betalaktame müssen deshalb mit einem Makrolidantibiotikum kombiniert werden, wodurch zudem die Pneumokokkenwirksamkeit der Betalaktame verbessert wird (20)

Bei Sepsis infolge einer ambulant erworbenen Pneumonie sollte eine Kombination aus Betalaktam-Antibiotika und Makrolid verwendet werden (7).

→ **Empfehlung Grad B**

## Urogenitale Sepsis

Bei Urogenitalsepsis sind grundsätzlich alle genannten Antibiotika einsetzbar. Substanzen, die bereits in einer vorherigen Therapie innerhalb der letzten Wochen benutzt wurden, sind zu meiden. Dies gilt insbesondere für Fluorchinolone.

## Mono- versus Kombinationstherapie

Die Frage, inwieweit die in allen Leitlinien empfohlene Kombinationstherapie von Beta-laktamen und Aminoglykosiden einer Monotherapie überlegen ist, ist umstritten. Beide Substanzgruppen haben einen synergistischen Effekt, von einer Kombinationstherapie hat man sich eine Verringerung des Selektionsdrucks und damit eine niedrigere Resistenzrate versprochen. Zwei Metaanalysen (21, 22) zur gram negativen Sepsis konnten jedoch keinen Überlebensvorteil für die kombiniert behandelten Patienten nachweisen. Ganz im Gegenteil erhöhten die Aminoglykoside die Komplikationsrate (akutes Nierenversagen) signifikant. Allerdings reichen die Daten nicht aus, um eine Monotherapie mit Beta-laktamen bei Pseudomonas – oder Acinetobacterinfektionen uneingeschränkt empfehlen zu können. Beide Metaanalysen beruhen jedoch ausschließlich auf Studien, in denen die Aminoglykoside - wie früher üblich - unterdosiert und dreimal täglich eingesetzt wurden. Heute gilt die einmal tägliche Gabe (5-7 [-10] mg/kg Körpergewicht für Gentamycin und Tobramycin, 25-30 mg/kg KG für Amikacin) als Standarddosierung, weil sie bei gleicher Effektivität nebenwirkungsärmer ist als die dreimalige Gabe. Aufgrund der Nebenwirkungsproblematik sollten die Aminoglykosidtherapie nach 3-5 Tagen beendet werden (Ausnahme: Sepsis bei Endokarditis). Viele Zentren bevorzugen aufgrund mangelnder Alternativen eine solche Kombinationsmöglichkeit.

Über die Kombination von Beta-laktamen und Fluorchinolonen liegen erste Ergebnisse vor. In einer kürzlichen multizentrischen, randomisierten Studie zum Stellenwert einer antibiotischen Monotherapie mit Meropenem versus einer Kombinationstherapie mit Meropenem und Ciprofloxacin bei Patienten mit Ventilator-assoziiertes Pneumonie, konnte kein Vorteil der Kombinationstherapie aufgezeigt werden (23). Dieses könnte jedoch auf die bei Ciprofloxacin ausgeprägte Resistenzsituation und die Schwäche im gram positiven Bereich zurückzuführen sein. SepNet führt seit November 2007 eine randomisierte, kontrollierte Studie bei 600 Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock durch, um die Effektivität einer Kombinationstherapie bestehend aus Meropenem und Moxifloxacin gegenüber einer Monotherapie mit Meropenem zu überprüfen (24).

## MRSA

In den USA wird in der empirischen Initialtherapie von Patienten mit Sepsis eine MRSA wirksame Kombinationstherapie mit Glykopeptiden empfohlen. Für Deutschland kann dieses gegenwärtig nur empfohlen werden, wenn die Wahrscheinlichkeit einer MRSA Infektion aufgrund der epidemiologischen Situation (hohe Prävalenz an MRSA auf dieser Station, räumliche Nähe zu MRSA infizierten Patienten, bekannte Kolonisation mit MRSA) einer Intensivstation sehr hoch ist. Hauptproblem ist, dass man zwar häufig MRSA (vor allem im Atemwegsmaterial) nachweist, die Kolonisierung mit diesem Keim jedoch nur bedingt prädiktiv für eine septische Infektion mit diesem Erreger ist.

Zusätzlich muss berücksichtigt werden, dass eine Monotherapie mit Glykopeptiden bei allen Gewebsinfektionen (schwere Haut- und Weichteilinfektion, Osteomyelitis) nur eingeschränkt wirksam ist, da Glykopeptide aufgrund ihrer Molekülgröße schlecht gewebspentabel sind und die Erreger-Eradikation aufgrund der langsamen Bakterizidie unzureichend ist.

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 (7).

→ **Empfehlung Grad E**



## Supportive Therapie I : Kreislauftherapie

Patienten mit schwerer Sepsis bzw. septischem Schock weisen ein absolutes bzw. relatives intravasales Volumendefizit auf. Ursächlich hierfür sind eine Umverteilung des zirkulierenden Blutvolumens durch venöses Pooling sowie ein Verlust von intravasaler Flüssigkeit durch eine erhöhte Kapillarpermeabilität. Die früher gebräuchliche Unterscheidung eines hypo- bzw. hyperdynamen Schocks ist heute nicht mehr üblich. Ersterer ist Ausdruck eines intravasalen Volumenmangels und kann durch adäquate Volumensubstitution vermieden werden. Eine Ausnahme stellen Patienten dar, die aufgrund einer primär eingeschränkten myokardialen Funktion – trotz ausreichendem Flüssigkeitsangebot – kompensatorisch nicht in der Lage sind, einen hyperdynamen Kreislauf zu entwickeln. Die pathophysiologischen Veränderungen sind in erster Linie durch eine eingeschränkte myokardiale Pumpleistung und einen erniedrigten peripheren Gefäßwiderstand gekennzeichnet. Sie stehen einer gesteigerten Anforderung an das kardiozirkulatorische System entgegen, denn aufgrund der metabolischen Veränderungen im Rahmen der Sepsis muss ein gesteigerter Substratbedarf gedeckt werden. Der Erniedrigung des peripheren Gefäßwiderstands kann in gewissen Grenzen durch eine kompensatorische Steigerung des Herzminutenvolumens Rechnung getragen werden. Eine ausreichende Kompensation (adäquate Gewebepfusion und Oxygenierung) wird in der Regel jedoch nicht erreicht.

### Prinzipielle hämodynamische Ziele

Ziel der hämodynamischen Stabilisierung ist das Erreichen eines adäquaten zellulären Sauerstoffangebots unmittelbar nach Diagnosestellung der schweren Sepsis bzw. des septischen Schocks. Der Stellenwert einer frühen Kreislauftherapie konnte eindrucksvoll von Rivers et al. belegt werden (25): Patienten, bei denen in den ersten 6 h nach Beginn der schweren Sepsis bzw. des septischen Schocks mittels eines einfachen Therapiealgorithmus eine zentralvenöse O<sub>2</sub>-Sättigung (ScvO<sub>2</sub>) >70% angestrebt wurde, hatten im Vergleich zu Patienten, bei denen dieser Parameter nicht erhoben wurde, eine deutlich höhere Überlebensrate.

### Maßnahmen zur initialen Stabilisierung der Hämodynamik

Der in der Studie von Rivers et al. angewandte Algorithmus beinhaltet alle Maßnahmen, die eine Erhöhung des O<sub>2</sub>-Angebots und damit eine Verbesserung des nutritiven Blutflusses an die peripheren Organe bewirken:

- Volumentherapie zur Verbesserung der myokardialen Vorlast und damit Erhöhung des Herzzeitvolumens (HZV),
- Verabreichung von positiv inotropen Substanzen (Dobutamin) zur Erhöhung des HZV,
- Transfusion von Erythrozyten zur Erhöhung der O<sub>2</sub>-Transportkapazität und
- Verabreichung von Vasopressoren zur Verbesserung des Perfusionsdrucks.

### Stellenwert der einzelnen Interventionen

In der Rivers-Studie wurden die genannten Interventionen entlang eines vorgegebenen Algorithmus mit dem Ziel, eine ScvO<sub>2</sub>>70% zu erreichen, angewandt. Die Schlussfolgerung aus dieser Studie kann deshalb auch nur sein, dass das dieses Bündel von Interventionen, Interventionen, welche die ScvO<sub>2</sub> nicht berücksichtigen, überlegen ist. Über den Stellenwert der einzelnen Maßnahmen des Bündels kann jedoch keine Aussage gemacht werden.

### Hämodynamische Zielkriterien und hämodynamisches Monitoring

Die hämodynamischen Zielparameter, die in der Kontrollgruppe der Rivers-Studie verwendet wurden (ZVD 8–12 mmHg, MAP >65 mmHg, Diurese >0,5 ml/kg/h), werden auch in den Empfehlungen der „Surviving Sepsis Campaign“ benannt (26).

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

- ZVD > 8 bzw. > 12 mmHg unter mechanischer Beatmung
- MAP > 65 mmHg
- Diurese > 0,5ml/kg/Std
- zentralvenöse Sauerstoffsättigung (ScvO<sub>2</sub>) > 70%
- Laktat < 1,5 mmol/l bzw. Abfall des Laktats

→ **Empfehlung Grad C\***

\*Siehe Referenz (27)

Allerdings wurden diese Zielparameter in beiden Interventionsgruppen der Studie in gleicher Weise angewandt. Insbesondere ist die Begrenzung auf einen oberen Zielwert für den ZVD problematisch, da dieses Vorgehen bei Patienten mit erhöhten intrathorakalen oder -abdominellen Drücken zu erheblichen Fehleinschätzungen des Volumenstatus führen kann. Zur Einschätzung der myokardialen Vorlast sind volumetrische Parameter (z. B. intrathorakales Blutvolumen oder enddiastolisches Volumen) den klassischen Füllungsdrücken überlegen. Ob ein erweitertes hämodynamisches Monitoring grundsätzlich notwendig ist, ist unklar. Am besten untersucht ist derzeit die Frage, ob ein hämodynamisches Monitoring mittels eines Pulmonalarterienkatheters sinnvoll ist. Eine Metaanalyse, die insgesamt 11 Studien (davon 3 an Patienten mit Sepsis oder ARDS) berücksichtigte, konnte keinen Vorteil bezüglich einer derartigen Maßnahme aufzeigen (28). Das prinzipielle Anstreben eines sehr hohen (supranormalen) O<sub>2</sub>-Angebots mittels des Einsatzes hochdosierter Katecholamine kann nicht empfohlen werden (29). Eine Erhöhung des O<sub>2</sub>-Angebots sollte individuell entschieden werden und ist immer dann gerechtfertigt, wenn Zeichen einer peripheren Minderversorgung bestehen (ScvO<sub>2</sub><70% oder Erhöhung des Serumlaktatwerts).

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

→ **Empfehlung Grad E (27)**

### Volumentherapie

Bevor vasoaktive Substanzen eingesetzt werden, sollte eine adäquate myokardiale Vorlast mittels adäquater Volumentherapie hergestellt sein. In den bisher vorliegenden Metaanalysen wurde der Einsatz von kristalloiden oder kolloidalen Lösungen als gleichwertig empfohlen, wobei zu beachten ist, dass beim Einsatz von kristalloiden Lösungen deutlich höhere Volumina verabreicht werden müssen (30). Die Unterschätzung des primären Volumenbedarfs ist vermutlich einer der häufigsten Fehler in der initialen Sepsistherapie. Für die initiale Phase der Volumentherapie wird die Gabe von 500-1000 ml kristalloiden bzw. 300–500 ml kolloidalen Lösungen alle 30 min unter engmaschiger Kontrolle der Kreislaufsituation (arterieller Blutdruck, Diurese, Zeichen der Hypervolämie) empfohlen.

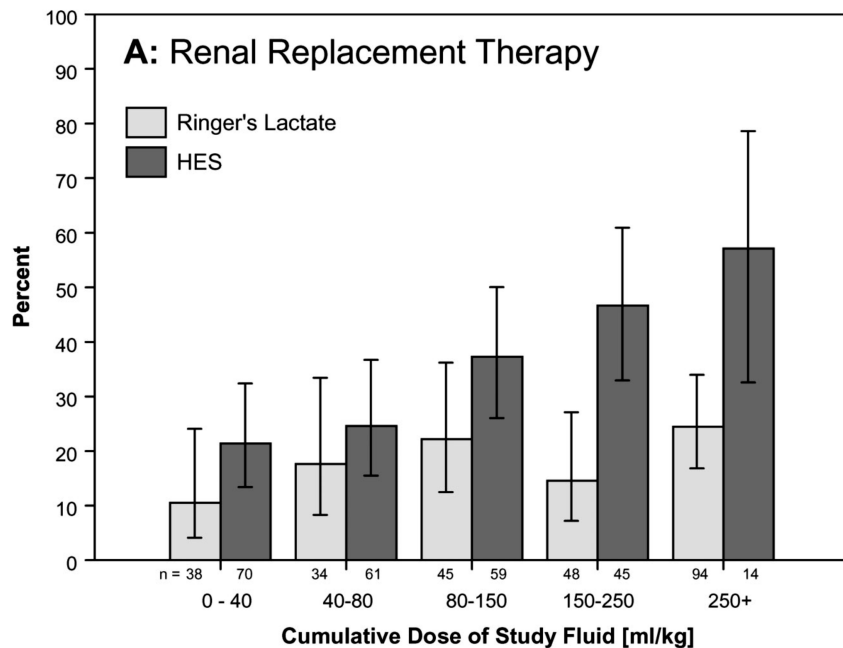
Eine Volumensubstitution ist die erste Maßnahme zur hämodynamischen Stabilisierung.

→ **Empfehlung Grad B (27)**

### ⇒ Hydroxyethylstärke

In Deutschland ist der Gebrauch von Hydroxyethylstärke (HES) sehr verbreitet. Wesentliche Gründe hierfür sind die Praktikabilität und die experimentell nachgewiesenen günstigen Effekte auf die Mikrozirkulation. Nachdem 2001 jedoch bereits über eine höhere Inzidenz von Nierenversagen bei Patienten mit schwerer Sepsis berichtet wurde (31), legen die Ergebnisse der 2008 publizierte multizentrischen randomisierten VISEP-Studie des SepNet nahe, dass 10% HES 200/0.5 und 6% HES 200/0.62 bei septischen Patienten nicht verwendet werden sollten (32).

Nach der gegenwärtigen Datenlage kann der Einsatz von 10% HES 200/0.5 und 6% HES 200/0.62 bei Patienten mit schwerer Sepsis bzw. septischem Schock *nicht empfohlen* werden. Ein Volumenersatz mit kristalloiden Lösungen ist sicher (33).



**Abb. 2:** Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie in Abhängigkeit von kumulativer Dosis und Art (HES=Hydroxyethylstärke; Ringer's Lactate=Ringerlaktatlösung)

In der randomisierten, multizentrischen SAFE Studie konnte gezeigt werden, dass bei hypovolämischen Intensivpatienten mit lediglich 30-40% mehr NaCl 0.9% Lösung die gleichen hämodynamischen Endpunkte erzielt werden können, wie mit einer 4%igen Humanalbuminlösung (34). In einer weiteren randomisierten multizentrischen Studie, in welcher der Einfluss einer Hydroxyethylstärkelösung (6% HES 200/0.62) im Vergleich zu einer 3%igen Gelatinelösung auf die Entwicklung eines akuten Nierenversagens bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock untersucht wurde, zeigte sich eine um 19% höhere Inzidenz eines akuten Nierenversagens unter 6% HES 200/0.62 (31). In der VISEP Studie fand sich beim Vergleich einer modifizierten Ringerlaktatlösung mit 10% HES 200/0.5 eine um 12% erhöhte Inzidenz von akutem Nierenversagen und eine Verdopplung der Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahren unter 10% HES 200/0.5. Die negativen Effekte auf die Nierenfunktion waren dosisabhängig (Abbildung 2). Die 28-Tage Letalität in der VISEP Studie zwischen der verwendeten modifizierten Ringerlaktatlösung und 10% HES 200/0.5 war nicht signifikant unterschiedlich.

Vergleichende Untersuchungen von Gelatinelösungen mit kristalloiden Lösungen oder mit Humanalbumin liegen für Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock nicht vor. Daten zur Sicherheit von „modernerer“ niedermolekularen HES Lösungen und Gelatinelösungen bei schwerer Sepsis bzw. septischem Schock fehlen, sind aber dringend erforderlich.

Die Autoren der 1. Revision der S2K-Leitlinien zur „Diagnose und Therapie der Sepsis“ empfehlen als Expertenmeinung, dass auch niedermolekulare HES-Lösungen und andere künstliche kolloidale Lösungen nach Möglichkeit nicht Verwendung finden sollten bis zum Vorliegen klinischer Studien bei Patienten mit schwerer Sepsis bzw. septischem Schock (33).

#### ⇒ **Albumin**

Für Humanalbuminlösungen als Volumenersatzmittel konnte in der SAFE-Studie von Finfer et al. im Vergleich zu physiologischer Kochsalzlösung kein Vorteil nachgewiesen werden (34). In einer Subgruppe von 1620 Patienten mit Sepsis ergab sich allerdings ein Trend zu einer reduzierten 28-Tage-Mortalität zugunsten von Humanalbumin. Die Datenlage reicht jedoch bisher nicht aus, um eine Empfehlung zum Einsatz von Humanalbumin auszusprechen. Die Autoren der 1. Revision der S2K-Leitlinien zur „Diagnose und Therapie der Sepsis“ empfehlen als Expertenmeinung, dass bei Patienten mit schwerer Sepsis bzw. septischem Schock eine Gabe von Humanalbumin erwogen werden kann (33).

#### **Inotropika**

Zur Behandlung einer häufig vorliegenden septischen Kardiomyopathie und zur Erhöhung eines zu niedrigen HZV ist der Einsatz einer primär  $\beta_1$ -mimetischen Substanz sinnvoll. Dobutamin wird heute als Katecholamin der Wahl empfohlen. Es führt im Vergleich zu Dopamin zu einem höheren Herzzeitvolumen (HZV), außerdem zu einer Zunahme des hepatischen Blutflusses (HBF) und einer verbesserten Perfusion der Magenmukosa (tonometrische Messung des pH-Werts der Magenmukosa (35).

Besteht trotz Volumentherapie weiterhin ein eingeschränktes Herzzeitvolumen, so ist Dobutamin das Katecholamin der ersten Wahl.  
→ **Empfehlung Grad E (27)**

#### **Transfusionstherapie**

Da die Kreislauftherapie bei septischen Patienten eine adäquate  $O_2$ -Versorgung zum Ziel hat, ist es nahe liegend, die Indikation zur Transfusion von Erythrozyten großzügig zu stellen. Eine Studie von Hebert et al. (36) zeigte jedoch, dass kritisch kranke Patienten, welche entlang eines restriktiven Transfusionsprotokolls (Hb 7–9 g/dl) behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten mit liberalem Transfusionsprotokoll (Hb 10–12 g/dl) eine geringere Sterblichkeit aufwiesen. Ursächlich hierfür könnten ungünstige Effekte auf die Mikrozirkulation insbesondere bei Verwendung von älteren Erythrozytenkonzentraten bzw. immunsuppressive Effekte durch die Verabreichung von Fremdblut selbst sein. In der Studie von Hebert et al. wurde jedoch ein hoch selektioniertes Patientengut untersucht. Eine evidenzbasierte Empfehlung zum geeigneten Transfusionstrigger bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock ist deshalb nicht möglich. Aufgrund der unklaren Datenlage sollte prinzipiell angestrebt werden, mit Erythrozytentransfusionen restriktiv umzugehen. Eine Gabe von Erythrozyten zur Erhöhung des  $O_2$ -Angebots sollte aber immer dann erfolgen, wenn nach Anwendung der weniger problematischen Interventionen (Volumengabe und Einsatz von Dobutamin) Zeichen der peripheren Minderversorgung ( $ScvO_2 < 70\%$  oder Erhöhung des Serumlaktatwerts) weiter bestehen.

Bei normalisierter Gewebepfusion und in Abwesenheit einer klinisch relevanten koronaren Herzerkrankung oder Blutung wird eine Behandlung mit Erythrozytenkonzentraten empfohlen, wenn der Hb unter 7,0 g/dl (4,4 mmol/l) fällt. Der Hb sollte dann auf 7,0-9,0 g/dl (4,4-5,6 mmol/l) angehoben werden (33)

### **Vasopressoren**

#### **⇒ Noradrenalin vs. Dopamin**

In aktuellen Empfehlungen der Surviving Sepsis Campaign werden beide Substanzen als gleichwertige Vasopressoren zur Erhöhung des globalen Perfusionsdrucks empfohlen (26). Die S2-Leitlinien der DSG favorisieren jedoch Noradrenalin als Vasopressor der ersten Wahl (27). Dopamin hat ungünstige Effekte auf die gastrointestinale Perfusion. So konnte in tierexperimentellen Untersuchungen gezeigt werden, dass aufgrund einer Umverteilung des nutritiven Blutflusses mit einer Verschlechterung der Oxygenierung der besonders hypoxiegefährdeten Mukosa des Darms gerechnet werden muss. Dieses konnte auch in klinischen Studien reproduziert werden. Dopamin kann darüber hinaus auch die Ausschüttung verschiedener Hormone der neurohypophysären Achse reduzieren und über eine Beeinflussung von Schilddrüsenhormonen die myokardiale und vaskuläre Funktion beeinträchtigen.

#### **⇒ Adrenalin**

Obwohl Adrenalin im septischen Schock ebenfalls eine Stabilisierung des Kreislaufs bewirken kann, sollte es nicht verwendet werden, da es zu einer selektiven Minderperfusion im Splanchnikusgebiet führt (37). Eine randomisierte multizentrische Studie an 330 Patienten hat keinen Unterschied zwischen einer Kombinationstherapie mit Dobutamin/Noradrenalin und einer Monotherapie mit Adrenalin bezgl. der 28-Tage-Sterblichkeit aufgezeigt (38). Diese Studie weist jedoch erheblich methodologische Limitationen auf.

Der Einsatz von Noradrenalin als vasopressorische Substanz der ersten Wahl wird empfohlen.

→ **Empfehlung Grad E (27)**

#### **⇒ Vasopressin**

Vasopressin kann den arteriellen Blutdruck bei Patienten mit septischem Schock zwar steigern, führt aber zu einer deutlichen Reduktion des Herzzeitvolumens und einer Umverteilung regionaler Blutflüsse. Bei hohen Dosierungen wurden Myokardischämien, Abfälle des Herzzeitvolumens, Herzstillstand und ischämische Hautläsionen beschrieben. Nach Ergebnissen der VASST-Studie ist Vasopressin, - wenn überhaupt bei Patienten - mit einer niedrigen Noradrenalinosis (<15 µg pro Minute) vorteilhaft (39). Darüber hinaus ist das in der VASST-Studie untersuchte Patientengut mit septischem Schock aufgrund vielfältiger Ausschlusskriterien nicht repräsentativ für die klinische Praxis.

Die routinemäßige Anwendung von Vasopressin kann nicht empfohlen werden.

→ **Empfehlung Grad E (27)**

## **Supportive Therapie II: Selektive Verbesserung der Organperfusion**

#### **⇒ "low-dose" Dopamin**

In einer prospektiven, randomisierten, multizentrischen Studie (40) konnten keine günstigen Effekte von niedrig dosiertem Dopamin auf Parameter der Nierenfunktion, die Häufigkeit der Anwendung von Nierenersatzverfahren und die Überlebensrate gezeigt werden. Der im klinischen Alltag häufig zu beobachtende diuresesteigernde Effekt von

niedrig dosiertem Dopamin ist vermutlich Ausdruck eines verbesserten HZV, denn auch in niedriger Dosierung hat Dopamin bereits einen  $\beta_1$ -mimetischen Effekt. Zudem hat Dopamin unerwünschte endokrinologische und immunologische Nebenwirkungen.

Der Einsatz von niedrig dosiertem Dopamin ( $5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ) zur Nephroprotektion kann nicht empfohlen werden.  
→ **Empfehlung Grad A (27)**

#### ⇒ **Dopexamin**

Dopexamin führt bei septischen Patienten zu einer Zunahme des HZV. Bezüglich der häufig postulierten Zunahme der Nieren- und Splanchnikusdurchblutung unter Dopexamin muss herausgestellt werden, dass diese Befunde an nicht septischen Patienten erhoben wurden. Es handelt sich hierbei nicht um selektive Effekte auf die regionale Zirkulation, sondern um eine Zunahme des regionalen Blutflusses im Rahmen der globalen Erhöhung des HZV. Darüber hinaus wurde bei septischen Patienten eine Verschlechterung des mukosalen pH (pHi) unter Therapie mit Dopexamin beschrieben.

#### ⇒ **Phosphodiesterasehemmer**

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

#### ⇒ **Ca-Sensitizer**

Für Calcium-Sensitizer wie Levosimendan liegen keine Daten vor, welche die Anwendung dieser Substanz bei Patienten mit septischer Kreislaufdysregulation ausserhalb von klinischen Studien rechtfertigen.

#### **Adjunktive Therapiemaßnahmen**

##### ⇒ **"low-dose" Hydrokortison**

Die bisherige Empfehlung zur Gabe von Hydrokortison beruhte im wesentlichen auf den Ergebnissen einer französischen randomisierten, multizentrischen, placebo-kontrollierten Studie, in der Hydrokortison in einer Dosierung von 50 mg i.v. 6 stdl. plus Fludrokortison 50 mg p.o. 24 stdl. oder Placebo über 7 Tage verabreicht wurde (41). Vorher wurde ein ACTH-Stimulationstest mit 250  $\mu\text{g}$  Kortikotropin durchgeführt, um Pat. mit "relativer NNR-Insuffizienz" zu identifizieren („Non-Responder“:  $\leq 9 \mu\text{g}/\text{dL}$  Anstieg im Plasma-Cortisol nach 30 oder 60 min). Es wurde über eine Reduktion der 28-Tage Letalität von 63% auf 53% bei Non-Respondern berichtet, welche allerdings erst nach einer komplexen Cox-Adjustierung um 6 Variablen nachweisbar war ( $p=0,04$ ). Bei den Respondern war der Effekt umgekehrt (61% vs 53%), aufgrund der kleinen Fallzahl jedoch nicht signifikant. Auch im Gesamtkollektiv war kein Unterschied nachweisbar. In der europäischen multizentrischen CORTICUS-Studie wurde auf der Basis von 499 Patienten weder ein Effekt von Hydrokortison auf die 28-Tage Letalität (39,2% versus 36,1%) bei Non-Respondern, noch im Gesamtkollektiv aufgezeigt (42). Da neben mehr Superinfektionen auch eine erhöhte Rate von Hyperglykämien und -natriämien durch Hydrokortison beobachtet wurde, empfehlen die Autoren dieser Studie, Hydrokortison nicht mehr in der Routinetherapie von Patienten mit septischem Schock zu verwenden.

Bei Patienten mit therapiefraktärem septischem Schock, die trotz Volumetherapie und Vasopressorentherapie in hoher Dosis nicht zu stabilisieren sind, kann der Einsatz von niedrig dosiertes Hydrokortison in einer Dosierung von 200 – 300 mg/Tag als ultima ratio Therapie erwogen werden.

Der Einsatz von niedrig dosiertes Hydrokortison in einer Dosierung von 200 – 300 mg/Tag kann bei Patienten mit therapiefraktärem septischem Schock, die trotz Volumentherapie und Vasopressortherapie in hoher Dosis nicht zu stabilisieren sind, als ultima ratio Therapie erwogen werden.

Bezgl. einer Therapiedauer von mehr als 7 Tage liegen keine Erfahrungen vor. Eine Kortisolbestimmung vor Einleitung einer Therapie mit Hydrocortison kann derzeit nicht mehr empfohlen werden, da unklar ist, 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 > 9,0 µg/dl hat keine prognostische Bedeutung. Die Inter-Assay-Varianz der Kortisolbestimmungen variiert erheblich. Biologisch aktiv ist lediglich das freie Kortisol (10% des Gesamt-Kortisols). Die verfügbaren Assays messen jedoch das an Globulin und Albumin gebundene Kortisol, wodurch bei hypalbuminämischen Patienten falsch niedrige Kortisolkonzentrationen gemessen werden können. Hydrokortison in einer Dosierung von 200 – 300 mg/Tag kann als Bolus 3-4 x täglich oder als Dauerinfusion verabreicht werden, wobei eine kontinuierliche Infusion bevorzugt werden sollte (z.B. Vermeidung von Hyperglykämien). Nach Einstellung der Hydrokortison-Behandlung wurden hämodynamische und immunologische rebound-Phänomene beschrieben. Eine ausschleichende Beendigung der Therapie nach klinischem Ermessen wird daher empfohlen.

#### ⇒ **Intensivierte Insulintherapie**

Die bisher publizierte Datenlage zum Stellenwert einer intensivierten Insulintherapie (IIT) beim nicht-diabetischen Intensivpatienten mit dem Ziel, eine Glukosekonzentration auf normoglykämischem Niveau (80-110 mg/dl bzw. 4,4-6,1 mmol/l) zu etablieren, werfen zahlreiche Fragen auf. In einer Ende August 2008 publizierten Metaanalyse (43), in der die Ergebnisse von 29 randomisierten Studien mit insgesamt 8432 eingeschlossenen Patienten analysiert wurden, zeigte sich kein Unterschied in der Krankenhaussterblichkeit zwischen Patienten, welche mit oder ohne eine „tight glycemic control“ (TGC), d.h. mit einer IIT (Zielwerte 80-110 mg/dl) oder einer moderaten Kontrolle der Hyperglykämie (Zielwerte <150 mg/dl) behandelt wurden (21.6% vs 23.3%; RR, 0.93; 95% Konfidenzintervall [CI], 0.85-1.03). Das Risiko schwerer Hypoglykämien (Glukose: <40 mg/dl) war unter einer intensivierten Insulintherapie signifikant erhöht (13.7% vs 2.5%; RR, 5.13; 95% CI, 4.09-6.43). In der multizentrischen randomisierten VISEP - Studie konnten weder günstige Effekte einer intensivierten Insulintherapie auf die Morbidität noch auf die Letalität von Patienten mit schwerer Sepsis bzw. septischem Schock aufgezeigt werden (32). Dagegen war die Rate an schweren Hypoglykämien unter einer intensivierten Insulintherapie um den Faktor 6 erhöht.

Eine intensivierte intravenöse Insulintherapie zur Senkung erhöhter Glukosespiegel (Schwellenwert von >110mg/dl [>6,1 mmol/l]) wird bei Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock *nicht empfohlen* (33).

Bei erhöhten Blutzuckerwerten sollte daher zunächst die parenteral zugeführte Glukosemenge evtl. reduziert und die Indikation einer evtl. bestehenden Medikation mit Glukokortikosteroiden überprüft werden. Bei Patienten mit bereits manifester schwerer Sepsis bzw. septischen Schock, bei älteren Patienten (>60 Jahre), bei internistischen Patienten und bei Patienten mit ansonsten hoher Krankheitsschwere besteht ein erhöhtes Risiko für eine Hypoglykämie bei der Anwendung einer Insulintherapie in der Intensivmedizin. Vermutlich ist das Risiko schwerer Hypoglykämien durch eine liberale intravenöse Insulintherapie geringer. Ob eine liberalere Einstellung der Blutglukose vorteilhaft ist, ist derzeit nicht bekannt. Eine engmaschige initial (1-2 stündliche) bettseitige Kontrolle der

Blutglukose ist jedoch auch hier zwingend erforderlich. Die Messung der Glukosekonzentration im Vollblut gehört u.a. wegen ihrer Abhängigkeit vom aktuellen Hämatokrit zu den komplexesten Laborbestimmungen bei intensivmedizinischen Patienten (44). Aufgrund der mangelnden Präzision (Variationskoeffizient bis >20%) und geringen Sensitivität im hypoglykämischen Messbereich der gegenwärtig verfügbaren Messgeräte zur Bestimmung der Glukosekonzentration im Vollblut, sollten nur Geräte zur Anwendung kommen, welche die sichere und frühzeitige Detektion einer Hypoglykämie gewährleisten (45). Nach aktuellen Studien ist das Ausmass der intraindividuellen Variabilität der Blutglukosekonzentration bei kritisch kranken Patienten offenbar ein wichtigerer prognostischer Index als das arithmetische 24-Stundenmittel (46). Die Notwendigkeit möglichst engmaschig Informationen über die Glukosekonzentration zu erhalten, unterstreicht wie wichtig kontinuierliche Messverfahren in Zukunft sein könnten. Diese Verfahren befinden sich derzeit bereits in einem fortgeschrittenen Zustand der Entwicklung.

#### ⇒ rekombinantes aktiviertes Protein C (rhAPC)

Die Rationale für den Einsatz für rhAPC basiert auf 2 kontrollierten randomisierten Studien (PROWESS) weitere Daten zur Sicherheit basieren auf nicht randomisierten Studien, die nach der Zulassung erfolgten (ENHANCE (47) und Registerstudien). Die PROWESS Studie, welche frühzeitig wegen Wirksamkeit gestoppt wurde, zeigte eine 6.1%ige absolute Reduzierung der 28 Tagesterblichkeit. In der Subgruppenanalyse zeigte sich, dass Patienten mit höherem Sterberisiko (APACHE II Score >25 oder mit Mehrfachorganversagen) stärker von der Substanz profitieren als Patienten mit geringerem Sterberisiko. Subgruppenanalysen legen auch nahe, dass Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie und hohem Sterberisiko am meisten von der Substanz profitieren, während bei Patienten mit chirurgischen Eingriffen und nosokomialen Pneumonien die Letalitätsreduktion durch rhAPC geringer ist.

Bei der statistischen Analyse, z.B. in einer Cochrane Analyse, o.g. Studien wurde insgesamt eine signifikante Heterogenität festgestellt. Dieses Ergebnis unterstreicht die Notwendigkeit einer sorgfältigen Indikationstellung und es wurde die Durchführung einer weiteren prospektiven plazebo-kontrollierten Studie empfohlen, um die Ergebnisse der PROWESS-Studie zu bestätigen. Diese Studie wird gegenwärtig durchgeführt (PROWESS-Shock): Es wird in der randomisiert und placebo-kontrolliert überprüft, ob die Gabe von rh-aPC gegen Placebo bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischen Schock mit Multiorganversagen vorteilhaft ist.

Bei Patienten mit schwerer Sepsis und hohem Sterberisiko wird der Einsatz von rhAPC für Patienten empfohlen, welche keine Kontraindikationen für rhAPC aufweisen.  
→ **Empfehlung Grad C (27)**

#### **Nebenwirkungen von rhAPC:**

Aufgrund der Beeinflussung der Gerinnung und der Fibrinolyse durch rh-aPC erhöht sich das Blutungsrisiko oder ein bestehendes Blutungsrisiko kann gesteigert sein. Wichtige Kontraindikationen sind aktive innere Blutungen (einschließlich des ZNS), der Einsatz sonstiger gerinnungsaktiver Medikamente (höherdosiertes Heparin und Thrombozyten-Aggregationshemmer), schwere chronische Lebererkrankungen, eine Thrombozytenzahl < 30.000/ $\mu$ l, selbst wenn die Thrombozytenzahl durch Transfusionen angehoben wurde, das Vorliegen einer Schwangerschaft, die Überempfindlichkeit gegenüber rh-aPC, einem der Hilfsstoffe oder bovinem Thrombin (kann in Spuren aus dem Herstellungsprozess vorhanden sein), der Einsatz sonstiger gerinnungsaktiver Medikamente (höherdosiertes Heparin und Thrombozyten-Aggregationshemmer), ein erhöhtes Blutungsrisiko z. B. Operation vor < 12 h oder gastrointestinale Blutung innerhalb der letzten 6 Wochen, Risiko einer zerebralen Blutung, Traumapatienten mit Kontusionen oder Verletzungen viszeraler Organe, Ösophagusvarizen.



Während der 28-tägigen Studienperiode war die Inzidenz schwerer Blutungen im Rahmen der PROWESS Studie in der Behandlungsgruppe mit 3,5 % deutlich höher als in der Kontrollgruppe mit 2,0 %. Die Inzidenz zerebraler Blutungen während der 28-tägigen Studienperiode betrug 0,2% in der rh-aPC - Gruppe und 0,1% in der Placebogruppe. In der offenen Folgestudie ohne Kontrollgruppe (ENHANCE) wurde bei den 2375 Patienten mit schwerer Sepsis oder septischen Schock während der 28-tägigen Studienperiode rh-aPC Gabe eine erhöhte Blutungsrate im Vergleich zur PROWESS-Studie festgestellt (6,5% versus 3,5%) und eine höhere Rate an intrakraniellen Blutungen (1,5% versus 0,2%).

#### ⇒ **Antithrombin (III)**

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 (48). Möglicherweise wird die fehlende Wirksamkeit von Antithrombin bei Patienten mit schwerer Sepsis durch eine Begleitbehandlung mit Heparin verursacht. Unter Antithrombin ist das Blutungsrisiko erhöht.

Eine Behandlung mit Antithrombin wird nicht empfohlen.  
→ **Empfehlung Grad B**

#### ⇒ **Selen**

Zur Gabe von Selen (allein oder in Kombination mit anderen Antioxydantien) liegen zehn Studien mit kleiner Fallzahl und unterschiedlichen Indikationen vor. Eine Metaanalyse, die neun dieser Studien beinhaltet, zeigte einen signifikanten Letalitätsunterschied zugunsten von Selen (49). Eine kürzlich veröffentlichte randomisierte Studie mit kleiner Fallzahl und hoher initialen Selen-Gabe zeigte jedoch keinen Letalitätsunterschied auf (50). Zur endgültigen Klärung der Wirksamkeit von Selen ist eine große multizentrische randomisierte multizentrische Studie erforderlich.

Der Einsatz von Selen in der Behandlung von Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock kann *erwogen werden* (33).

#### ⇒ **Immunglobuline**

In eine jüngste Metaanalyse (51) wurden 27 Studien mit Immunglobulinen (ivIg) einbezogen. Sie ist die einzige, in der die Studien getrennt für Erwachsene und Neugeborene ausgewertet und zusätzlich Untergruppen für Studien mit IgM angereicherten Immunglobulinen (ivIgGAM) und reinen IgG Immunglobulinen (ivIgG) gebildet wurden. Bei den Erwachsenen ergaben 8 Studien, die mit ivIgGAM an 560 Patienten durchgeführt wurden, ein gepooltes relatives Sterberisiko von 0,64 (95% CI 0,54 – 0,84). Dagegen betrug der gepoolte Effekt von 7 Studien, die mit ivIgG an 932 Patienten durchgeführt wurden, 0,85 (95% CI 0,73-0,99). Zur endgültigen Klärung der Wirksamkeit von ivIgGAM ist jedoch eine große multizentrische randomisierte Studie erforderlich (52).

Der Einsatz von ivIgGMA in der Behandlung von erwachsenen Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock kann *erwogen werden* (33).

#### **Interessenkonflikt:**

GM: Der Autor hat wissenschaftliche Kooperationen mit folgenden Firmen: BBraun Melsungen AG, Edwards Life Sciences, Serumwerke Bernburg, Hutchinson Technologies, Pulsion Medical Systems, Masimo, Ely Lilly. Der Autor hat Honorare für Vorträge und Beratertätigkeiten von folgenden Firmen erhalten: BBraun Melsungen AG, Edwards Life Sciences, Serumwerke Bernburg, Hutchinson Technologies, Pulsion Medical Systems, Masimo, Ely Lilly, Bayer und Wyeth.

FMB: Der Autor hat wissenschaftliche Kooperationen und Honorare für Vorträge und Beratertätigkeiten von der Firma Brahm's erhalten.

## Literatur

1. Kumar A, Roberts D, Wood KE (2006). Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 34(6):1589-96
2. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. (2003), for the International Sepsis Definitions Conference, 2001SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference, *Intensive Care Med* 29:530-538
3. Reimer LG, Wilson ML, Weinstein MP (1997) Update on detection of bacteremia and fungemia. *Clin Microbiol Rev* 10:444-465
4. Engel C, Brunkhorst FM, Bone HG, et al. (2007) Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Med* 33:606-18
5. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M; et al. (1995) The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) A prospective study. *JAMA* 273:117:123
6. Schrenzel J. (2007) Clinical relevance of new diagnostic methods for bloodstream infections. *Int J Antimicrob Agents*. Suppl 1:S2-6. Review
7. Reinhart K, Brunkhorst FM, Bone HG, et al. (2006) Diagnosis and Therapy of Sepsis : Guidelines of the German Sepsis Society. *Internist* 47:356-73
8. Meisner M. (2000) Procalcitonin. A new, innovative infection parameter. 3rd ed. Stuttgart:Georg Thieme Verlag
9. 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: 396-402
10. Chastre J, Wolff M, Fagon JY, Chevret S, Thomas F, Wermert D, Clementi E, Gonzalez J, Jusserand D, Asfar P, Perrin D, Fieux F, Aubas S; PneumA Trial Group. (2003) Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA*. 290(19):2588-98
11. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, et al. (2004) Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet* 363:600-7)
12. Nobre V, Harbarth S, Graf JD, Rohner P, Pugin J. (2008) Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 177:498-505
13. Barie P, Williams M, McCollam J, Bates B, Qualy R, Lowry S, Fry D (2004). Benefit/risk profile of drotrecogin alfa (activated) in surgical patients with severe sepsis. *The American Journal of Surgery*, 188: 212-22
14. Kujath P, Eckmann C, Esnaashari H, Bruch HP. (2007) The Value of Different Lavage Treatment Patterns in Diffuse Peritonitis. *Zentralbl Chir*; 132: 427-432
15. [www.cdc.gov/ncidod/hip/NNIS/members/2001NNIS\\_report.pdf](http://www.cdc.gov/ncidod/hip/NNIS/members/2001NNIS_report.pdf)
16. [http://www.rivm.nl/earss/Images/EARSS%202007\\_FINAL\\_tcm61-55933.pdf](http://www.rivm.nl/earss/Images/EARSS%202007_FINAL_tcm61-55933.pdf)
17. Micek ST, Lloyd AE, Ritchie DJ, Reichley RM, Fraser VJ, Kollef MH. (2005) Pseudomonas aeruginosa bloodstream infection: importance of appropriate initial antimicrobial treatment. *Antimicrob Agents Chemother*. Apr;49(4):1306-11
18. Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A, Joly-Guillou ML, Combaux D, Dombret MC, Gibert C (1998) Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 157: 531-9
19. Mandell LA, Bartlett JG, Dowell SF, File TM Jr, Musher DM, Whitney C; Infectious Diseases Society of America. (2003) Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. *Clin Infect Dis*. 37(11):1405-33
20. Baddour LM, Yu VL, Klugman KP, Feldman C, Ortqvist A, Rello J, Morris AJ, Luna CM, Snyderman DR, Ko WC, Chedid MB, Hui DS, Andremon A, Chiou CC; International Pneumococcal Study Group. (2004) Combination antibiotic therapy lowers mortality among severely ill patients with pneumococcal bacteremia. *Am J Respir Crit Care Med*. 170(4):440-4
21. Safdar N, Handelsman J, Maki DG. (2004) Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in Gram-negative bacteraemia? A meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2004 Aug;4(8):519-27,
22. 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
23. Canadian Critical Care Trials Group; Heyland D, Dodek P, Muscedere J, Day A. (2006) A randomized trial of diagnostic techniques for ventilator-associated pneumonia. *New Engl J Med*; 355(25):2619-30
24. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00534287?view=results>
25. Rivers E, Nguyen B, Havstad S et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345: 1368–1377
26. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med*. 2006; 36(4):1394-6

27. Reinhart K, Brunkhorst FM, Bone HG, et al. Diagnose und Therapie der Sepsis : S2-Leitlinien ´der Deutschen Sepsisgesellschaft e.V.(DSG) und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin. *Internist* 2006; 47:356-73
28. Shah MR, Hasselblad V, Stevenson LW et al. Impact of the pulmonary artery catheter in critically ill patients: meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA* 2005; 294: 1664–1670
29. Heyland DK, Cook DJ, King D et al. Maximizing oxygen delivery in critically ill patients: a methodologic appraisal of the evidence. *Crit Care Med* 1996; 24: 517–524
30. Schierhout G, Roberts I. Fluid resuscitation with colloid or crystalloid solutions in critically ill patients: a systematic review of randomised trials. *BMJ* 1998; 316: 961–964
31. Schortgen F, Lacherade JC, Bruneel F et al. Effects of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis: a multicentre randomised study. *Lancet* 2001; 357: 911–916
32. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008; 358: 125-139
33. Arbeitsversion, rev. Leitlinie „Prävention, Diagnose und Therapie der Sepsis“, Deutsche Sepsis-Gesellschaft 2009
34. Finfer S, Bellomo R, Boyce N et al. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004; 350: 2247–2256
35. Neviere R, Mathieu D, Chagnon JL et al. The contrasting effects of dobutamine and dopamine on gastric mucosal perfusion in septic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1684–1688
36. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA et al. 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* 1999; 340: 409–417
37. Meier-Hellmann A, Reinhart K, Bredle DL et al. Epinephrine impairs splanchnic perfusion in septic shock. *Crit Care Med* 1997; 25: 399–404
38. Annane D, for the CATS Study Group. Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomised trial. *Lancet* 2007; 370:676-684
39. Russell JA, Walley KR, Singer J et al. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *New Engl J Med* 2008; 358(9):877-87
40. Bellomo R, Chapman M, Finfer S et al. 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* 2000; 356: 2139–2143
41. Annane D, Sebille V, Charpentier C et al. Effect of treatment with low doses of Hydrokortisone and flurocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002; 288: 862–871
42. Sprung CL, Annane D, Keh D et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2008; 358(2):111-24
43. Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ. Benefits and Risks of Tight Glucose Control in Critically Ill Adults - A Meta-analysis. *JAMA* 2008; 300:933-944
44. Brunkhorst FM, Wahl HG. Blood glucose measurements in the critically ill: more than just a blood draw. *Crit Care* 2006; 10(6):178
45. Dungan K, Chapman J, Braithwaite SS, et al. Glucose measurement: confounding issues in setting targets for inpatient management. *Diabetes Care* 2007; 30(2):403-9.
46. Ali NA, O'Brien JM Jr, Dungan K, et al. Glucose variability and mortality in patients with sepsis. *Crit Care Med*. 2008 Aug;36(8):2316-21
47. Vincent JL, Bernard GR, Beale R et al.; ENHANCE Study Group Drotrecogin alfa (activated) treatment in severe sepsis from the global open-label trial ENHANCE: further evidence for survival and safety and implications for early treatment. *Crit Care Med* 2005; 33(10): 2266–2277
48. Warren BL, Eid A, Singer P, et al. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 286 (15): 1869-78
49. Heyland DK. Selenium supplementation in critically ill patients: can too much of a good thing be a bad thing? *Critical Care* 2007, 11:153
50. Forceville X, Laviolle B, Annane D et al. Effects of high doses of selenium, as sodium selenite, in septic shock: a placebo-controlled, randomized, double-blind, phase II study. *Critical Care* 2007, 11:R73
51. Kreymann KG, de Heer G, Nierhaus A, et al. Use of polyclonal immunoglobulins as adjunctive therapy for sepsis or septic shock. *Crit Care Med* 2007; 35(12):2677-2685
52. Laupland KB, Kirkpatrick AW, Delaney A. Polyclonal intravenous immunoglobulin for the treatment of severe sepsis and septic shock in critically ill adults: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2007; 35(12):2686-92

